

ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RÉCEM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO NA UNIDADE NEONATAL DO IMIP: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE SURTOS EM UM PERÍODO DE 7 ANOS.

Artigo apresentado como relatório final do Programa de Iniciação Científica da FPS, referente ao processo seletivo do edital 2016/2017. O formato deste artigo, segue as normas de publicação da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil.

Estudante: Bruna Duque de Almeida Braga
Orientadora: Taciana Duque de Almeida Braga
Co-orientadora: Suzana Vieira da Cunha Ferraz
Estudante colaboradora: Juliana de Alencar Melo
Estudante colaboradora: Marianne Gonçalves de Farias Lima

Recife, 2017

ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RÉCEM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO NA UNIDADE NEONATAL DO IMIP: PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE SURTOS EM UM PERÍODO DE 7 ANOS.

Bruna Duque de Almeida Braga

RG: 8564032

CPF: 102.029.494-94

Telefone: (81) 3341-8993/ 996371080

Endereço: Rua Setubal 1597, apto. 501 Boa Viagem – Recife – Pernambuco – Brasil

Email: brunaduque0@gmail.com

AUTORES

Taciana Duque de Almeida Braga¹ Orientadora, telefone, email:
tacianaduque@fps.edu.br

Suzana Vieira da Cunha Ferraz² Co-orientadora, email:
suzanavcferraz2016@gmail.com

Bruna Duque de Almeida Braga³ Estudante responsável pela pesquisa, email:
brunaduque0@gmail.com

Juliana Alencar de Melo⁴ Estudante colaboradora, email:
julianaalencarmelo@outlook.com

Marianne Gonçalves de Farias Lima⁵ Estudante colaboradora, email:
mariannegfl@hotmail.com

- 1- Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE. Coordenadora do curso de Medicina da FPS.
- 2- Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente pela UFPE.
- 3- Estudante de medicina do 10º período da FPS
- 4- Estudante de medicina do 6º período da FPS
- 5- Estudante de medicina do 6º período da FPS

Instituição onde foi desenvolvida a pesquisa: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

RESUMO

OBJETIVOS: avaliar a prevalência de ECN em um período de sete anos, características nutricionais e não nutricionais dos RN com esse diagnóstico e os fatores associados à ocorrência de surto. **MÉTODO:** estudo observacional retrospectivo longitudinal com componente analítico. Estudados recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), nascidos no IMIP no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016 que tiveram o diagnóstico de ECN. A coleta de dados foi realizada através da consulta em prontuário e preenchimento de formulários estruturados para a pesquisa.

RESULTADOS: No período estudado foram admitidos 2530 RNMBP, dentre estes, 97 apresentaram ECN. A prevalência foi de 3,8 %. Não sendo observada tendência de ascensão ou queda dessa prevalência em um período de 7 anos. Não foi observada associação entre a taxa de ocupação, admissões de RNMP e a ocorrência de surto. Na primeira semana de vida 66,15% dos RN fizeram dieta mista e todos usaram antibiótico de largo espectro. **CONCLUSÃO:** A prevalência de ECN foi de 3,83% não havendo tendência de ascensão ou queda. A taxa de ocupação e o número de admissões de RNMBP não esteve associado à ocorrência de surto. Destaca-se o uso de antibiótico de largo espectro e a utilização de fórmulas na primeira semana de vida nos RN com diagnóstico de ECN.

Palavras-chaves: enterocolite necrosante; prematuridade; recém nascido de baixo peso

ABSTRACT

OBJECTIVES: evaluate the prevalence of NEC in a period of seven years, nutritional and non-nutritional characteristics of the neonates with this diagnosis and the factors associated with the occurrence of outbreaks. **METHOD:** Retrospective longitudinal observational study with analytical component. We studied very low birth weight infants (VLBW), born in IMIP from January 2010 to December 2016 who had a diagnosis of NEC. The data collection was done through the consultation in medical records and filling out structured forms for the research. **RESULTS:** During the study period, 2530 VLBW infants were admitted, which 97 presented NEC. The prevalence was 3.8%. No trend was observed for increase or decrease of this prevalence in a period of 7 years. There was no association between the occupancy rate, admissions of VLBW neonates and the occurrence of outbreaks. In the first week of life, 66.15% of the newborns had a mixed diet and all of them used a large spectrum antibiotic.

CONCLUSION: The prevalence of NEC was 3.83%, with no tendency to increase or decrease. The occupancy rate and the number of admissions of VLBW infants were not associated with the occurrence of outbreaks. The use of large-spectrum antibiotics and the use of formulas in the first week of life in neonates with diagnosis of NEC are highlighted.

Key-words: necrotizing enterocolitis; infant low birth weight; premature birth

Introdução

A Enterocolite necrosante (ECN) é uma doença de ocorrência pós-natal, de alta letalidade, que acomete preferencialmente os recém-nascidos (RN) prematuros, principalmente aqueles com peso de nascimento inferior a 1500 g (RN de muito baixo peso), caracterizada por inflamação e necrose do trato digestório.¹ A ECN é uma importante causa de morbiletalidade em prematuros, sendo uma das mais graves complicações relacionada ao tubo digestório nesse grupo de crianças. Apresenta uma incidência variável e inversamente proporcional à idade gestacional. Considera-se que cerca de 12% das crianças de muito baixo peso podem ser atingidas por essa doença, e dessas, 30% ou mais poderão evoluir para o óbito.^{2,3}

A patogênese da ECN é multifatorial e complexa; a imaturidade da função de barreira mucosa e da resposta inflamatória intestinal além da alteração da microbiota endógena vêm sendo os fatores mais discutidos em relação à sua patogenia, sem, entretanto, haver uma clara compreensão sobre como se dá a sequência desses eventos.⁴⁻⁷ A prematuridade é considerada o principal fator de risco para sua ocorrência.^{8,9}

A apresentação clínica da ECN parece similar entre as crianças afetadas. Intolerância alimentar, distensão abdominal, sangue nas fezes, letargia, apneia e instabilidade hemodinâmica são sinais e sintomas mais comuns, ou pode-se apresentar precocemente como doença grave de evolução fulminante. Existem diferenças, em relação à patogenia entre os prematuros e as crianças a termo. Nessas, a ECN ocorre mais raramente e está associada a algum fator predisponente como hipóxia perinatal, policitemia, malformação cardíaca e doenças respiratórias e pode apresentar a mesma gravidade que no prematuro, se não reconhecida e tratada precocemente. Os prematuros, por sua vez, têm, na imaturidade funcional do intestino, importante fator na

patogênese dessa doença e o quadro clínico inicia-se mais tardiamente que nas crianças a termo ^{10,11}.

Um sistema de estadiamento, baseado em aspectos clínicos e radiológicos foi proposto por Bell e colaboradores, sendo amplamente utilizado para definição do diagnóstico de enterocolite.¹² O estágio I são casos suspeitos, com radiografia não diagnóstica e a partir do estágio II casos confirmados, com raio-x demonstrando pneumatose intestinal.

A ocorrência de ECN é preocupante, pois, na maioria das vezes, acomete recém-nascidos que sobreviveram aos agravos do período neonatal precoce. A magnitude desse problema fica mais evidente quando se observa que, mesmo aqueles que sobrevivem à doença, podem apresentar evolução desfavorável relacionada tanto a complicações pós-cirúrgicas quanto aos desenvolvimentos neurológico, visual e auditivo ^{8,11}.

A maioria dos casos de ECN é endêmica, entretanto, surtos podem ocorrer sem nenhuma distribuição sazonal ou agente infeccioso específico associado. Entretanto, existe uma associação positiva entre surtos de ECN e altas taxas de ocupação nos berçários¹³. Considera-se que em situações de alta taxa de ocupação de uma unidade neonatal haja redução das medidas de prevenção de infecção relacionada a assistência como a higienização das mãos, favorecendo a ocorrência de surtos. A higiene das mãos é medida fundamental para a prevenção contra as Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Na assistência à saúde, principalmente em UTI(s), a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o consumo diário mínimo de solução alcoólica de 20 ml/paciente-dia para a Higiene de Mãos (HM) ¹⁴.

O critério para definição de surto tem sido proposto como a ocorrência de três ou mais casos de ECN dentro de um período de 7 dias ¹² ou, de acordo com o critério da ANVISA como “o aumento na ocorrência de um agravo à saúde acima dos níveis esperados” ¹⁵.

Estudo realizado no IMIP avaliou a ocorrência de ECN no período de 2003 a 2007, mostrando uma incidência de 5,3%, sendo mais elevada no ano de 2005, com taxa de letalidade de 36%. No período estudado não foi observada tendência de ascensão ou queda na prevalência desse desfecho apesar do número cada vez maior de recém-nascidos de baixo peso ¹⁶.

A ECN é portanto doença de extrema gravidade e a manutenção da alta taxa de morbiletalidade nos últimos anos tem estimulado os pesquisadores a reexaminarem os fatores epidemiológicos contribuindo com estratégias para sua prevenção. ^{3,9,17}

Método

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo longitudinal com componente analítico para avaliar a prevalência de ECN em um período de sete anos, características nutricionais e não nutricionais dos RN com esse diagnóstico e os fatores associados à ocorrência de surto de ECN na Unidade Neonatal de Alto Risco do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). O IMIP é uma instituição filantrópica que presta assistência exclusiva ao Sistema único de Saúde (SUS) e é centro de referência no estado de Pernambuco para gestações de alto risco e atendimento ao Recém-nascido que necessita de cuidados intensivos e semi-intensivos.

Foram estudados recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), nascidos no IMIP

e admitidos na Unidade neonatal no período de janeiro de 2010 a janeiro de 2016 que tiveram o diagnóstico de ECN. Durante o período foram também analisadas a ocorrência de surtos de acordo com critério da ANVISA¹⁵, a taxa de ocupação da unidade neonatal e as admissões de RNMBP.

A coleta de dados foi realizada através da consulta em prontuário e preenchimento de formulários estruturados com perguntas pré-codificadas sobre as características biológicas dos recém-nascidos, a assistência pré-natal, natal, e assistência durante a permanência na unidade neonatal. Foi considerado o registro em prontuário do peso ao nascer que, segundo a rotina do serviço, é mensurado no momento do nascimento, utilizando-se balança eletrônica marca Filizola, modelo BP nº 620/95 com capacidade para 15 Kg, e da idade gestacional pelo método de Ballard et al (1991).¹⁸ A informação sobre as crianças de muito baixo peso admitidas na Unidade Neonatal e taxa de ocupação foi obtida dos registros e relatórios epidemiológicos da instituição e a informação da ocorrência de ECN a cada ano foi obtida através do relatório do Núcleo de epidemiologia/CCIH do IMIP.

O processamento e análise dos dados foi realizado no pacote estatístico Epi- info 7.0. Foi realizada dupla entrada dos dados para checagem da consistência. Utilizou-se o teste do qui-quadrado de tendência para avaliar o comportamento das variáveis categóricas ao longo dos sete anos. A análise da variância foi utilizada para comparar as diferenças de médias entre as variáveis contínuas. O qui-quadrado foi utilizado para comparar as diferenças de proporções, empregando-se o teste exato de Fisher quando indicado. Adotou-se o valor de $p \leq 0,05$ como nível de significância estatística.

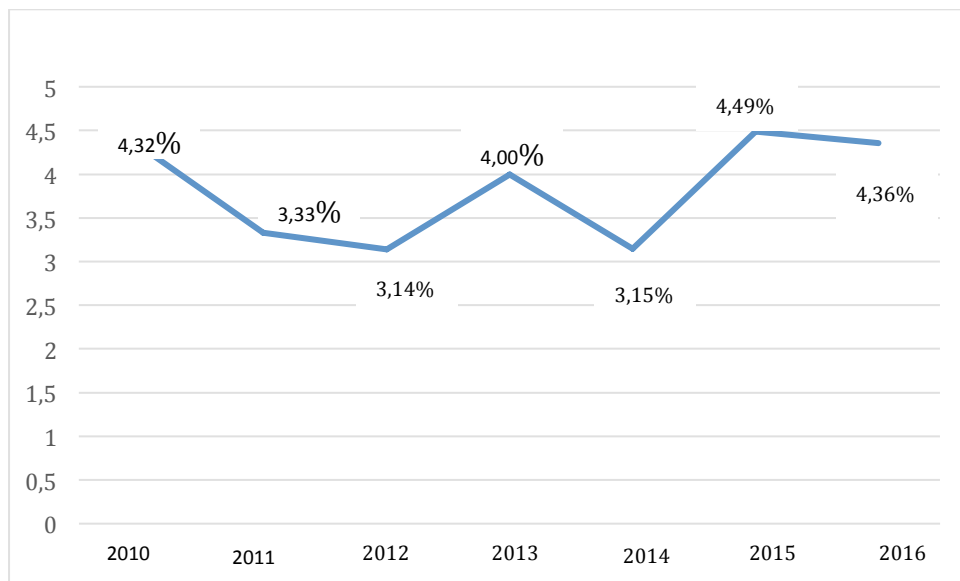
Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de ética em pesquisa da Faculdade Pernambucana de Saúde sob o número 1.740.757.

Resultados

No período estudado foram admitidos na unidade neonatal de alto risco do IMIP 2530 RNMBP sendo em média mês 361 ± 30 . Não foi observado tendência de aumento ou redução no número de admissões de RNMBP ao longo dos 7 anos ($p=0,818$).

Entre os RNMBP, 97 apresentaram quadro de ECN. A prevalência de ECN foi de 3,8%. Não foi demonstrada nenhuma tendência de ascensão ou queda na ocorrência de ECN no período de 2010 a 2016 ($p=0,558$). (Gráfico 1). A Taxa de letalidade por ECN variou de 18,18 % a 42,86% sendo em média de $24,41\% \pm 9,39$. Em 52% dos RN, o diagnóstico foi confirmado nos primeiros 15 dias de vida.

Figura 1- Prevalência de ECN em RNMBP – IMIP, 2010 – 2016.



$P=0,5588$

A taxa de ocupação da Unidade neonatal variou de 91,7% a 105,7%, média de $99,27 \pm 5,12$.

Foi considerado como surto o ano que apresentou taxa de ocorrência de ECN superior à média do período, isto foi observado nos anos 2010, 2013, 2015 e 2016. Não

foi observado associação entre admissão de RNMBP e Taxa de ocupação com a ocorrência de surto de ECN. (Tabela 1)

Análise da associação entre taxa de ocupação, admissões de RNMBP e surto de ECN – IMIP 2010 – 2016.

	Ocorrência de Surto		Análise
	Sim	Não	P*
Admissões de RNMBP (Média ± DP)	367,25 ± 39,25	353,67 ± 25,70	0,628
Taxa de ocupação (Média ± DP)	99,75 ± 6,69	98,63 ± 4,87	0,818

*Teste T

O estudo das características da gestação, tipo de parto , condições de nascimento e assistência na unidade de alto risco através da análise dos prontuários, foi realizado em 65 dos 97 RNMBP que apresentaram ECN.

Em relação ao tipo de gestação, 58 gestantes (89,23%) tiveram gestação única, 6 gestação bigemelar (9,23%) e apenas 1 (1,54%) teve gestação trigemelar. A maioria das gestantes eram primíparas (48,44%). Quanto ao tipo de parto, 55,38% tiveram parto cesárea e 44,62% parto vaginal. Em relação ao tempo de rotura da membranas observou-se que em 12,04%, das gestantes esse tempo foi superior a 18 horas, mas a maioria (77,59 %) não apresentou rotura prematura. Corioamnionite foi identificada em 17,74% das gestantes. O uso de corticóide foi evidenciado em 84,48 % das gestantes, sendo que 68,57% utilizaram duas doses de corticoide (Tabela 1).

Tabela 1: Características da gestação, assistência ao parto e condições de nascimento de RNMBP que apresentaram ECN – IMIP, 2010- 2016

VARIÁVEL	N	%
Tipo de parto		
Vaginal	29	44,62
Cesárea	36	55,38
Total	65	100
Tipo de gestação		
Única	58	89,23
Bigemelar	6	9,23
Trigemelar	1	1,54
Total	65	100
Número de gestações		
1	31	48,44
2	18	28,13
3	8	12,50
Mais de 3	7	10,93
Total	64	100
Tempo de bolsa rota		
0 horas	45	77,59
<18 horas	6	10,32
>18 horas	7	10,04
Total	58	100
Corioamnionite		
Sim	11	17,74
Não	51	82,26
Total	62	100
Uso de corticoide		
Sim	49	84,48
Não	9	15,52
Total	58	100
Nº de doses de corticóide		
1	13	28,2
2	32	68,5
4	1	2,1
Total	46	100

Dos 65 recém-nascidos, 46,15% eram do sexo masculino e 53,85% do sexo feminino. O peso dos recém-nascidos variou entre 520g e 1.475g, sendo que 38,5% encontravam-se entre 750g e 1kg. A idade gestacional variou de 24 a 35 semanas, com média de $28,6 \pm 2,7$ semanas. O Apgar no primeiro minuto foi menor que 7 em 48,45% dos recém-nascidos e no quinto minuto, em 9,37% . (Tabela 2).

Tabela 2: Características de RNMBP que apresentaram ECN – IMIP, 2010- 2016

VARIÁVEL	N	%
Sexo		
Masculino	30	46,15
Feminino	35	53,85
Total	65	100
Peso ao nascer		
< 750g	11	16,84
750 - 1kg	25	38,50
> 1kg	29	44,66
Total	65	100
Apgar do 1º minuto		
≥7	33	51,56
< 7	31	48,45
Total	64	100
Apgar do 5º minuto		
≥7	58	90,63
< 7	6	9,37
Total	64	100
Idade gestacional em semanas (média ± DP)	28, 6 ± 2,7	

Todos os recém-nascidos fizeram uso de antibiótico de largo espectro na primeira semana de vida e necessitaram de oxigênio suplementar durante o internamento e foi realizado cateterismo umbilical em 93,85% dos recém-nascidos ; 98,46% fizeram uso de nutrição parenteral, e em 65,6% destes a duração dessa nutrição foi superior a 15 dias.

Tabela 3 - Fatores nutricionais e não nutricionais relacionados à assistência a RNMBP que apresentaram ECN – IMIP, 2010 a 2016.

VARIÁVEL	N	%
Uso de antibiótico na 1ª semana de vida		
Sim	65	100
Não	0	0
Total	6	100
Necessidade de Oxigenioterapia		
Sim	65	100
Não	0	0
Total	65	100
Tempo total em oxigenioterapia		
Até 7 dias	10	15,40
8 a 14 dias	20	30,77
15 a 30 dias	12	18,48
Mais de 30 dias	19	29,26
Total	61	100
Uso de cateter umbilical		
Sim	61	93,85
Não	4	6,15
Total	65	100

Nutrição Parenteral		
Sim	64	98,46
Não	1	1,54
Total	65	100
Duração da nutrição parenteral		
Até 7 dias	7	10,77
8 a 14 dias	15	23,09
15 a 30 dias	24	36,34
Mais de 30 dias	19	29,26
Total	65	
Dieta na primeira semana de vida		
Leite humano de Banco de Leite exclusivo	9	13,85
Fórmula exclusiva	8	12,31
Mista	43	66,15
Dieta suspensa	5	7,69
Total	65	100
Idade de início da dieta		
Antes de 3 dias de vida	37	57,0%
De 3 a 7 dias de vida	24	37,0%
Mais de sete dias de vida	4	6,0%

Discussão

Enterocolite necrosante (ECN) é uma doença pós natal grave, que acomete principalmente RN prematuros de muito baixo peso (<1500g), caracterizada por inflamação e necrose do trato digestório¹ Apresenta ocorrência variável entre diversos serviços.^{7,13, 19,20} No presente estudo foi demonstrada uma prevalência média de 3,83% entre os anos de 2010-2016, não sendo identificada tendência de ascensão ou queda à semelhança de estudo realizado na mesma instituição, durante o período de 2003-2007.¹⁶

Recém nascidos com ECN representam alguns dos pacientes mais graves em uma UTI neonatal com taxa de letalidade entre 20-50%.^{7,21} No período estudado foi verificada taxa de letalidade de 24,41%. Em 2010 a taxa chegou a 42,8%, reforçando a gravidade e importância epidemiológica desse agravo.

Enterocolite necrosante é considerada uma doença com patogênese multifatorial, ainda não totalmente esclarecida pela literatura.⁴⁻⁷ Apesar de ser descrita como de ocorrência esporádica, existem publicações que relatam prováveis surtos dessa doença, sem nenhuma distribuição sazonal ou agente infeccioso específico associado.^{13,22,23} Em 1972 em um hospital na África do Sul ocorreram 11 casos de enterocolite necrosante em RN prematuros associados a gastroenterite por salmonela.²⁴ Outro trabalho, no Colorado, EUA, descreveu 193 casos de ECN, porém sem identificação de agente patológico específico.²³ Em um outro estudo realizado em um hospital universitário em Roma, Faustini *et al*, descreveram um surto de ECN com 11 casos em 1 mês, também sem identificação de agente etiológico.²⁵

É sabido que a definição de surto ainda é muito controversa, não havendo consenso na literatura.¹³ No presente estudo, foi considerada a definição estabelecida pela ANVISA.¹⁵ Sendo assim, ocorreram surtos nos anos de 2010,2013,2015 e 2016 pois foi observada uma taxa de ocorrência superior à média histórica do período.

Considera-se que exista uma associação positiva entre surtos de ECN e altas taxas de ocupação nos berçários.^{11,13} No presente estudo não foi observada associação entre a taxa média de ocupação ao ano e ocorrência de surto. Especulamos que, por se tratar de hospital de referência para o atendimento de gestantes de alto risco e que apresenta sempre uma elevada taxa de ocupação, não foi possível identificar essa associação na amostra estudada.

A idade gestacional média dos RN diagnosticados com ECN foi de $28,7 \pm 2,7$ semanas. Sabe-se que a prematuridade é considerada o principal fator de risco para a ocorrência de ECN, relacionando-se principalmente com a imaturidade da barreira mucosa do trato gastrointestinal e do sistema imune.^{23,25,26}

Foi observado que 100% do RN estudados realizaram antibioticoterapia na primeira semana de vida. Considera-se que o uso de antibióticos está associado com alteração da flora intestinal, levando a supressão de bactérias anaeróbicas com consequente desequilíbrio da flora, predispondo, dessa forma, a ocorrência de patologias, dentre elas, a enterocolite necrosante.^{7,27} Cotten *et al* demonstraram associação entre a ocorrência de ECN e o uso de antibióticos de largo espectro nos primeiros dias de vida. Foram estudados 4039 recém nascidos que utilizaram antibiótico nos primeiros 3 dias, dentre eles 11% (440) apresentaram enterocolite. Também foi verificado que o uso de antibiótico por tempo prolongado (≥ 5 dias) esteve associado a fases mais graves da doença e a maior mortalidade.²⁸

Estudos clínicos tem demonstrado que o uso de corticoide antenatal reduz a incidência de ECN.^{1,2,7} Dentre os 65 recém nascidos estudados, 84,48% fizeram uso de corticoide antes do nascimento, demonstrando um aumento dessa medida assistencial, quando comparado a estudo realizado anteriormente na mesma instituição que verificou uso de corticoide antenatal em 50,24% do RN estudados no período de 2003-2007.¹⁶ Acredita-se que o corticoide atue diminuindo a resposta inflamatória intestinal agindo sobre o fator de ativação plaquetária (FAP). Este é um mediador pró-inflamatório da injúria intestinal, cujo efeito sistêmico em estudos animais é similar à apresentação clínica de crianças com ECN grave e inclui choque, isquemia e necrose intestinal, mostrando ser um importante mediador inflamatório na fisiopatologia da doença. A FAP- acetilhidrolase é a enzima responsável pela degradação do fator de ativação plaquetária, apresentando níveis baixos ao nascimento, só atingindo os níveis do adulto a partir da 6a semana de vida. A dexametasona estimula a atividade da FAP- acetil hidrolase, o que pode explicar o efeito protetor do corticóide antenatal para a

ECN.^{1,7}

Em relação aos fatores nutricionais foi observado na amostra estudada que cerca de metade dos RN iniciaram a dieta após o 3º dia de vida. Considera-se que existe um componente iatrogênico da ocorrência da ECN relacionado a variações de práticas clínicas incluindo a estratégia alimentar.²⁹ O uso precoce da dieta trófica tem sido advogado como uma das estratégias para melhorar a tolerância alimentar e prevenir complicações como ECN.³⁰

Outro fator associado a ocorrência de enterocolite é o tipo de alimentação ao nascer. Recém nascidos que recebem leite materno tem menor chance de desenvolver ECN do que aqueles que recebem fórmula. Considera-se que o leite humano diminua a incidência de bactérias patogênicas no trato gastrointestinal, e aumente número de patógenos protetores, estimulando assim o crescimento da barreira imunológica intestinal.³¹ Identificamos que 66,15% dos RN receberam alimentação mista (fórmula mais leite humano) durante a primeira semana de vida. Lucas e Cole mostraram, em estudo prospectivo, um declínio na incidência de ECN com o avanço da idade gestacional em RN alimentados com leite humano. Esses autores observaram que o risco de ECN foi seis vezes maior em RN cuja alimentação era exclusivamente com fórmulas, em relação àqueles alimentados com leite humano e esse risco foi 3,5 vezes maior, quando se comparou com RN em dieta mista (fórmula e leite humano), sugerindo que o leite humano tem efeito protetor na ocorrência de ECN, mesmo quando associado ao consumo de fórmula.³² O alto percentual observado de RN usando fórmula na primeira semana de vida é preocupante e medidas que favorecem a utilização do leite da própria mãe devem ser priorizadas.

Na período estudado a prevalência de ECN foi de 3,83% não havendo tendência de ascensão ou queda neste indicador . A taxa de ocupação e o número de admissões de RNMP não esteve associado à ocorrência de surto. Destaca-se o uso de antibiótico de largo espectro e a utilização de fórmulas na primeira semana de vida nos RN com diagnóstico de ECN.

REFERÊNCIAS

- 1- Neu, J.; Walker WA. M. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364:255-64
- 2- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008;32(2):70-82.
- 3- Grave GD, Nelson SA, Walker WA, Moss RL, Dvorak BV, Hamilton FA, et al. New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res.* 2007;62(4):510-14.
- 4- Berman L ; Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16: 145-50
- 5- Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J.* 2001;15(8):1398- 403.
- 6- Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):369-77.
- 7- Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-59.
- 8- Gephart SM, Mc Grath JM, Efken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Adv neonatal care.* 2012;12:77-87.
- 9- Hein-Nielsen AL; Petersen SM; Greisen G. Unchanged incidence of necrotising enterocolitis in a tertiary neonatal department. *Dan Med J;*62(7), 2015 Ju
- 10- Lin, P. W.; Stoll, B. J. Necrotizing enterocolitis. *The Lancet*, v. 368, n. 9543, p. 1271-1283, Oct. 2006.
- 11- Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol.* 2008;32(2):70-82.
- 12- Walsh, M. C.; Kliegman, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.*, v. 33, n. 1, p. 179-201, Feb. 1986
- 13- Meizen-derr, J. et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis temporal clustering in two neonatology practices. *J Pediatr*, v. 154, n. 5, p. 656-661, Dec. 2009.
- 14- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Higienização das Mãos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2009. 105p. 1. Vigilância Sanitária. 2. Saúde Pública. I. Título.

- 15- ANVISA conceitos básicos em <http://portal.anvisa.gov.br/> [acessado em 9 de maio de 2016]
- 16- Braga TD; Silva GAP da; Lira PIC ; Lima MC Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso em uma unidade neonatal de alto risco do Nordeste do Brasil (2003-2007). *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* vol.12 no.2 Recife Apr./June 2012
- 17- Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe?. *Pediatrics.* 2005;115(1):173-80.
- 18- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991;119(3):417-23.
- 19- Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003; 23: 278-85.
- 20- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S, Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human development neonatal research network, 1995- 1996. *Pediatrics.* 2001; 107: 1-8.
- 21- Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993;34:701-08. [PubMed: 8108179]
- 22- Boccia D, Stolfi I, Lana S, Moro ML. Nosocomial necrotizing enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 2001; 160: 385-91.
- 23- Rotbart HA, Levin MJ. How contagious is necrotizing enterocolitis? *Pediatr Infect Dis.* 1983; 2: 406-13.
- 24- Stein H, Beck J, Solomon A, Schmaman A. Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies. *BMJ* 1972;2:616-19. [PubMed: 5031684]
- 25- Faustini A, Forastiere F, Giogi Rossi P. An epidemic of gastroenteritis and mild necrotizing enterocolitis in two neonatal units of a University Hospital in Rome, Italy. *Epidemiol. Infect* (2004), 132, 455-465.
- 26- Wendelboe A, Smelser C, Lucero C, Clifford McDonald. Cluster of necrotizing enterocolitis in a neonatal intensive care unit: New Mexico 2007. *Am J Infect Control* 2010, 38: 144-8.
- 27- Bennet R, Eriksson M, Nord CE et al. Fecal bacterial microflora of newborn infants during intensive care management and treatment with five antibiotic regimens. *Pediatrics Infect Dis* 1986;5:533-9.

- 28- Cotten C, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, *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* 2009, 123: 58-66
- 29- Kamitsuka, M. D.; Horton, M. K.; Williams, M. A. The incidence of necrotizing Enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500 grams and less than 35 weeks of gestation. *Pediatrics*, v. 105, n. 2, p. 379-384, Feb. 2000.
- 30- Tyson, J. E.; Kennedy, K. A. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane database Syst Rev.*, v. 20, n.3, 2005.
- 31- Morgan J, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Current opinion in infectious diseases* 2011, 24: 183-189.
- 32- Lucas, A.; Cole, T. J. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.*, v. 336, n. 8730, p. 1519-1523, 1990.