

**Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem
Mestrado Acadêmico em Enfermagem**

CAMILA MARIA SANTANA COSTA BUNA

**Análise hierarquizada dos fatores associados à
enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso**

SÃO LUÍS
2015

CAMILA MARIA SANTANA COSTA BUNA

Análise hierarquizada dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Enfermagem, Cuidado e Saúde

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva

Orientadora: Prof^a Dr^a Arlene de Jesus Mendes Caldas

SÃO LUÍS

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Buna, Camila Maria Santana Costa.

Análise hierarquizada dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso / Camila Maria Santana Costa Buna. — São Luís, 2015.

64 f.: il.

Orientador: Arlene de Jesus Mendes Caldas.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Maranhão, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, 2015.

1. Enterocolite necrosante – Recém-nascidos. 2. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. 3. Mortalidade neonatal.I. Título.

CDU 616.34-002-053.31

BUNA, C. M. S. C. **Análise hierarquizada dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso.** 2015. 64f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Área de Concentração: Enfermagem, Cuidado e Saúde

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva

Aprovada em ____/____/____

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Arlene de Jesus Mendes Caldas - Orientadora

Doutora em Patologia Humana
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Fernando Lamy Filho- 1º Membro
Doutor em Saúde da Criança e da Mulher
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Liberata Campos Coimbra-2º Membro
Doutora em Políticas Públicas
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Elza Lima da Silva
Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental- Membro Suplente
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Lena Maria Barros Fonsêca
Doutora em Biotecnologia em Saúde - Membro Suplente
Universidade Federal do Maranhão

A Deus e aos meus familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força e coragem concedidas durante esses dois anos do mestrado. Agradeço de forma geral a todos que me ajudaram com força, apoio, confiança e palavras de incentivo. Entre eles, alguns em especial: minhas mães Maria da Graça Santana e Francisca Tinoco Santana pelos ensinamentos ao longo da minha vida e pelo apoio nos momentos felizes e difíceis da vida, e por sempre acreditarem no meu potencial;

Ao meu querido marido Eduardo César Aranha Buna pelo apoio e companheirismo durante todos esses anos, por acreditar em mim e por ter me dado meu tesouro mais precioso, Carlos Eduardo, por ele minha luta será constante;

À minha irmã Carolina Maria Santana Costa pelas palavras de incentivo nos momentos mais difíceis;

Aos meus amigos e amigas da terceira turma do Mestrado em Enfermagem que estiveram comigo durante toda essa jornada do curso, dividindo momentos de diversão, tensão e angústias.

À minha querida, amável e paciente orientadora e professora Arlene de Jesus Mendes Caldas, por sua dedicação, empenho e exemplo de profissional, e por ter acreditado em meu potencial.

Ao professor Humberto Oliveira Serra pelos ensinamentos e orientações na análise estatística desse estudo. A ele meu muito obrigado, por sua paciência e disponibilidade em me ajudar.

Enfim agradeço a todos os professores do Mestrado de Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão que contribuíram ao longo desses dois anos em que repassaram valiosos conhecimentos.

Dizem que o tempo muda tudo, mas não é verdade.

*Fazer coisas é que muda algo, não fazer nada
deixa as coisas do jeito que estão.*

(Dr. House)

BUNA, C. M. S. C. Análise hierarquizada dos fatores associados à enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso. 2015. 64f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2015.

Orientadora: Arlene de Jesus Mendes Caldas

Linha de Pesquisa: Enfermagem em Saúde Coletiva

Resumo

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma grave enfermidade gastrointestinal, de causa multifatorial e está entre as principais causas de mortalidade neonatal no ambiente da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). A incidência da ECN é inversamente proporcional à idade gestacional e o peso de nascimento, atingindo 12% das crianças com peso inferior a 1500g e desencadeando o óbito em 30% dos casos. Tem-se como objetivo analisar a ocorrência de ECN e os fatores associados ao seu desenvolvimento em recém-nascidos (RN) de baixo peso. Trata-se de um estudo epidemiológico tipo caso controle, realizado no período de 01 de março de 2014 a 30 de junho de 2015, em duas UTINs de São Luís-MA. O tamanho da amostra foi calculado considerando um caso para três controles (1:3), estabelecendo nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, suficiente para detectar um OR=2,5, perfazendo 236 recém-nascidos (RN) de baixo peso, sendo 59 RN com diagnósticos de ECN (grupo caso) e 177 RN sem ECN (grupo controle). Na análise dos dados as variáveis maternas (período gestacional e o tipo de parto) e neonatais (nascimento e hospitalização) foram organizadas em seis blocos e dispostas em uma estrutura hierarquizada, e analisadas no programa STATA 11.0. As diferenças entre as médias foram avaliadas pelo teste T-Student, enquanto que as diferenças entre as medianas pelo teste de Man Whitney. Considerou-se como variável resposta, a ECN, e como independentes, as variáveis maternas e neonatais. Foi realizada análise univariada entre as variáveis independentes dos dois grupos: caso e controle, estimados os valores das OR, tendo como categoria de referência OR=1, construídos os intervalos de confiança de 95% e determinados os valores de p. Na análise hierarquizada foi realizado o agrupamento das variáveis em níveis segundo a influência no desfecho. Dos 59 casos de ECN, 61,02% eram do sexo feminino, com mediana do tempo de hospitalização de 45 dias; dos 177 controles sem ECN, 54,55% eram do sexo masculino, com mediana do tempo de hospitalização de 19,5 dias. Quanto ao desfecho clínico dos casos de ECN, 40,68% evoluíram a óbito. Ao final da análise hierarquizada mantiveram associação estatisticamente significativa, o uso de corticóide antenatal (OR=2,90; $p < 0,001$), líquido amniótico reduzido (OR=2,03; $p < 0,001$), reanimação ao nascimento (OR=1,35; $p = 0,010$), peso ao nascimento $\leq 1500g$ (OR=3,32; $p < 0,001$), transfusão (OR=2,11; $p = 0,040$) e uso de surfactante (OR=2,41; $p = 0,020$). Conclui-se que os aspectos maternos relacionados ao período gestacional e os neonatais referentes ao nascimento e hospitalização podem estar influenciando no aparecimento da ECN.

Descritores: Enterocolite necrosante. Prematuro. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

BUNA, C. M. S. C. Hierarchical analysis of factors associated with necrotizing enterocolitis in newborns of low weight. 2015. 64 f. Thesis (MastersDegree). Nursing Post-Graduation program, Universidade Federal do Maranhão (Federal University of Maranhão), São Luís, 2015.

Abstract

The Necrotizing enterocolitis (ECN) is a severe gastrointestinal illness caused by multiple factors and is among the leading causes of neonatal mortality in the Neonatal Intensive Care Unit of the Environment (NICU). The incidence of NEC is inversely proportional to gestational age and birth weight, reaching 12% of children weighing less than 1500g and triggering death in 30% of cases. Tem up to analyze the occurrence of ECN and associated factors its development in newborns (NB) with low weight. It is an epidemiological case-control study, conducted from March 1, 2014 to June 30, 2015, in two NICUs in Sao Luis, MA. The sample size was calculated considering a case to three controls (1:3), establishing confidence level of 95% and power of 80% study, sufficient to detect an OR = 2.5, making 236 newborns (RN) underweight, and 59 infants with NEC diagnoses (case group) and 177 infants without NEC (control group). In analyzing the data maternal variables (gestational period and the type of delivery) and newborn (birth and hospitalization) were organized in six blocks, arranged in a hierarchical structure, and analyzed in STATA 11.0 program. The differences between means were assessed by Student's t-test, whereas the differences between the medians by Man Whitney test. It was considered as the dependent variable, the ECN, and as independent, maternal and neonatal variables. Univariate analysis was performed between independent variables of two groups: case and control, estimated the OR values, with reference category OR = 1, built the confidence intervals of 95% and certain values of p. In the hierarchical analysis was carried out by the group of variables in levels according to influence the outcome. Of the 59 cases of NEC, 61.02% were female, with a median of 45 days hospital stay; and 177 controls without ECN, 54.55% were male, with a median hospital stay of 19.5 days. As for the clinical outcome of cases of NEC, 40.68% progressed to death. At the end of hierarchical analysis remained statistically significant association, the use of antenatal corticosteroids (OR = 2.90; p <0.001), reduced amniotic fluid (OR = 2.03;p<0.001), resuscitation at birth (OR = 1, 35, p = 0.010), birth weight ≤1500g (OR = 3.32, p <0.001), transfusions (OR = 2.11, p = 0.040) and the use of surfactant (OR = 2.41, p = 0.020). It concludes that maternal aspects related to pregnancy and neonatal concerning the birth and hospitalization may be influencing the appearance of NEC.

Key words: Necrotizing enterocolitis. Premature. Neonatal Intensive Care Unit.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critério de BELL modificado	26
Figura 1 - Algoritmo de indicações de laparotomia exploradora	30
Figura 2 - Fluxograma da relação hierárquica entre as variáveis e sua relação com o desfecho	37
Tabela 1 - Análise univariada das variáveis maternas dos recém-nascidos de baixo peso com casos de enterocolite necrosante (ECN) e sem enterocolite necrosante (controle). São Luís-MA, 2015	39
Tabela 2 - Análise univariada das variáveis neonatais dos recém-nascidos de baixo peso com casos de enterocolite necrosante (ECN) e sem enterocolite necrosante (controle). São Luís-MA, 2015	41
Tabela 3 - Análise ajustada variáveis do nível distal em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015.....	42
Tabela 4 - Análise ajustada das variáveis do nível distal + intermediário em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015.....	43
Tabela5- Modelo final da análise hierarquizada das variáveis dos níveis distal +intermediário + proximal em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015.....	44

LISTA DE SIGLAS

ATB	- Antibioticoterapia
CEP-UFMA	- Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA
CIVD	- Coagulação Intravascular Disseminada
DHEG	- Doença Hipertensiva Específica da Gestação
ECN	- Enterocolite Necrosante
HUUFMA	- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
LHP	- Leite Humano Pasteurizado
LM	- Leite Materno
NP	- Nutrição Parenteral
PAF	- Atividade Protetora da Enzima
AIG	- Adequado para Idade Gestacional
PIG	- Pequeno para Idade Gestacional
RCIU	- Restrição do Crescimento Intra-Uterino
SAME	- Serviço de Arquivo Médico
UTIN	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	JUSTIFICATIVA	15
2	OBJETIVOS	18
2.1	GERAL	18
2.2	ESPECÍFICOS	18
3	REVISÃO DE LITERATURA	19
3.1	ENTEROCOLITE NECROSANTE: definição e aspectos históricos	19
3.2	EPIDEMIOLOGIA	20
3.3	FISIOPATOLOGIA	21
3.4	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	22
3.5	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	24
3.6	PREVENÇÃO	31
4	METODOLOGIA	33
4.1	TIPO DE ESTUDO	33
4.2	LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	33
4.3	AMOSTRA	34
4.4	COLETA DE DADOS	34
4.5	VARIÁVEIS DO ESTUDO	35
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	36
4.7	ASPECTOS ÉTICOS	38
5	RESULTADOS	39
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICE	56
	ANEXOS	60

1 INTRODUÇÃO

Enterocolite Necrosante (ECN), uma grave enfermidade gastrointestinal, está entre as principais causas de mortalidade neonatal no ambiente da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), acometendo particularmente a população de recém-nascidos de baixo peso (BRAGA et al., 2012).

A incidência da ECN é inversamente proporcional à idade gestacional e o peso de nascimento, atingindo 12% das crianças com peso inferior a 1500g e desencadeando o óbito em 30% dos casos. No Brasil, na região Sul observa-se semelhança nas taxas de incidência da ECN com a de países americanos que varia de 0,1 a 0,3%, enquanto na região Nordeste evidenciam-se taxas mais elevadas em torno de 4% (MIYAKI et al., 2007; BRAGA et al, 2012; VIEIRA et al., 2013).

Dessa maneira, as taxas de ECN no Brasil e no mundo vêm se mantendo elevada ao longo dos anos mesmo tendo existido uma melhora na assistência perinatal e no aparato tecnológico das UTIN, o que pode estar associado a pouca compreensão dos fatores responsáveis para o desenvolvimento dessa doença (OLIVEIRA; MIYOSHI, 2005).

Vários esforços têm sido despendidos na tentativa de elucidar a causa para o aparecimento da ECN, contudo até o momento compreende-se apenas que é uma enfermidade de causa multifatorial. A prematuridade é considerada um dos fatores com maior associação com a doença devido a maior ocorrência de eventos isquêmicos e infecciosos nessa população. Entretanto, outros fatores podem predispor essa doença como policitemia, utilização de cateter umbilical, gemelaridade, distúrbios respiratórios, persistência do canal arterial, progressão rápida da dieta e uso de leite artificial em nutrição enteral (VIEIRA et al., 2013).

A policitemia é uma alteração caracterizada pela elevação do nível de hematócrito acima de 65%, comum no período neonatal, sendo geralmente detectada no nascimento ou nas 24 horas após o nascimento. Recém-nascidos com restrição do crescimento intra-uterino (RCIU) que sofreram hipóxia intrauterina ou asfixia perinatal e filhos de mães com diabetes gestacional são os mais afetados, pois a hipóxia intraútero estimula a produção de eritropoetina. A relação da policitemia com eventos hipóxicos e a presença de alteração hemodinâmica, durante ou após o seu tratamento por meio da exsanguíneo transfusão, predispõem o aparecimento da ECN (GONZALÉZ et al., 1993).

A utilização de cateter umbilical é considerada um dos avanços da neonatologia na área da terapia intravenosa, com repercussões na melhora da sobrevida dos recém-nascidos, contudo é um recurso tecnológico que deve ser usado com cautela devido aos

riscos elevados de complicações relacionados à sua inserção e manutenção. Tem sido observado risco aumentado para a ECN nos recém-nascidos com peso igual ou inferior a 1000g, quando o procedimento de inserção do cateter foi realizado sem êxito. Por outro lado, também se verificou por meio de ultrassonografia com doppler no tronco da artéria celíaca e mesentérica que a presença de cateter umbilical pode reduzir o fluxo na artéria mesentérica superior em recém-nascidos predispondo ECN (OLIVEIRA, 2013).

Oliveira e Miyoshi (2005) constataram que prematuros pequenos para idade gestacional (PIG) possuem maior risco para desenvolvimento da ECN devido à redução da velocidade do fluxo na artéria mesentérica superior e no tronco celíaco e que pode se estender, em alguns casos, até a primeira semana de vida. Enquanto que Chia e Falcão (2009), apontam que a redistribuição do fluxo sanguíneo como patogênese para ECN teria origem na resposta neurogênica frente à redução do débito cardíaco, levando o comprometimento dos órgãos esplênicos, com necrose e perfuração intestinal.

Estudo envolvendo aspectos da gemelaridade aponta a prematuridade como desfecho muito comum nesse tipo de gestação, acontecendo nos recém-nascidos com mais frequência intercorrências respiratórias, metabólicas, infecciosas e hematológicas, o que pode ocasionar eventos isquêmicos, mesmo os estudos não apontando uma relação direta de causa e efeito da gemelaridade e ECN (COELHO, 2011).

Paixão et al. (1995), constataram que dentre 32 casos de ECN, 80% das mães dos recém-nascidos apresentaram gestação gemelar, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), e foram submetidas à cesariana. Fatores esses que podem influenciar o fluxo sanguíneo para o concepto intraútero e assim, predispor um ambiente hipoxêmico.

A repercussão hemodinâmica ocasionada pela persistência do canal arterial está associada com risco elevado para ECN. No entanto, a forma como deverá ser precedido esse fechamento seja por meio medicamentoso ou cirúrgico deverá ser criteriosamente avaliado levando em consideração o quadro clínico do recém-nascido uma vez que, em um estudo transversal envolvendo recém-nascidos com menos de 1500g e com igual ou menos de 32 semanas de idade gestacional não mostrou que a intervenção precoce na PCA diminui a incidência de ECN (YEE; SCOTLAND, 2012). Por outro lado, em estudo envolvendo fatores associados a essa morbidade em recém-nascidos de baixo peso revelou risco elevado para ECN, quando utilizado indometacina para o fechamento do canal arterial (BOO; CHEAH, 2012).

Com relação, aos aspectos nutricionais, os componentes do leite materno contribuem para a integridade da mucosa intestinal, função que aumenta a imunidade contra várias infecções gastrintestinais. Sendo assim, o uso de fórmula artificial, por possuir baixo fator de proteção intestinal está associado ao risco de duas vezes mais de desenvolvimento de ECN. Quanto a progressão da dieta, a nutrição trófica é uma alternativa segura antes da

progressão da dieta sendo recomendado evitar grandes volumes de dieta em recém-nascidos em risco para ECN (JIMÉNEZ;TERÁN, 2006; RAMANI;AMBALAVAN, 2013).

Com relação ao volume da dieta, não existem consensos na literatura sobre o volume ideal, sendo observado em alguns estudos o incremento de até 35 ml/kg/dia, porém observa-se a presença de ECN em recém-nascidos que receberam volumes na proporção de 20 ml/Kg/dia (RAYSIS et al., 1999; BOHNHORST et al., 2003; MIYAKI et al., 2007).Nesse sentido, os recém-nascidos de baixo peso possuem tanto fatores maternos quanto neonatais relacionados a eventos hipóxicos-isquêmicos, com forte associação com a enterocoliteneccrosante.

No que diz respeito à sintomatologia, a ECN é considerada uma emergência clínica, pela rápida evolução dos sinais e sintomas como distensão abdominal, vômitos biliosos e hematoquezia para quadros graves de peritonite, pneumoperitônio e choque séptico sendo, dessa forma, fundamental o diagnóstico e tratamento precoce (VIEIRA; LOPES, 2003).

Os avanços tecnológicos na área de diagnóstico permitiram um diagnóstico precoce da doença e implantação de conduta terapêutica imediata com conseqüente redução do número de complicações e aumento da sobrevida, principalmente dos recém-nascidos prematuros extremos (ÁLVARES et al., 2007).

O tratamento é baseado em medidas de cuidados intensivos e na prevenção de complicações. A intervenção cirúrgica é reservada para os casos de perfuração e ou necrose do trato gastrintestinal (MCALMON, 2005) sendo que, 30 a 40% dos recém-nascidos acometidos pela ECN são submetidos à intervenção cirúrgica, chegando nesses casos a uma mortalidade de 20% (VIEIRA et al., 2013).

Prognosticamente, as sequelas são mais graves nos casos avançados, e é comum que haja atraso no crescimento. Aqueles que sofreram intervenção cirúrgica são comuns, em curto prazo, morbimortalidade devido a infecção, insuficiência respiratória, doença hepática associada ao uso prolongado de nutrição parenteral e, em longo prazo, é observado raquitismo e atraso no desenvolvimento infantil (MCALMON, 2005).

1.1 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Apesar de toda a assistência prestada por uma equipe multiprofissional e o aparato tecnológico disponível, ainda são observados aumento na frequência dos casos de ECN em UTIs neonatal. Diante desse panorama e por se tratar de uma doença de

acometimento rápido e muitas vezes fulminante, o enfermeiro neonatologista como integrante da equipe da UTIN deve atuar de forma preventiva, por meio da monitorização dos neonatos com risco de maior desenvolvimento de ECN e também por meio de cuidados de enfermagem, visando o restabelecimento do quadro de saúde e redução de complicações.

Para Souza e Ferreira (2010) a principal fonte de prazer dos profissionais de enfermagem, que atuam em uma UTIN é a alta hospitalar sem sequelas físicas, deficiência ou perdas funcionais, um reflexo de um trabalho bem sucedido. Por outro lado, se ocorre o falecimento do neonato, sentimentos de fracasso e de trabalho mal sucedido tendem a ser despertados nesses profissionais.

A observação da evolução crítica da ECN em recém-nascidos de baixo peso, ao longo dos anos de trabalho como enfermeira em UTI neonatal, levou a perceber que as sequelas trazidas por essa doença não eram somente físicas e restritas a essa população, por outro lado, envolviam também, aspectos psicológicos e sociais de familiares e da equipe multiprofissional. Atrelado a esses aspectos, eram comuns conflitos na equipe na tentativa de redução do número de casos e óbitos por ECN, encontrando-se muitas vezes o entrave de uma patologia de causa multifatorial, que não obedece a uma sazonalidade.

Por outro lado, a literatura aponta fatores neonatais como envolvidos na causalidade dessa patologia, todavia, os resultados apresentados não obedeceram a uma análise hierarquizada ocasionando uma possível existência de variáveis confundidoras no resultado final apresentado.

Sendo assim, acredita-se que o uso do modelo hierarquizado possa revelar os fatores com maior associação com a ECN, pois Segundo Fuchs et al. (1996), esse tipo de método é aplicável a estudos epidemiológicos com grande número de variáveis, bem como foi observado aplicabilidade em estudos caso controle como os desenvolvidos por Rouquayrol et al.(1996), Barros e Almeida (2004), e Motta et al. (2005) na área da neonatologia, envolvendo fatores de risco ou associados, e apresentando ao final, resultados com forte relação das variáveis independentes com o desfecho clínico pretendido.

Dessa forma, a análise hierarquizada fornecerá subsídios para melhor compreender os mecanismos responsáveis pelo aparecimento da ECN em recém-nascidos de baixo peso, e questiona-se: quais os fatores associados à ECN nessa população? Em uma análise hierarquizada, quais os aspectos maternos e neonatais envolvidos no aparecimento dessa patologia?. E enseja a seguinte hipótese: Os aspectos maternos (período gestacional e o tipo de parto) e neonatais (nascimento e hospitalização) influenciam no aparecimento da ECN.

Por fim, espera-se que este estudo contribua para uma compreensão mais detalhada do comportamento dessa patologia no recém-nascido de baixo peso, a identificação dos fatores maternos e neonatais que contribuem para seu desenvolvimento e, conseqüentemente, sirva de subsídio para a elaboração de intervenções tanto para a detecção precoce dos sinais e sintomas quanto para prevenção de complicações que afetam a qualidade de vida dessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Analisar a ocorrência de enterocolite necrosante e os fatores associados ao seu desenvolvimento em recém-nascidos de baixo peso internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal do município de São Luís

2.2 ESPECÍFICOS

- a) Descrever o perfil dos recém-nascidos segundo idade gestacional, peso, história obstétrica materna e desfecho clínico;
- b) Identificar os fatores associados para o surgimento da Enterocolite Necrosante.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ENTEROCOLITE NECROSANTE: definição e aspectos históricos

A ECN é uma afecção comumente conhecida na área da neonatologia, considerada grave, devastadora e desafiadora morbidade gastrointestinal caracterizada por isquemia e necrose do trato gastrointestinal e que acomete recém-nascidos internados na unidade neonatal, particularmente os com peso inferior a 1500g, contudo sua terminologia tem sido usada para descrever doença intestinal em outras faixas etária (KLIEGMAN; WOLKER; YOLKEN, 1994).

Para alguns autores, essa doença é conhecida como a “Doença dos Sobreviventes” por acometer recém-nascidos de baixo peso que sobrevivem às injúrias graves do nascimento e da primeira semana de vida como a hipotermia, hipóxia, infecções e outras (VIEIRA; LOPES, 2003). Outros autores, também descrevem casos dessas doenças em recém-nascidos a termo, porém, em proporção menor e patogenia diferente, no entanto com as mesmas características de agressividade podendo estar relacionado a cardiopatia congênita, policitemia, hipóxia e doença respiratória (LAWRENCE; BATES; GAUL, 1982; SENESI, 2003; LIN; STOLL, 2006; NEU; DOUGLAS-ESCOBAR, 2008).

Foi descrita pela primeira vez em 1838 em recém-nascido prematuro com 45 horas de vida, que evoluiu a óbito, após manifestar quadro grave de sintomatologia intestinal (distensão e vômito) tendo área de inflamação e perfuração do íleo detectado no exame de necropsia (LIN; STOLL, 2006). Todavia, outros achados literários apontam a primeira descrição da ECN como sendo de Steboldt, em 1825, mas esse caso tratava-se de uma perfuração de estômago, sem correlação com tal doença (FELDENS, 2011).

Em 1888, Pautais descreve três casos da patologia em recém-nascidos com necrose intestinal completa e múltiplas perfurações. Após esse período surgiram outras denominações para os casos com quadro clínico semelhante, tendo somente a partir da década de 60 o seu reconhecimento como patologia intestinal distinta (SANTULI, 1975; LIN; STOLL, 2006).

Somente no século XX, o termo ECN surge na literatura, por meio da descrição feita por Rossir, Sarrut e Deplanque, de um quadro clínico de um neonato prematuro com enterocolite úlcero-necrosante. As descrições da sintomatologia, dos aspectos radiológicos e anatomopatológicos juntamente com os relatos dos primeiros sobreviventes datam dos anos de 1954 e 1964. Em 1967, ocorre a primeira cirurgia na cidade de Nova York e nos

anos seguintes, 1969 e 1975, surgiram as primeiras explicações sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença (FELDENS, 2011).

Paulatinamente, estudos e experimentos envolvendo a ECN e seus fatores associados vêm sendo desenvolvidos ao longo dos anos, todavia maiores elucidações sobre a fisiopatologia da doença são necessárias para a formulação de medidas preventivas com real impacto na redução da morbimortalidade.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A ECN tem afetado cerca de 7% da população da UTIN e em particular, os recém-nascidos com menor idade gestacional e peso ao nascimento, com incidência variando de 4 a 13%, em recém-nascidos pré-termos com menos de 1500g. Em populações americanas verifica-se a ocorrência de 0,3 a 2,4 casos de ECN para cada 1000 nascidos vivos, contudo, sem aumento significativo ao longo dos anos e sem relação com aspectos sazonais. Na Europa, observa-se em UTIN que a ECN afeta 1% das admissões, com incidência de 0,8 casos para cada 1000 nascidos vivos, com acometimento de 4% dos recém-nascidos de baixo peso e de 9,5% dos recém-nascidos de muito baixo peso (KLIEGMAN; WOLKER; YOLKEN, 1994; STOLL, 1994; MEINZEN-DERR et al., 2009; JESSE; NEU, 2009; PAUL et al., 2012).

No Brasil, em uma unidade neonatal no estado do Paraná verifica-se maior incidência de infecção hospitalar em neonatos com tempo de internação superior a 30 dias, sendo a enterocoliteneccrosante apontada em segundo lugar, com 10,9%, entre as infecções comuns nesse meio. Na região Nordeste, observa-se pico de incidência da doença no ano de 2005 com uma razão de 19 casos para o total de 204 admissões (LOPES et al., 2008; BRAGA et al., 2012.)

A mortalidade nos recém-nascidos com menos de 1500g varia de 10 a 40%, tendendo a ser mais elevada na população com menos de 1000g. Nos recém-nascidos com peso acima de 2500g a ocorrência de óbito é menor, quando comparada à população de baixo peso, podendo chegar até a 20%. Todavia, no Brasil também se encontra região como a do Nordeste, com taxa de mortalidade de 61,9%, superando outros estados brasileiros (STOLL, 1994; ARAÚJO; CÂMARA; VASCONCELOS, 2008).

3.3 FISIOPATOLOGIA

A prematuridade constitui um dos principais fatores associados à ECN. Quanto menor o peso e a idade gestacional do recém-nascido, maior a susceptibilidade de essa doença acontecer, podendo tal desordem estar relacionada à imaturidade da mucosa intestinal (FELDENS, 2011).

Normalmente, a barreira intestinal é formada por uma camada mucosa, epitélio e sistema imune, contudo, nos recém-nascidos prematuros, a imaturidade do sistema de defesa, associada à incapacidade de regeneração, propicia que as bactérias atinjam as camadas mais profundas desencadeando, processo inflamatório e predispondo o aparecimento de sinais como choque e sepse, característicos da ECN (CHOSKI et al., 2008).

Logo que a integridade da mucosa é afetada, os mecanismos de reparo iniciam o processo de restituição que tende a acontecer poucas horas após o evento formando um curativo temporário. Após alguns dias, a proliferação passa a substituir as células de maneira definitiva. Todavia, qualquer evento que modifique o período de reparo causará alterações mais graves da doença (HACKMAM et al., 2005).

Outro mecanismo que predispõe um ambiente intestinal propício para a ECN é a alteração na peristalse, comum nos recém-nascidos prematuros com menos de 34 semanas. Com essa alteração, ocorre maior exposição do antígeno a mucosa intestinal e dificuldade na expulsão do complexo antígeno-anticorpo favorecendo o crescimento de bactérias intestinais associado a isso, a dificuldade na digestão e absorção da dieta leva à formação de moléculas má digeridas com conseqüente lesão da mucosa intestinal que, junto à incapacidade de eliminar toxinas ou patógenos fazem com que estes se transloquem através das falhas existentes na barreira intestinal imatura (SCHNABL et al., 2008).

Os prematuros ao nascimento possuem um sistema gastrointestinal não colonizado por bactérias que associado à imaturidade do sistema imunológico deixa essa população mais susceptível a infecção, dentre elas a ECN. A imunidade do sistema gastrointestinal é atingida após o nascimento com a exposição intestinal às bactérias, permitida por meio da nutrição enteral com leite materno e o contato pele a pele com a mãe. Somente após a terceira e a quarta semana de vida os linfócitos, as IgA e as IgG alcançam níveis adequados, sendo que qualquer reação inflamatória desordenada nesse período pode gerar danos à barreira da mucosa intestinal, translocação de patógenos e lesão tecidual levando à formação de edema de mucosa, necrose e inflamação característicos da ECN (LIN;STOLL, 2006; SCHNABL et al., 2008).

A artéria mesentérica e seus pequenos ramos são responsáveis pela irrigação do intestino e também possuem mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ECN. Esses vasos são reguladores do fluxo sanguíneo intestinal, possuem elevada resistência vascular e são encarregados pela oxigenação e nutrição desse órgão. Todavia, para o desempenho dessas ações são necessários mecanismos reguladores como o sistema nervoso autônomo, a liberação de endotelina e óxido nítrico (NANKERVIS; GIANNONE; REBER, 2008).

A endotelina e o óxido nítrico são substâncias que atuam em nível do vaso promovendo vasoconstrição e vasodilatação, respectivamente. Em casos de eventos hipóxicos há um aumento da produção de endotelina, com diminuição da produção de óxido nítrico desencadeando processo inflamatório intestinal. Dessa forma, observa-se que o intestino é um dos órgãos mais acometidos por eventos hipóxicos-isquêmicos devido à imaturidade do seu sistema de autorregulação, baixa resistência vascular, maior fluxo sanguíneo e maior liberação de oxigênio (SCHNABL et al., 2008; NANKERVIS; GIANNONE; REBER, 2008).

A resistência vascular reduzida nos prematuros é diminuída devido a uma produção maior de óxido nítrico que de endotelina. Dessa forma, o intestino do recém-nascido prematuro possui uma tendência à vasodilatação. Além disso, o crescimento intestinal demanda maior metabolismo e consumo de oxigênio sendo então, diante de eventos estressores, incapaz de aumentar seu débito sanguíneo intestinal e a demanda metabólica (SCHNABL et al., 2008).

Constata-se, portanto, que eventos hipóxicos-isquêmicos contribuem para o desencadeamento da enterocoliteneocrosante, sendo importante o esclarecimento se a ocorrência desse evento acontece de forma primária, secundária ou de ambas as formas para o desenvolvimento dessa doença.

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ECN manifesta-se por uma combinação de sinais e sintomas sistêmicos e abdominais podendo aparecer na primeira ou segunda semana de vida sendo a observação e o cuidado da equipe de enfermagem primordial para a detecção precoce dos sintomas (TAMEZ, 2013).

O enfermeiro pode identificar o recém-nascido em risco para enterocoliteneocrosante por meio da anamnese, na qual realiza levantamento dos

antecedentes maternos e familiares em busca de fatores de risco que possam afetar a vida do neonato (SILVA; VIEIRA, 2008).

Estudos apontam que o tempo de aparecimento dos sintomas está relacionado de forma inversa com a idade gestacional, sendo mais precoce nos recém-nascidos a termo e mais tardiamente nos prematuros, com 90% dos casos nestes, surgindo nos primeiros 10 dias de vida (WISWELL et al., 1988; RICKETTS; JERLES, 1990; BLAKELY; GUPTA; LALLY, 2008;).

Nos estágios iniciais da evolução da doença, o enfermeiro deve manter vigília devido aos sintomas inespecíficos que poderão ser sugestivos de quadro de intolerância alimentar ou situações mais graves como a sepse e enterocoliteneocrosante. Para Brasil (2011), essa doença pode aparecer de forma abrupta e com rápida evolução ao óbito ou pode ter uma evolução arrastada, lenta e pouco definida sendo assim, é imprescindível uma assistência de enfermagem com ênfase no acompanhamento clínico e laboratorial de forma mais intensa e rigorosa.

De acordo com Gregory, Deforge e Van Marter (2011), o cuidado a esses recém-nascidos é relativamente desafiante para a enfermagem, pois existe uma dificuldade na diferenciação da ECN com outras complicações gastrintestinais como sepse e doenças gastrintestinais, bem como, ocorre dificuldade na identificação dos sinais clínicos por estes serem vagos e inespecíficos

Inicialmente, sintomas inespecíficos como letargia, inapetência, hipotensão, vômitos, apneia, diminuição do débito urinário, instabilidade térmica e icterícia. Miyaki et al.(2007), em pesquisa comparando grupo com ECN confirmada e outro com ECN suspeita, revelaram uma predominância de sintomas como a hipoatividade, instabilidade glicêmica e acidose metabólica no grupo com a doença confirmada.

Para Gregory, Deforge e Van Mater (2011), achados clínicos como hipotensão, insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório e bradicardia são comuns tanto nos casos suspeitos quanto nos confirmados de ECN, sendo papel do enfermeiro a interpretação dessas mudanças sutis nos sistemas cardiovascular e respiratório, pois, elas podem ser indicativas de uma desordem gastrintestinal em fase inicial, como a ECN.

Atrelados a esse grupo de sintomas descritos acima, aparecem as alterações abdominais como distensão, melena, sangramento digestivo, resíduo gástrico, vômitos biliosos e endurecimento da parede abdominal (ARAÚJO; CÂMARA; VASCONCELOS, 2008; MIRANDA et al., 2009). Paul et al. (2012) observaram uma predominância da distensão abdominal e estase gástrica em todos os casos da doença, seguido por 49% de enterorragia e 13% por edema ou eritema da parede abdominal.

É importante que durante a assistência ao recém-nascido, o enfermeiro implemente os métodos propedêuticos ao exame físico, para subsidiar um cuidado

sistematizado. Em estudo de Araújo, Câmara e Vasconcelos (2008) foi observado que os enfermeiros realizavam a aferição dos sinais vitais, anotavam os resíduos gástricos e realizavam exames físicos periódicos, no entanto, não houve em nenhum recém-nascido o controle do perímetro abdominal e nem ausculta abdominal como recomendado por Hockenberry (2011), o qual orienta que o enfermeiro deve verificar frequentemente a presença de distensão abdominal, realizando ausculta dos ruídos hidroaéreos antes da alimentação.

Essa sintomatologia poderá comportar-se de maneira distinta em diferentes grupos de recém-nascidos, incidindo de forma fulminante e com rápida progressão, com necrose intestinal e sepse ou de maneira silenciosa, com distensão abdominal, íleo paralítico e quadro infeccioso suspeito sendo fundamental, portanto, fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças com quadro semelhante (MCALMON, 2005).

3.5 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Ao longo dos anos diversos critérios de classificação da ECN vêm sendo estabelecidos levando em consideração os aspectos clínicos e radiológicos da doença.

Em 1978 foi proposto o primeiro critério de classificação dessa doença por Bell et al. (1978), que estabeleceram estágios. No estágio I, quadro suspeito, com presença de um ou mais fatores perinatais de estresse, manifestações sistêmicas como instabilidade térmica, letargia, apneia e bradicardia, manifestações gastrintestinais como nutrição deficiente, aumento do resíduo gástrico, vômitos, distensão de alça intestinal e sangue oculto, na radiografia de abdômen é evidenciado leve distensão de alça intestinal; no estágio II, existe definição do caso, um ou mais fatores de risco, as manifestações clínicas do estágio I podem estar ocultas ou pode haver sangramento intestinal e distensão abdominal importante radiologicamente, é observado pneumatose intestinal, gás na veia porta, distensão de alça, pequena bolha de ar fixa e persistente caracterizando edema de parede ou líquido peritoneal; o estágio III é considerado avançado, com presença de um ou mais fatores de risco, as manifestações clínicas do estágio I juntamente com sinais de deterioração dos sinais vitais pode ser indicativo de choque séptico ou de hemorragia digestiva e na radiografia de abdômen pode ser detectado pneumoperitônio.

Walsh e Kleigman (1986) modificam o critério proposto anteriormente por Bell, propondo como estágio IA(Quadro 1), caso suspeito com sinais sistêmicos de instabilidade térmica, letargia, apnéia e bradicardia, sinais intestinais de resíduo gástrico, distensão

abdominal leve e sangue oculto nas fezes e radiográfico não diagnóstico ou com distensão intestinal, estágio IB(Quadro 1), caso suspeito, com quadro clínico e radiológico semelhante ao estágio IA, diferenciando-se devido à presença de sangue vivo nas fezes.

No estágio IIA (Quadro 1), existe a confirmação do caso, no entanto a doença tende a apresentar-se de forma leve, com os mesmos sinais e sintomas clínicos do estágio I, quanto aos sinais intestinais é observado além dos sinais do estágio anterior, uma ausência dos ruídos hidroaéreos, nas radiografias abdominais detecta-se distensão de alça e pneumatose intestinal; no estágio IIB (Quadro 1), a doença manifesta-se de forma moderada, com instabilidade térmica, letargia, apneia, bradicardia, acidose metabólica e trombocitopenia leve, quanto aos sinais intestinais, é comum a presença de resíduo gástrico, distensão abdominal, peritonite e dor acentuada, na radiografia observa-se gás no sistema porta e ascite além de pneumatose e distensão de alça intestinal (WALSH; KLIEGMAN, 1986).

No estágio IIIA (Quadro 1), a doença está avançada, grave, porém a alça intestinal ainda mantém-se intacta, os sinais e sintomas são semelhantes aos encontrados nos estágios anteriores, mas com quadro de apresentação mais grave, como hipotensão, apneia grave, bradicardia, acidose metabólica e respiratória, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e neutropenia. Quanto às manifestações intestinais, constata-se sintomatologia semelhante à de outros estágios acrescidos de peritonite, dor acentuada, distensão abdominal e na radiografia evidenciam-se as mesmas alterações anteriores, porém é comum a presença de ascite. No estágio IIIB (Quadro 1), a doença permanece em estágio avançado, contudo já existe perfuração de alça intestinal, os sinais e sintomas sistêmicos e intestinais são semelhantes às do estágio IIIA, e na radiografia é diagnosticado pneumoperitônio (WALSH; KLIEGMAN, 1986).

Estágio	Sinais Sistêmicos	Sinais Intestinais	Sinais Radiológicos
IA Suspeita de ECN	Temperatura instável, bradicardia.	Muitos resíduos, pré-distensão abdominal leve, êmese, fezes guáico positivas.	Intestino normal ou dilatado, íleo leve.
IB Suspeita de ECN	O mesmo que acima	Sangue vermelho-vivo pelo reto	O mesmo que acima
IIA ECN definida: Moderadamente enfermo	O mesmo que acima	O mesmo que acima mais ruídos abdominais diminuídos ou ausentes com ou sem dor abdominal	Dilatação abdominal, íleo, pneumatose intestinal

IIB ECN definida: Moderadamente enfermo	Como acima, mais acidose metabólica e trombocitopenia leve	O mesmo que acima, mais dor abdominal definida com ou sem celulite abdominal ou massano quadrante inferior direito, ruídos intestinais ausentes	O mesmo que o estágio IIA com ou sem ascite
IIIA ECN avançada: gravemente enfermo,	O mesmo que IIB mais hipotensão, bradicardia, graves apnéias, acidose respiratória e metabólica combinadas, coagulação intravascular disseminada (CID), neutropenia, anúria	Como acima mais sinais de peritonite generalizada, dor acentuada, distensão	O mesmo que o estágio IIB, ascite definida
IIIB ECN avançada: gravemente enfermo, perfuração intestinal	O mesmo que o estágio IIIA	O mesmo que o estágio IIIA	O mesmo que o estágio IIB, mais pneumoperitônio

Fonte: Walsh e Kliegman, 1986

Quadro 1- Critério de BELL modificado

Gordon et al. (2007) propuseram outro critério de classificação da ECN que estabelecia parâmetros de diagnóstico diferencial com outras patologias do trato gastrointestinal para os recém-nascidos com menos de 1250g e com mais de 1250g. Segundo o autor e colaboradores, os recém-nascidos com menos de 1250g manifestam quadro clínico da doença geralmente na segunda semana de vida, apresentam pneumatose, e em 20 a 30% dos casos é evidenciado pneumoperitônio, mas é incomum a ocorrência de fezes sanguinolentas. Nesse caso, o volume de dieta encontra-se em torno de 80 ml/kg/dia, com presença de coagulopatia grave, bacteremia positiva. Em achado cirúrgico é observado pneumatose com necrose intramural enquanto que, no achado patológico é constatado obstrução da mucosa, isquemia, necrose, edema e inflamação. Nos recém-nascidos com peso superior a 1250g, essa doença tende a se manifestar no primeiro mês de vida, com pneumatose, sangramento nas fezes, íleo paralítico e coagulopatia severa; não ocorre em situações de aglomerados, em alguns casos não é possível a identificação do patógeno e os achados cirúrgicos e histopatológicos tendem a ser similares aos encontrados na classificação dos recém-nascidos com peso abaixo de 1250g.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010) determina como critérios para classificação da ECN como sendo a presença de dois ou mais sinais e ou

sintomas clínicos como vômitos, distensão abdominal, resíduos pré-alimentares ou sangue nas fezes (visível ou não) e pelo menos um achado radiológico de pneumoperitônio, pneumatose intestinal e alças do intestino delgado imóvel sendo que, em casos cirúrgicos, deverá ser aguardado resultado do achado operatório para fechamento do diagnóstico.

Em meio aos critérios diagnósticos já mencionados, o diagnóstico precoce da ECN aumenta as chances de sucesso do tratamento e contribui para um bom prognóstico. Perante uma sintomatologia inespecífica, é fundamental realizar rapidamente o diagnóstico diferencial com outras doenças tendo, então, na radiografia de abdômen, o exame padrão ouro na identificação da necessidade de intervenção cirúrgica (MARTINS et al., 2007).

Esse exame é um importante recurso radiológico tanto para o diagnóstico quanto para o seguimento da ECN, devendo ser realizado sequencialmente a cada 6-24 horas e, conforme a evolução clínica do caso é importante a supervisão do enfermeiro quanto à realização do controle radiológico segundo padrão estabelecido. Entre os achados radiológicos estão distensão intestinal, pneumatose intestinal, gás na veia porta, pneumoperitônio, ascite e estenoses que podem ser indicativos de sinais iniciais, de atividade ou de complicação da doença (BRASIL, 2011; PENHA et al., 2013).

A distensão intestinal generalizada e persistente é o sinal mais precoce da ECN, podendo estar fortemente associada com a doença, e quando a largura da alça ultrapassar o primeiro corpo da vértebra lombar é extremamente preocupante se continuar persistente em vários exames. A distensão intestinal focal é um achado considerado algumas vezes inespecífico, pois pode ser causado em consequência de tratamentos ventilatórios, no entanto a sua presença deverá levantar a suspeita de sofrimento de alça intestinal. O Ministério da Saúde recomenda que nos casos de distensão abdominal e vômitos, a dieta por via enteral precisa ser suspensa imediatamente, devendo o enfermeiro proceder à sondagem orogástrica para aliviar a pressão intra-abdominal. Para a execução desse procedimento, é recomendado o uso de sonda calibrosa e proporcional ao tamanho da criança para garantir a permeabilidade do sistema de drenagem (ÁLVARES et al., 2007; BRASIL, 2011).

A pneumatose intestinal é o achado mais característico da ECN, podendo estar presente em 40 a 90% dos casos, entretanto, sua ausência não exclui a doença. Em algumas situações, a presença de ar pode ser confundida com conteúdo fecal, a qual é descartada com a permanência localizada de gás intramural (FELDENS, 2011; PENHA et al., 2013).

A presença de ar livre na cavidade abdominal é melhor visualizada na radiografia de abdômen em decúbito lateral e, quando presente, faz-se necessário a realização de cirurgia de emergência. A existência de gás na veia porta é uma alteração sutil e transitória e indicativa de ar no sistema venoso portal. A ascite é um sinal encontrado

tardamente e que tende a aparecer após a perfuração intestinal (NEVES; MENDES; NEVES, 2009).

Em pesquisa realizada por Paul et al. (2012), foi possível avaliar o padrão radiológico de quase 90% da amostragem de recém-nascidos, sendo a distensão das alças o achado mais comum. A pneumatose intestinal esteve presente em 66% dos casos e pneumoperitônio em 51% e somente 6% foi possível detectar ar na veia porta.

A ultrassonografia de abdômen vem sendo descrita na literatura como outro recurso diagnóstico aliado ao diagnóstico da ECN, principalmente em situações de suspeita clínica. Para Miranda et al. (2009) esse exame é vantajoso, pois, além de não utilizar radiação ionizante, permite a avaliação dos órgãos abdominais, como o intestino, observando a espessura de sua parede, ecogenicidade, peristalse e perfusão.

Mesmo a ultrassonografia não sendo um exame de rotina para o diagnóstico da ECN, este tem auxiliado no diagnóstico precoce por meio da detecção de alterações não observadas na radiografia, contribuindo dessa maneira para implementação do tratamento precoce com impactos positivos na morbimortalidade de tal patologia (MIRANDA et al., 2009).

Exames laboratoriais como hemograma, coagulograma e gasometria arterial auxiliam na detecção de alterações sistêmicas desencadeadas pelo desenrolar da doença conformer resultado de estudo proposto por Miyakiet al. (2007), no qual houve uma maior frequência de sangue oculto nas fezes, leucocitose, plaquetopenia, hipocalcemia e isolamento de agente infeccioso na hemocultura. Outros exames como radiografias contrastadas, tomografia computadorizada e ressonância magnética não são úteis no diagnóstico da doença (EPELMAN et al., 2007).

O tratamento da ECN é clínico e/ou cirúrgico variando de acordo com o quadro clínico da doença. Mediante suspeita clínica dever ser realizado precocemente tratamento médico e monitorização rigorosa do paciente.

O tratamento clínico é composto por medidas de suporte, dieta zero, nutrição parenteral total (NPT) e antibioticoterapia (ATB). A nutrição parenteral deve ser iniciada nas primeiras 48 h, com o objetivo de reduzir as perdas nitrogenadas e evitar deficiência nutricional, e após melhora do quadro é possível iniciar dieta enteral mínima. A assistência ventilatória é preventiva, sendo restrita aos casos de apneia e acidose respiratória. É fundamental assegurar o transporte adequado de oxigênio e líquido, a fim de manter o nível de hematócrito acima de 35%. Em alguns casos, é necessário o uso de drogas inotrópicas para melhor perfusão sistêmica e aumentar o fluxo mesentérico (JIMÉNEZ; TERÁN, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA, 2011).

É comum ainda nesses pacientes, instabilidade metabólica, hemodinâmica e distúrbio hidroeletrólítico, principalmente pelo grande volume de resíduo gástrico eliminado e, para sua correção, é preciso repor elementos mediante a avaliação dos resultados dos exames laboratoriais. Para a prevenção dessas desordens, o enfermeiro deverá monitorar o balanço hídrico, registrando a quantidade de volume drenado e fazer reposição gástrica de líquidos conforme a prescrição médica, controlar os sinais vitais de 4/4h, coletar e cobrar resultados de exames laboratoriais como hemograma completo, contagem de plaquetas, gasometria arterial, hemocultura e coagulograma (BRASIL, 2011; TAMEZ, 2013).

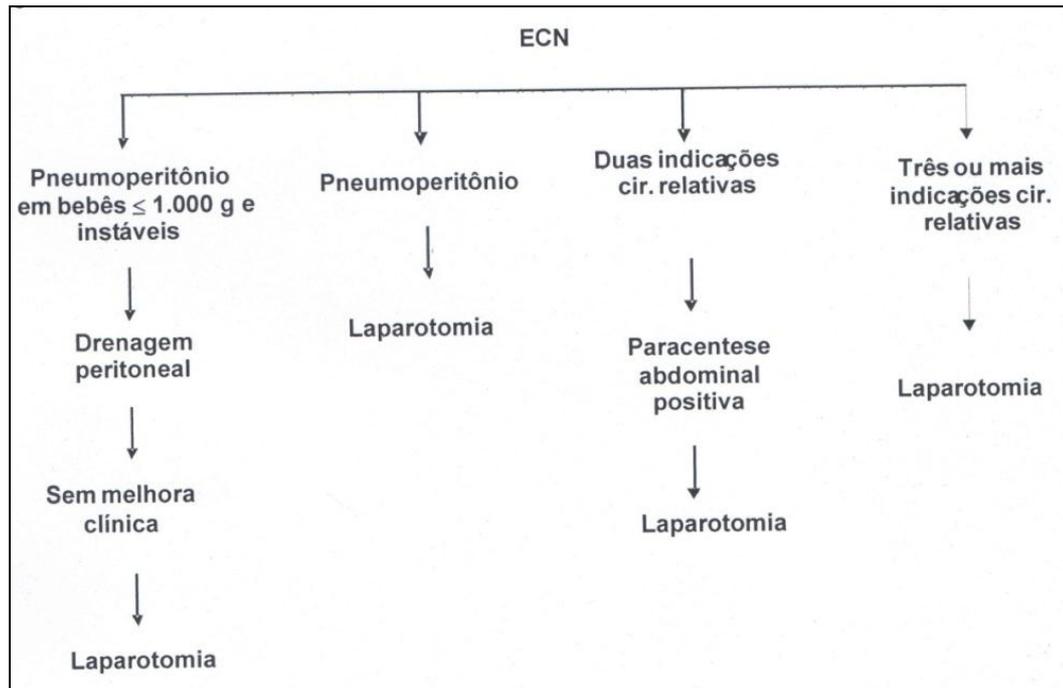
Na fase inicial da injúria, ainda com quadro clínico e radiológico inconclusivos, sem sinais de perfuração, o tratamento clínico com ATB e NP são mais eficazes. O tratamento cirúrgico é restrito ao caso em que há necrose de toda a espessura da parede abdominal e sua indicação baseia-se em três premissas básicas: critérios clínicos, radiológicos e punção abdominal com presença de líquido na cavidade peritoneal (TANNURI; FALCÃO, 2007).

Com relação aos critérios clínicos, a cirurgia fica reservada para as situações em que exista evidência de peritonite com edema de parede, massa abdominal, trombocitopenia com acidose respiratória, pois são fatores indicativos da existência de necrose intestinal que na qual poderá acometer totalmente o intestino, caso haja demora na intervenção (JIMÉNEZ; TERÁN, 2006).

Jiménez e Terán (2006) afirmam que quanto aos aspectos radiológicos a presença de pneumoperitônio é a evidência radiológica de absoluta indicação de tratamento cirúrgico de emergência. Outros achados podem também ser detectados, como a pneumatose intestinal, um sinal patognomônico e de gravidade da extensão da doença é a presença de gás no sistema porta que está associado à elevada mortalidade principalmente em recém-nascidos com peso inferior a 1000g e por si só, passa a ser indicativa de rápida intervenção.

A presença de líquido na cavidade peritoneal evidenciada por uma paracentese positiva está relacionada a sinal de necrose intestinal, no entanto não é um procedimento usado rotineiramente (JIMÉNEZ; TERÁN, 2006).

Para Souza (2008), a laparotomia exploradora poderá ser realizada na presença de pneumoperitônio, drenagem peritoneal sem melhora, presença de duas indicações relativas com paracentese positiva ou presença de três ou mais indicações relativas de cirurgia, como massa abdominal dolorosa e fixa, piora clínica, celulite de parede abdominal, alça fixa persistente em radiografias de abdômen seriadas, pneumatose intestinal difusa e portograma aéreo (Figura 1).



Fonte: Souza (2008)

Figura 1 - Algoritmo de indicações de laparotomia exploradora

O tratamento cirúrgico só é realizado após intensa piora do quadro, sem boa evolução e resposta ao tratamento clínico, uma vez que são elevadas as taxas de mortalidade e complicações no pós-operatório. Nos casos mais graves, onde é preciso intervenção cirúrgica, a equipe de enfermagem deve promover a estabilização clínica para que o procedimento cirúrgico possa ser realizado, enquanto que no pós-operatório os cuidados devem ser direcionados a fim de minimizar as complicações como choque, hipotermia, distensão abdominal e hemorragias (ROCHA; SILVA, 2011).

Para Gregory, Deforce e Van Marter (2011), o papel do enfermeiro na prestação de assistência ao recém-nascido crítico é de reduzir o número de sequelas a longo prazo da ECN devido à sua capacidade de identificar precocemente sinais e sintomas de complicações do tratamento clínico e cirúrgico.

A pesquisa de Souza (2008) aponta que 53,2% dos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica apresentaram uma ou mais complicações pós-operatórias. Dentre as comumente encontradas estão aquelas relacionadas ao estoma (retração, prolapso, hérnia periestomal, estoma curto e necrose), as intracavitárias (intestino curto, estenose distal à enterostomia, ECN progressiva e recorrente, estenose proximal à enterostomia, obstrução por bridas, trauma hepático, abscesso intra-abdominal, deiscência de anastomose) a ferida

operatória (infecção, deiscência de parede e fístula enterocutânea) e as sistêmicas, como sepse e hiponatremia.

3.6 PREVENÇÃO

A etiologia da ECN necessita de maiores elucidações, o que dificulta a criação de medidas preventivas com real impacto sobre a morbimortalidade por essa doença.

Nos últimos anos, as pesquisas envolvendo essa enfermidade têm tido como foco principal a prevenção, ainda que de forma experimental. Dentre as medidas preventivas que mais se destacam estão o uso de imunoglobulinas enteral, uso de alimentação trófica, administração trófica, administração enteral de ATB, aleitamento materno, restrição hídrica, corticóide antenatal, uso de fator estimulante do crescimento e de probióticos (BRAGA, 2010).

Ramani e Ambalavanan (2013), após análise de estudos envolvendo a ação do leite materno na prevenção da ECN constatam por meio de forte evidência que o leite materno reduz a incidência da doença em prematuro e reforça, ainda, que as mães devem ser encorajadas a fornecer seu próprio leite, salvo os casos especiais.

Sisket al. (2007) observaram que prematuros que receberam mais de 50% da dieta de leite materno desenvolveram menos ECN ao contrário dos que receberam menos de 50% da dieta de leite materno. Tal proteção é garantida, pois esse é um substrato que contém agentes protetores como imunoglobulina A, lactoferrina, lisozima, macrófagos, linfócitos e enzimas como atividade protetora da enzima (PAF)-acetilhidrolase, que inibe a ação da PAF, um importante mediador da cascata inflamatória dessa enfermidade (JIMÉNEZ; TERÁN, 2006).

Outra medida que tem sido utilizada com o objetivo de prevenir o aparecimento da doença é o uso de alimentação enteral mínima nas primeiras horas de vida. No entanto Ramani e Ambalavanan (2013) afirmam que não existe consenso entre os estudos, de que esse tipo de nutrição reduza a ocorrência de ECN ou melhora a aceitação da dieta pelo neonato, porém é uma alternativa segura para ser utilizada antes da progressão rápida da dieta.

A administração exógena de imunoglobulina do tipo A e G, em estudos experimentais em laboratório, têm demonstrado benefício sobre a barreira intestinal e redução da translocação bacteriana assim como o uso do fator estimulador de colônias de granulócito (JIMÉNEZ; TERÁN, 2006).

Nos últimos anos, várias pesquisas surgiram com o objetivo de avaliar a eficácia do uso dos probióticos, prebióticos e combinados (probióticos + prebióticos) na prevenção da ECN e os dados têm mostrado resultados promissores.

Estudo revela que recém-nascidos que receberam probióticos, prebióticos ou combinados atingiram de forma mais rápida a dieta plena, apresentaram menor índice de infecção hospitalar, menor mortalidade. No entanto, só houve redução do risco de ocorrência da doença no grupo que utilizou probióticos ou combinados, não existiu redução significativa no grupo que usou somente prebiótico (DILLI et al., 2015).

Em consonância com o estudo anterior, Bernardo et al. (2013) afirmam que a administração enteral de probióticos reduz a incidência de casos graves de ECN, de óbito e sepse, além de diminuir o tempo para o reinício da nutrição enteral e de hospitalização.

Sabe-se do efeito do uso de corticóide antenatal na maturação pulmonar, além disso estudos em animais apontam o benefício do fármaco na maturação intestinal, no entanto o efeito protetor desse esteroide contra o início e o desenvolvimento da ECN não está bem elucidado (ISRAEL et al., 1990; BUCHMILLER et al., 1994; CRISSINGER, 1995).

Em estudo proposto por Machado et al. (2007) estes mostraram que não houve significância estatística em relação ao uso de corticóide antenatal e o desfecho clínico dos recém-nascidos com ECN, não existindo influência do uso deste na gravidade, duração e evolução da doença.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico, do tipo caso controle, de base hospitalar, sobre enterocoliteneccrosante em recém-nascidos de baixo peso, em São Luis-MA.

4.2 PERÍODO DE REALIZAÇÃO E LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida no período de 01 de março de 2014 a 20 de junho de 2015, em dois hospitais localizados em São Luís, capital do estado do Maranhão.

O município de São Luís está localizado na região Nordeste do Brasil, possui 834,785 Km² de extensão, e população estimada de 1.064.197 (IBGE, 2014). Dentre as instituições de saúde, o município possuía em 2009, 212 estabelecimentos de saúde privado, 52 público municipal; 16 públicoestadual e 03 públicofederal (IBGE,2009). Segundo dados do Sistema de Informação de Nascimentos – SINASC, em 2008, o município apresentou 18.258 nascimentos e 5,1% destes eram recém-nascidos prematuros (BRASIL, 2009).

Atualmente, o município de São Luís, conta com quatro UTINs, sendo três na rede pública e um na rede privada, perfazendo um total de 76 leitos. Para o presente estudo foram selecionadas duas UTIN, uma da rede pública federal e outra da rede pública estadual por serem referência para o atendimento de gestantes de alto risco e possuírem UTIN destinada a assistência aos recém-nascidos de risco tanto da capital como do interior do Estado.

A unidade da rede pública federal é composta por 20 leitos de terapia intensiva neonatal, e a unidade da rede pública estadual constituída por 30 leitos. Ambas as unidades são formadas por uma equipe multiprofissional composta por médicos neonatologistas, enfermeiros, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, fonoaudiólogos, terapeuta ocupacional, psicólogos, assistente social, e possuem uma rede de serviços de apoio como Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), banco de sangue, banco de leite, farmácia e serviço de imagem.

4.3 AMOSTRA

A amostra foi composta por dois grupos de recém-nascidos de baixo peso, admitidos nas UTIN, no período de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2013, com diagnóstico de enterocolitene necrosante (grupo caso) e sem enterocolitene necrosante (grupo controle).

Considerou-se recém-nascido de baixo peso todo neonato com peso igual ou inferior a 2500g ao nascimento (BRASIL, 2011).

Considerou-se caso de ECN todo recém-nascido com peso igual ou inferior a 2500g, com diagnóstico confirmado de ECN e classificado como estágio II ou III conforme o critério de BELL modificado por Walsh e Kleigman (1986).

Como controle, considerou-se todo recém-nascido internado na UTIN, com peso igual ou inferior a 2500g, sem diagnóstico de enterocolitene necrosante e que durante a hospitalização não apresentaram nenhum dos sintomas descritos para o grupo caso e nem radiografia com alterações intestinais como íleo paralítico, distensão ou perfuração de alça intestinal.

O tamanho da amostra foi constituído na proporção de um caso para três controles (1:3), estabelecendo nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, suficiente para detectar um $OR=2,5$, escolhendo como fator de exposição, a infecção materna entre os casos de ECN, com percentual de 67,8% com base nos resultados do estudo de Vieira e Lopes (2009); ao final resultando em uma amostra de 59 casos e 177 controles.

Foram utilizados como critérios de não inclusão, os recém-nascidos com malformações gastrintestinais ou que evoluíram para óbito dentro de 24 horas após o nascimento.

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada entre agosto a dezembro de 2014. A coleta de dados foi iniciada pelos casos de enterocolite (grupo caso). Primeiramente, foi realizado um levantamento dos casos confirmados de ECN no livro de registro de óbito da unidade neonatal e no banco de dados da CCIH. Em seguida, foi elaborada uma listagem com o nome da mãe do recém-nascido, data de nascimento e número do prontuário para

possibilitar a localização no Serviço de Arquivo Médico (SAME). Os recém-nascidos do grupo controle (sem ECN) foram selecionados conforme ordem sequencial do livro de registro de admissão da UTIN. Após esse processo, elaborou-se uma listagem com o nome da mãe do recém-nascido, data de nascimento e número do prontuário e assim, procedeu-se a busca no SAME. Após a elaboração da lista, realizou pesquisa em prontuário utilizando um formulário estruturado contendo variáveis maternas e variáveis neonatais (APÊNDICE A)

4.5 VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis maternas e neonatais foram agrupadas em bloco e categorizadas da seguinte forma:

- a) Primeiro bloco constituído pelas variáveis relacionadas com as características maternas: idade materna em anos (mediana), número de gestações (mediana), número de partos (mediana), número de abortos (mediana), gemelaridade (não/sim), pré-natal (menos de 7 consultas; 7 consultas ou mais); e características fetais: sexo (feminino/masculino).
- b) Segundo bloco constituído pelas patologias gestacionais: tempo de bolsa rota (até 12 horas; acima de 12 horas), hipertensão arterial (caracterizada como pressão arterial igual ou acima 140x90mmHg, e categorizado como não/sim), líquido amniótico com odor (não; sim) e maturação fetal: corticoterapia (não/sim).
- c) Terceiro bloco constituído pelos fatores determinantes do parto prematuro: fluxo placentário (confirmado por meio de ultrassonografia obstétrica com doppler e categorizado como normal/alterado), quantidade de líquido amniótico (identificado por meio de evolução obstétrica e confirmada por exame ultrassonográfico e categorizado como normal/reduzido) e líquido amniótico com mecônio (não/sim).
- d) Quarto bloco constituído pelas variáveis relacionadas com as condições do parto: tipo de parto (vaginal/cesáreo) e nascimento: índice de Apgar do 5º minuto (mediana), anóxia (não; sim), reanimação (não; sim), peso de nascimento (menor ou igual a 1500g; maior que 1500g), idade gestacional (definida por Ballard et al. (1991) e caracterizado em mediana), e classificação do recém-nascido (definida por Alexander et al. (1996); e

categorizado como adequado para a idade gestacional (AIG) e pequeno para a idade gestacional (PIG)).

- e) Quinto bloco constituído pelas variáveis referentes a condições neonatais após o nascimento: distúrbio respiratório (não; sim), cardiopatia congênita (não; sim), apneia (não; sim) e convulsão (não; sim)
- f) Sexto bloco constituído pelas variáveis relacionadas às medidas terapêuticas: cateterismo umbilical venoso (não; sim); cateterismo umbilical arterial (não; sim); surfactante (não; sim); transfusão (não; sim); uso de indometacina (não; sim); uso de suporte ventilatório (não; sim); tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva (definido em dias e caracterizado em mediana); e nutricionais empregadas durante a hospitalização: tipo de nutrição enteral (leite materno (LM) ou leite humano pasteurizado (LHP); fórmula artificial), dias de vida para início da dieta (mediana), e velocidade de progressão da dieta (proposta por McKeown, Marsh e Amarnath (1992) e categorizada menor ou igual a 20ml/Kg/dia e maior que 20ml/Kg/dia).

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram tabulados e analisados pelo programa Stata 11.0. Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis quantitativas que apresentaram distribuição normal (teste Shapiro-Wilk $>0,05$), a medida de tendência central utilizada foi a média e a medida de dispersão o desvio padrão. Aquelas que não apresentaram distribuição normal (teste Shapiro-Wilk $<0,05$) a medida de tendência central utilizada foi a mediana e a medida de dispersão a diferença interquartil (quartil 75 menos o quartil 25). As variáveis qualitativas foram expressas em proporção. As diferenças entre as médias, quando comparadas de acordo com os grupos (caso ou controle), foram avaliadas pelo testes T-Student, enquanto que as diferenças entre as medianas, de acordo com os grupos foram avaliadas pelo teste de Man Whitney.

A variável resposta (dependente) foi a EnterocoliteNecrosante-ECN, e como explicativas (independentes), as variáveis maternas e neonatais. Em primeiro momento, foi realizada análise univariada onde foi testada a associação de todas as variáveis maternas e neonatais em relação ao desfecho, estimados os valores das OR, tendo como categoria de referência OR=1, construídos os intervalos de confiança de 95% e determinados os valores de p. Foram mantidas para a segunda fase aquelas que apresentaram p-valor $<0,20$.

Para segunda fase, utilizou-se a análise do tipo hierarquizada que propõe a classificação das variáveis em níveis segundo a influência no desfecho e então, classificou-se em distais as variáveis do primeiro bloco, em nível intermediário 1 as do segundo bloco; em nível intermediário 2 as do terceiro bloco; em nível intermediário 3 as do quarto bloco; em nível intermediário 4 as do quinto bloco, e em nível proximal as do sexto bloco, de acordo com o fluxograma abaixo (Figura 2).

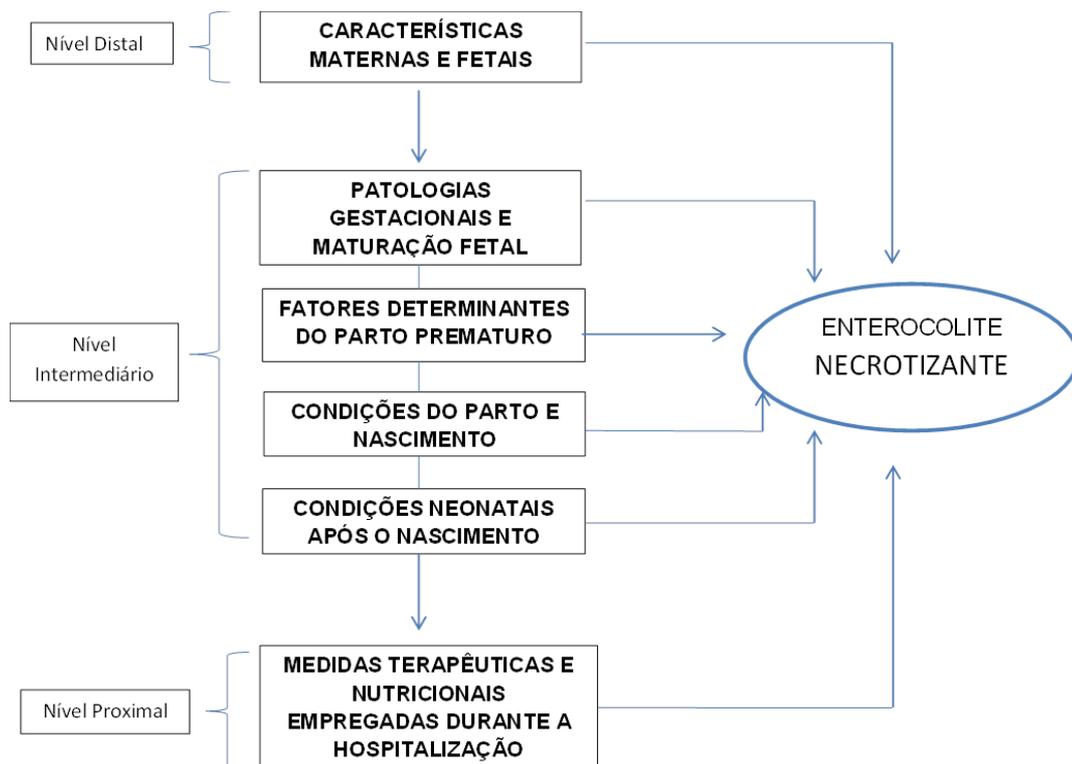


Figura 2 - Fluxograma da relação hierárquica entre as variáveis e sua relação com o desfecho

Inicialmente, foram introduzidas de uma única vez, as variáveis do nível distal que na análise univariada apresentaram $p < 0,20$; permanecendo somente neste nível as variáveis que mantiveram p-valor menor que 0,10. Mantidas as variáveis do nível distal, o passo seguinte foi o estudo das variáveis do nível intermediário 1, que na análise univariada apresentaram p-valor menor que 0,20. Estas foram introduzidas no modelo simultaneamente, independente do nível de significância estatística das variáveis do nível distal que já estavam no modelo, permanecendo as variáveis do nível intermediário 1 que mantiveram p-valor menor que 0,10. Mantidas as variáveis do nível distal e intermediário 1, introduziram-se as variáveis do nível intermediário 2, que apresentaram p-valor menor 0,20 na análise univariada, mantendo-se as variáveis com p-valor menor que 0,10 independente

de possíveis mudanças na significância estatísticas das variáveis dos níveis distal e intermediário 1.

Seguindo essa análise, foram introduzidas as variáveis do nível intermediário 3, que apresentaram p-valor menor 0,20 na análise univariada e mantendo as variáveis com p-valor menor que 0,10 independente de possíveis mudanças na significância estatística das variáveis dos níveis distal, intermediário 1 e 2. Posteriormente, acrescentaram-se as variáveis do nível intermediário 4 com p-valor menor que 0,20 na análise univariada e permanecendo as com p-valor menor 0,10 independente de possíveis mudanças na significância estatísticas das variáveis dos níveis distal, intermediário 1, 2 e 3. Por fim, foram colocadas as variáveis do nível proximal de forma semelhante as dos níveis anteriores e permanecendo no modelo final, as variáveis que mantiveram p-valor menor que 0,10, no entanto considerou-se em termos de relevância estatística somente as variáveis com p-valor menor que 0,05.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Foram obedecidos todos os preceitos éticos estabelecidos pela resolução 466/2012 do CNS. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, sob o parecer de número 698.693 (ANEXO A), porém devido ao tamanho amostral, não foi possível utilizar somente um único local de pesquisa (ANEXO B), havendo, portanto, a necessidade de complementação da amostra em um segundo local, e para tal encaminhou-se o projeto à Comissão Científica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) com vistas à autorização para o desenvolvimento da pesquisa no HUUFMA, e em seguida solicitou-se ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMA (CEP-UFMA) a inclusão da segunda unidade de saúde, tendo a pesquisa iniciado nesse segundo local, somente após a aprovação pelo CEP-UFMA.

5 RESULTADOS

Dos 59 casos de ECN, 61,02% eram do sexo feminino e 38,98% do sexo masculino, a mediana de internação foi de 45 dias, e 40,68% evoluíram ao óbito. Entre os 177 controles, mais da metade (54,55%) era do sexo masculino, a mediana de internação foi de 19,5 dias, e 14,12% evoluíram a óbito.

Na análise não ajustada as variáveis maternas que mostraram significância estatística ($p < 0,001$) com o aparecimento de ECN foram: uso de corticoterapia antenatal ($OR = 2,93$) e líquido amniótico reduzido ($OR = 2,19$). As mães que apresentaram alteração do fluxo placentário durante a gestação possuíam duas vezes mais chance de desenvolvimento dessa doença no seu concepto de baixo peso ($p = 0,030$) (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise univariada das variáveis maternas dos recém-nascidos de baixo peso com casos de enterocolite necrosante (ECN) e sem enterocolite necrosante (controle). São Luís-MA, 2015.

Variáveis	Casos (n=59) n (%)	Controles (n=177) n (%)	OR	IC 95%	p
Gemelaridade					
Não	56 (94,92)	156 (88,14)			
Sim	03 (5,08)	21 (11,86)	0,40	0,11-1,39	0,15
Corticoterapia antenatal					
Não	17 (28,81)	96 (54,23)			
Sim	42 (71,18)	81 (45,76)	2,93	1,55-5,53	<0,001
Fluxo Placentário					
Normal	22 (37,28)	96 (54,23)			
Alterado	24 (40,67)	81 (45,76)	2,07	1,06-4,06	0,03
Líquido Amniótico					
Normal	25 (43,86)	135 (78,49)			
Reduzido	30 (52,63)	34 (19,77)	2,19	1,58-3,03	<0,001

Entre as variáveis neonatais observou-se significância estatística ($p < 0,001$): reanimação ao nascimento (OR=1,51), peso de nascimento menor ou igual a 1500g (OR=5,58), presença de distúrbio respiratório (OR=1,35), uso de cateter umbilical venoso (OR=4,49) e arterial (OR=4,03), uso de surfactante (OR=3,41), realização de transfusão sanguínea (OR=4,89,) e uso de suporte ventilatório (OR=2,16) (Tabela 2).

Os resultados ainda revelaram que ser recém-nascido do sexo masculino diminui em 47% a chance de ter enterocoliteneocrosante ($p=0,040$), e que assim, como episódios de anóxia (OR=1,85 $p=0,060$), apnéia (OR=2,62 $p=0,001$) e convulsão (OR=3,46 $p < 0,001$). Quanto aos aspectos nutricionais, verificou-se que o uso de fórmula artificial de nutrição enteral quase triplica (OR=2,71 $p=0,050$) a chance de acometimento do recém-nascido de baixo peso pela ECN (Tabela 2).

Quando se comparou a média de idade gestacional entre os grupos caso e controle, observou-se que foi menor a média de idade gestacional (31 semanas) entre os recém-nascidos do grupo caso ($p < 0,001$) assim como maior tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva (mediana de 6 dias), com chance de quase cinco vezes mais de desenvolver ECN ou seja, para cada dia a mais nesse tipo de ventilação aumenta em 376% a chance de desenvolver essa doença. Por outro lado, para cada aumento de uma unidade do índice de APGAR do 5º minuto diminui em 29% a chance de o recém-nascido ser acometido por essa patologia (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise univariada das variáveis neonatais dos recém-nascidos de baixo peso com casos de enterocolite necrosante (ECN) e sem enterocolite necrosante (controle). São Luís-MA, 2015.

Variáveis	Casos (n=59) n (%)	Controles (n=177) n (%)	OR	IC 95%	p
Sexo					
Feminino	36 (61,02)	80 (45,45)			
Masculino	23 (38,98)	96 (54,55)	0,53	0,29-0,97	0,04
Anóxia					
Não	49 (83,05)	156 (88,13)			
Sim	08 (13,55)	20 (11,29)	1,85	0,97-3,55	0,06
Reanimação					
Não	13 (22,03)	110 (62,14)			
Sim	46 (77,96)	65 (36,72)	1,51	1,26-1,79	<0,001
Peso de Nascimento					
>1500g	15 (25,42)	116 (65,54)			
≤1500g	44 (74,58)	61 (34,46)	5,58	2,87-10,82	<0,001
Distúrbio respiratório					
Não	01 (1,69)	31 (17,51)			
Sim	58 (98,31)	146 (82,49)	1,35	1,16-1,56	<0,001
Apnéia					
Não	32 (54,23)	160 (90,39)			
Sim	27 (45,76)	17 (9,60)	2,62	1,31-5,23	0,01
Convulsão					
Não	48 (81,35)	166 (93,78)			
Sim	11 (18,64)	11 (6,21)	3,46	1,41-8,47	0,01
Cateter umbilical venoso					
Não	26 (44,06)	138 (77,96)			
Sim	33 (55,93)	39 (22,03)	4,49	2,40-8,39	<0,001
Cateter umbilical arterial					
Não	25 (42,37)	137 (77,40)			
Sim	34 (57,62)	40 (22,59)	4,03	1,97-8,21	<0,001
Surfactante					
Não	17 (28,81)	128 (72,31)			
Sim	41 (69,49)	49 (27,68)	3,41	2,03-5,74	<0,001
Transfusão					
Não	19 (32,20)	139 (78,53)			
Sim	40 (67,80)	38 (21,47)	4,89	2,66-8,97	<0,001
Tipo de nutrição enteral					
LM/LHP	46 (77,96)	156 (88,13)			
Fórmula artificial	08(13,55)	10 (5,64)	2,71	1,01-7,27	0,05
Velocidade de progressão da dieta					
≤20ml/Kg/dia	46 (77,96)	124 (70,05)			
>20ml/Kg/dia	08 (13,55)	42 (23,72)	0,51	0,22-1,18	0,12

Apgar 5º minuto	08 (1)**	09 (1)**	0,71	0,54-0,94	0,02
Idade gestacional	31 (2,47)*	33 (3,04)*	0,79	0,71-0,88	<0,001
Tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva	06 (16)**	02(3)**	4,76	2,64-8,60	<0,001
Início de dieta (dias de vida)	02 (2)**	02 (2)**	1,16	1,02-1,32	0,03

*Média (desvio padrão) **Mediana (intervalo interquartil)

Para a análise ajustada, utilizou-se o modelo hierarquizado onde as variáveis foram classificadas como distais, intermediárias ou proximais (Tabelas 3, 4 e 5).

Na análise ajustada, dentre as variáveis do nível distal somente o sexo masculino apresentou $p < 0,10$, porém sem significância estatística (OR=0,55 $p = 0,06$). (Tabela 3).

Tabela 3: Análise ajustada variáveis do nível distal em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015

Variável	OR	IC 95%	p
Sexo			
Feminino			
Masculino	0,55	0,30-1,02	0,06

Ao realizar análise ajustada das variáveis do nível distal e intermediário, observou-se que o sexo masculino permaneceu sem significância estatística. Com relação ao uso do corticóide antenatal, observou-se significância estatística durante a análise dos níveis intermediário 1, 2 e 4 (OR=2,90 $p<0,001$) perdendo significância durante a análise com as variáveis do nível intermediário 3. Mantiveram associação significativa em todos os níveis as variáveis: líquido amniótico reduzido (OR=2,03 $p<0,01$), reanimação ao nascimento (OR=1,35 $p=0,01$), e peso de nascimento $\leq 1500g$ (OR=3,32 $p<0,01$) (Tabela 4).

Tabela 4: Análise ajustada das variáveis do nível distal + intermediário em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015

Variáveis	OR	IC 95%	p
Intermediário 1			
Sexo Masculino	0,55	0,30-1,02	0,06
Uso de corticóide antenatal	2,90	1,53-5,51	<0,001
Intermediário 2			
Sexo Masculino	0,60	0,29-1,25	0,17
Uso de corticóide antenatal	2,45	1,12-5,39	0,03
Líquido Amniótico reduzido	2,03	1,38-2,98	<0,001
Intermediário 3			
Uso de corticóide antenatal	1,91	0,87-4,23	0,11
Líquido amniótico reduzido	2,04	1,40-2,96	<0,001
Reanimação ao nascimento	1,35	1,09-1,66	0,01
Peso de nascimento $\leq 1500g$	3,32	1,52-7,24	<0,001
Intermediário 4			
Uso de corticóide antenatal	2,26	1,00-5,13	0,05
Líquido amniótico reduzido	1,97	1,34-2,92	<0,001
Peso de nascimento $\leq 1500g$	3,22	1,42-7,28	0,01
Reanimação ao nascimento	1,33	1,07-1,65	0,01
Apnéia	1,67	0,91-3,05	0,09

No modelo final da análise hierarquizada os fatores que mantiveram associação com a ECN foram: uso de corticóide (OR= 2,90; $p<0,001$), líquido amniótico reduzido (OR= 2,03; $p<0,001$), reanimação ao nascimento (OR= 1,35; $p=0,01$), peso de nascimento menor ou igual a 1500g (OR=3,32; $p<0,001$), realização de transfusão sanguínea (OR=2,11; $p=0,04$) e uso de surfactante (OR= 2,41; $p=0,02$) (Tabela 5).

Tabela 5: Modelo final da análise hierarquizada das variáveis dos níveis distal + intermediário + proximal em relação aos fatores associados à enterocolite necrotizante. São Luís-MA. 2015

Variáveis	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	0,55	0,30-1,02	0,06
Uso de corticóide antenatal	2,58	1,11-6,00	0,03
Apnéia	1,67	0,91-3,05	0,09
Reanimação ao nascimento	1,35	1,09-1,66	0,01
Líquido amniótico reduzido	1,80	1,21-2,67	<0,001
Peso de nascimento $\leq 1500g$	1,89	0,80-4,44	0,14
Transfusão	2,11	1,05-4,21	0,04
Nutrição enteral/ fórmula artificial	2,88	0,87-9,51	0,08
Surfactante	2,41	1,17-4,96	0,02
Início de dieta (dias de vida)	1,11	0,96-1,29	0,16

6 DISCUSSÃO

Trata-se de um estudo caso controle de enterocolite necrosante (ECN), de base hospitalar, envolvendo pesquisa em prontuário, em duas unidades de terapia intensiva neonatal, onde se encontrou que a maioria dos casos era do sexo feminino, diferente dos estudos de Vieira e Lopes (2003), Miyaki et al.(2007) e Rocha e Silva (2011) onde houve um número maior de ECN entre os recém-nascidos do sexo masculino. No entanto, não foram encontradas na literatura justificativas clínicas ou genéticas para esse achado.

O uso de corticóide antenar quase triplica a chance de ocorrência de ECN no presente estudo, o que vai de encontro aos dados de Miyoshi (2001) que mostraram ao longo dos anos a importância dessa terapêutica como forte aliada na prevenção da prematuridade, sendo até apontado em estudo de Gane et al. (2014) como fator de proteção para a ECN. Estudos experimentais com animais ainda revelaram que esse tipo de medicamento acelera a maturação da mucosa intestinal, o que explicaria a diminuição da incidência dessa doença e a atenuação da apresentação clínica em neonatos cujas mães receberam corticóide precocemente na gestação (ISRAEL et al., 1990; BARTOLIN et al., 2011).

Esse achado poderia ser justificado, também, por ser um medicamento usado rotineiramente na iminência de parto prematuro e a amostra deste estudo ter sido predominantemente constituída por recém-nascidos prematuros. Por outro lado, é questionável se o desenvolvimento dessa doença pode estar sendo influenciado pelo uso inadequado da corticoterapia antenatal na tentativa de acelerar a maturação pulmonar em conceptos com sofrimento intrauterino. Por outro lado, Bittar, Carvalho e Zugaib (2005) alertam que deve ser realizada avaliação criteriosa das condições maternas e fetais, quando se optar pelo prolongamento gestacional e que, diante de ambiente intrauterino hostil, inibir o trabalho de parto talvez não seja a melhor opção. Além disso, Patterson (1995) revela os efeitos adversos como divisão celular rápida do tecido cerebral, do intestino, pâncreas e pele a curto e em longo prazo, devendo esse medicamento ser usado com cautela.

Outro achado apontado pela análise hierarquizada como fator associado à ECN foi a redução do líquido amniótico, que pode ter sido desencadeado pela hipertensão arterial e infecção do trato urinário, pois, ainda que não haja nenhuma correlação testada. Estudos indicam que as infecções maternas, em especial as intrauterinas, quando não tratadas com antibióticos apresentam importante relação com a patogênese da ECN (MADI et al., 2005; BOO; CHEAH, 2012; SILVA et al., 2014; MARCH et al., 2014). Adicionado a este achado, a oligodrâmnia tem sido revelada como fator de risco para o óbito intra-hospitalar em unidade de cuidados neonatais do Brasil, por estar associado ao parto operatório, sofrimento fetal e

malformações. Destaca-se ainda que apesar de a hipertensão arterial não ter apresentada associação com ECN neste estudo, em outras pesquisas é apontada com efeito protetor para o feto, não existindo relação direta com essa patologia, porém sua interferência no ganho de peso intraútero pode favorecer o nascimento de recém-nascidos de baixo peso e assim, elevar as chances de ECN como se pôde evidenciar nos nossos achados (SILVA et al., 2014; MARCH et al., 2014)

O estudo de Rocha et al. (2011), constatou que o peso igual ou menor que 1500g com maior associação para a ECN, sendo explicável pela relação inversa existente entre o baixo peso e as principais morbidades neonatais, ou seja, quanto menor o peso ao nascer maior a probabilidade de aparecimento de doença de membrana hialina grave, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, o que contribui para a ocorrência de eventos hipóxico-isquêmicos, aumentando o risco para ECN. Além do baixo peso ao nascer, também, estão a maior necessidade de reanimação ao RN, dado ainda encontrado no estudo acima, como associado a patogênese dessa doença podendo estar relacionado ao sofrimento fetal intrauterino e a hipoxemia, ocasionada por condições ambientais desfavoráveis ao nascimento

Estudo de caso controle realizado por Vieira e Lopes (2003) relacionando os fatores associados à ECN revelaram a apnéia com associação significativa ($p=0,045$). Constatou-se também nos nossos achados pela análise univariada associação significativa ($p=0,010$), todavia, essa significância desapareceu na análise hierarquizada. Achado semelhante foi visto por Bensouda et al. (2013) em estudo com 394 recém-nascidos com menos de 30 semanas, mostrando ausência de associação entre os episódios de apneia, desaturações graves ou bradicardia, e o desenvolvimento da enfermidade em prematuros. No entanto, vale destacar que apesar de a apneia não ter revelado associação significativa, ela esteve presente juntamente com outras desordens do aparelho respiratório, como indicação para o uso de suporte ventilatório e tempo de permanência elevado em ventilação mecânica invasiva predispondo, assim, essa população a quadros infecciosos. Gane et al. (2014) afirmam que apesar de o suporte ventilatório ser uma terapêutica importante e necessária em algumas situações é um dos fatores de risco juntamente com a asfixia perinatal e distúrbio respiratório com associação para a ECN.

Quanto ao uso de surfactante, tem se observado nos últimos anos, sua utilização em larga escala com o intuito de diminuir o número de óbitos o que é afirmado por Miyoshi (2001) o qual revela que esse medicamento causou impacto positivo na mortalidade neonatal reduzindo em 40% o número de óbito, mas em contrapartida seu uso não alterou a incidência de intercorrências relacionadas à prematuridade, como a enterocolite necrosante. Os achados de Miyaki et al. (2007) revelaram que o uso de surfactante na primeira semana de vida foi maior no grupo de recém-nascidos com ECN, corroborando com os nossos

achados, que mostraram elevada chance de desenvolvimento ECN entre os recém-nascidos que fizeram uso desse medicamento onde se sugere que mesmo existindo benefícios comprovados da terapia com surfactante, seu uso deve ser criteriosamente avaliado, todavia, observa-se na prática clínica, que esse medicamento tem sido usado tardiamente o que acaba por não gerar impactos positivos na redução da mortalidade neonatal.

Com relação às transfusões sanguíneas recebidas pelos recém-nascidos do presente estudo, verificou-se que esse tipo de conduta terapêutica possui associação com o desenrolar da ECN aumentando em torno de duas vezes mais a chance de acometimento, dado também encontrado por Martín et al. (2013) envolvendo recém-nascidos com menos de 1500g, e que aponta que apesar de o número de transfusões terem sido semelhantes nos grupos caso e controle, o aumento da frequência com que é realizada eleva o risco para ECN. Por outro lado, AlFaleh et al. (2014) constataram em pesquisa com recém-nascidos com o mesmo peso, baixa associação entre a transfusão de concentrado de hemácias e quadros graves de ECN. Essas divergências, porém, não anulam o risco desse tipo de conduta terapêutica, devendo ainda ser usada de forma cautelosa.

Quanto aos aspectos nutricionais, constatou-se que o uso de fórmula artificial mostrou associação significativa apenas na análise univariada, enquanto que a velocidade de progressão da dieta acima de 20ml/Kg/dia não revelou associação nesse estudo. Todavia, Ramani e Ambalavanan (2013) revelam que o consumo de leite humano está associado com baixo risco de ECN, principalmente em prematuros devendo suas mães serem encorajadas a fornecer seu próprio leite, salvo os casos de situações especiais. Além disso, uso de fórmula artificial eleva o risco para distúrbios gastrointestinais não havendo consenso literário sobre a velocidade ideal de progressão da dieta. Vale destacar que pelo fato de a nossa pesquisa ter sido realizada em hospitais públicos que possuem banco de leite humano, com o título Hospital Amigo da Criança e existir a política de incentivo ao aleitamento materno, pode ter contribuído para o número reduzido de recém-nascidos em uso de fórmula artificial.

Apesar da limitação existente com a ausência de algumas informações nos prontuários, devido ao seu preenchimento incompleto, sobretudo com relação às variáveis neonatais dos recém-nascidos com tempo de hospitalização prolongada, este estudo permitiu um conhecimento mais detalhado das características dos casos de ECN, por possibilitar conhecimento dos fatores associados com a ECN nas UTIN para que assim, se possa subsidiar no planejamento de medidas preventivas e propor assistência adequada para o neonato com essa patologia de forma mais direcionada e efetiva.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que os aspectos maternos relacionados ao período gestacional (uso de corticóide, oligodrâmnia ou adrâmnia) e os neonatais referentes ao nascimento (reanimação ao nascimento, baixo peso ao nascer) e hospitalização (uso de surfactante, transfusão sanguínea), podem estar influenciando no aparecimento da ECN. Portanto, intervenções nestas variáveis podem diminuir a chance do aparecimento e ou do óbito por ECN.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Neonatologia**: critérios nacionais de infecções relacionadas à assistência à saúde: versão 2. Brasília, DF, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/.../manual_neonatologia>. Acesso em: 19 abr. 2015.
- Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. **Obstet Gynecol.** v.87, n.2, p.163-8, 1996. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559516>>. Acesso em: 20 abr. 2014
- ALFALEH, K. et al. Association of packed red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, Amsterdam, v. 7, n. 3, p. 193-198, Jan. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25318632>>. Acesso em: 19 abr. 2015.
- ÁLVARES, B. R. et al. Aspectos radiológicos relevantes no diagnóstico da enterocolite necrosante e suas complicações. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 127-130, 2007.
- ARAÚJO, P. M.; CÂMARA, M. C. G.; VASCONCELOS, M. G. L.. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de um hospital de referência em Recife: estudo epidemiológico. **Revista de Enfermagem da UFPE online**, Recife, v. 2, n. 3, p. 255-262, jul./set. 2008.
- BALLARD, J. L. et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **The Journal of pediatrics**, St. Louis, v. 119, n. 3, p. 417-23, set. 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1880657>>. Acesso em: 15 ago. 2014.
- BARROS, M.B.A; ALMEIDA, S.D.M. Atenção à Saúde e Mortalidade Neonatal: estudo caso-controle realizado em Campinas, SP. **Revista Brasileira de Epidemiologia**,v.7, n.1, p.22-35, 2004.
- BELL, M. J. et al. Therapeutic decisions based upon clinical staging. **Annals of Surgery**, Philadelphia, v. 187, n. 1, p. 1-7, Jan. 1978.Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1396409/pdf/annsurg00360-0009.pdf>. Acesso em: 19 abr. 2015
- BENSOUA, B. et al. Episodes of apnea, desaturation and bradycardia and the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 26, n. 1, p. 52-55, 2013.Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946451>>. Acesso em: 24 mar. 2015.
- BERNARDO, W. M. et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 89, n. 1, p. 18-24, 2013.
- BITTAR, R. E.; CARVALHO, M. H. B.; ZUGAIB, M.. Conduas para o trabalho de parto prematuro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 9, p. 561-566, set. 2005. Disponível

em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032005000900010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 mar. 2015.

BLAKELY, M. L.; GUPTA, H.; LALLY, K. P. Surgical Management of necrotizing enterocolitis and isolated intestinal perforation in premature neonates. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 122-126, 2008.

BOHNHORST, B. et al. Detection of Small Bolus Volumes Using Multiple Intraluminal Impedance in Preterm Infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 36, n. 3, p. 381-384, Mar. 2003.

BOO, N. Y.; CHEAH, I. G. Risk factors associated with necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 53, n. 12, p. 826-831, Dec. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23268157>>. Acesso em: 24 mar. 2015.

BORTOLIN, L. et al. Efectos de la administración de glucocorticoides prenatales en el desarrollo de la enterocolitis necrosante en neonatos de rata wistar. **Archivos Argentinos de Pediatría**, Buenos Aires, v. 109, n. 1, p. 24-29, 2011.

BRAGA, T. D. A. **Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso: tendência, fatores associados e papel dos probióticos na prevenção.** 2010. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

BRAGA, T. D. et al. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso em unidade neonatal de alto risco do Nordeste do Brasil (2003-2007). **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 12, n. 2, p. 127-133, abr/jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde.** Brasília, DF, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Tecnologia da Informação a Serviço do Sus - Datasus. **Cadernos de Informações de Saúde do Maranhão.** 2009. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/ma.htm>>. Acesso em: 13 jun. 2015.

BUCHMILLER, T. L. et al. Effect of prenatal dexamethasone administration: fetal rabbit intestinal nutrient uptake and disaccharidase development. **Journal of Surgical Research**, New York, v. 57, n. 2, p. 274-279, Aug. 1994.

CHIA, C. Y.; FALCÃO, M. C. Peculiaridades da circulação mesentérica em recém-nascido e suas implicações em doenças gastrintestinais do período neonatal. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 204-210, 2009.

CHOSKI, N. K. et al. The role of nitric oxid in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 92-99, 2008.

COELHO, P. B. Á. **Determinantes da morbimortalidade perinatal na gravidez gemelar.** 2011. Dissertação (Mestrado) - Instituto Fernandez Figueira, Rio de Janeiro, 2011.

CRISSINGER, K. D. Animal models of necrotizing enterocolitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology e Nutrition**, New York, v. 20, n. 1, p. 17-22, Jan. 1995.

DILL, D. et al. The pro-pre-save study: effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **The Journal Pediatrics**, St. Louis, v. 166, n. 3, p. 545-551, 2015.

EPELMAN, M. et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. **Pediatric Radiology**, Berlin, v. 37, n. 3, p. 274-282, Mar. 2007.

FELDENS, L. **Perfil clínico-epidemiológico dos recém-nascidos operados de enterocolite necrosante de acordo com a idade gestacional**. 2011. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

FUCHS, S. C.; VICTORA, C. G.; FACHEL, J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada à investigação de fatores de risco para diarreia grave. **Revista de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p. 168-178, 1996.

GANE, B. et al. Risk factors and outcome in neonatal necrotizing enterocolitis. **Indian Journal of Pediatrics**, New Delhi, v. 81, n. 5, p. 425-428, May 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385263>>. Acesso em: 24 mar. 2015.

GONZÁLEZ, H. A. B.; MORA, E. U. Caracterización de la enterocolitis necrosante asociada a la policitemia neonatal. **Perinatología y Reproducción Humana**, México, v. 7, n. 4, p. 152-156, oct./dic. 1993.

GORDON, P. V. et al. Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria? **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 27, n. 11, p. 661-671, 2007.

GREGORY, K. E.; DEFORGE, C. E.; VAN MARTER, L. J. Necrotizing enterocolitis in the premature infant: neonatal nursing assessment, disease pathogenesis, and clinical presentation. **Advances in Neonatal Care**, Philadelphia, v. 11, n. 3, p. 155-166, June 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21730907>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

HACKMAM, D. J. et al. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. **Seminars in Pediatric Surgery**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 49-57, 2005.

HOCKENBERRY, M. J. **Wong**: fundamentos de enfermagem pediátrica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Estimativa da população de 2014**. 2014. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=211130&idtema=130&search=maranhao|sao-luis|estimativa-da-populacao-2014->>>. Acesso em: 13 jun. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais. **Serviços de saúde 2009**: Maranhão. 2009. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/xtras/grafico_cidades.php?lang=&codmun=211130&idtema=5&search=maranhao|sao-luis|servicos-de-saude-2009->>. Acesso em: 13 jun. 2015

- ISRAEL, E. J. et al. Prevention of necrotizing enterocolitis in the rat with prenatal cortisone. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 99, n. 5, p. 1333-1338, Nov. 1990. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2210242>>. Acesso em: 24 mar. 2015.
- JESSE, N.; NEU, J. Necrotizing enterocolitis: relationship to innate immunity, clinical features, and strategies for prevention. **NeoReviews**, v. 7, n. 3, p. 143-149, Mar. 2009.
- JIMÉNEZ, F.; TERÁN, DE LAS C. Protocolos de Neonatología Enterocolitis necrotizante neonatal. **Boletim de Pediatria**, v. 46, p. 172-178, 2006. Suplemento 1.
- KLIEGMAN, R. M.; WALKER, W. A.; YOLKEN, R. H. Necrotizing Enterocolitis - research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. **Clinics in Perinatology**, v. 21, n. 2, p. 437-455, 1994.
- LAWRENCE, G.; BATES, J.; GAUL, A. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. **The Lancet**, London, v. 319, n. 8264, p. 137-139, Jan. 1982.
- LIN, P. W.; STOLL, B. J. Necrotizing enterocolitis. **The Lancet**, London, v. 368, n. 9543, p. 1271-1283, Oct. 2006.
- LOPES, G. K. et al. Estudo epidemiológico das infecções neonatais no Hospital Universitário de Londrina, Estado do Paraná. **Acta Scientiarum, Health Sciences**, Maringá, v. 30, n. 1, p. 55-63, 2008.
- MACHADO, I. N. et al. Efeito da corticoterapia pré-natal na evolução de recém-nascidos com enterocolite necrosante. **Einstein**, v. 5, n. 3, p. 252-254, 2007.
- MADI, J. M. et al. Estudo da mortalidade de recém-nascidos internados na UTI neonatal do Hospital Geral de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v. 5, n. 4, p. 463-469, 2005.
- MARCH, M. I. et al. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, Boca Raton, p. 1-6, Aug. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162307>>. Acesso em: 24 mar. 2015.
- MARTÍN, F. G. et al. Risk factors for the development of necrotizing enterocolitis: a case-control study. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, Amsterdam, v. 6, n. 4, p. 311-8, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24441087>>. Acesso em: 28 maio 2015.
- MARTINS, D. L. et al. Valor preditivo da distensão de alças intestinais em radiografias no prognóstico de enterocolite necrosante. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 40, n. 5, p. 297-301, out. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842007000500004&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 16 jun. 2015.
- MCALMON, K. R. Enterocolite Necrosante. In: CLOHERTY, J. P.; EICHENWALD, E. C.; STARK, A. R. **Manual de neonatologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 551-557.

MCKEOWN, R. E.; MARSH, D.; AMARNATH, V. The role of delayed feeding and feeding increment in necrotizing enterocolitis. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 121, n. 5, p. 764-770, 1992.

MEINZEN-DERR, J. et al. Epidemiology of necrotizing enterocolitis temporal clustering in two neonatology practices. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 154, n. 5, p. 656-661, maio. 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111317>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

MIRANDA, F.C. et al. Ultrassonografia no diagnóstico de enterocolite necrosante. **Einstein**, v. 71, p. 91-95, 2009.

MIYAKI, M. et al. Enterocolite necrozante em serviço com banco de leite humano. **Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 3, p. 183-191, 2007.

MIYOSHI, M. H. Terapêutica de reposição de surfactante. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 77, p. S3-S16, 2001. Suplemento 1. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-S3/port.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2015.

MOTTA, M.E.F.; SILVA, G.A.P.; ARAÚJO, O.C. et al. O peso ao nascer influencia o estado nutricional ao final do primeiro ano de vida? **Jornal de Pediatria**, v.81, n.5,p:377-382,2005.

NANKERVIS, C. A.; GIANNONE, P. J; REBER, K. M. The neonatal intestinal vasculature: contributing factors to necrotizing enterocolitis. **Seminars in Perinatology**, Philadelphia, v. 32, n. 2, p. 83-91, 2008.

NEU, J.; DOUGLAS-ESCOBAR, M. Necrotizing enterocolitis: pathogenesis, clinical care and prevention. In: NEU, J. **Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies**. Philadelphia: Saunders, 2008.

NEVES, L. A. T.; MENDES, E.; NEVES, D. B. Enterocolite necrozante: um desafio para o recém nascido prematuro de muito baixo peso. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 19, n. 1, p. 51-57, jan./mar. 2009.

OLIVEIRA, M. C. de. **Cateter arterial umbilical e desfecho clínico em recém-nascidos de extremo baixo peso**. 2013. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

OLIVEIRA, N. D.; MIYOSHI, M. H. Avanços em enterocolite necrosante. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 16-22, 2005.

PAIXÃO, R. M. et al. Enterocolite necrosante do recém-nascido: experiência do serviço de cirurgia do hospital da clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 5, p. 5-7, 1995.

PATTERSON, R. M. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH consensus development panel on the effect corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 273, n. 5, p. 413-418, 1995.

PAUL, A. et al. Enterocolite necrosante: experiência de catorze anos. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 43, n. 4, p. 145-149, 2012.

- PENHA, D. et al. Enterocolite necrosante neonatal: umarevisão iconográfica das alterações radiológicas. **Revista Clínica do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca**, v.1, n. 2, p. 34-36, 2013.
- RAMANI, M.; AMBALAVANAN, N. Feeding practices and NEC. **Clinics in Perinatology**, v. 40, n. 1, p. 1-10, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576724/>>. Acesso em: 30 mar. 2015.
- RAYSIS, S. F. et al. Randomized trial of “slow” versus “fast” feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **The Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 134, n. 3, p. 293-297, 1999.
- RICKETTS, R. R.; JERLES, M. L. Neonatal necrotizing enterocolitis: experience with 100 consecutive surgical patients. **World Journal of Surgery**, v. 14, n. 5, p. 600-605, 1990.
- ROCHA, A. A. da; SILVA, P. S. G. da. Intervenção cirúrgica e fatores associados em neonatos com enterocolite necrosante. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 55, n. 4, p. 361-364, out./dez. 2011.
- ROCHA, R. et al. Mortalidade neonatal e evitabilidade: uma análise do perfil epidemiológico. **Revista de Enfermagem da UERJ**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 1, p. 114-120, jan./mar. 2011.
- ROUQUAYROL, M. Z.; CORREIA, L. L.; BARBOSA, L. M. M. et al. Fatores de risco de natimortalidade em Fortaleza: um estudo de caso-controle. **Jornal de Pediatria**, v.72, n.6, p:374-378,1996.
- SANTULLI, T. V. et al. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. **Pediatrics**, Springfield, v. 55, n. 3, p. 376-387, mar. 1975.
- SCHNABL, K. L. et al. Necrotizing Enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. **World Journal of Gastrointestinal**, v. 14, n. 14, p. 2142-2161, 2008.
- SENESI, V. L. F. Enterocolite necrosante. In: COSTA, H. de P. F.; MARBA, S. T. (Coords.). **O recém-nascido de muito baixo peso**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2003. p. 327-345.
- SILVA, C. F. da et al. Fatores associados ao óbito neonatal de recém-nascidos de alto risco: estudo multicêntrico em Unidades Neonatais de Alto Risco no Nordeste brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, 368-368. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014000200355&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 24 mar.2015.
- SILVA, N. D.; VIEIRA, M. R. R. A atuação da equipe de enfermagem na assistência ao recém-nascido de risco em um hospital de ensino. **Arquivos de Ciências da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 15, n. 3, p. 110-116, jul./set. 2008.
- SISK, P. M. et al. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Journal of Perinatology**, Philadelphia, v. 27, n. 7, p. 428-433, 2007.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA. Terapia nutricional na prevenção e no tratamento da enterocolite necrosante. 2011. Disponível em:

<http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_na_prevencao_e_no_tratamento_da_enterocolite_necrosante.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2015.

SOUZA, K. M. O. de; FERREIRA, S. D. Assistência humanizada em UTI neonatal: os sentidos e as limitações identificadas pelos profissionais de saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2, p. 471-480, 2010.

SOUZA, J. C. K. de. **Influência da localização da enterocolite necrosante na mortalidade de recém-nascidos submetidos à laparotomia**. 2008. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

STOLL, B. J. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. **Clinics in Perinatology**, Philadelphia, v. 21, n. 2, p. 205-218, jun. 1994.

TAMEZ, R. N. **Enfermagem na UTI neonatal**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

TANNURI, A. C. A.; FALCÃO, M. C. O tratamento cirúrgico da enterite necrosante. **Pediatria**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 50-58, 2007.

VIEIRA, A. A. et al. Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 8, p. 363-367, 2013.

VIEIRA, M. T. C.; LOPES, J. M. de A. Fatores associados à enterocolite necrosante. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 79, n. 2, p. 159-164, abr. 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000200011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 10 maio 2015.

WALSH, M. C.; KLIEGMAN, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 33, n. 1, p. 179-201, 1986.

YEE, W. H.; SCOTLAND, J. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500g or \leq 32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? **Paediatrics and Child Health**, v. 17, n. 3, p. 125-128, Mar. 2012.

WISWELL, T. E. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis in full term infants. **The American Journal of Diseases of Children**, v. 142, p. 532-535, 1988.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Formulário



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM
MESTRADO ACADÊMICO EM ENFERMAGEM
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: SAÚDE, ENFERMAGEM E CUIDADO

**Título da pesquisa: FATORES ASSOCIADOS A ENTEROCOLITE NECROSANTE EM
RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO**

FORMULÁRIO

Parte 1 (Dados maternos)	
IDENTIFICAÇÃO	
1. Nome: nº prontuário	
2. Data da internação ___/___/_____	
3. Idade	Idade:
4. Nº de gestações	Gesta:
5. Nº de partos	Partos:
6. Nº de abortos	Abortos:
7. Pré-natal: (1)Sim (2)Não Nº de consultas	Pré-natal: Consultas:
INTERCORRÊNCIAS GESTACIONAIS	
8. Hipertensão arterial: (1)Sim (2)Não	HA:
9. Edema:(1) presente (2) ausente Localização	Edema: Local:
10. Proteinúria nas 24h:	Protnas24h:
11. Líquido amniótico: (1) Normal (2) Oligodrâmnio(3) Adrâmnia (4) Polidrâmnio	LA:
12. Gemelaridade: (1)sim (2)não	Gemelar:
13. Bolsa rota: (1)sim (2)não Tempo:	Bolsarota: Tempo:
14. ITU: (1) presente(2) ausente nº de leuc./campo	ITU: Leucócitos:
15. Hipertermia: (1)sim (2)não	Hipertermia:
16. Leucocitose: (1)sim (2)não Leuc.:_____	Leucocitose:
17. Uso de corticóide: (1)sim (2)não nº de doses:	Corticóide: Doses:
18. Fluxo placentário: (1) normal(2) alterado	Fluxoplacent:
19. Tipo de parto: (1)Vaginal (2)Cesáreo Indicação:_____	Parto: Indicação:
Parte 2 (Dados neonatais)	
Nome: nº prontuário	

20. Data de Nascimento:	
21. Data da internação	
22. Sexo: (1) Masculino(2) Feminino (3) Indeterminado	Sexo:
23. Peso ao nascimento:	Pesonasc:
24. Idade Gestacional (método new ballard)	IG:
25. Classificação (peso de nascimento x idade gestacional):(1) PIG (2) AIG (3) GIG	Classificação:
26. Apgar: 1º _____ Apgar: 5º _____	APGAR 1: APGAR 2:
27. Líquido amniótico - quantidade:(1) normal (2) oligodrâmio (3) adrâmnia (4) polidrâmio Odor: (1) presente (2) ausente Mecônio:(1) ausente (2) leve (3) moderado (4) grande quantidade	LAquant: LAodor: LAmecônio:
28. Reanimação: (1) sim (2) não Tipo: (1) O ₂ inalatório (2) âmbu (3) massagem cardíaca(4) TOT (5) adrenalina	Reanimação: Tipo:
29. Cat. umbilical arterial: (1) sim (2) não Tempo de uso: Cat. umbilical venoso: (1) sim (2) não Tempo de uso:	CUA: Uso: CUV: Uso
INTERCORRÊNCIAS DURANTE INTERNAÇÃO	
30. Distúrbio respiratório: (1) sim (2) não Tipo: Suporte ventilatório: (1) sim (2) não Tipo: Tempo de uso:	Disturespira: Tipo: Suportventil: Tipo: Tempo de uso:
31. Episódios de apnéia: (1) sim (2) não	Apnéia:
32. Uso de surfactante: (1) sim (2) não Número de doses:	Surfactante: Doses:
33. Anóxia: (1) sim (2) não Tipo: (1) leve(2) moderada (3) grave	Anoxia: Tipo:
34. Convulsão: (1) sim (2) não Tipo: (1) < 24h(2) > 24h	Convulsao: Tipo:
35. Sepsis: (1) precoce(2) tardia Hemocultura: (1) positiva(2) negativa Agente infeccioso isolado:	Sepsis: HMC: Agentinfecç:
36. Cardiopatia congênita: (1) sim (2) não Tipo: Sopro: (1) presente (2) ausente Uso de indometacina: (1) sim (2) não nº de doses	Cardiocongen: Tipo: Sopro: Indometacina: Doses:
37. Transfusão sanguínea: (1) sim (2) não Tipo: (1) hemácias (2) PFC (3) plaquetas (4) crioprecipitado	Transfsangue: Tipo:
NUTRIÇÃO	
38. Parenteral: (1) sim (2) não Tempo de uso	Parenteral: Tempo:
39. Enteral: (1) sim (2) não	Enteral:

Via de administração: Tipo: (1) LM/LHP (2) Fórmula artificial Velocidade de progressão da dieta: (1) <20ml/Kg (2) >20ml/Kg	Viaadm: Tipo: Velprogresdieta:
PREENCHER EM CASO DE ECN	
40. Rx de Abdomen: (1)normal (2) alterado Tipo de alteração: Cirurgia: (1)sim (2)não Indicação: Porção do intestino acometido Complicações pós-operatórias: (1)sim (2)não Tipo:	Radioabd: Tipo: Cirurgia: Indicacao: Porcaoacomet: Complicações: Tipo:
DESFECHO CLÍNICO	
41. Alta : (1)sim (2)não Data:___/___/____ Peso na alta:	Alta: Pesoalta:
42. Óbito: (1)sim (2)não Data:___/___/____	Óbito:

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS A ENTEROCOLITE NECROTIZANTE EM RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO

Pesquisador: Arlene de Jesus Mendes Caldas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27911214.9.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 698.693

Data da Relatoria: 24/06/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta proposta de estudar a enterocolite necrotizante (ECN), uma doença grave que acomete neonatos e é responsável por elevada taxa de letalidade. Para tanto, serão avaliados fatores associados à ocorrência da doença em recém-nascidos de baixo peso internados em uma UTI neonatal por meio de um estudo tipo caso-controle.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a ocorrência de ECN em recém-nascidos de baixo peso;

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil dos recém-nascidos segundo idade gestacional, peso, história obstétrica materna e desfechos clínicos;

Identificar os fatores preditores do surgimento da ECN.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pelo modelo do estudo, observacional, os riscos não serão significativos. Por outro lado, o estudo

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

ANEXO B - Parecer Consubstanciado

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES ASSOCIADOS A ENTEROCOLITE NECROTIZANTE EM RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO

Pesquisador: Arlene de Jesus Mendes Caldas

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 27911214.9.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 927.908

Data da Relatoria: 25/11/2014

Apresentação do Projeto:

O projeto apresenta proposta de estudar a enterocolite necrotizante (ECN), uma doença grave que acomete neonatos e é responsável por elevada taxa de letalidade. Para tanto, serão avaliados fatores associados à ocorrência da doença em recém-nascidos de baixo peso internados em uma UTI neonatal por meio de um estudo tipo caso-controle

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar a ocorrência de ECN em recém-nascidos de baixo peso;

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil dos recém-nascidos segundo idade gestacional, peso, história obstétrica materna e desfechos clínicos;

Identificar os fatores preditores do surgimento da ECN

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pelo modelo do estudo, observacional, os riscos não serão significativos. Por outro lado, o estudo poderá trazer informações úteis, relacionadas a possíveis variáveis locais determinantes do desenvolvimento da ECN, na elaboração de protocolos de atendimento em enfermagem visando ao reconhecimento precoce e manuseio adequado destes pacientes.

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 927.908

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de desenho simples, viável, de baixo custo, que poderá trazer informações úteis para o melhor conhecimento e manuseio da doença em nosso meio.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos estão apresentados de maneira adequada.

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto não infringe princípios éticos, não havendo restrições à sua realização.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO LUIS, 31 de Dezembro de 2014

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br