

BRENDA SILVEIRA VALLES MOREIRA

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE ENTEROCOLITE
NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS-BRASIL
2019

Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa

T

M838f
2019
Moreira, Brenda Silveira Valles, 1991-
Fatores de risco para o desenvolvimento de enterocolite
necrosante em recém-nascidos prematuros / Brenda Silveira
Valles Moreira. – Viçosa, MG, 2019.
xiv, 30 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexo.

Orientador: Patrícia de Oliveira Salgado.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Enterocolite necrosante. 2. Fatores de risco.
3. Recém-nascido prematuro. 4. Recém-nascido de baixo peso.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Medicina e
Enfermagem. Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde. II. Título.


CDD 22. ed. 616.312

BRENDA SILVEIRA VALLES MOREIRA

**FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE ENTEROCOLITE
NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 12 de abril de 2019.


Lilian Fernandes Arial Ayres


Mara Rúbia Maciel Cardoso do Prado
(Coorientadora)


Patrícia de Oliveira Salgado
(Orientadora)

Dedico esse trabalho a **três públicos distintos**, mas que, muitas vezes, atravessam momentos de congruência num ambiente não muito tranquilizador que é a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Sendo assim, direciono-me primeiramente aos **neonatos prematuros**, que nos mostram diariamente sua capacidade e força de lutar pelo direito de viver. Destino também às **famílias destes** que, além de ter que lidar com a distância de seus filhos, lidam com sentimentos de medo e insegurança por os verem em um local desconhecido que não é o conforto e aconchego do seu colo. Por fim, dedico a todos os **profissionais da área da saúde** que estão envolvidos no cuidado desse público, digo, trinômio: mãe – filho – família. Que este trabalho possa contribuir positivamente na prática profissional de cada um, melhorando a qualidade da assistência e de vida destes.

“Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer dos nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares”.

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, ao Princípio de tudo: **Deus**. Agradeço pela presença constante e oxigênio nos dias obscuros. Cada sonho, passo e força sempre vieram Dele. Sou grata pelo entendimento de todas as aflições e por me mostrar que existe diferença entre o meu tempo e o Dele, e que nada acontece sem que esteja sob Seu comando.

Aos meus pais, **Davidson e Ana Lúcia**, por me ensinarem diariamente e sem medidas o que é o amor incondicional, e por fazer deste, o alicerce para todos os meus (nossos) sonhos e conquistas.

Às minhas amadas irmãs: **Larissa, Ísis e Isadora** por todo o incentivo e compreensão da minha ausência física para que este momento se tornasse realidade. Cada olhar e abraço sempre me fizeram ir além.

À minha amada **Tátia**, por ser e transparecer sempre a calma e paz, e fazer transbordar o amor, remédio para todas as dificuldades.

À família **Silveira e Moreira**, por todo amor e incentivo dispensados, principalmente em nossos encontros de fins de semana.

Aos meus **amigos**, que sempre se fizeram presentes trazendo o leve da vida por meio de encontros, casos, acasos, lágrimas, risadas, abraços, cafés, cervejas e cachaças. Tenho muito de vocês, de nós.

À minha querida e doce orientadora, **Patrícia de Oliveira Salgado**, por ter me abraçado em todo o “mar de caos” que me encontrei por vezes. Obrigada por acreditar nas minhas loucuras e ser o equilíbrio necessário para que isso tudo fosse possível. Serei eternamente grata por todos os aprendizados, os quais nunca se limitou a dividir, e por ter se lançado no meu universo, mesmo que para isso precisasse embarcar em águas inexploradas. Eterna admiração pela pessoa e profissional que é. Essa vitória é nossa.

Aos meus co-orientadores “Mãe” **Mara Rúbia** e “Chefe” **Bruno David** por todas as contribuições e conselhos ao longo dessa jornada.

À Professora e amiga de longa data **Lilian Ayres**, por sempre me estender a mão e resgatar dos momentos de medos, dúvidas e angústias. Obrigada por acreditar que seria

capaz de vencer os obstáculos, e por ter sido presente (em todos os seus significados) em cada um deles.

À estimada Enfermeira **Tereza Cristina**, por sempre me abrir as portas da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal da Casa de Caridade Hospital São Sebastião e acreditar que juntos, poderemos alçar voos maiores no que toca à qualidade da assistência de enfermagem.

Às minhas queridas alunas e companheiras de pesquisa: **Ana Karolina Ladeira, Fernanda Reis, Letícia Marques e Ana Clara Silveira** pelo envolvimento, comprometimento e competência em cada etapa. Tenho orgulho de tê-las tido comigo nessa caminhada. Consigo vê-las em neste trabalho do início ao fim.

A todos os **professores do mestrado**, pelos conhecimentos partilhados, os quais agregaram muito no processo de formação e impactam diretamente na minha vida pessoal e profissional. Sim, eu tive os melhores professores.

Aos meus **colegas do mestrado**, por me ensinarem um pouco de vocês e estimular a importância do olhar multiprofissional. Obrigada pela parceria, lanches e “pescadas” nas aulas noturnas após um dia inteiro de trabalho. Não poderia me esquecer dos épicos sábados, aonde tanto dividimos sorrisos e conhecimentos, e agendamos por vezes nosso lendário churrasco da turma.guardo ansiosamente por ele.

À querida **Luana Cupertino**, por todas as contribuições, luz, sabedoria e paciência dispensadas ao longo da nossa jornada de construção do saber.

Ao estimado **Tiago**, funcionário do Hospital São Sebastião, por todo empenho e ajuda no setor de arquivos.

À **Universidade Federal de Viçosa** por me transferir os valores estampados na sua porta de entrada e ser referência na construção pessoal e profissional dos pilares, que hoje são nossos, “Ensinar, Saber, Agir e Vencer”; tornando-se motivo de orgulho, admiração, satisfação e saudade.

Por fim, deixo aqui meus sinceros agradecimentos **a todos que estiveram comigo** e que **trouxeram acréscimos**, de forma que o dia de hoje fosse possível e capaz de tornar o sonho em realidade.

*“Hoje é um bom dia para começar novos desafios.
Onde você quer chegar?
Ir alto.
Sonhe alto,
queira o melhor do melhor,
queira coisas boas para a vida.
pensamentos assim trazem para nós
aquilo que desejamos”.*

Paulo Roberto Gaefke

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
APRESENTAÇÃO.....	xiv
1 INTRODUÇÃO GERAL	1
2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	4
3 OBJETIVO	6
4 PRODUTO FINAL	7
4.1 Artigo de Revisão	7
4.2 Artigo em construção.....	28
4.2.1 – <i>Enterocolite necrosante em prematuros: incidência e fatores de risco</i> <i>predisponentes</i>	28
5 CONCLUSÕES GERAIS	29
ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo de revisão.	30

RESUMO

MOREIRA, Brenda Silveira Valles, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, abril de 2019. **Fatores de risco para o desenvolvimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros.** Orientadora: Patrícia de Oliveira Salgado. Coorientadores: Mara Rúbia Maciel Cardoso do Prado e Bruno David Henriques.

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença inflamatória intestinal aguda, própria do recém-nascido, que acomete principalmente prematuros com peso inferior a 1500g. Cursa com sinais e sintomas gastrointestinais e sistêmicos, variando em intensidade e gravidade, devido à necrose de coagulação do trato gastrointestinal. Os fatores de risco para a ECN vem sendo descritos na literatura há algum tempo. Entretanto, com o avanço tecnológico das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN's) e o consequente aumento da sobrevivência dos neonatos prematuros, alguns novos fatores têm surgido com alto nível de suspeição, outros como consenso e aqueles identificados como controversos na literatura. O objetivo geral desse trabalho foi levantar por meio da revisão sistemática da literatura, quais são os fatores de risco que estão colaborando para o desenvolvimento da enterocolite necrosante em neonatos prematuros internados nas UTIN's. A revisão sistemática foi realizada em dezembro de 2018, seguindo a diretriz PRISMA, com buscas nas bases de dados MEDLINE, LILACS e CINAHL. Utilizou-se as combinações duplas e triplas dos descritores por meio do operador booleano AND, em português, inglês e espanhol, sendo eles: neonatologia (*neonatology; neonatología*), enterocolite necrosante (*enterocolitis, necrotizin; enterocolitis necrotizante*), fatores de risco (*risk factors; factores de riesgo*), recém-nascido de baixo peso (*infant, low birth weight; recién nacido de bajo peso*), recém-nascido de muito baixo peso (*infant, very low birth weight; recién nacido de muy bajo peso*) e recém-nascido prematuro (*infant, premature; recién nacido prematuro*). Na revisão sistemática foram identificados 7 artigos publicados na língua inglesa, realizado em diversos países, que trouxeram os fatores de risco em recém-nascidos prematuros entre os anos de 2014 a 2018. Nesses estudos, foi possível identificar três categorias em que os fatores de risco estavam relacionados, sendo elas à mãe, ao neonato e/ou às práticas assistenciais ao prematuro. Observou-se que são muitos os fatores de risco, e que, em alguns casos, é possível reduzir a exposição a esses no intuito de prevenir a ocorrência de ECN e sua morbimortalidade. Entretanto, ressalta-se a necessidade da realização de estudos de abrangência nacional nas UTIN's, com o intuito de se conhecer

a realidade do problema local. A partir disso, acredita-se que seja possível traçar protocolos de atendimento visando a redução da exposição a esses riscos, e consequentemente, de todas os desfechos negativos relacionados à ECN a curto, médio e longo prazo.

ABSTRACT

MOREIRA, Brenda Silveira Valles, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, April, 2019. **Risk factors for development of enterocolitis necrotizing in infant premature.** Adviser: Patrícia de Oliveira Salgado. Co-advisers: Mara Rúbia Maciel Cardoso do Prado and Bruno David Henriques.

Necrotizing enterocolitis (ECN) is an acute inflammatory bowel disease, typical of the newborn, which comes mainly from preterm infants weighing less than 1500g. It has gastrointestinal and systemic signs and symptoms, varying in intensity and severity, due to coagulation necrosis of the gastrointestinal tract. Risk factors for ECN have been described in the literature for a while. However, with the technological advancement of Neonatal Intensive Care Units (NICU) and the consequent increase in survival of preterm infants, some new factors have emerged which are highly suspicious, other ones as a consensus, and there are those identified as controversial in the literature. The general objective of this study was to identify through a systematic review of the literature the risk factors which collaborate for the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants admitted to the NICU. The systematic review was performed in December 2018, according to the PRISMA guideline, with searches in the MEDLINE, LILACS, and CINAHL databases. Double and triple descriptor combinations through the Boolean operator “AND” were used in Portuguese, English, and Spanish, respectively, as follows: *neonatologia*, (neonatology; *neonatologia*), *enterocolite necrosante* (necrotizing enterocolitis; *eterocolitis, necrotizante*), *fatores de risco* (risk factors; *factores de riesgo*); *recém-nascido de baixo peso* (infant, low birth weight; *recién nacido de bajo peso*), *recém-nascido de muito baixo peso* (infant, very low birth weight; *recién nacido de muy bajo peso*) and *recém-nascido premature* (premature infant; *recién nacido premature*). In the systematic review, seven articles published in English carried out in several countries brought the risk factors in preterm infants between 2014 and 2018. In these studies, three categories were found in which risk factors were related to: the mother, the neonate, and/or the welfare practices to the preterm. It was observed that there are many risk factors, and that in some cases, it is possible to reduce exposure to these so as to prevent the occurrence of necrotizing enterocolitis and its morbimortality. However, carrying out studies in NICU nationwide is crucial in order to better see the local issue. From this, it is believed that service

protocols can be designed aiming at reducing the exposure to such risks, and consequently, to all negative outcomes related to the necrotizing enterocolitis in the short, medium and long term.

LISTA DE ABREVIATURAS

- BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
- CIA – Comunicação Interatrial
- CIHG – Colestase Intra-Hepática da Gravidez
- CINAL – Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
- CIV – Comunicação Intraventricular
- DCC – Defeitos Cardíacos Congênitos
- ECN – Enterocolite Necrosante
- HIV – Hemorragia Intraventricular
- IG – Idade Gestacional
- IL – Interleucina
- IOT – Intubação Orotraqueal
- LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- MEDLINE – Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
- MeSH – Medical Subject Headings Terms
- PCA – Persistência do Canal Arterial
- PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses
- PubMed – U.S National Library of Medicine National Institute of Health
- RCIU – Restrição de Crescimento Intraútero
- RN – Recém-nascido
- SAM – Síndrome de Aspiração Meconial
- SNO – Hemoglobina S-Nitrosilada
- TNF – Fator de Necrose Tumoral
- TOOL-LIKE – Receptores do Tipo Toll
- UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
- VPP – Ventilação com Pressão Positiva

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca nas bases de dados para a realização da revisão sistemática da literatura. Itabuna, BA, Brasil, 2018. (pág 24)

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática, distribuídos por autor, ano, título, desenho do estudo e fatores de risco identificados para a enterocolite necrosante em prematuros. (pág 26)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos a serem incluídos na revisão sistemática da literatura. Itabuna, BA, Brasil, 2018. (pág. 25)

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa – UFV. O corpo do trabalho compreende uma introdução geral, objetivo, um artigo de revisão e uma conclusão geral. O artigo de revisão intitulado “**FATORES DE RISCO PARA ENTEROCOLITE NECROSANTE EM NEONATOS PREMATUROS: EVIDÊNCIAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**” foi formatado de acordo com as normas da *Revista Paulista de Pediatria* (Qualis Capes B3- Medicina I), para a qual foi submetido.

1 INTRODUÇÃO GERAL

A gestação é um evento necessário para a manutenção da sobrevivência humana, indispensável para a renovação das gerações sendo marcada pelo surgimento de um novo ser. Esse período da vida da mulher tem origem na concepção e tem duração aproximada de 40 semanas, findando-se com o momento do parto (COUTINHO et al., 2014).

O momento do nascimento da criança pode sofrer influências intrínsecas ou extrínsecas, inerentes ao compartimento materno e/ou fetal, o que possibilita a classificação do parto como sendo: a termo, pré-termo ou pós-termo. As crianças a termo são aquelas que nascem no período entre a 37^a a 41^a semana e 6 dias de idade gestacional. O trabalho de parto pré-termo é aquele em que a idade gestacional está compreendida entre a 22^a até a 36^a semana completa, ou menos de 259 dias a partir da data da última menstruação. Por fim, a gestação prolongada ou pós-termo é aquela com duração superior a 42 semanas de idade gestacional (WHO, 2016; BRASIL, 2013).

Os bebês prematuros estão mais vulneráveis a doenças graves ou morte durante o período neonatal pelo incompleto desenvolvimento fetal, estando mais susceptíveis a infecções, devido às diversas manipulações, invasivas ou não, na tentativa da manutenção da vida. Quando a assistência não é adequada, os sobreviventes estão sob o risco de incapacidades com repercussão em sua qualidade de vida (WHO, 2018). Ademais, o extenso período de internação nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN's) também se mostra como um significativo fator de risco para infecções (DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO, 2016).

O trabalho de parto prematuro é tido com situação de risco gestacional, com possíveis consequências maternas e fetais. As causas desse evento ainda não são muito bem compreendidas, mas acredita-se que aspectos sociodemográficos, condições nutricionais, fatores biológicos e ambientais contribuam nesse processo (CHAWANPAIBOON et al., 2018).

No mundo os nascimentos pré-termos estão estimados em 15 milhões a cada ano, e vem aumentando em quase todos os países em que os dados são confiáveis (WHO, 2018). Destes, aproximadamente 1 milhão vão a óbito devido às complicações do parto prematuro, e os que sobrevivem, sofrem com sequelas precoces e tardias (CHAWANPAIBOON et al., 2018).

No ano de 2016, as complicações advindas do parto prematuro foram a principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de vida em todo o mundo, correspondendo a 16% de todas as mortes e 35% dos referentes aos recém-nascidos (UNIGME, 2017). O ranking dos países com maior número de nascimentos prematuros é liderado pela Índia, seguido pela China e Nigéria. O Brasil ocupa a 9ª colocação, com 339.239 nascimentos pré-termos anuais (CHAWANPAIBOON et al., 2018).

Nesse cenário preocupante, muito embora tenha havido uma significativa redução da mortalidade infantil nas últimas décadas no Brasil, os indicadores de óbitos neonatais não apresentaram queda satisfatória, e muitas desses, estão estritamente ligadas à realidade social e sanitária. E ainda, muitos óbitos ocorrem por causas evitáveis, relacionadas à qualidade da assistência dos serviços de saúde, com ênfase na atenção ao pré-natal, ao parto e ao recém-nascido (BRASIL, 2012).

As complicações neonatais (a curto prazo) mais comuns do parto prematuro são a síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante, dificuldades de alimentação, sepse, leucomalácia periventricular, paralisia cerebral, encefalopatia hipóxico-isquêmica, hemorragia intraventricular e infecções. Entretanto, esses indivíduos também estão sujeitos a complicações tardias, representados por sequelas neurológicas, oftalmológicas, auditivas, gastrointestinais ou pulmonares (CHAWANPAIBOON et al., 2018; DAMIAN, WATERKEMPER, PALUDO, 2016).

Dentre essas complicações a enterocolite necrosante (ECN) é uma das principais causas de mortalidade nos prematuros, com taxa de óbito de 20% a 30% (PATEL et al., 2016). A ECN atinge, principalmente, recém-nascidos prematuros com peso ao nascimento menor que 1500g. É caracterizada por sinais e sintomas que demonstram inflamação aguda intestinal, cursando com sintomas locais (gastrointestinais) e sistêmicos, os quais variam em intensidade e gravidade, decorrentes da necrose de coagulação do trato gastrointestinal (DUTRA, 2016; HOCKENBERRY, WILSON, 2014).

Sua incidência é variável, com taxas aproximadas de 3 a 5% nas UTIN's mundiais. A maior incidência é vista em RN com peso entre 500 e 750g (13 a 20%), seguidas por aqueles com peso inferior a 1500g, com taxas de 10 a 15% (BARBOSA, 2016).

Embora a etiologia exata da ECN ainda seja algo a ser desvendada, a prematuridade tem sido o fator de risco mais evidente encontrado nos estudos multicêntricos, estando relacionada à imaturidade do sistema imunológico e da função gastrointestinal (QIAN et al, 2017; SCHANLER, ABRAMS, KIM, 2017). Ademais, dá-se importância aos fatores relacionados a doenças, procedimentos ou complicações que culminem em isquemia intestinal, infecção ou distúrbios nos processos digestivos como: síndrome hipóxico-isquêmica perinatal, hipotermia, gestações múltiplas ou partos iatrogênicos, uso de cocaína durante o período gestacional, insuficiência respiratória aguda, cateter umbilical arterial ou venoso, exsangüineotransfusão, policitemia, cardiopatia congênita, ausência de alimentação materna ou dietas hiperosmolares, enfermarias ou berçários colonizados por microorganismos enteropatogênicos (BARBOSA, 2016; HOCKENBERRY, WILSON, 2014).

As suspeitas de ECN ocorrem através de informações sobre a história clínica e de achados evidenciados no exame físico correspondentes à doença, variando na gravidade, apresentando-se comumente com distensão abdominal e colite hemorrágica. Nos casos mais graves, pode ser fulminante, por meio da síndrome da resposta inflamatória sistêmica. O diagnóstico é possível por exames de imagem como radiografia e ultrassonografia, além dos achados cirúrgicos e/ou anatomopatológicos (BARBOSA, 2016).

O tratamento utiliza da abordagem clínica, de acordo com os sintomas apresentados, visando a descompressão intestinal, pausa alimentar, utilização de antibióticos de largo espectro. Nos casos mais graves, o tratamento pode evoluir para abordagem cirúrgica (BARBOSA, 2016).

Sendo assim, mediante a essas considerações iniciais e à afinidade com a área despertada a partir da vivência prática ainda durante o estágio supervisionado realizada em uma UTIN como exigência do curso de graduação em Enfermagem, surgiu o desejo de pesquisar e aprofundar os conhecimentos em neonatologia e enterocolite necrosante. Em aditivo, a inquietude foi suscitada pelo fato de que nas leituras prévias, alguns fatores de risco parecem controversos, enquanto outros trazem novidades, que podem oportunizar novas abordagens e manejo nas práticas assistências dos prematuros acometidos por ECN, com a conseqüente redução da exposição a esses fatores e possivelmente a redução na incidência, complicações e desfechos neonatais desfavoráveis associados a essa doença.

2 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção ao pré-natal de baixo risco**. Cadernos de Atenção Básica nº 32. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. 1 ed. rev. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Gestação de alto risco**: manual técnico. 5 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido**: guia para os profissionais de saúde. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

CHAWANPAIBOON, S. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The lancete**, october 2018. Disponível em: <<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2818%2930451-0>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

COUTINHO, E.C. et al. Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães? **Rev Esc Enferm USP**, v.48, p. 17-24, 2014.

DAMIAN, A.; WATERKEMPER, R.; PALUDO, C.A. Profile of neonates hospitalized at a neonatal intensive care unit: across-section al study. **Arq. Ciênc. Saúde**, v.23, n. 2, p. 100-105. 2016.

BARBOSA, A. D. M. **Medicina Neonatal**. 2 ed. Rio de Janeiro: Rúbio. 2016.

FENTON, T.R.; KIM, J.H. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. **BMC Pediatr**, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637477/pdf/1471-2431-13-59.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

HOCKENBERRY, M. J.; WILSON, D. **WONG**: Fundamentos de Enfermagem Pediátrica. 9 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2014.

PATEL, R.M. et al. Association of red blood cell transfusion, anemia and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight Infants. **JAMA**, v.315, n.9, p.889-97. 2016.

QIAN, T., et al., Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. **Pediatrics and Neonatology**, p.1-7. 2017.

REGO, M.A.S; TAVARES, E.C. Prematuridade e crescimento fetal restrito. In: Lopez FA, Campos Junior D, organizadores. **Tratado de Pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2.ed. Manole: São Paulo - Barueri, v.1, p. 1445-54, 2010.

SCHANLER, R. J. Em tempo: leite humano é a estratégia alimentar para prevenir a enterocolite necrosante. **Rev. Paul. Pediatr.**, v.32, n.2, p.131-133. 2015.

SCHANLER, R. J.; ABRAMS, S. A.; KIM, M. S. Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. **UpToDate**, p.1-17. 2017.

UNIGME. Unitet Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. **Levels and trends in child mortality**: Report 2017. New York: United Nations Children's Fund, 2017. Disponível em:
<https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2018.

WHO. **Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience**. Geneva: World Health Organization, 2016.

WHO. World Health Organization [homepage na internet]. Preterm birth. Geneva; [atualizado em febr 2018]. Disponível em:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em: 15 nov. 2018.

WHO. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. **WHO Child Growth Standards**: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em:
https://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf. Acesso em: 15 nov. 2018.

3 OBJETIVO

Identificar na literatura os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de enterocolite necrosante em prematuros.

4 PRODUTO FINAL

4.1 Artigo de Revisão

FATORES DE RISCO PARA ENTEROCOLITE NECROSANTE EM NEONATOS PREMATUROS: EVIDÊNCIAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RISK FACTORS TO NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE NEWBORNS: EVIDENCE OF A SYSTEMATIC REVISION

Brenda Silveira Valles Moreira (<https://orcid.org/0000-0001-6623-7527>), Ana Karolina Ladeira (<https://orcid.org/0000-0001-8215-7877>), Mara Rúbia Maciel Cardoso do Prado (<https://orcid.org/0000-0001-6314-0009>), Bruno David Henriques (<https://orcid.org/0000-0002-6844-6661>), Patrícia de Oliveira Salgado (<https://orcid.org/0000-0002-0743-0244>).

Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil. Departamento de Medicina e Enfermagem – Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Autor correspondente: Brenda Silveira Valles Moreira, Rua Ezequiel Fraga, 277, Bairro Nossa Senhora Aparecida, 35690-000, Florestal, Minas Gerais. Tel: (31) 998007715. E-mail: brendavalles27@hotmail.com.

Artigo submetido em: 02 de Março de 2019.

RESUMO

Objetivo: Identificar na literatura os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de enterocolite necrosante em prematuros. **Fonte de dados:** Realizou-se uma revisão sistemática de acordo com a diretriz PRISMA, em dezembro de 2018, nas bases de dados MEDLINE, LILACS e CINAHL. Empregou-se a combinação dupla e tripla dos seguintes descritores, em português, inglês e espanhol: neonatologia (*neonatology, neonatología*), enterocolite necrosante (*enterocolitis, necrotizing; enterocolitis necrotizante*), fatores de risco (*risk factors; factores de riesgo*), recém-nascido de baixo peso (*infant, low birth weigh; recién nacido de bajo peso*), recém-nascido de muito baixo peso (*infant, very low birth weight; recién nacido de muy bajo peso*) e recém-nascido prematuro (*infant, premature; recién nacido prematuro*). **Síntese dos dados:** Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e 2018. A seleção foi realizada em três etapas, contando com contribuição de três revisores, permanecendo na revisão sete estudos. Os fatores de risco identificados estão relacionados à mãe, ao neonato e/ou às práticas assistenciais ao prematuro, sendo: distúrbios hipertensivos maternos, colestase, coriaminionite, não aleitamento materno, gemelaridade, primiparidade, menor idade gestacional, defeitos cardíacos congênitos, anemia grave, restrição de crescimento intraútero, menor peso ao nascer e anormalidades gastrointestinais congênitas, asfixia após o nascimento, síndrome de aspiração meconial, hipotensão na primeira semana de vida, sepse, uso profilático de antibiótico por tempo superior a 4 dias, dieta mista e transfusão de concentrado de hemácias nas 48 horas antecedentes ao diagnóstico de enterocolite. **Conclusões:** Foi possível identificar os fatores de risco para a enterocolite necrosante em prematuros, alguns já consolidados na literatura, outros apareceram como novidade.

Palavras-chave: enterocolite necrosante; fatores de risco; recém-nascido de baixo peso; recém-nascido de muito baixo peso; recém-nascido prematuro.

ABSTRACT

Objective: Identify in literature the risk factors that have a relationship with the development of necrotizing enterocolitis in premature newborns. **Data source:** Was realized a systematic revision according the PRISMA guideline, in December of 2018, based on the MEDLINE, Lilacs and CINAHL. Used the double and triple combination of the following descriptors, in Portuguese, English and Spanish: neonatologia (neonatology; neonatología), enterocolite necrosante (enterocolitis, necrotizing; enterocolitis necrotizante), fatores de risco (risk factor; factores de riesgo), recém-nascido de muito baixo peso (infant, low birth weight; recién nacido de bajo peso), recém-nascido de muito baixo peso (infant, very low birth weight; recién nacido de muy bajo peso) and recém-nascido prematuro (infant, premature; recién nacido premature). **Data synthesis:** Were included studies published between 2014 and 2018. The selection was realized in three steps, using the contribution of the three reviewers, staying in the seven studies revision. The risk factors identified were related with the mother, newborn and/or with newborn welfare practices, being: maternal hypertensive disorders, cholestasis, chorioamnionitis, not breastfeeding, twinning, primiparity, pregnancy under age, congenital heart defects, severe anemia, restriction intrauterine growth, low weight when born and congenital gastrointestinal abnormalities, asphyxia after born, meconium aspiration syndrome, hypotension at the first week of born, sepsis, use of prophylactic of antibiotic for more than 4 days, mixed diet and a higher red blood cells transfusion in the 48 hours before the enterocolitis diagnostic. **Conclusions:** Was possible to identify risk factors to the necrotizing enterocolitis in newborns, some already found in literature, others appear as new.

Keywords: enterocolitis, necrotizing; risk factors; infant, low birth weight; infant, very low birth weight; infant, premature.

INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante ou necrotizante (ECN) é uma doença própria do recém-nascido (RN) que acomete o trato gastrointestinal, principalmente, de prematuros com peso ao nascimento inferior a 1500g. Caracteriza-se por resposta inflamatória exacerbada, alteração na colonização bacteriana e por injúrias na mucosa intestinal relacionada à imaturidade.¹ Os sintomas gastrointestinais podem ser locais e sistêmicos, variando em intensidade e gravidade, oriundos da necrose de coagulação do trato gastrointestinal.^{2,3}

Os avanços tecnológicos e no atendimento clínico aos prematuros têm proporcionado uma melhor capacidade de suporte e manutenção à vida desses neonatos, entretanto, não o suficiente para diminuir os casos de ECN e a taxa de morbimortalidade. Dessa forma, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América alertam aos hospitais da necessidade de vigilância da ECN da mesma maneira que fazem para outras infecções hospitalares.⁴ A incidência do problema no mundo é variável, atingindo cerca de 3 a 5% de todas as admissões em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). As maiores taxas são encontradas em RN com peso entre 500 e 750g, representadas por 13 a 20%, seguidas por aqueles com peso inferior a 1500g, variando entre 10 e 15%. Verifica-se redução considerável destes dados em RN com peso acima de 1700g, com incidência de 1 a 3%.² O óbito acontece em 30 a 50% dos casos.⁵

A etiologia da ECN ainda é obscura, mas alguns estudos apontam ser um problema multifatorial que sofre contribuições de fatores de risco modificáveis e não modificáveis, fazendo com que as estratégias para prevenção e tratamento da doença sejam desafiadoras.^{2,3,5,6}

Avaliar riscos à saúde humana envolve o levantamento e interpretação de informações ambientais e de saúde capazes de nortear a tomada de decisão e implementação de medidas, de forma organizada e articulada, para promover e proteger a saúde, visando a melhoria das condições sociais e de vida das populações.^{7,8} A palavra “risco” refere à possibilidade de uma pessoa sadia, após ser exposta a alguns fatores, ambientais ou hereditários, apresentar uma doença. Já aqueles fatores relacionados ao aumento do risco de apresentar uma doença, são conhecidos como fatores de risco, os quais podem estar presentes no ambiente físico, ter componentes hereditários ou ser o

produto final de hábitos ou práticas de alguns ambientes sociais e culturais.⁸ Sendo assim, é de extrema importância o reconhecimento desses fatores de risco para que possam ser realizadas medidas preventivas, bem como auxiliar a equipe de saúde na vigilância rigorosa dos recém-nascidos que apresentam o risco de desenvolver essa morbidade. A detecção precoce dos primeiros sintomas da ECN pode impactar positivamente no prognóstico desses recém-nascidos.⁹ Dessa forma, o presente estudo propôs, por meio de revisão sistemática, identificar na literatura os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de ECN em recém-nascidos prematuros.

MÉTODOS

Essa revisão sistemática teve como marco inicial a identificação do problema de pesquisa: Quais são os fatores de risco evidenciados na literatura para a enterocolite necrosante em neonatos prematuros? Posteriormente perpassou pela delimitação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos. Mais adiante, procedeu-se à categorização e avaliação destes, com a consequente coleta e interpretação dos resultados. Por fim, foi realizada a síntese das informações. A busca dos artigos foi limitada ao período de publicação entre os anos de 2014 a 2018. Definiu-se este período visando encontrar estudos que contribuíssem com dados atualizados e de relevância científica sobre o tema.

A busca dos dados ocorreu em dezembro de 2018, de acordo com as exigências da diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses* (PRISMA). Realizou-se a busca eletrônica nas bases dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (<http://lilacs.bvsalud.org/>) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) (<https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database/allied-health-nursing>), empregando os seguintes descritores em ciências da saúde contidos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) em português, inglês e espanhol: neonatologia (*neonatology; neonatología*), enterocolite necrosante (*enterocolitis, necrotizing; enterocolitis necrotizante*), fatores de risco (*risk factors; factores de riesgo*), recém-nascido de baixo peso (*infant, low birth weight; recién nacido de bajo peso*), recém-nascido de muito baixo peso (*infant, very low birth weight; recién nacido*

de muy bajo peso) e recém-nascido prematuro (*infant, premature; recién nacido prematuro*). Em todas as bases aplicou-se o operador booleano AND para a combinação dos descritores (Quadro 1).

Foram adotados como critérios de inclusão: pesquisas realizadas em seres humanos, especificamente em neonatos prematuros; ser estudo primário com delineamento longitudinal (coorte retrospectivo ou prospectivo, e caso-controle) ou transversal; disponibilizados gratuitamente na íntegra e ter sido publicado no período de 2014 a 2018 nos idiomas inglês, português ou espanhol; e estudos com a abordagem de fatores de risco clínicos e por sinais abdominais. Os critérios de exclusão foram: pesquisas realizadas em modelos animais; artigos com abordagem de fatores de risco evidenciados por exames bioquímicos.

As pesquisas nas bases de dados retornaram 828 estudos relacionados ao tema. A seleção dos estudos foi realizada em três etapas, contando com contribuição de dois revisores de forma simultânea e sigilosa em todas elas. Mediante a discordância entre eles, um terceiro revisor foi contatado para o desempate. A primeira etapa foi constituída pela leitura dos títulos dos estudos e exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão propostos, bem como dos estudos repetidos. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos e exclusão dos trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão. Por fim, na terceira etapa, procedeu-se à leitura na íntegra dos artigos restantes. Após a definição dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos neste estudo realizou-se a coleta dos dados por meio de instrumento criado pelas autoras para esse fim. Tal instrumento continha informações a respeito de: título do artigo, título do periódico em que foi publicado, país em que o estudo foi realizado, idioma, ano de publicação, descritores, objetivos do estudo, delineamento da pesquisa, amostra, duração do estudo, forma de análise dos dados, principais resultados, conclusões, recomendações e limitações do estudo. O fluxograma de seleção dos estudos está expresso na Figura 1.

Após a análise e interpretação dos artigos, procedeu-se à categorização das informações por temas, sendo eles: fatores de risco maternos; fatores de risco neonatais e fatores de risco relacionados às práticas assistências ao prematuro. Não foi necessária a submissão ao comitê de ética por ser uma revisão sistemática, contudo, respeitou-se a autoria de todos os artigos estudados.

RESULTADOS

Dentre os sete artigos que compuseram a amostra desta revisão todos foram publicados na língua inglesa, sendo 4 (57,1%) estudos de coorte prospectivo, 2 (28,6%) coorte retrospectivo e 1 (14,3%) caso-controle. Os estudos foram desenvolvidos em diversos países, com predominância nos Estados Unidos 3 (42,8%), seguido por dois na China (28,6%), um na Coréia (14,3%) e um na Polônia (14,3%). Os anos de publicação dos artigos incluídos foram: dois em 2018 (28,6%), um em 2017 (14,3%), um em 2016 (14,3%), um em 2015 (14,3%), seguidos por dois (28,6%) no ano de 2014. A duração do período da coleta de dados dos estudos selecionados variou de 1 a 14 anos, sendo que 5 (71,4%) estudos foram de abrangência multicêntrica.

Na amostra estudada os resultados encontrados evidenciam maior incidência dos seguintes fatores de risco para o desenvolvimento de ECN: quatro estudos (57,1%) identificaram o peso ao nascimento e a prematuridade; três (42,9%) as doenças cardíacas congênitas, enquanto a sepse, os distúrbios hipertensivos maternos, a restrição de crescimento intraútero, hemotransfusão antes do diagnóstico de ECN e hipotensão neonatal na primeira semana de vida foram apresentadas em 2 (28,6%) estudos cada um deles. Os demais resultados encontrados nos estudos selecionados são apresentados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

Esta revisão possibilitou a identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento de enterocolite necrosante em neonatos prematuros. Identificou-se que os fatores de risco para o desenvolvimento de ECN estão relacionados à mãe, ao neonato e/ou às práticas assistenciais ao prematuro.

Em relação aos fatores maternos, os distúrbios hipertensivos, a colestase, a corioamnionite, o não aleitamento materno, gemelaridade e primiparidade são fatores de risco para o desenvolvimento de ECN.

A literatura apresenta que gestantes com distúrbios hipertensivos podem sofrer importantes alterações vasculares com o consequente comprometimento do

fluxosanguíneo placentário e fetal, levando a um estado hipóxico-isquêmico intestinal ou na mucosa no período pré-natal, aumentando o risco para ECN. Isso se deve à redução do fluxo sanguíneo na circulação esplênica pelo aumento da produção de endotelina (peptídeo com efeito vasoconstritor), aliado à redução da velocidade de fluxo na artéria mesentérica superior, o que pode ser expresso pelo fluxo diastólico reverso ou ausente nessa circulação.^{10,16,17}

A colestase intra-hepática, também é identificada como fator de risco para o desenvolvimento de ECN, esse fato ocorre devido ao aumento dos níveis de ácidos biliares no soro materno que a doença provoca levando à redução no tamanho dos espaços intervilosos após a invasão trofoblástica, e edema do estroma viloso no interior da placenta. Com isso, há um menor fluxo sanguíneo materno nos espaços intervilosos, e conseqüentemente, uma redução na oxigenação fetal, o que pode culminar em eventos hipóxico-isquêmicos influenciados pela produção de reguladores vasculares, contribuindo fortemente para o desenvolvimento de ECN.^{11,18}

Os prematuros de mães com corioamnionite apresentam aumento de neutrófilos intestinais e de interleucina 6 (IL-6), o que demonstra um estado pró-inflamatório. Esse estado associado à presença de microorganismos intestinais (evidenciados pela análise do líquido amniótico quando a corioamnionite está presente) e disfunção na barreira da parede intestinal, aumenta a susceptibilidade do intestino a doenças secundárias como sepse e choque séptico, sendo, por conseqüência, um fator de risco para o aumento da ocorrência de ECN.^{19,20}

O não aleitamento materno, outro fator de risco identificado neste estudo, está relacionado à redução da capacidade de defesa adequada contra micróbios, da regulação da inflamação e da cicatrização de feridas, contribuindo para a manutenção de altas concentrações de mediadores inflamatórios representados pelas interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8) e fator de necrose tumoral (TNF). O leite materno possui substâncias bioativas com agentes bactericidas, imunomoduladores intestinais e propriedades que induzem a maturação orgânica capazes de modular essas condições adversas e conseqüentemente reduzir as chances de ocorrência de enterocolite necrosante.^{21,22}

Quanto a gemelaridade,^{10,23} apesar da literatura não trazer explicações claras sobre o porquê de ser um fator de risco para o desenvolvimento de ECN, acredita-se que, devido ao fato de ser um forte predisponente para o nascimento prematuro, as

crianças advindas desse evento têm maiores chances de morbimortalidade associadas à prematuridade e possivelmente associado ao baixo peso.^{24,25}

A primiparidade¹⁰ apesar de encontrada, ressalta-se que a literatura não elucida o mecanismo fisiopatológico que justifica tal fato.

Menor idade gestacional, defeitos cardíacos congênitos, anemia grave, Restrição de Crescimento Intraútero (RCIU), baixo peso ao nascer e anormalidades gastrointestinais congênitas foram identificados sendo fatores de risco para o desenvolvimento de ECN relacionados ao neonato. Sabe-se que a menor idade gestacional é elencada como o principal fator de risco para o surgimento da ECN. Tal situação é atribuída ao grau de imaturidade intestinal, envolvendo o comprometimento da função motora e digestiva, integridade e função da mucosa intestinal, controle da resposta inflamatória gastrointestinal, respostas hemodinâmicas das circulações esplâncnicas e sistêmicas, relacionadas à presença de substrato na luz intestinal e modificações no padrão de colonização intestinal.^{10,26} Além disso, a prematuridade, principalmente compreendida entre 28 a 32 semanas após a data da última menstruação, com média em 30 semanas, tem se apresentado como fator de risco para a ECN devido às características da microbiota intestinal do prematuro e de alterações microvasculares específicas desse período.²⁷ O estudo realizado na Polônia¹⁵ encontrou um pico de aparecimento de ECN com 27 semanas de idade gestacional corrigida enquanto no estudo desenvolvido na Coreia¹⁰ a média foi de 25 semanas. No que toca à microbiota intestinal, é possível perceber uma disbiose onde há a redução de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e um aumento de *Proteobactérias*, as quais são fortes estimuladoras dos receptores TOOL-LIKE4 (TLR-4). Estes, por sua vez, são reconhecidos pelo sistema imunológico inato, com o consequente desencadeamento da inflamação intestinal e lesão enterocitária, tendo como resultado final o desenvolvimento de ECN em prematuros.²⁷

Os defeitos cardíacos congênitos mais comuns são a comunicação intraventricular (CIV) e comunicação interatrial (CIA), respectivamente.^{11,14} As complicações advindas dessas condições são decorrentes do desvio sanguíneo contrário, ou seja, da esquerda para a direita, com o consequente aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e redução do fluxo sanguíneo sistêmico. A partir disso, há uma hipoperfusão mesentérica, e a depender da gravidade, pode resultar em enterocolite necrosante. O risco também pode estar aumentado devido à cirurgia cardíaca para a correção e

utilização de circulação extracorpórea, cursando com o aumento da endotoxina circulante e citocinas pró-inflamatórias.¹⁴

A anemia grave, ou seja, quando a hemoglobina está ≤ 8 mg/dL, gera déficits na entrega de oxigênio intestinal podendo ocorrer hipóxia local, sendo apontada como fator de risco para a enterocolite necrosante.^{12,28,29}

A RCIU tem como principal etiologia a redução da perfusão placentária, e consequentemente, um menor aporte de oxigênio e nutrientes ao feto. Tal condição predispõe o feto a estados hipóxico-isquêmicos intestinais ou na mucosa durante o período pré-natal, aumentando as chances de ECN no período neonatal.¹⁰

O baixo peso ao nascer - principalmente nos subgrupos de muito baixo peso e extremo baixo peso - está associado ao retardo no início da alimentação enteral, e o consequente uso da nutrição parenteral. Essa por sua vez contribuiu para com o aumento da permeabilidade intestinal, facilitando a translocação bacteriana como consequência do mal funcionamento das junções e oclusões locais, aumentando assim, o risco para a enterocolite necrosante.^{29,30} As anormalidades gastrointestinais congênitas que exercem maior impacto no surgimento da ECN são a gastrosquise e a Síndrome de Hirschsprung.^{9,31-33} Um estudo salienta que crianças com gastrosquise tem incidência 10 vezes maior de ECN, devido à adoção de jejum prolongado, o que leva à atrofia gastrointestinal.³⁴ Estudos recentes associam a relação da ruptura da barreira da mucosa intestinal, resposta imune anormal do trato gastrointestinal e infecção por patógenos como *Costridium difficile* parecem ter papel fundamental no desenvolvimento de ECN devido à Síndrome de Hirschsprung.^{33,35,36}

Quanto aos fatores de risco relacionados às práticas assistenciais ao prematuro encontrou-se asfixia após o nascimento, síndrome de aspiração meconial (SAM), hipotensão na primeira semana de vida, sepse, uso profilático de antibiótico por tempo superior a 4 dias, dieta mista e transfusão de concentrado de hemácias nas 48 horas antecedentes ao diagnóstico de ECN. A asfixia após o nascimento é tida como fator de risco para ECN uma vez que a hipóxia pode levar à insuficiência no fluxo mesentérico, e a possíveis danos à parede intestinal.¹¹

Síndrome de aspiração meconial (SAM) é uma das principais causas de asfixia em neonatos. Sua patogênese cursa com níveis aumentados de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias (interleucina 6, interleucina 8 e fator de necrose tumoral alfa). Acredita-se que esse aumento considerável de citocinas produzidas no pulmão seja

responsável pela indução de inflamação e alteração nas barreiras protetoras intestinais por meio do sistema vascular, e aumentando assim o risco de ECN.¹¹

A hipotensão na primeira semana de vida está relacionada a um possível colapso circulatório com repercussão no sistema circulatório gastrointestinal, podendo resultar em ECN. Além disso, esse quadro pode estar associado a sepse ou à persistência do canal arterial e suas complicações, que também são fatores contribuintes para a ECN.^{9,13} Na sepse podem estar presentes toxinas oriundas das bactérias patogênicas e outras bactérias infecciosas intestinais, as quais causam morte necrótica ou apoptótica das células epiteliais do revestimento intestinal, favorecendo a translocação bacteriana. Além disso, o quadro de sepse exige uma maior exposição a antibióticos, o que pode resultar em diminuição ou erradicação de bactérias anaeróbicas protetoras que comumente colonizam o trato gastrointestinal, favorecendo a superpopulação de microrganismos aeróbicos entéricos com grande potencial patogênico.^{13,37}

O uso profilático de antibiótico em prematuros é muito comum, principalmente quando as chances de sepse são altas. Entretanto, sua utilização empírica superior há 4 dias pode dificultar importantes eventos de transição necessários para que se estabeleça a homeostase intestinal. Esse quadro ocorre em função da alteração da colonização do trato gastrointestinal e pode favorecer o surgimento de patógenos e microrganismos resistentes.³⁸ Ademais, uma flora bacteriana intestinal reduzida e o aumento de *Proteobactérias* associados à ampla utilização de antibióticos podem predispor à estimulação inflamatória intestinal, deixando os recém-nascidos prematuros mais predispostos à sepse tardia e à ECN.^{37,39-41}

A dieta mista ainda é algo obscuro na literatura, mas alguns estudos⁴²⁻⁴⁴ trazem a dificuldade do prematuro alimentado com fórmula láctea de digerir seus componentes, e também, um padrão de colonização de bactérias anormal, onde as bactérias protetoras parecem estar reduzidas quando comparadas às patogênicas. Tudo isso pode levar a lesão da mucosa do trato gastrointestinal e predispor ao surgimento de ECN.⁴²⁻⁴⁴

Por fim, a transfusão do concentrado de hemácias 48 horas antes do diagnóstico de ECN foi identificada em dois estudos.^{9,11} Entretanto, é um achado bastante controverso na literatura, onde se tem associado com maior força a ECN ao hematócrito pré-transfusional baixo. Isso ocorre devido à biodisponibilidade insuficiente de óxido nítrico (molécula que age no endotélio com ação vasodilatadora, facilitando assim o fluxo sanguíneo), que se mostra um potencial contribuinte na via fisiopatológica no

surgimento de ECN associada à hemotransfusão, com participação da hemoglobina S-nitrosilada (SNO).^{17,45}

No tocante às limitações dos estudos, observou-se a ausência da realização de estudos na América Latina, o que poderia aproximar à realidade brasileira. Ademais, a natureza retrospectiva de alguns, limitou a coleta de dados maternos, fetais e neonatais que estavam indisponíveis nos bancos de dados. Informações generalizadas com relação à terapia nutricional instalada e hemotransfusão dificultaram as análises relativas à exposição, causalidade e ECN. Por fim, a adoção de classificações distintas para o estabelecimento diagnóstico de ECN podem ter gerado perdas amostrais, enquanto outros, podem ter seus diagnósticos contestados pela ausência da realização ou do acesso a exames radiológicos que confirmassem a ECN.

CONCLUSÃO

No presente estudo foi possível identificar os fatores de risco relacionados ao surgimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. Dentre esses, observou-se aqueles que já estão mais bem descritos e consolidados na literatura como: prematuridade, peso ao nascer, infecções maternas e neonatais, doenças hipertensivas maternas, defeitos cardíacos congênitos, hipóxia neonatal, ressuscitação neonatal, uso de ventilação mecânica, anemia grave, RCIU, defeitos gastrointestinais congênitos, uso profilático de antibiótico por tempo superior a 4 dias.

Sabendo da complexidade da ECN e de sua multicausalidade, percebe-se que alguns fatores de risco ainda se mantêm obscuros, necessitando da realização de estudos primários com alto nível de evidência referentes à dieta mista, primiparidade e transfusão de concentrado de hemácias anterior ao diagnóstico de ECN. Nessa perspectiva, ressalta-se a importância da estruturação de protocolos que avaliem essas variáveis de forma criteriosa, gerando resultados consistentes e permitam sua realização e comparação com outros estudos.

Assim, acredita-se que os resultados desse estudo sejam capazes de contribuir positivamente com as práticas assistenciais referentes à gestante e ao neonato, uma vez que elucida os principais fatores de risco para essa doença devastadora, que apesar dos

avanços tecnológicos, ainda é muito presente nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais.

REFERÊNCIAS

- 1- Gephart, SM, Wetzel C, Krisman, B. Prevention and early recognition of necrotizing enterocolitis, a tale of two tools: eNEC and GutCheckNEC. **Adv Neonatal Care** [serial on the Internet]. 2014;14:201-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24858670>.
- 2- Barbosa ADM. **Medicina Neonatal**. Rio de Janeiro: Rubio, 2016. 632p.
- 3- Hockenberry MJ, Wilson D. **WONG: Fundamentos de Enfermagem Pediátrica**. Rio de Janeiro: Elsevier. 2014.
- 4- Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing Enterocolitis Risk: State of the Science. **Adv Neonatal Care** [serial on the Internet]. 2012;12:77-87. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22469959>.
- 5- Gephart SM, Sptizer AR, Effken JA, Dodd E, Halpern M, McGrath JM. Discrimination of GutCheckNEC, a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. **J Perinatol** [serial on the Internet]. 2014;34:468-75. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24651734>.
- 6- Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller RR, McClead R Jr, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. **Pediatrics** [serial on the Internet]. 2016;137:1-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27244778>.
- 7- Opas. Organização Pan-Americana da Saúde. **Avaliação de risco à saúde Humana**. 2019. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=375:avaliacao-de-risco-a-saude-humana&Itemid=839. Acesso in: 16 de feb. 2019.
- 8- Inca. Instituto Nacional do Câncer. **Prevenção e fatores de risco**. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/prevencao-e-fatores-de-risco>. Access in: 16 feb. 2019.
- 9- Nair J, Longendyke R, Lakshminrusimha S. Necrotizing Enterocolitis in Moderate Preterm Infants. **BioMed Research International** [serial on the Internet]. 2018;2018:1-6. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4126245/>.
- 10- Yang CC, Tang PL, Liu PY, Huang WC, Chen YY, Wang HP, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk: A nationwide population-based retrospective cohort study in

- Taiwan. [serial on the Internet]. 2018; 97:1-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30075587>.
- 11- Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. **Pediatrics and Neonatology** [serial on the Internet]. 2017;58:165-70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27543379>.
 - 12- Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red **Blood Cell Transfusion**, Anemia, and Necrotizing **Enterocolitis** in Very Low-Birth-Weight Infants. **JAMA** [serial on the Internet]. 2016;315:889-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934258>.
 - 13- Young YA, Kim EK, Kim SY. Necrotizing Enterocolitis among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. **J Korean Med Sci.** [serial on the Internet]. 2015;30:75-80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641067/>.
 - 14- Bain J, Benjamin DK Jr, Hornik CP, Benjamin DK, Clark R, Smith B. Risk of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants with isolated atrial and ventricular septal defects. **J Perinatol.** [serial on the Internet]. 2014;34:319–321. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434778>.
 - 15- Wo'jkowska-Mach J, Ro'zan'ska A, Borszewska-Kornacka M, Doman'ska J, Gadzinowski J, Gulczyn'ska E, et al. Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: Epidemiology and Antibiotic Consumption in the Polish Neonatology Network Neonatal Intensive Care Units in 2009. **Plos One** [serial on the Internet]. 2014;9:1-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658445>.
 - 16- Pelicia SMC. **Repercussões da pré-eclâmpsia no trato gastrointestinal de recém-nascidos prematuros.** [master's thesis]. Botucatu (SP): UNESP; 2017.
 - 17- Teixeira BC, Lopes AL, Macedo RCO, Correa CS, Ramis TR, Ribeiro JL, et al. Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **Vasc Bras.** [serial on the Internet]. 2014;13:108-115. Available from: http://www.scielo.br/pdf/jvb/v13n2/pt_1677-5449-jvb-13-02-00108.pdf.
 - 18- Costoya AL, Leontic EA, Rosenberg HG, Delgado MA. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy. **Placenta** [serial on the Internet]. 1980;1:361-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7454694>.
 - 19- Been JVB, Lievens S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Pediatr** [serial on the Internet]. 2013;162:236-42. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)00790-1/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)00790-1/pdf).
 - 20- Kacerovsky M, Musilova I, Andrys C, Hornychova H, Pliskova L, Kostal M, et al. Prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: the intraamniotic inflammatory response and neonatal outcomes. **American Journal of Obstetrics &**

- Gynecology** [serial on the Internet]. 2014;325:1-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24184182>.
- 21- Lewis ED, Richard C, Larsen BM, Field CJ. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. **Clin Perinatol**. [serial on the Internet]. 2017;44:23-47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159208>.
- 22- Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. **Clin Perinatol** [serial on the Internet]. 2017;44:49-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28159209>.
- 23- Burjonrappa SC, Shea B, Goorah D. NEC in Twin Pregnancies: Incidence and Outcomes. **J Neonatal Surg**. [serial on the Internet]. 2014;3:1:5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26023516>.
- 24- Wagura P, Wasunna A, Laving A, Wamalwa D, Ng'ang'a P. Prevalence and factors associated with preterm birth at kenyatta national hospital. **Pregnancy and Childbirth** [serial on the Internet]. 2018;18:1-8. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/324610956> Prevalence and factors associated with preterm birth at kenyatta national hospital.
- 25- Cheong-See F, Shuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barret J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis. **BMJ** [serial on the Internet]. 2016;354:1-9. Available from: < <https://www.bmj.com/content/354/bmj.i4353> >
- 26- Braga TD, da Silva GAP, Lira PIC, Lima MC. Necrotizing enterocolitis in very low weight newborns at a high risk neonatal unit in the Northeast region of Brazil (2003-2007). **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant**. [serial on the Internet]. 2012;12:127-133. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292012000200003.
- 27- Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **Microbiome** [serial on the Internet]. 2017;5:1-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274256>.
- 28- Rose AT, Patel RV. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine** [serial on the Internet]. 2018;23:374-379. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115546>.
- 29- Neu J, Modib N, Caplanc M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine** [serial on the Internet]. 2018;23:370-73. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X18300829>.
- 30- Shulman RJ, Schanler RJ, Lau C, [Heitkemper M](#), [Ou CN](#), [Smith EO](#). [Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants](#). **Pediatr Res**. [serial on the Internet]. 1998;44:519-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9773840>

- 31- Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. **J Pediatr Surg**. [serial on the Internet]. 2014;49:1527–1532. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25280661>.
- 32- Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into pathogenesis and mechanisms. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**. [serial on the Internet]. 2016; 13 590–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124124/>.
- 33- Till H, Castellani C, Moissl-Eichinger C, Gorkiewicz G, Singer G. Disruptions of the intestinal microbiome in necrotizing enterocolitis, short bowel syndrome, and Hirschsprung’s associated enterocolitis. **Frontiers in Microbiology** [serial on the Internet]. 2015;6:1154:1-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607865/>.
- 34- Gordon P, Christensen R, Weitkamp JH, Maheshwari A. Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. **EJ Neonatol Res**. [serial on the Internet]. 2013;4:145-172. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666872/>.
- 35- Frykman PK, Sort SS. Hirschsprung-associated enterocolitis: prevention and therapy. **Semin. Pediatr. Surg**. [serial on the Internet]. 2012;21:328-35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462485/>.
- 36- Hong L, Poroyko V. Hirschsprung’s disease and the intestinal microbiome. **Clin. Microbiol**. [serial on the Internet]. 2014;3:1–3. Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/hirschsprungs-disease-and-the-intestinal-microbiome-2327-5073.1000172.php?aid=32032>.
- 37- Qian T, Zhang R, Zhu L, Shi P, Yang J, Yang C-v, et al. Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. **Pediatrics and Neonatology** [serial on the Internet]. 2017;58:509-515. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528756>.
- 38- Cantey JB, Pyle AK, Wozniak PS, Hynan LS, Sánchez PJ. Early Antibiotic Exposure and Adverse Outcomes in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. **The Journal Of Pediatrics** [serial on the Internet]. 2018;3:62-67. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30172430>.
- 39- Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. **J Pediatr** [serial on the Internet]. 2011;159:392-97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21489560>.
- 40- Schulman J, Dimand RJ, Lee HC, Duenas GV, Bennett MV, Gould JB. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. **PEDIATRICS** [serial on the Internet]. 2015;135:826-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896845>.

- 41- Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. **Pediatrics** [serial on the Internet]. 2009; 123:58–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117861>
- 42- Schanler RJ. In time: human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis. **Rev Paul Pediatr.** [serial on the Internet]. 2015;33:131-33. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516363/>.
- 43- Lin HY, Chang JH, Chung MY, Lin HC. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is it feasible? **Journal of the Formosan Medical Association** [serial on the Internet]. 2013;113:490-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23701837>.
- 44- Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, Sullivan S, Trawoeger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants. **The Journal of Pediatrics** [serial on the Internet]. 2013;163:1592-95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23968744>.
- 45- DeRienzo C, Smith PB, Tanaka D, Bandarenko N, Campbell ML, Herman An, et al. Feeding Practices and Other Risk Factors for Developing Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis. **Early Hum Dev.** [serial on the Internet]. 2014; 90:237–240. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598173>.

Quadro 1 - Estratégia de busca nas bases de dados para a realização da revisão sistemática da literatura. Itabuna, BA, Brasil, 2018.

Base de dados	Pesquisa feita com:	Retorno dos resultados	Busca inicial	Resultado final
MEDLINE	MeSHTerms	2 e 3 descritores em inglês	474 artigos	06 artigos
CINAHL	Descritores e aspas	2 e 3 descritores em inglês	345 artigos	01 artigo
LILACS	Descritores de assunto	2 descritores em português	9 artigos	-

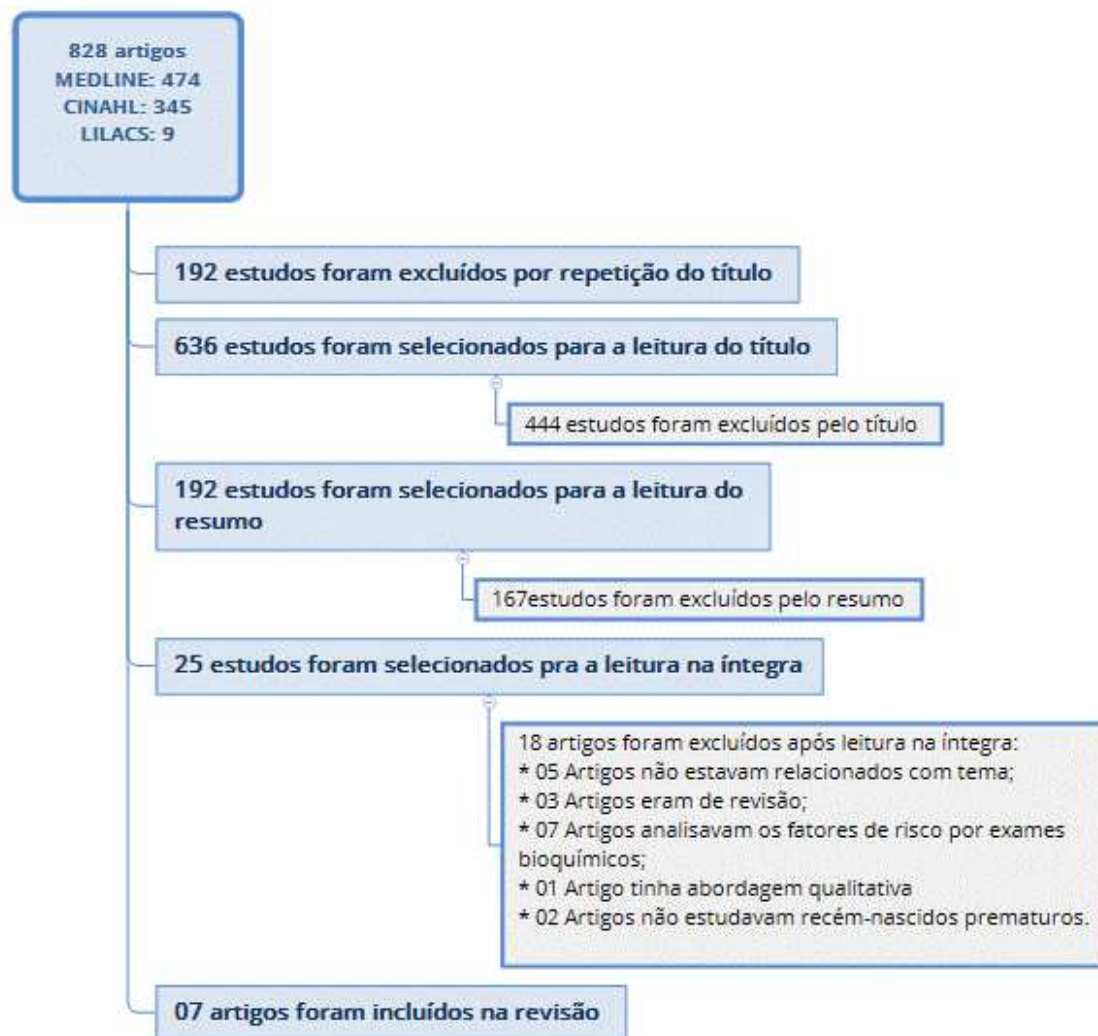


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos a serem incluídos na revisão sistemática da literatura. Itabuna, BA, Brasil, 2018.

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática, distribuídos por autor, ano, título, desenho do estudo e fatores de risco identificados para a enterocolite necrosante em prematuros.

Autor/Ano	Título	Desenho do estudo	Fatores de risco identificados
Nair; Longendyke; Lakshminrusimha, 2018 ⁹	Necrotizing Enterocolitis in Moderate Preterm Infants	Coorte retrospectivo	Desordens hipertensivas maternas, RCIU; hipotensão nas primeiras 24 horas de vida, dieta mista (fórmula e leite materno), antibioticoterapia prévia à ECN, transfusão nas 48 horas antecedentes ao diagnóstico de ECN, anormalidades gastrointestinais congênitas.
Yang et al. 2018 ¹⁰	Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk	Coorte retrospectivo	Hipertensão gestacional materna, primiparidade, parto prematuro, gestações múltiplas, RCIU.
Lu et al. 2017 ¹¹	Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study	Caso-controle	Asfixia após o nascimento, SAM, sepse, CIHG, transfusão de concentrado de hemácias, DCC.
Patel et al. 2016 ¹²	Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants	Coorte prospectivo	Anemia grave e PN.
Young et al. 2015 ¹³	Necrotizing Enterocolitis among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea	Coorte prospectivo	IG, PN, ressuscitação ao nascimento (VPP ou IOT ou massagem cardíaca ou uso de drogas), hipotensão

			dentro de uma semana após o nascimento, pneumotórax, hemorragia pulmonar maciça, HIV > grau II, sepse e PCA.
Bain et al. 2014 ¹⁴	Risk of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight infants with isolated atrial and ventricular septal defects	Coorte prospectivo	PN <1500g e a presença de defeito septal ventricular ou atrial.
Wo'jkowska-Mach et al. 2014 ¹⁵	Necrotising Enterocolitis in Preterm Infants: Epidemiology and Antibiotic Consumption in the Polish Neonatology Network Neonatal Intensive Care Units in 2009	Coorte prospectivo	Corioamnionite, menor IG e muito baixo peso ao nascer.

RCIU, restrição do crescimento intraútero, ECN, enterocolite necrosante, SAM, síndrome de aspiração meconial, CIHG, colestase intra-hepática da gravidez; DCC, doença cardíaca congênita; PN, peso ao nascer; IG, idade gestacional; VPP, ventilação com pressão positiva; IOT, intubação orotraqueal; HIV, hemorragia intraventricular; PCA, persistência do canal arterial.

4.2 Artigo em construção

4.2.1 – Enterocolite necrosante em prematuros: incidência e fatores de risco predisponentes.

5 CONCLUSÕES GERAIS

Este estudo permitiu a realização da revisão sistemática para a identificação dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de enterocolite necrosante em prematuros. Fatores importantes inerentes ao compartimento materno, fetal e à assistência dos profissionais envolvidos no cuidado desse público ímpar foram identificados. Os resultados encontrados possibilitaram o conhecimento de novos fatores que antes estavam basicamente relacionados à prematuridade, peso ao nascimento e afecções maternas e neonatais. Foi possível perceber a recorrência de alguns já consolidados na literatura, bem como o surgimento de novos questionamentos e novas certezas.

A identificação desses fatores gera impacto positivo nas práticas assistências diretas e indiretas, de forma a reduzir o acometimento dos prematuros por essa doença tão comum e devastadora encontrada nas Unidades de Terapias Intensivas Neonatais.

Sugerem-se a realização de estudos primários, com alto nível de evidência, os quais sejam capazes de serem reproduzidos para comparações; além da criação de protocolos que oportunizem melhores inferências sobre o assunto em questão. Evidencia-se também a importância do registro e da coleta de dados maternos, bem como sobre a via de parto, que estiveram deficientes na maioria dos estudos desta revisão. Tais informações tem relação com a adaptação extrauterina do recém-nascido, com a colonização intestinal por microorganismos protetores e com o desenvolvimento do sistema imunológico, podendo impactar no surgimento ou não da ECN.

Ademais, por não terem sido encontrados estudos recentes realizados no Brasil, ressalta-se a importância de pesquisas nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatais nacionais para que se possa entender melhor a nossa realidade, contribuir com realidade local e com a literatura mundial.

Por fim, mediante o conhecimento produzido a partir deste trabalho, espera-se contribuir positivamente com saber e fazer dos profissionais da saúde que estão envolvidos no cuidado das crianças prematuras. Isso ressalta a importância da atenção à produção dos novos saberes de qualidade e aprimoramento da prática profissional por meio da atualização/capacitação profissional, buscando sempre a oferta de um cuidado qualificado e humano.

ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo de revisão.

02/03/2019

ScholarOne Manuscripts

 Revista Paulista de Pediatria Início Autor

Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Revista Paulista de Pediatria

ID do manuscrito

RPP-2019-0076

TítuloFATORES DE RISCO PARA ENTEROCOLITE NECROSANTE EM NEONATOS PREMATUROS:
EVIDÊNCIAS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**Autores**MOREIRA, BRENDA
Ladeira, Ana Karolina
do Prado, Mara Rúbia
Henriques, Bruno David
Salgado, Patrícia**Data da submissão**

02-mar-2019