UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA

Wellen Cristina Canesin

Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia

Ribeirão Preto
2021

Mestrado em Clínica Cirúrgica

Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto

Ribeirão Preto

2021

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.

Canesin, Wellen Cristina

Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia. Ribeirão Preto, 2021

63p. il. 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clinica Cirúrgica.

Orientador: Sbragia, Lourenço

1. Enterocolite Necrotizante, 2. Lesão Intestinal,
3. Defeitos Cardíacos, 4. Persistência do Canal Arterial,
5. Prematuridade.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Wellen Cristina Canesin

Título: Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr.:_____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof. Dr.:_____

Instituição: _____Julgamento: _____

Prof. Dr.:_____

Instituição: _____Julgamento: _____

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

CANESIN, W. C **Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A Enterocolite Necrotizante (NEC) é caracterizada por inflamação e necrose intestinal aguda, de causa multifatorial, com mortalidade de 40%, que afeta principalmente recém-nascidos prematuros internados em cuidados intensivos neonatais. Os fatores de risco que contribuem para a doença incluem asfixia, apneia, hipotensão, sepse e cardiopatias congênitas (CC). O pneumoperitônio é uma indicação bem aceita para cirurgia ou drenagem peritoneal em casos graves. **Objetivo:** Avaliar os fatores que interferem na evolução e a sobrevida dos pacientes com NEC com e sem cardiopatia e avaliar a melhor estratégia cirúrgica, seja ela laparotomia ou drenagem peritoneal primária. **Pacientes e Métodos:** Estudo de Coorte retrospectivo de 19 anos (2000-19). Critérios de inclusão: Estágio II e III de Bell. Critérios de exclusão: Malformação associada, síndrome genética, pacientes que não realizaram ecocardiografia e diagnóstico de Bell I. Os grupos foram divididos em NEC e NEC + CHD e subdivididos em NEC submetido a cirurgia (NECS), NEC submetido a drenagem peritoneal (NECD), NEC + CHD submetido a cirurgia (NECCAS) e finalmente NEC + CHD drenado (NECCAD). A análise multivariada foi realizada para estimar o risco relativo de morte e tempo de internação. Covariáveis: peso ao nascer e idade gestacional. **Resultados:** 273 pacientes foram diagnosticados com enterocolite, desses, 100 preencheram critério de inclusão. NEC (n = 52) e NEC + CHD (n = 48). NECS (31), NECD (21), NECCAS (19), NECCAD (29). As características do grupo eram semelhantes. O risco ajustado em relação à morte foi maior nos grupos de drenagem NECD, AdjRR = 2,70 (IC 95% 1,47; 4,97) e NECCAD, Adj RR = 1,97 (IC95% 1,08; 3,61) e apresentou menor tempo para óbito; NECD = 8,72 (IC 95% 3,10; 24,54) e NECCAD = 5,32 (IC95% 1,95; 14,44). **Conclusão:** Verificamos que os neonatos com NEC apresentaram história de sofrimento fetal agudo e início mais precoce dos sintomas que os NEC + CHD. Também, os neonatos com NEC, apresentou valores menores de hemoglobina e a presença de pneumatose intestinal na radiografia de abdome foi mais frequente que em NEC +CHD. Por outro lado, o número de pacientes que evoluíram para Bell III, a duração de uso da NPT e o tempo de permanência hospitalar foram menores em neonatos com NEC que NEC + CHD. Quanto a drenagem peritoneal primária em neonatos com ou sem cardiopatia congênita, o procedimento é realizado em paciente que apresenta maior instabilidade clínica e esta associado a mortalidade em recém-nascidos com NEC.

Palavras-chave: Enterocolite Necrotizante, Lesão Intestinal, Defeitos Cardíacos, Persistência do Canal Arterial, Prematuridade.

ABSTRACT

CANESIN, W. C **Comparation of the evolution of neonates diagnosed with necrotizing enterocolitis with and without heart disease.** Masters dissertation. Faculty of Medicine of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Necrotizing Enterocolitis (NEC) is characterized by inflammation and acute intestinal necrosis, of multifactorial cause, with a mortality rate of 40%, which mainly affects premature newborns admitted to neonatal intensive care. Risk factors that contribute to the disease include asphyxia, apnea, hypotension, sepsis and congenital heart disease (CHD). Pneumoperitoneum is a well-accepted indication for surgery or peritoneal drainage in severe cases. **Objective:** to evaluate the factors that interfere in the evolution and survival of patients with necrotizing enterocolitis with and without heart disease and to evaluate a better surgical surgery, be it laparotomy or primary peritoneal drainage in both groups. **Patients and Methods:** A 19-year retrospective cohort study (2000-19). Inclusion criteria: NEC Bell II and III. Exclusion criteria: Associated malformation, genetic syndrome, patients who did not undergo echocardiography. The groups were divided into NEC and NEC + CHD and subdivided into NEC submitted to surgery (NECS), NEC subjected to peritoneal drainage (NECD) , NEC + CHD undergoing surgery (NECCAS) and finally NEC + CHD drained (NECCAD). A multivariate analysis was performed to estimate the relative risk of death and length of stay. Covariables: birth weight and gestational age. **Results:** 273 patients were diagnosed with enterocolitis, of which 100 met the inclusion criteria. NEC (n = 52) and NEC + CHD (n = 48). NECS (31), NECD (19), NECCAS (21), NECCAD (29). The characteristics of the group were similar. The adjusted risk in relation to was greatest death for the NECD drainage groups, AdjRR = 2.70 (95% CI 1.47; 4.97) and NECCAD, Adj RR = 1.97 (95% CI 1.08; 3, 61) and presenting a shorter time to death; NECD = 8.72 (95% CI 3.10; 24.54) and NECCAD = 5.32 (95% CI 1.95; 14.44). **Conclusion:** We found that neonates with NEC had a history of acute fetal distress and earlier onset of symptoms than NEC + CHD. Also, in neonates with NEC, lower hemoglobin values and the presence of intestinal pneumatosis in the abdominal radiography were more common than in NEC +CHD. On the other hand, the frequency of Bell III, duration of NPT use and length of hospital stay were lower in neonates with NEC than NEC + CHD. Primary peritoneal drainage in neonates with or without congenital heart disease more frequently performed in patientes with clinical instability and is associated with higher mortality in newborns with necrotizing enterocolitis.

Keywords: Necrotizing Enterocolitis, Intestinal Injury, Cardiac Defect, Persistence Arterial Duct, Prematurity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HCFMRP –	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
NEC –	Enterocolite Necrotizante
CC –	Cardiopatia Congênita
NEC+CHD –	Enterocolite necrotizante + Cardiopatia Congênita
NECD –	Enterocolite necrotizante submetidos a drenagem peritoneal
NECS –	Enterocolite necrotizante submetidos a cirurgia
NECCAD –	Enterocolite necrotizante + Cardiopatia Congênita submetidos a drenagem peritoneal
NECCAS –	Entecolite necrotizante + Cardiopatia Congênita submetidos a cirurgia
PCA –	Persistência do Canal Arterial
OCC –	Outras Cardiopatias Cardíacas
V –	Vivo
M –	Morto
DPP –	Drenagem Peritoneal Primária
RNP –	Recém-nascidos prematuros
RNT –	Recém nascido à termo
RN –	Recém nascido
UPC –	Unidade de Pesquisa Clínica
NPT –	Nutrição parenteral total
TGVB –	Transposição de grandes vasos da base

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Diagnóstico de cardiopatia congênita associada a NEC. 25

TABELA 2 - Comparação das variáveis escolhidas entre os grupos NEC e NEC+CHD. 26

TABELA 3 - Análise da sobrevida entre os 4 grupos. 27

TABELA 4 - Tempo até o óbito dos diferentes grupos 28

TABELA 5 - Risco Relativo para óbito. 28

TABELA 6 - Análise do tempo de internação 28

TABELA 7 - Características estudadas nos grupos e tipo de tratamento cirúrgico. 29

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Divisão dos grupos. 24

FIGURA 2 - Curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida nos grupos de acordo com o tipo de tratamento realizado..... 27

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11

2 JUSTIFICATIVA 16

3 OBJETIVOS 18

3.1 Objetivo geral 19

3.2 Objetivos específicos 19

4 MATERIAIS E MÉTODOS 20

4.1 Avaliação do Comitê de Ética em Experimentação em Seres Humanos 21

4.2 Critérios de inclusão e exclusão 22

4.3 Análise estatística 22

5 RESULTADOS 23

6 DISCUSSÃO 30

7 CONCLUSÃO 34

REFERÊNCIAS 36

ANEXOS 42

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Enterocolite necrotizante (NEC) é uma grave desordem intestinal de origem multifatorial que afeta recém-nascidos prematuros (RNP) e a termo (RNT) sendo uma das principais causas de morte (20 a 40%) em unidades de cuidados intensivos neonatais (1, 2). A incidência global é de 1:1000 nascidos vivos, atingindo 2 a 5% de todos os RNP (3,4) com menor incidência em RNT. Isso também é diferente no que se refere ao início do aparecimento da doença, onde os RNP iniciam os sinais e sintomas com 10 a 15 dias e os RNT com 2 a 3 dias de vida (5).

Entre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da NEC estão: prematuridade, alimentação enteral, lesão hipóxico-isquêmica do intestino e colonização bacteriana (6). Recém nascido (RN) com peso ao nascer extremamente baixo (menor que 1000g), bem como aqueles com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas apresentam maior risco para o desenvolvimento de NEC, cuja gravidade, risco de complicações e mortalidade são maiores quando comparados com RNT (7).

Os eventos patogênicos que levam à inflamação intestinal, isquemia e necrose tecidual característica da NEC são provavelmente secundários a um insulto pós-natal. Classicamente, a doença ocorre quando o trato intestinal se torna colonizado logo após o início da administração de alimentação enteral. A interação entre as bactérias colonizadoras e o intestino de RN é considerada como crucial na patogênese da NEC (8, 9).

As incertezas em relação aos mecanismos que levam ao desenvolvimento da doença torna o seu tratamento bastante desafiador. Embora o tratamento nos estágios iniciais da NEC possa se constituir em uma combinação de antibióticos e interrupção da alimentação oral, nos casos mais graves, quando a necrose intestinal está presente, requerem ressecção intestinal ou drenagem abdominal, procedimentos que podem ser de alta morbidade mediante as particularidades do RN prematuro ou com cardiopatia congênita (10).

Os principais sinais e sintomas gastrointestinais da NEC são: retardo no esvaziamento gástrico, distensão abdominal, vômitos biliosos, sangue visível ou oculto nas fezes, ou alças intestinais distendidas e palpáveis. No entanto, é importante ressaltar que, inicialmente, a NEC pode apresentar-se como uma síndrome infecciosa com sinais sistêmicos inespecíficos como: letargia, apneia, desconforto respiratório, má perfusão tecidual, bradicardia e instabilidade da temperatura (11). Por serem inespecíficos, os sinais clínicos de NEC podem ser confundidos com diversas outras doenças, como por exemplo, a septicemia. Essa inespecificidade representa o grande desafio para a confirmação do diagnóstico (5).

Laboratorialmente, a NEC pode apresentar-se com trombocitopenia, aumento ou diminuição das células brancas do sangue, acidose metabólica, hipo ou hiperglicemia, e desequilíbrio hidroeletrolítico. A radiografia simples de abdome tem sensibilidade e especificidade variável de acordo com a fase de evolução da doença e gravidade da isquemia ou necrose intestinal, porém permite identificar pneumatose intestinal, aerobilia, pneumoperitônio, alça sentinela, sinais de obstrução intestinal, edema de parede de alça e líquido livre. O acompanhamento clínico, laboratorial e radiológico auxilia o cirurgião em sua conduta mediante interpretação das fases ou etapas de evolução da doença (3).

Bell MJ (1978) apresentou uma classificação para NEC baseado em critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos. Pela proposta de Bell, a NEC pode ser classificada em estágio I (suspeito), estágio II (definitivo) e estágio III (avançado). O estágio I caracteriza-se por leves sinais sistêmicos e intestinais, e sinais radiológicos inespecíficos ou normais. O estágio II caracteriza-se por sinais sistêmicos leves a moderados, sinais intestinais como ruídos ausentes e dor abdominal, alterações laboratoriais e sinais radiológicos específicos como pneumatose intestinal. Finalmente, no estágio III são identificados sinais sistêmicos graves (hipotensão), sinais intestinais específicos que caracterizam a evolução da doença como distensão abdominal marcante e peritonite, alterações laboratoriais (acidose metabólica), e graves sinais radiológicos de necrose extensa como presença de gás no sistema venoso portal hepático ou perfuração intestinal com pneumoperitônio (12).

Uma vez existindo a suspeita de NEC, o RN deve ser cuidadosamente monitorado e submetido a avaliação clínica, laboratorial e radiológica periódica para confirmação do diagnóstico e classificação da doença durante sua evolução. O tratamento deve ser imediato e norteado segundo os achados e a gravidade da NEC. A conduta no estágio I deve ser: repouso intestinal, antibióticos de amplo espectro por 72 horas e acompanhamento seriado de exames laboratoriais e radiológicos. No estágio II: o tratamento médico deve ser mantido por até 14 dias para monitoramento intenso e avaliação da evolução da NEC, e caso confirmado o estágio III, suporte respiratório e cardiovascular podem ser necessários. A intervenção cirúrgica, está restrita a casos com complicações como necrose, perfuração e obstrução. Medidas cirúrgicas alternativas como a drenagem peritoneal podem ser uma importante estratégia diante das condições do RN com cardiopatia associada. A fase aguda da doença (I e II) pode deixar graves sequelas como estenoses intestinais, má absorção e desnutrição e eventualmente a síndrome do intestino curto quando a ressecção cirúrgica for muito extensa (13,14).

Nos casos de NEC complicada com perfuração intestinal é necessária a intervenção cirúrgica (15). Apesar dos avanços nos cuidados dos recém nascidos prematuros, não houve mudança na mortalidade de neonatos com perfuração intestinal, que permanece entre 30 e 50% (16) O tratamento convencional dos neonatos com perfuração ou necrose intestinal é a laparotomia com a criação de estomia o que traz grande mortalidade. Nesse contexto a drenagem peritoneal "a beira do leito" sob anestesia local surgiu, em 1976, como uma alternativa no tratamento dos recém nascidos nos quais a condição clínica contraindicaria a laparotomia (17).

Existe grande controvérsia quanto ao melhor tratamento da necrose ou perfuração intestinal com estudos observacionais mostrando que a sobrevivência dos recém nascidos submetidos a drenagem seria semelhante ou maior do que os submetidos a cirurgia (18,19) enquanto outros relatam uma maior sobrevivência nos recém nascidos operados (20,21). Essa controvérsia é atribuída em grande parte a um viés de seleção, uma vez que pode existir uma tendência da equipe médica em optar pela drenagem nos neonatos em condição mais crítica e que, teoricamente, não tolerariam o procedimento cirúrgico. Em um estudo prospectivo randomizado comparando a laparotomia com a drenagem peritoneal não foi observada diferença na mortalidade dos grupos mas, devido às limitações de amostra, os próprios autores afirmam que não é possível excluir uma diferença significativa na evolução dos pacientes com as diferentes abordagens (22).

Lin *et al.* apresentaram algumas estratégias para prevenção da NEC e uma delas refere-se ao aleitamento materno exclusivo, que exclui a alimentação artificial considerada um dos principais fatores de risco da doença (11). Hunter *et al.* descreveram três principais fatores de risco: o epitélio imaturo da barreira intestinal, a colonização bacteriana anormal e a alimentação artificial (4), Clark *et al.* incluíram hipóxia-isquemia intestinal e prematuridade. O maior risco para os RNP deve-se à imaturidade das funções básicas intestinais, motilidade gastrointestinal, capacidade digestiva, regulação da circulação e à baixa defesa imunológica (23,24). Em RNT, embora o risco seja menor, a NEC tem altos índices de morbidade e mortalidade, e está geralmente associada a predisposição ou distúrbios subjacentes, como a asfixia perinatal, policitemia, desconforto respiratório e anomalias congênitas (11).

Os RNT que desenvolvem NEC geralmente têm outros fatores associados que os predispõem à doença, como baixo índice de Apgar, ruptura prolongada de membranas, transfusões de troca, defeitos do tubo neural e cardiopatia congênita (CC) (25,26). Tanto a prematuridade como as CC são causas de significativa morbidade e mortalidade na população neonatal com um risco de 3,3% a 11% de desenvolver NEC (25,27). Embora dois processos

distintos da doença, NEC e CC parecem estar relacionados, a incidência de NEC é significativamente maior em recém nascidos com CC do que na população normal de recém nascidos e é mais alta entre pacientes com cardiopatia complexa, particularmente hipoplasia esquerda (27).

A fisiopatologia da NEC na CC ainda é desconhecida, mas acredita-se que os bebês com cardiopatias têm pressões diastólicas menores, levando a pressões de perfusão intestinais mais baixas e menor fluxo sanguíneo oxigenado sistêmico, contribuindo para um estado geral de hipoperfusão e isquemia intestinal (25,28).

A alimentação enteral também desempenha um papel na patogênese da NEC, possivelmente devido à má digestão de carboidratos e lipídios, resultando em supercrescimento bacteriano e lesão da mucosa. O papel dos alimentos entéricos na patogênese da NEC em cardiopatas, também pode ser significativamente alterado pela oscilação hemodinâmica no perioperatório, incluindo baixa saturação sistêmica, baixo débito cardíaco, aumento do pressão venosa e escoamento diastólico, resultando em inadequada oxigenação intestinal. Como consequência, há variação generalizada nos regimes de alimentação enteral em lactentes com cardiopatia congênita, particularmente durante o tratamento com prostaglandina (28,29).

Nos últimos 20 anos, a incidência de NEC e o tratamento disponível são os mesmos. Tem sido sugerido que a exposição aos fatores de risco lesaria a mucosa intestinal gerando uma resposta inflamatória e consequentemente, aumentaria a permeabilidade enteral o que facilitaria o deslocamento de bactérias patogênicas e necrose tecidual (23,30). Apesar dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento da NEC, não é conhecido o real fator causador da doença, o que torna sua etiologia e sua patogênese ainda indefinidas (31,32). Estudar a NEC buscando identificar o impacto das variáveis a ela relacionadas buscando, por fim, reconhecer medidas que possam interferir na evolução natural da doença é uma forma de mudar a realidade da NEC e sua gravidade em nosso meio. O aprimoramento de estudos que desenvolvam sistemas precisos e confiáveis para obtenção de diagnóstico precoce de NEC é crucial para o fornecimento de tratamento adequado (6). Portanto, comparar a evolução entre grupos de bebês em que incide a NEC é importante para a melhoria das práticas assistenciais no intuito de melhorar o prognóstico bem como para o aconselhamento familiar.

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A prematuridade e as malformações congênitas são as causas mais comuns de morte em criança segundo dados da Organização Mundial de Saúde. A prematuridade de forma isolada é um importante fator de risco para NEC. Por sua vez a presença de alguma malformação congênita associada à prematuridade pode agravar a evolução da doença, dentre as mais frequentes encontram-se a gastrosquise, a atresia intestinal tipo *Apple peel* e as cardiopatias congênitas. Estas últimas acometem tanto recém nascidos prematuros quanto a termo e sua manifestação clínica, especialmente nas cardiopatias cianosantes, aumentam o risco de NEC.

O tratamento da NEC é clínico mas até 33% dos pacientes necessitam de cirurgia. Em situações em que a gravidade da doença é extrema existe a opção temporária de Drenagem Peritoneal Primária (DPP) ao invés da cirurgia até que seja possível operar o paciente. Portanto, identificar e discutir as práticas assistenciais em relação ao manejo clínico e cirúrgico da NEC, em especial aqueles que tem cardiopatia associada, comparando grupos de risco e evolução pode trazer subsídios que possam melhorar a abordagem da doença e promover melhor assistência neonatal.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a evolução e apresentação clínica entre dois grupos, com e sem cardiopatia associada, de uma Coorte de NEC no período de 19 anos na UTINEO do HCFMRP-USP.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Avaliar a melhor estratégia cirúrgica, seja ela laparotomia ou drenagem peritoneal primária nos dois grupos.

MATERIAIS E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Avaliação do Comitê de Ética em Experimentação em Seres Humanos

Todos os procedimentos envolvendo os pacientes, suas informações e registros de prontuários estão de acordo com as diretrizes estabelecidas pela Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) e do Comitê de Ética em Pesquisa Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pelo protocolo 10572 UPC, e pela Plataforma Brasil **CAAE:** 16180819.8.0000.5440.

4.2 Amostra e desenho

Trata-se de um estudo Coorte retrospectivo dos recém nascido hospitalizados na unidade de terapia intensiva neonatal (UTINEO) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP) diagnosticados com os critérios de Bell (12) de NEC com e sem cardiopatia congênita associada durante o período de 2000 a 2019. Todos os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário médico. Foram incluídos no estudo os recém nascido com diagnóstico de NEC, os quais foram divididos em dois grupos: 1) portadores de Enterocolite Necrotizante sem cardiopatia (grupo NEC) e 2) portadores de NEC com cardiopatia (grupo NEC + CHD). Esses grupos foram subdivididos em NEC submetido a cirurgia (NECS), NEC submetido a drenagem peritoneal (NECD), NEC + CHD submetido a cirurgia (NECCAS) e finalmente NEC + CHD submetido a drenagem peritoneal (NECCAD).

Os dados analisados foram:

a) Pré-Natal: paridade, doenças maternas prévias e gestacionais, rotura de membrana amniótica, utilização de corticóide durante a gravidez, via de parto.

b) Neonatal: sofrimento fetal, sexo, peso, Apgar no 1º e 5º minuto, idade gestacional pelo método de Capurro, estado nutricional, cateterização de artéria umbilical, início de alimentação enteral, dia do início dos sintomas.

c) Achados clínicos, laboratoriais e radiológicos: estágio de Bell ao diagnóstico, estágio de Bell na evolução, dosagem de hemoglobina, hematimetria, resultado de hemocultura, pneumatose intestinal, pneumoperitôneo, tempo de nutrição parenteral, complicações clínicas, tempo de internação.

d) Cirurgia: indicação de cirurgia, tipo de cirurgia, reoperações, dia de realização da drenagem, tempo de drenagem, seguimento até alta hospitalar (sobrevida).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

O critério de inclusão foi o diagnóstico de NEC (Bell II ou III) realizado pela equipe da neonatologia e cirurgia pediátrica. Os critérios de exclusão foram outras malformações, síndrome genética, aqueles que não realizaram ecocardiograma. Todos os pacientes com NEC e NEC + CHD foram submetidos a ecocardiograma realizado pela equipe de cardiologia pediátrica. Foram consideradas doenças cardíacas PCA> 1cm e outras cardiopatias congênitas.

4.3 Análise estatística

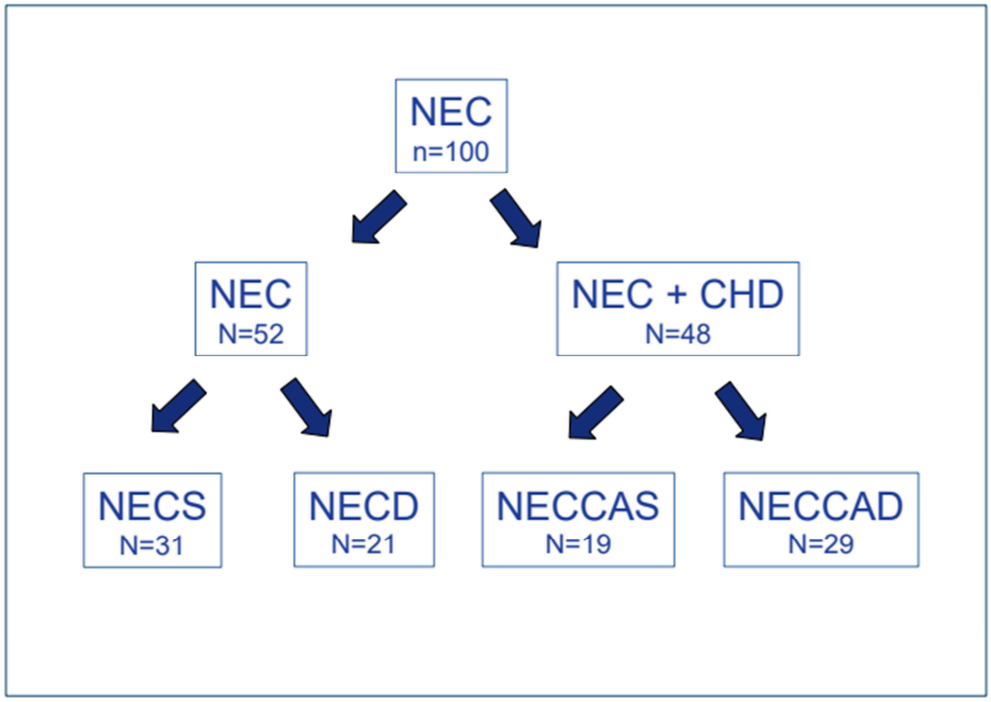
Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário. Para análise estatística das variáveis categóricas, os grupos foram comparados pelo teste de Wilcoxon e as demais variáveis usamos o risco proporcional de Cox. O risco relativo (RR bruto e real) foram calculados para avaliar o fator que influenciou na sobrevida e foram utilizados modelos de regressão log-binomial simples e múltiplos. Curvas de Kaplan-Meier foram construídas para descrever o tempo de internação, de acordo com os grupos. Consideramos significativo do ponto de vista estatístico $p<0.05$.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Encontramos duzentos e setenta e três pacientes com enterocolite no período estudado. Cento e setenta e três pacientes foram excluídos por preencherem critérios de exclusão. Cem pacientes foram incluídos, desses, 52 pacientes não apresentavam doença cardíaca (NEC) e 48 pacientes apresentavam doença cardíaca (NEC+CHD). Os grupos ainda foram subdivididos para avaliação das variáveis cirúrgicas e a eficácia do tratamento proposto, em NEC Cirúrgico (NECS), NEC drenados (NECD), NEC + CHD Cirúrgico (NECCAS) e NEC + CHD Drenados (NECCAD). (Figura 1)

FIGURA 1 - Divisão dos grupos.



NEC: Enterocolite Necrotizante, NEC+CHD: NEC+ Cardiopatia Congênita, NECS: Enterocolite submetido a cirurgia, NECD: Entercolite submetido a drenagem peritoneal, NECCAS: Enterocolite com cardiopatia submetido a cirurgia e NECCAD: Enterocolite com cardiopatia submetido a drenagem peritoneal.

A tabela 1 mostra os diagnósticos de NEC+CHD encontrados.

TABELA 1 - Diagnóstico de cardiopatia congênita associada a NEC.

Diagnósticos	n
Associação (mais de 1 anomalia)	10
Defeito do Septo Atrial	10
Transposição de Grandes Vasos	6
Defeito do Septo Ventricular	6
Síndrome do Coração Esquerdo Hipoplásico	6
Conexão Venosa Pulmonar Anômala	2
Truncus Arteriosus	2
Coarctação de Aorta	3
Estenose de Válvula Pulmonar	1
Anomalia de Ebstein's	1
Atresia Pulmonar/Septo Ventricular Intacto	1
Tetralogia de Fallot	1

Os grupos não diferiram em relação aos achados clínicos e laboratoriais pré-natal e pós-natal. As diferenças estão no início da alimentação enteral, sofrimento fetal, início dos sintomas, presença de pneumatose intestinal, duração da nutrição parenteral, tempo de internação. Os neonatos com NEC apresentaram mais sofrimento fetal agudo 76% (40/52) *versus* 48% que neonatos com NEC+CHD (23/48) (p<0,005), início mais precoce dos sintomas (11 *versus* 18 dias, respectivamente; p<0,005) e iniciaram a alimentação enteral mais cedo (1,6 *versus* 3 dias, respectivamente; p<0,005). Nos neonatos com NEC, o valor da hemoglobina (12,3 mg / dL (± 3,2) *versus* 11,40 mg / dL (± 2,3) na NEC+CHD; p<0,005) e a presença de pneumatose intestinal na radiografia de abdome [34% (18/52) *versus* 16% (8/48)] em NEC+CHD; p<0,005) foram maiores. Por outro lado, o número de pacientes classificados como Bell III foi menor em neonatos com NEC [21% (11/52) *versus* 33% (16/48) do que neonatos com NEC+CHD; p<0,005)], além do mais, a duração da NPT (9 *versus* 18 dias no NEC+CHD; p<0,005) e o tempo de permanência hospitalar (56 *versus* 73 dias no NEC+CHD; p<0,005) também foram menores no NEC. (Tabela 2)

TABELA 2 - Dados gerais para comparação das variáveis escolhidas entre os grupos NEC e NEC+CHD.

		NEC (n=52)	**NEC+CHD (n=48)**	*p*
Pré -Natal	Idade Materna (anos)	26.3 (14-44)	25.4 (12-43)	NS
	Primípara	21 (40%)	20 (41%)	NS
	Doença Hipertensiva da Gestação	10 (19%)	6 (12%)	NS
	Bolsa Rota	24 (46%)	16 (33%)	NS
	Uso de Corticosteróide	17 (32%)	15 (31%)	NS
	Parto Vaginal	15 (28%)	18 (37%)	NS
	Sofrimento Fetal Agudo	40 (76%)	23 (48%)	$p<0.005$
Pós-Natal	Masculino (%)	26 (50%)	27 (56%)	NS
	Peso ao Nascimento (g)	1475 (385-4100)	1628 (480-3585)	NS
	Apgar 1ºmin	7 (0-9)	6 (1-10)	NS
	Apgar 5ºmin	9 (2-10)	8 (1-10)	NS
	Idade Gestacional (semanas)	32 (21-41)	31 (21-41)	NS
	Cateterização da Artéria Umbilical	18 (34%)	20 (41%)	NS
	Início da Alimentação Enteral (dias)	1.6 (1-21)	3 (1-19)	$p<0.005$
	Início dos Sintomas (dias)	11 (0-84)	18 (0-150)	$p<0.005$
Achados Clínicos e Laboratoriais	Bell II	40 (77%)	28 (58%)	NS
	Bell III	11 (21%)	16 (33%)	$p<0.005$
	Hemoglobina (g/dL)	12.3 (±3.2)	11.4 (±2.3)	$p<0.005$
	Hemocultura (positiva)	11 (21%)	8 (16%)	NS
	Trombocitopenia (< 100.000 ul)	15 (28%)	11 (23%)	NS
	Pneumatosis Intestinalis	18 (34%)	8 (16%)	$p<0.005$
	Pneumoperitoneum	10 (19%)	7 (14%)	NS
	Tempo de NPT (dias)	9 (1-80)	18 (1-220)	$p<0.005$
	Complicações Clínicas	18 (34%)	15 (31%)	NS
	Tempo e Hospitalização (dias)	56 (1-425)	73 (1-330)	$p<0.005$

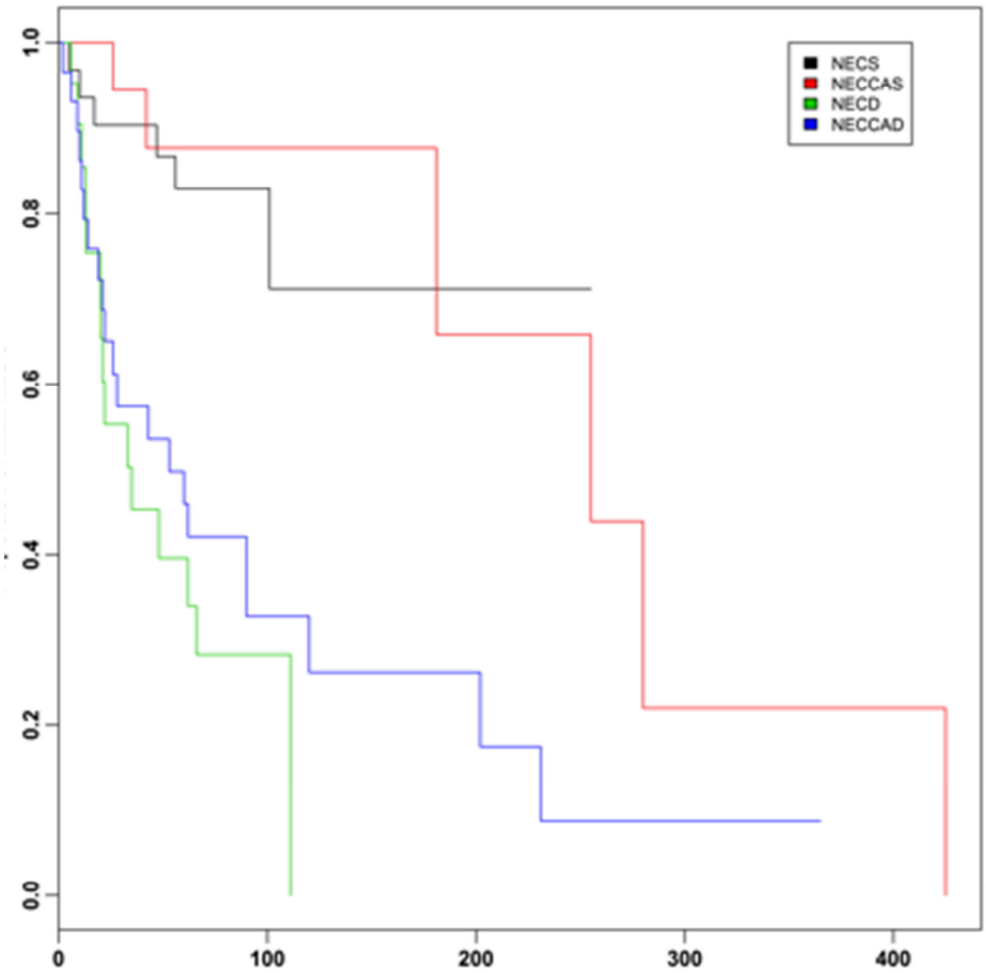
No grupo NEC, 31 de 52 bebês foram submetidos à cirurgia e seis morreram (19%). No NEC + CHD, 19 de 48 bebês foram submetidos à cirurgia e seis morreram (31.5%). Houve diferença estatística na taxa de sobrevida entre os pacientes tratados clinicamente e cirurgicamente. A sobrevida total para todos os pacientes foi de 52% (52/100). Quanto aos pacientes drenados e submetidos a cirurgia, a sobrevida foi diferente. A sobrevida entre os pacientes drenados foi de 28% enquanto que a sobrevida entre os pacientes operados foi de 76%. Quando comparados os grupos NEC e NEC + CHD quanto a drenagem abdominal, não observamos diferença na sobrevida (RR=1). A drenagem peritoneal primária (DPP) foi realizada em 21 NEC com seis sobreviventes (28.5%) e 29 NEC + CHD com oito sobreviventes (27.5%) (Tabela 3 e Figura 2).

TABELA 3 - Análise da sobrevida entre os 4 grupos.

Grupos	Óbito		
	Não	Sim	Total
NECS	25 80.65	6 19.35	31
NECCAS	13 68.42	6 31.58	19
NECD	6 28.57	15 71.43	21
NECCAD	8 27.59	21 72.41	29
Total	52	48	100

NECS: Enterocolite submetido a cirurgia, NECD: Entercolite submetido a drenagem peritoneal, NECCAS: Enterocolite com cardiopatia submetido a cirurgia e NECCAD: Enterocolite com cardiopatia submetido a drenagem peritoneal. Não: vivo. Sim: óbito

FIGURA 2 - Curvas de Kaplan-Meier com a sobrevida nos grupos de acordo com o tipo de tratamento realizado.



Tempo até o óbito

Quanto a sobrevida, os pacientes com NEC + CHD que foram submetidos a cirurgia apresentaram maior sobrevida comparado ao grupo NEC operados (IC 95% 0.94 (0,28; 3,13)). Esse mesmo grupo, quando drenados, apresentou menor tempo até o óbito. (IC95% 4,21 (1,69; 10,53)). Os pacientes do grupo NEC que foram submetidos a drenagem peritoneal primária apresentaram menor tempo em dias até o óbito comparado aqueles do mesmo grupo porem submetidos a cirurgia. (IC95% 6.10 (2,34; 15,84)). (Tabela 4 e 5).

TABELA 4 - Tempo até o óbito dos diferentes grupos

Grupo	Hazard ratio (IC95%)	Hazard ratio (IC95%) - ajustado
NECS	Referência	Referência
NECCAS	0,94 (0,28; 3,13)	1,14 (0,32; 4,09)
NECD	6,10 (2,34; 15,84)	8,72 (3,10; 24,54)
NECCAD	4,21 (1,69; 10,53)	5,32 (1,95; 14,44)

Covariáveis: peso ao nascer e idade gestacional.

TABELA 5 - Risco Relativo para óbito.

	RRaj(IC95%)
NECD X NECS	2,70 (1,47; 4,97)*
NECCAD x NECCAS	1,97 (1,08; 3,61)#
NECCAS x NECS	1,45 (0,66; 3,21)*
NECCAD x NECD	1,06 (0,73; 1,54)**

Referência: NECS. # Referência: NECCAS. ** Referência: NECD. Covariáveis: peso ao nascer e idade gestacional.

O tempo de internação dos pacientes que sobreviveram do grupo NEC que foram submetidos a cirurgia foi menor comparado ao grupo NEC que foram drenados (p 0.82) embora não tenha apresentando significância estatística. (Tabela 6)

TABELA 6 - Análise do tempo de internação

Variável	Grupo	p-valor
Tempo de internação	NECS NECCAS NECD NECCAD	0,63
Tempo de internação	NECS NECD	0,82

Em relação ao peso, a média dos pacientes NEC que foram submetidos a cirurgia foi de 1150g enquanto que dos pacientes com cardiopatia NEC + CHD foi de 1080g. Já os pacientes que foram submetidos a drenagem peritoneal primária, o peso médio foi o mesmo em ambos os grupos (960g NEC e 950g NEC + CHD), valor-p 0.37. A média da idade gestacional IG variou pouco no grupo NEC submetido a cirurgia e a drenagem peritoneal, 32 semanas e 31 semanas respectivamente. Assim como no grupo NEC + CHD, onde os pacientes submetidos a cirurgia apresentavam IG média de 29 semanas e aqueles submetidos a drenagem peritoneal, 28 semanas. (valor-p: 0.1). (Tabela 7)

Quanto ao início da alimentação, a média foi de 3 dias para o grupo NEC e 2 dias para o grupo NEC + CHD e os dias para início dos sintomas variou de 9 a 13 dias. A média de tempo de uso de NPP nos grupos foi respectivamente: NEC operados 38 dias, NEC + CHD operados 18 dias, NEC drenados 17 dias e NEC + CHD drenados 16 dias. (Tabela 7)

TABELA 7 - Características estudadas nos grupos e tipo de tratamento cirúrgico.

Caracteristicas	**NECS N=31 (%)**	**NECD N=21 (%)**	**NECCAS N=19 (%)**	**NECCAD N=29 (%)**	***p***
Peso ao nascer (média/DP)	1227.2 (359)	1054.52 (274)	1252.89 (661)	1213.90 (664)	0.37
Idade Gestacional (média/DP)	31.4 (2.9)	30.0(2.8)	30.5 (3.9)	30.0 (4.1)	0.10
Sexo masculino	16 (51.6)	9 (42.8)	12 (63.1)	16 (55.1)	0.63
HAS	11 (35.4)	3 (14.2)	4 (21.0)	3 (10.3)	0.10
Corticóide	15 (48.3)	11 (52.3)	8 (42.1)	10 (34.4)	0.67
Estado nutricional	PIG 18 (58.0)	10 (47.6)	5 (26.3)	9 (31.0)	0.68
	AIG 13 (42.0)	11 (52.4)	14 (73.7)	20 (69.0)	
Corioamnionite	6 (19.3)	6 (28.5)	11 (57.8)	12 (41.3)	0.04
Tempo de internação (média/DP)	78.5 (52.8)	40.9 (31.1)	120.2 (104.9)	70.7(82.5)	0.63

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

NEC é a causa mais comum de abdome agudo no período neonatal e sua mortalidade ainda é alta (33,34). Sua etiologia é multifatorial incluindo predisposição genética, imaturidade intestinal, desequilíbrio no tônus microvascular, colonização microbiana anormal e mucosa intestinal imunorreativa (35). A prematuridade, o baixo peso, as dietas industrializadas e a infeção são fatores de risco bem estabelecidos para NEC (36), bem como a associação da doença com cardiopatia congênita, pré-eclâmpsia materna com insuficiência vascular placentária, anemia grave e transfusão de hemoderivados (37).

A lesão intestinal é consequência de um processo inflamatório comum que evoluiu para isquemia, pneumatose, necrose de coagulação e perfuração, comprometendo, na maioria das vezes, o íleo terminal e cólon (35,38). Em revisão sistemática, Samuels *et al* identificaram a idade gestacional, o baixo peso, o uso de surfactante e o uso de ventilação mecânica como fatores de risco para NEC, resultado esperado visto que o uso destas medidas está relacionado ao desenvolvimento pulmonar incompleto e hipóxia grave. Além disso, a instabilidade hemodinâmica e choque corroboram para o desenvolvimento de NEC. Neste mesmo estudo, os fatores maternos apontados como fatores de risco para NEC foram a bolsa rota e parto cesárea (35).

Nossos dados demonstraram piores resultados em RN submetidos à drenagem peritoneal primária, em ambos os grupos. A drenagem não reduziu a mortalidade nos pacientes com NEC cirúrgica e instabilidade clínica, servindo como medida de controle de danos e não estratégia cirúrgica definitiva. As características do grupo foram semelhantes, e apesar do tratamento realizado o tempo de internação não apresentou significância estatística. Os dados da literatura indicaram maior ocorrência de NEC e piores desfechos em neonatos com cardiopatia associada. Em relação às cardiopatias, a persistência do canal arterial, uso de indometacina para fechamento do canal, cateterismo umbilical e cardiopatia congênita, são possíveis agentes para desenvolvimento da NEC, que atinge 7 a 20% nessa população (39,40,41).

A cardiopatia congênita predispõe a NEC em RNP e RNT (40). A fisiopatologia da NEC nos cardiopatas é resultado do baixo fluxo sanguíneo nos vasos mesentéricos, consequência do fluxo reverso na aorta abdominal secundário a baixa pressão diastólica pelo mecanismo compensatório da hipóxia denominado "*driving reflex*" (41). Neonatos cardiopatas com ascite, grande parte das vezes, necessitam de paracentese com melhora hemodinâmica (42). Alguns tipos de cardiopatia representam um risco ainda maior para NEC

como hipoplasia de ventrículo esquerdo, ventrículo único, coarctação de aorta, e *truncus* arteriovenoso (40).

Bubberman *et al.* em estudo caso controle comparou 18 NEC+CHD e 36 NEC e encontram diferença na idade pós-natal no início dos sintomas com inicio mais precoce no NEC+CHD, níveis de pH foram mais baixos e níveis de PCR foram mais altos no grupo NEC e a localização anatômica diferente onde o cólon foi mais acometido no grupo NEC+CHD (86% *versus* 33%, p=0,03), no entanto não encontraram diferença na mortalidade entre os grupos respectivamente (22% vs. 11%, p = 0,47) (43).

Spinner *et al.* em estudo multicêntrico encontrou a prevalência de NEC em 3,7% nos pacientes com CC. A menor prevalência de NEC foi na transposição das grandes artérias (2,1%). NEC ocorreu com maior frequência em neonatos com síndrome do coração esquerdo hipoplásico, truncus arteriosus, ventrículo comum e obstrução do arco aórtico. (44). Nossos resultados não mostraram diferença entre transposição de grandes vasos da base (TGVB) e os demais defeitos cardíacos congênitos.

O tratamento convencional dos neonatos com perfuração ou necrose intestinal é a laparotomia com a criação de estomia ou anastomose primária, a depender da condição clínica do paciente que, no RN, traz grande risco cirúrgico por conta do estado crítico (17). A DPP sem laparotomia posterior está relacionada a maior mortalidade e tempo de hospitalização do que apenas a laparotomia (45), não justificando seu uso como método definitivo de tratamento. Os resultados desfavoráveis da DPP é que a permanência de intestino com necrose possa, além de predispor a ocorrência de sepse, estimular a liberação de citocinas com efeito deletério ao organismo, deteriorando a condição clínica do RN (46).

Erlich *et al.* analisando os procedimentos cirúrgicos realizados em 70 RN com peso ao nascer inferior a 1.000g e que evoluíram com NEC observaram sobrevida de 63% nas crianças submetidas à drenagem peritoneal e de 75% as submetidas à laparotomia. No entanto, os pacientes submetidos à drenagem peritoneal apresentavam um número expressivamente maior de complicações. Os autores concluíram, através da análise de regressão, que a escolha cirúrgica não influenciou o resultado final (21). Recentemente, Moss *et al.* realizaram a metanálise dos estudos que utilizaram os dois procedimentos para o tratamento de crianças com NEC. A análise reuniu 475 pacientes e não mostrou diferença estatística entre a laparotomia e a drenagem peritoneal quanto à mortalidade (22). Em outros estudos não houve diferença estatística em morbimortalidade e tempo de internação em RN submetidos a DPP seguida por laparotomia e laparotomia isolada (47), além disso, grande parte dos RN submetidos a DPP precisaram de laparotomia num segundo momento (48) (49).

No entanto, Tashiro *et al.*, verificaram, que em pacientes prematuros, com peso inferior a 1000g, instáveis hemodinamicamente, a DPP mostrou-se eficaz como tratamento cirúrgico inicial (50). Nesse estudo, a sobrevida dos pacientes com CC foi maior quando submetidos a DPP (47%) se comparados aos pacientes do grupo NEC (10%). Observamos entre os RN submetidos a DPP, maior sobrevida nos pacientes com cardiopatia. A falta de melhora na sobrevida de RN diagnosticados com NEC é influenciada por estratégias cirúrgicas e terapêuticas não específicas e, muitas vezes, aleatórias (42). Em nosso estudo, a DPP foi associado a morte no NECS e NECD, bem como no NECCAS e NECCAD. O risco relativo associado à morte no NECCAD foi maior do que no NECCAS, e também maior no NECD quando comparado ao NECS, porém os neonatos sem cardiopatia apresentaram maior risco de morte do que os neonatos com cardiopatia. O menor risco desses pacientes poderia ser explicado pela hipoxemia mais significativa, que poderia representar parcialmente um pré-condicionamento isquêmico e, portanto, servir como um estado protetor contra danos intestinais (51). Nossos dados revelam que os neonatos submetidos a drenagem evoluíram mais rápido ao óbito. No entanto, há limitação para a interpretação dos dados, haja vista que a indicação da drenagem peritoneal primária ocorre quando há instabilidade clínica. Deste modo, relaciona-se os piores desfechos às condições clínicas.

Portanto, conclui-se que a drenagem peritoneal primária foi ineficaz como tratamento definitivo em ambos os grupos e associada a piores desfechos.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

GERAL

Ao comparar NEC e NEC+CHD verificamos que os neonatos com NEC apresentaram história de sofrimento fetal agudo e início mais precoce dos sintomas que os NEC + CHD. Também, os neonatos com NEC, valores menores de hemoglobina e presença de pneumatose intestinal na radiografia de abdome foram mais frequentes que em NEC +CHD. Por outro lado, a quantidade de Bell III, a duração de uso da NPT e o tempo de permanência hospitalar foram menores em neonatos com NEC que NEC + CHD.

ESPECÍFICA

A drenagem peritoneal primária em neonatos com ou sem cardiopatia congênita não melhorou a sobrevida e esteve associada a maior mortalidade em RN com NEC e instabilidade clínica, não sendo indicada como melhor estratégia cirúrgica definitiva.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

1. Aydemir C; Dilli D; Ouz SS.; Et Al. Serum Intestinal Fatty Acid Binding Protein Level For Early Diagnosis And Prediction Of Severity Of Necrotizing Enterocolitis. Early Human Development 2011; 87:659–661.

2. Vieten D; Corfield A; Ramani P; Et Al. Proliferative Response In Necrotising Enterocolitis Is Insufficient To Prevent Disease Progression. Pediatr Surg Int 2006; 22: 50–56.

3. Berman L; Moss RL. Necrotizing Enterocolitis: An Update. Seminars In Fetal &Neonatal Medicine 2011; 16:145-150.

4. Hunter CJ; Singamsetty VK; Chokshi NK; Et Al. Enterobacter SakazakiiEnhances Epithelial Cell Injury By Inducing Apoptosis In A Rat Model Of Necrotizing Enterocolitis.JID 2008; 198:586-593.

5. Hsueh W; Caplan MS; Qu XW; Et Al. Neonatal Necrotizing Enterocolitis: Clinical Considerations And Pathogenetic Concepts. Pediatric And Developmental Pathology 2002; 6:6–23.

6. Kliegman RM, Willoughby RE. Prevention Of Necrotizing Enterocolitis With Probiotics.Pediatrics 2005; 115: 171–172.

7. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Et Al. Necrotizing Enterocolitis In The Extremely Low Birth Weight Infant. J Pediatr Surg. 1994; 29:987–991.

8. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ.The Role Of The Intestinal Barrier In The Pathogenesis Of Necrotizing Enterocolitis.Shock. 2007; 27, 124-133.

9. Grave GD, Nelson S, Walker WA, Moss R L, Dvorak B, Hamilton FA, Higgins R, Raju TN.New Therapies And Preventive Approaches For Necrotizing Enterocolitis: Report Of A Research Planning Workshop. Pediatr Res. 2007; 62, 510-514.

10. Henry MC, Moss RL.Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2008; 17, 98-109.

11. Lin PW; Stoll BJ; NecrotisingEnterocolitis. Lancet 2006; 368: 1271–83.

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023).

12. Bell MJ. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med. 1978; 298(5):281-2.

13. Pourcyrous M; Korones SB; Yang W; Et Al. C-Reactive Protein In The Diagnosis, Management, And Prognosis Of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. Pediatrics 2005; 116 (5) 1063-1070.

14. Coursodon CF; Dvorak B; Epidermal Growth Factor And Necrotizing Enterocolitis. CurrOpinPediatr.2012; 24(2):160-4.

15. Kosloske AM. Indications For Operation In Necrotizing Enterocolitis Revisited.J Pediatr Surg 1994, 29: 663-666.

16. Henry MC, Moss RL. Current Issues In The Management Of Necrotizing Enterocolitis. Semin Perinatol2004, 28:221-233.

17. Ein SH, Marshall DG, Girvan D;Peritoneal Drainage Under Local Anesthesia For Perforations From Necrotizing Enterocolitis. J Pediatr Surg 1977, 12:963-967.

18. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM;A 13-Year Experience With Peritoneal Drainage Under Local Anesthesia For Necrotizing Enterocolitis Perforation. J Pediatr Surg 1990. 25:1034-1036.

19. Takamatsu H, Akiyama H, Ibara S, Seki S, Kuraya K, Ikenoue T; Treatment For Necrotizing Enterocolitis Perforation In The Extremely Premature Infant (Weighing Less Than 1000 G). J Pediatr Surg 1992, 27:741-743.

20. Azarow KS, Ein Sh, Shandling B, Wesson D, Superina R, Filler Rm; Laparotomy Or Drain For Perforated Necrotizing Enterocolitis: Who Gets What And Why? Pediatr Surg Int 1997, 12:137-139.

21. Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome Of Perforated Necrotizing Enterocolitis In The Very Low Birth Weight Neonate May Be Independent Of The Type Of Surgical Treatment. Am Surg 2001, 67:752-756.

22. Moss Rl, Dimmitt Ra, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown Rl, Powell DM, Islam S, Langer JC, Sato TT, Brandt ML, Lee H, Blakely ML, Lazar El, Hirschl RB, Kenney BD, Hackam DJ, Zelterman D, Silverman B. Laparotomy Versus Peritoneal Drainage For Necrotizing Enterocolitis And Perforation. N Engl J Med 2006, 354:2225-2234.

23. Clark JA; Doelle SM; Halpern MD; Et Al. Intestinal Barrier Failure During Experimental Necrotizing Enterocolitis: Protective Effect Of EGF Treatment. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol2006; 291: G938–G949.

24. Shi L; Zhang BH; Yu HG; Et Al. Intestinal Trefoil Factor In Treatment Of Neonatal Necrotizing Enterocolitis In The Rat Model. J. Perinat. Med. 2007; 35:443–446.

25. Lau PE; Cruz SM; Ocampo EC; Nuthakki S; Style CC; Lee TC; Wesson DE; Olutoye OO; Necrotizing Enterocolitis In Patients With Congenital Heart Disease: A Single Center Experience; Journal Of Pediatric Surgery 53 (2018) 914–917.

26. Cheng W, Leung MP, Tam PK: Surgical In- Tervention In Necrotizing Enterocolitis In Ne- Onates With Symptomatic Congenital Heart Disease. Pediatr Surg Int 1999; 15:492–495.

27. Luce WA; Schwartz RM; Beauseau W; Giannone PJ; Boettner BL; Cheatham JP; Galantowicz ME; Cua CL, Necrotizing Enterocolitis In Neonates Undergoing The Hybrid Approach To Complex Congenital Heart Disease; PediatrCrit Care Med 2011 Vol. 12, No. 1

28. Becker KC;Hornik CP; Cotton CM; Clark RH; Hill KD; Smith PB; Lenfestey RW; Necrotizing Enterocolitis In Infants With Ductal-Dependent Congenital Heart Disease; Am J Perinatol 2015;32:633–638

29. Kessler U; Schulte F; Cholewa D; Nelle M; Schaefer SC; Klimek PM; Berger S; Outcome In Neonates With Necrotizing Enterocolitis And Patent Ductus Arteriosus; World J Pediatr 2016;12(1):55-59

30. Zuckerbraun BS; Otterbein LE; Boyle P; Et Al. Carbon Monoxide Protects Against The Development Of Experimental Necrotizing Enterocolitis. Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol. 2005 Sep;289(3):G607-13.

31. Zhang BH; Yu HG; Sheng ZX; Et Al. The Therapeutic Effect Of Recombinant Human Trefoil Factor 3 On Hypoxia-Induced Necrotizing Enterocolitis In Immature Rat. RegulPept. 2003 Nov 15;116(1-3):53-60.

32. Dvorak B; Halpern MD; Holubec H; Et Al. Maternal Milk Reduces Severity Of Necrotizing Enterocolitis And Increases Intestinal IL-10 In A Neonatal Rat Model. Pediatr Res. 2003 Mar;53(3):426-33.

33. Hsueh W, de Plaen IG, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis clinical aspects, experiment models and pathogenesis. World J Pediatr. 2007; 3:17e29.

34. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalizations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006; 20:498–506.

35. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC Pediatr. 2017; 17:105.

36. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018; 23:374–379.

37. Bowker RM, Yan X, De Plaen IG. Intestinal microcirculation and necrotizing enterocolitis: The vascular endothelial growth factor system. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018; 23:411–415

38. Akira S, Yamamoto M, Takeda K. Role of adapters in Toll-like receptor signaling. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31:637–642.

39. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *PediatrNeonatol*. 2017; 58:165–170.

40. Mcelhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Et Al: Necrotizing Enterocolitis In Neonates With Congenital Heart Disease: Risk Factors And Outcomes. Pediatrics 2000; 106:1080 – 1087

41. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic Necrotizing Enterocolitis: A Clinically Distinct Entity from Classical Necrotizing Enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019; 29:14–22.

42. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg*. 2019; 54:398–404.

43. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM,van der Heide M, Berge RMF, BosAF, et al. Necrotizing Enterocolitis Associated with Congenital Heart Disease: a Different Entity? J Pediatr Surg. 2019; 54:1755–1760.

44. Spinner JA, Morris SA, Nandi D, Andrew T Costarino AT, Marino BS, Rossano JW, et al. Necrotizing Enterocolitis and Associated Mortality in Neonates With Congenital Heart Disease: A Multi-Institutional Study. PediatrCrit Care Med. 2020; 21:228–234.

45. Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. J Pediatr Surg. 2012; 47:2111–2122.

46. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. J Am Coll Surg. 2014; 218:1148–1155.

47. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med. 2011; 364:255–264.

48. Stey A, Barnert ES, Tseng CH, Keeler E, Needleman J, Leng M, et al. Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. Pediatrics. 2015; 135: e1190–e1197

49. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2008; 248:44–51.

50. Tashiro J, Wagenaar AE, Perez EA, Sola JE. Peritoneal drainage is associated with higher survival rates for necrotizing enterocolitis in premature, extremely low birth weight infants. J Surg Res. 2017; 218:132–138.

51. Hummitzsch L, Zitta K, Berndt R,Wong YL, Rusch R, Hess K, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates intestinal mucosal damage: insight from a rat model of ischemia-reperfusion injury. J Transl Med. 2019; 17:136.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1 - Manuscrito aceito - BRAZILIAN JOUNAL OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH

ANEXO 2 - Aprovação da Unidade de Pesquisa Cientifica da FMRP

ANEXO 3 - Comprovante de envio do projeto a Plataforma Brasil

Primary peritoneal drainage in neonates with necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a single experience in a Brazilian tertiary center.

Running Title: Peritoneal drainage in NEC with congenital heart disease

Wellen Cristina Canesin[1], Fábio Antônio Perecim Volpe[1], Walusa Assad Gonçalves-Ferri[2], Paulo Henrique Manso[2], Davi Casale Aragon[2], Lourenço Sbragia[1].

[1]Laboratory of Experimental Fetal Surgery "Michael Harrison", Division of Pediatric Surgery, Department of Surgery and Anatomy, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo- USP. Ribeirao Preto, Brazil.

[2]Department of Pediatrics, Ribeirao Preto Medical School, University of Sao Paulo- USP. Ribeirao Preto, Brazil.

Corresponding author:

Prof. Dr. LourençoSbragia

Division of Pediatric Surgery – Department of Surgery and Anatomy

Ribeirao Preto Medical School – University of Sao Paulo

Phone: +55 16 3615-2593 (Department) / 3615-0440 (Laboratory)

FAX: +55 16 3633-0836

Av. Bandeirantes 3900 - Monte Alegre

Ribeirão Preto - SP - Brazil

CEP 14049-900

Financial Support. L.S. received a productivityscholarshipfrom *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* 302433/2014-7 (CNPq- Brazil).

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is common disease in preterm infants. The risk factors that contribute to the disease include asphyxia, apnea, hypotension, sepsis, and congenital heart diseases (CHD). **Aim:** To evaluate the association between the treatment (surgery or drainage) and unfavorable outcomes in neonates with NEC and congenital heart diseases (NEC+CHD). **Patients and Methods:** A retrospective cohort study. A 19-year retrospective study (2000-19). Inclusion criteria: NEC II Bell stage. Exclusion criteria: Associated mal-formation, genetic syndrome, those who did not undergo echocardiography and Bell I diagnosis. The groups were subdivided into NEC undergoing surgery (NECS), NEC undergoing peritoneal drainage (NECD), NEC + CHD undergoing surgery (NECCAS) and finally NEC + CHD drained (NECCAD). Multivariate analysis was performed to estimate the relative risk to death and length of stay. Covariables: Birth weight and gestational age. **Results**: We included 100 neonates. NEC (n = 52) and NEC + CHD (n = 48).NECS(31),NECD(19),NECCAS(21), NECCAD(29). The group characteristics were similar. The adjusted risk relative to death was higher in drainage groups NECD, AdjRR=2,70 (IC 95% 1,47; 4,97) and NECCAD, Adj RR = 1,97 (IC95% 1,08; 3,61) and presented lowest time to death; NECD = 8,72 (IC 95% 3,10; 24,54) and NECCAD=5,32 (IC95% 1,95; 14,44). **Conclusion**: In conclusion, the primary peritoneal drainage in neonates with or without congenital heart disease don't improve days of life, don't decrease the death and is associated with higher mortality in newborns with necrotizing enterocolitis and clinical instability.

Key words: Necrotizing enterocolitis; Peritoneal drainage; Congenital heart diseases.

Introduction

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common cause of neonatal abdominal surgery. The overall incidence of NEC is about 1 in 1000 live births, but it clearly is inversely related with birth weight and gestational age and increases up to 10% in infants less weighing than 1500 g [1]. NEC has a multifactorial etiology, and inadequate inflammatory response to some type of insult (congenital heart disease, infection, formula feeding, or combined factors) may culminate in intestinal necrosis and perforation [2] .

Full-term infants who develop NEC usually have other associated factors that predispose them to the disease such as sepsis, low Apgar scores, prolonged rupture of membranes, exchange transfusions, neural tube defects, and congenital heart disease (CHD)[3]. Patients with CHD have a 3.3%–11% risk of developing NEC [4][5], which is much higher as compared to other full-term infants. The pathophysiology of NEC in CHD patients remains unknown, but it is theorized that infants with CHD have lower diastolic pressures, which leads to lower bowel perfusion pressures and lower systemic oxygenated blood flow, contributing to an overall state of bowel hypo-perfusion and increased circulating pro-inflammatory cytokines [6] .

NEC is initially treated through clinical management, but surgical intervention is required if intestinal perforation or necrosis arises [7]. Mortality for surgical NEC is still around 50%, despite all the scientific improvements in the last decades [8]. However, some authors advocate that surgical intervention produces higher survival than medical management in patients with CHD [9]. Surgical treatment may be achieved by laparotomy or primary peritoneal drainage (PPD) [10], but which is the best technique is still unclear [11, 12]. In fact, adequate evidence regarding the best treatment for NEC in babies with hemodynamic instability and patients with patent ductusarteriosus (PDA) or other heart diseases (OHD) is lacking.

We aim to evaluate the association between treatment (drainage or surgery) and outcomes in patients with NEC and CHD.

Patients and Methods

The study was approved by the local ethics committee for human research approved number - CEP / PlataformaBrasil CAAE: 16180819.8.0000.5440 (Number: 077334/2019 - Ribeirao Preto Medical School - USP). We retrospectively analyzed the medical charts of newborns hospitalized at a Ribeirao Preto general hospital from 2000 to 2019. The inclusion criteria was diagnosis of NEC (Bell II or III) [13] performed by neonatology staff. The

excluded criteria were other mal-formation, genetic syndrome, those who did not undergo echocardiography and Bell I diagnosis. All the NEC and NEC+CHD patients were submitted to echocardiogram performed by cardiology staff. We considered heart disease PDA >1cm and other congenital heart defects.

The patients were divided into two groups depending on the presence of CHD (NEC and NEC+CHD groups). The groups were subdivided into NEC undergoing surgery (NECS), NEC undergoing peritoneal drainage (NECD), NEC + CHD undergoing surgery (NECCAS) and finally NEC + CHD drained (NECCAD).

In the group NEC drainage and NECCA drainage, the primary peritoneal drainage (PPD) was performed in the lower right quadrant when the babies had pneumoperitoneum and had no condition of being immediately submitted to surgery due to severe thrombocytopenia, hemodynamic instability, bleeding, or shock with demand for vasoactive drugs use. As soon as the baby had better clinical stability, they would be submitted to laparotomy.

In the group NEC surgery and NECCA surgery, the laparotomy was performed if had pneumoperitoneum or after 15 days without improve even with clinical treatment (fasting, abdominal decompression and broad-spectrum antibiotics).

Chorioaminionitis and maternal hypertension's diagnosis was performed by obstetricians. Small to gestational age was determined by Intergrowth 21. Gestational age was performed by Ballard score to newborn < 37 weeks and Capurro score to ≥37 weeks.

For the estimation of gross and adjusted relative risks, simple and multiple log-binomial regression models were used. Kaplan-Meier curves were constructed to describe the length of stay, according to the groups. The time until death and the time until discharge from the ICU were evaluated. For the latter, deaths were removed from the database. For the time until death, hazard ratios were estimated by adjusting a Cox proportional hazards model. In this case, weight, GA and heart disease (only for comparison of 2 groups) were also considered as covariates. For the time until discharge from the ICU, the groups were compared using the Wilcoxon test.

Results

We included 273 patients with NECII in the period studied, after applying the exclusion criteria 173 patients was excluded. We analyzed 100 patients, 48 (48%) patients had NEC and cardiac disease.

Table 1 shows the characteristics of the groups. We noticed similar characterists in the groups; thought chorioamionitis was higher in the groups with cardiac heart disease. The length of stay was the same in the groups.

A multivariate analysis was performed to evaluate the association between death according to presence heart disease and type of surgery treatment. We noticed an association with death and drainage in both groups; however the adjusted relative risk was higher in the group without NEC disease (table 2).

We assessed the time to death in the newborns according to presence heart disease, type of surgery treatment and gestational age (Figure 1). We can observe lowest time to death in the NECD group.

Table 3 shows the association between time to death and the groups. We can observe the patients submitted to drainage had highest risk to death and the evolution is faster compared with NECS.

TABLE 1. Characteristics of the studied groups according to presence heart disease and type of surgery treatment

FIGURE 1. Time to death in the groups according to presence heart disease and type of surgery treatment.

TABLE 2. Death in the groups according to to presence heart disease and type of surgery treatment

TABLE 3. Association between days until death and the groups in the not survivors patients

Discussion

Our data demonstrated worst outcomes in newborns submitted to drainage, in both the groups. The drainage didn´t avoid the higher incidence of death in patients with surgical NEC and clinical instability in the newborns with NEC or NEC + HCD.

Concerning our study, the group characteristics was similar, and a despite HCD presence or treatment performed the length of stay did not present difference, however the length of stay was higher in all the groups. The literature data had indicated higher NEC occurrence and worse outcomes in neonates with cardiac heart disease associated.

Regarding heart diseases, persistence of the ductusarteriosus, use of indomethacin to close the ductus, umbilical catheterization, and congenital heart disease are possible agents for NEC development, which affects between 7 and 20% of this population [3, 14, 15, 17, 18, 19].

In a case-control study, Bubberman*et al.* compared 18 NEC+CHD and 36 NEC and found different postnatal age at the onset of symptoms with earlier onset in NEC+CHD. pH levels were lower and C-reactive protein levels were higher in NEC. In addition, the anatomical location was different: the colon was more affected in NEC+CHD (86% versus 33% in NEC, p=0.03). However, these authors did not find any difference in mortality between the groups (22% vs. 11%, respectively, p=0.47). [20]

NEC pathophysiology in cardiac patients results from low blood flow in the mesenteric vessels, a consequence of reverse flow in the abdominal aorta secondary to low diastolic pressure through the hypoxia compensatory mechanism called "driving reflex" [15]. Cardiac patients with ascites often require paracentesis with hemodynamic improvement [16]. Some types of heart disease, such as left ventricular hypoplasia, single ventricle, coarctation of the aorta, and arteriovenoustruncus, represent an even higher risk for NEC [3].

The data about better treatment to NEC + HDC need to be clarify, mainly in neonates with clinical instability. The PPD could be associated a better outcomes in these patients?

The conventional treatment of neonates with perforation or intestinal necrosis is laparotomy with the creation of an ostomy. In newborns, this treatment poses a tremendous surgical risk due to the patient's critical condition [21]. PPD without posterior laparotomy is related to higher mortality and longer hospitalization than laparotomy only [8], so its use as a definitive treatment method is not justified. Unfavorable PPD results include the permanence of intestine with necrosis and predisposition to sepsis, which stimulate cytokine release and negatively affects the organism, deteriorating the clinical condition of the newborn [22].

Erlich*et al.* [23] analyzed the surgical procedures performed on 70 newborns weighing less than 1,000 g and who evolved with NEC, to observe a survival rate of 63 and 75% in babies that underwent PPD and laparotomy, respectively. However, patients submitted to PPD had a significantly higher number of complications. Through regression analysis, the authors concluded that the surgical choice did not influence the results.

Recently, Moss *et al.* [24] performed a meta-analysis of studies that used both procedures to treat children with NEC. The analysis gathered 475 patients and showed no statistical difference between laparotomy and PPD regarding mortality

Other studies did not verify any statistical difference in morbidity, mortality, and length of hospital stay in newborns undergoing PPD followed by laparotomy and isolated laparotomy [25]. In addition, most newborns subjected to PPD required laparotomy in a second step [26] [11].

However, Tashiro*et al.* [27] found that PPD proved useful as an initial surgical treatment in hemodynamically unstable premature patients weighing less than 1000 g. They demonstrated patient survival was higher in NEC+CHD that underwent PPD (47%) than in NEC patients (10%). Among patients undergoing PPD, patients with heart disease had higher survival. The lack of improvement in the survival of newborns diagnosed with NEC was influenced by non-specific and often random surgical and therapeutic strategies [16].

In our study, PPD was associated with death in NECS and NECD as well as NECCAS and NECCAD. The risk relative associate with death in NECCAD was higher than NECCAS, and also higher in NECD when comparing with NECS, however the neonates without heart disease presented higher risk to death than newborns with heart disease.The lower risk of these patients can be explained by the more significant hypoxemia, which could partially represent ischemic preconditioning and, therefore, serve as a protective state against intestinal damage [28].

Our data is association with faster evolution to death in neonates submitted to drainage, but this data have limitations since our indication to drainage is clinical instability and the worst outcomes probably are related with the clinical conditions.

Therefore, our data is according literature and also demonstrated drainage is ineffective in both groups and associated a worse outcomes.

Conclusion

In conclusion, the primary peritoneal drainage in neonates with or without congenital heart disease don’t improve days of life, don’t decrease the death and is associated with higher mortality in newborns with necrotizing enterocolitis and clinical instability.

Acknowledgments

We are grateful to Ms. Cynthia Manso for her English language assistance and to CAPES for supporting the pos doc scholarship RLF.

References

1. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizingenterocolitis. *ClinPerinatol*. 2012; 39:387–401.
2. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *PediatrNeonatol*. 2012; 53:158–163.
3. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2000; 106:1080–1087.
4. Lau PE, Cruz SM, Ocampo EC, Nuthakki S, Candace C Style CC, , Lee TC, et al. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: A single center experience. *J PediatrSurg*. 2018; 53:914–917.
5. Luce WA, Schwartz RM, Beauseau W, Giannone PJ, Boettner BL, Cheatham JP, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease. *PediatrCritCare Med*. 2011; 12:46–51.
6. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *PediatrDevPathol*. 2003; 6:6–23.
7. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-a review of randomized controlled trials. *SeminPediatrSurg*. 2013; 22:117–121.
8. Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J PediatrSurg*. 2012; 47:2111–2122.
9. Cheng W, Leung MP, Tam PK. Surgical intervention in necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *PediatrSurg Int*. 1999; 15:492–495.
10. Zenciroğlu A, Cakmak O, Demirel N,Baş AY, Yilmaz D, Karaman I, et al. Outcome of primary peritoneal drainage for perforated necrotizing enterocolitis: comparison between laparotomy and drainage. *Eur J PediatrSurg*. 2005; 15:243–247.
11. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomizedcontrolledtrial. *Ann Surg*. 2008; 248:44–51.
12. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM; Members of NET Trial Group, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J PediatrSurg*. 2010; 45:324–329.
13. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978; 187:1–7.
14. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *PediatrNeonatol*. 2017; 58:165–170.
15. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. CardiogenicNecrotizingEnterocolitis: A ClinicallyDistinctEntityfromClassicalNecrotizingEnterocolitis. *Eur J PediatrSurg*. 2019; 29:14–22.
16. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J PediatrSurg*. 2019; 54:398–404.

17. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Association of closure of patent ductusarteriosus and development of necrotizing enterocolitis. *J PediatrSurg*. 1988; 23:422–423.
18. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductusarteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*. 1996; 224:350–357.
19. Kessler U, Schulte F, Cholewa D,Nelle M, Schaefer SC, Peter M Klimek PM, et al. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductusarteriosus. *World J Pediatr*. 2016; 12:55–59.
20. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM,van der Heide M, Berge RMF, BosAF, et al. Necrotizing Enterocolitis Associated with Congenital Heart Disease: a Different Entity? *J PediatrSurg*. 2019; 54:1755–1760.
21. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J PediatrSurg*. 1977; 12:963–967.
22. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg*. 2014; 218:1148–1155.
23. Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *AmSurg*. 2001; 67:752–756.
24. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med*. 2006; 354:2225–2234.
25. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011; 364:255–264.
26. Stey A, Barnert ES, Tseng CH, Keeler E, Needleman J, Leng M, et al. Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2015; 135: e1190–e1197.
27. Tashiro J, Wagenaar AE, Perez EA, Sola JE. Peritoneal drainage is associated with higher survival rates for necrotizing enterocolitis in premature, extremely low birth weight infants. *J Surg Res*. 2017; 218:132–138.
28. Hummitzsch L, Zitta K, Berndt R,Wong YL, Rusch R, Hess K, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates intestinal mucosal damage: insight from a rat model of ischemia-reperfusion injury. *J Transl Med*. 2019; 17:136.

TABLES AND FIGURES

TABLE 1. Characteristics of the studied groups according to presence heart disease and type of surgery treatment.

Characteristics	NECS N=31 (%)	NECCAS N=19 (%)	NECD N=21 (%)	NECCAD N=29 (%)	*p*
Birthweight (mean/DP)	1227.2 (359)	1252.89 (661)	1054.52 (274)	1213.90 (664)	0.37
Gestational age (mean/DP)	31.4 (2.9)	30.5 (3.9)	30.0(2.8)	30.0 (4.1)	0.10
Male	16 (51.6)	12 (63.1)	9 (42.8)	16 (55.1)	0.63
Maternal hypertension	11 (35.4)	4 (21.0)	3 (14.2)	3 (10.3)	0.10
Antenal steroids	15 (48.3)	8 (42.1)	11 (52.3)	10 (34.4)	0.67
Smalltogestational age	18 (58.0)	5 (26.3)	10 (47.6)	9 (31.0)	0.68
Corioamnionnitis	6 (19.3)	11 (57.8)	6 (28.5)	12 (41.3)	0.04
Lenght of stay (mean/DP)	78.5 (52.8)	120.2 (104.9)	40.9 (31.1)	70.7(82.5)	0.63

TABLE 2. Death in the groups according to to presence heart disease and type of surgery treatment.

Characteristics	Death	Survival	*p*
NECS N=31(%)	6 (19.3)	25 (80.6)	-
NECCAS N=19 (%)	6 (31.5)	13 (68.4)	1,45 (0,66; 3,21)*
NECD N=21 (%)	15 (71.4)	6 (28.5)	2,70 (1,47; 4,97)*
NECCAD N=29 (%)	21(72.4)	8 (27.5)	1,97 (1,08; 3,61)# 1,06 (0,73; 1,54)**

*** Refence: NECS. # Reference: NECCAS. **reference: NECD. Covariables: Birth weight and gestational age.**

FIGURE 1. Time to deathin the groups according to presence heart disease and type of surgery treatment.

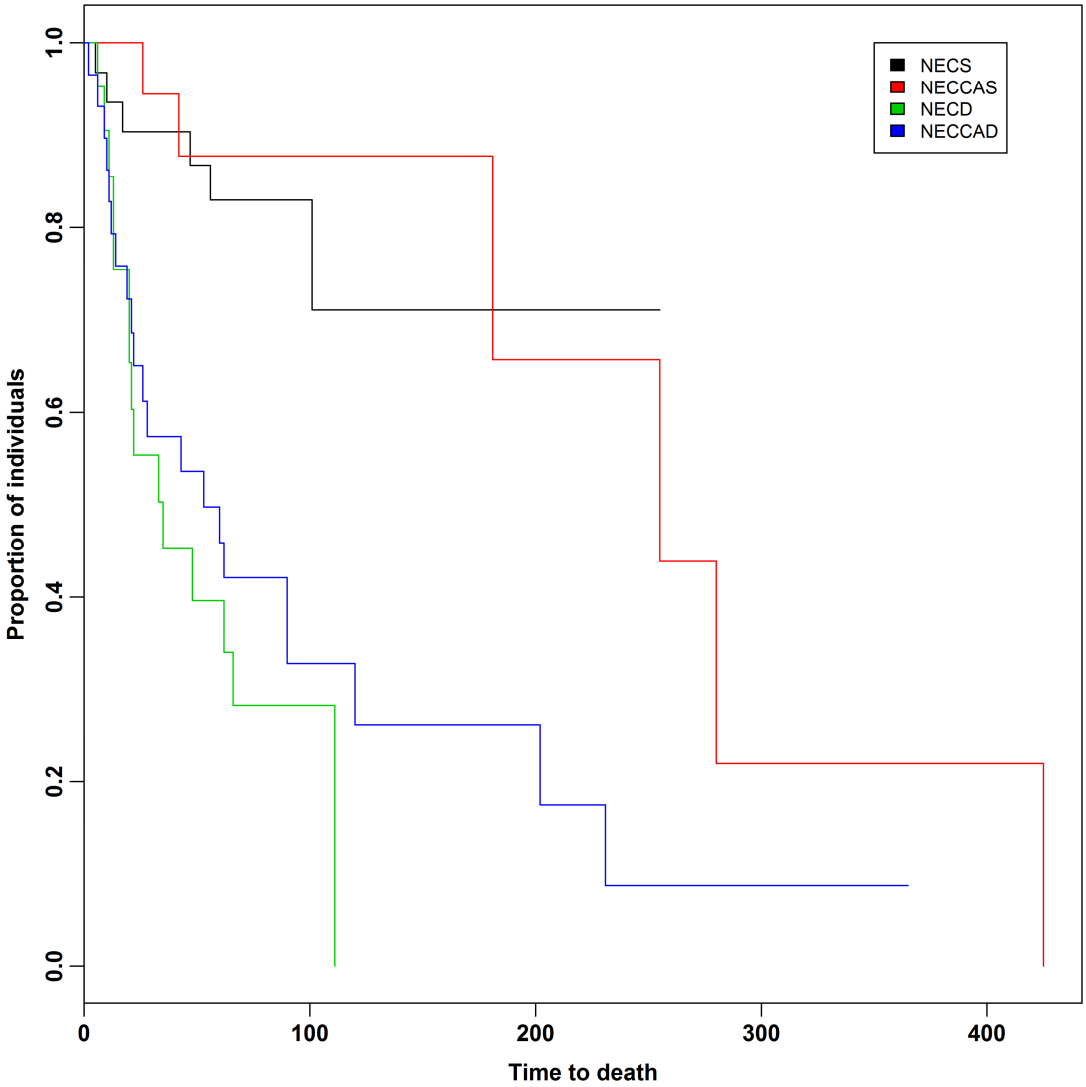


TABLE 3. Association between time to death and the groups in the not survivors patients.

Groups	Hazardratio (IC95%)	Hazardratio (IC95%) - adjusted
NECS	Reference	Reference
NECCAS	0,94 (0,28; 3,13)	1,14 (0,32; 4,09)
NECD	6,10 (2,34; 15,84)	8,72 (3,10; 24,54)
NECCAD	4,21 (1,69; 10,53)	5,32 (1,95; 14,44)

Covariable: Birth weight and gestational age.

Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2021) 54(9): e10220, https://doi.org/10.1590/1414-431X2020e10220
ISSN 1414-431X Research Article
CC BY

Primary peritoneal drainage in neonates with necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a single experience in a Brazilian tertiary center

W.C. Canesin[1], F.A.P. Volpe[1], W.A. Gonçalves-Ferri[2], P.H. Manso[2], D.C. Aragon[2], and L. Sbragia[1]

[1]Laboratório de Cirurgia Experimental Fetal "Michael Harrison", Divisão de Cirurgia Pediátrica, Departamento de Cirurgia e Anantomia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil
[2]Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a common condition in preterm infants. The risk factors that contribute to NEC include asphyxia, apnea, hypotension, sepsis, and congenital heart diseases (CHD). The objective of this study was to evaluate the association between the treatment (surgery or drainage) and unfavorable outcomes in neonates with NEC and congenital heart diseases (NEC + CHD). A 19-year retrospective cohort study was conducted (2000–2019). Inclusion criterion was NEC Bell II stage. Exclusion criteria were associated malformation or genetic syndrome and those who did not undergo echocardiography or had a Bell I diagnosis. We included 100 neonates: NEC (n=52) and NEC + CHD (n=48). The groups were subdivided into NEC patients undergoing surgery (NECS, n=31), NEC patients undergoing peritoneal drainage (NECD, n=19), NEC + CHD patients undergoing surgery (NECCAS, n=21), and NEC + CHD patients who were drained (NECCAD, n=29). Multivariate analysis was performed to estimate the relative risk of death and the length of stay. Covariates were birth weight and gestational age. The group characteristics were similar. The adjusted relative risk of death was higher in the drainage groups [NECD (Adj RR=2.70 (95%CI: 1.47; 4.97) and NECCAD (Adj RR=1.97 (95%CI: 1.08; 3.61)], and they had the shortest time to death: NECD=8.72 (95%CI: 3.10; 24.54) and NECCAD=5.32 (95%CI: 1.95; 14.44). We concluded that performing primary peritoneal drainage in neonates with or without CHD did not improve the number of days of life, did not decrease the risk of death, and was associated with a higher mortality in newborns with NEC and clinical instability.

Key words: Necrotizing enterocolitis; Peritoneal drainage; Congenital heart diseases

Introduction

Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most common reason for neonatal abdominal surgery. The overall incidence of NEC is approximately 1 in 1000 live births, but its incidence is clearly inversely related to the birth weight and gestational age, and it affects up to 10% of infants weighing less than 1500 g (1). NEC has a multifactorial etiology, and an inadequate inflammatory response to some type of insult (congenital heart disease, infection, formula feeding, or combined factors) may culminate in intestinal necrosis and perforation (2).

Full-term infants who develop NEC usually have other associated factors that predispose them to the disease, such as sepsis, low Apgar scores, prolonged rupture of membranes, exchange transfusions, neural tube defects, and congenital heart disease (CHD) (3). Patients with CHD have a 3.3–11% risk of developing NEC (4,5), which is much higher relative to other full-term infants. The pathophysiology of NEC in CHD patients remains unknown, but it is theorized that infants with CHD have lower diastolic pressure, which leads to lower bowel perfusion pressures and lower systemic oxygenated blood flow, contributing to an overall state of bowel hypo-perfusion and increased levels of circulating pro-inflammatory cytokines (6).

NEC is initially treated through clinical management, but surgical intervention is required if intestinal perforation or necrosis occurs (7). Mortality by surgical NEC is still approximately 50%, despite all of the scientific improvements in the last few decades (8). However, some authors

Correspondence: L. Sbragia: <sbragia@fmrp.usp.br>

Received August 2, 2020 | Accepted April 26, 2021

advocate that surgical intervention results in higher survival than medical management in patients with CHD (9). Surgical treatment may be achieved by laparotomy or primary peritoneal drainage (PPD) (10), but which is the best technique is still unclear (11,12). In fact, adequate evidence regarding the best treatment for NEC in babies with hemodynamic instability and patients with patent ductus arteriosus (PDA) or other heart diseases is lacking.

We aimed to evaluate the association between the type of treatment (drainage or surgery) and outcomes in patients with NEC and CHD.

Material and Methods

This study was approved by the local ethics committee for human research approval number - CEP/Plataforma Brasil CAAE: 16180819.8.0000.5440 (number: 077334/2019, Ribeirao Preto Medical School, USP). We retrospectively analyzed the medical charts of newborns hospitalized at a Ribeirão Preto general hospital from 2000 to 2019. The inclusion criterion was a diagnosis of NEC (Bell II or III) (13) made by the neonatology staff. The exclusion criteria were other malformations, a genetic syndrome, those who did not undergo echocardiography, or had a Bell I diagnosis. All of the NEC and NEC + CHD patients were submitted to an echocardiogram performed by the cardiology staff. We considered heart disease to be a PDA >1 cm and other congenital heart defects.

The patients were divided into two groups depending on the presence of CHD (the NEC and NEC + CHD groups). The groups were subdivided into NEC undergoing surgery (NECS), NEC undergoing peritoneal drainage (NECD), NEC + CHD undergoing surgery (NECCAS), and NEC + CHD undergoing drainage (NECCAD).

In the groups with drainage, the PPD was performed in the lower right quadrant when the babies had pneumoperitoneum and could not be immediately submitted to surgery due to severe thrombocytopenia, hemodynamic instability, bleeding, or shock with a demand for vasoactive drugs. As soon as the baby achieved clinical stability, they would be submitted to laparotomy.

In the groups with surgery, a laparotomy was performed if the baby had pneumoperitoneum or showed no improvement after 15 days of clinical treatment (fasting, abdominal decompression, and broad-spectrum antibiotics).

Chorioamnionitis and maternal hypertension diagnoses were performed by the obstetricians. Small to gestational age was determined by Intergrowth 21. Gestational age was estimated by the Ballard score for newborns <37 weeks and the Capurro score for $\geqslant 37$ weeks.

For the estimation of gross and adjusted relative risks, simple and multiple log-binomial regression models were used. Kaplan-Meier curves were constructed to describe the length of stay. The time until death and the time until discharge from the ICU were evaluated. For the latter, deaths were removed from the database. For the time until death, hazard ratios were estimated by adjusting a Cox proportional hazards model. In this case, weight, gestational age, and heart disease (only for comparisons of 2 groups) were also considered as covariates. For the time until discharge from the ICU, the groups were compared using the Wilcoxon test.

Results

We included 273 patients with NECII in the period studied, and after applying the exclusion criteria, 173 patients were excluded. We analyzed 100 patients, 48 (48%) of which had NEC and CHD.

Table 1 shows the characteristics of the groups. We noticed similar characteristics among the groups, although chorioamnionitis was more predominant in the groups with CHD. The length of stay was the same among the groups.

A multivariate analysis was performed to evaluate the association between death and the presence of heart disease and the type of surgical treatment. There was an

Table 1. Characteristics of the studied groups according to the presence of heart disease and type of surgical treatment.

Characteristics	NECS N=31	NECCAS N=19	NECD N=21	NECCAD N=29	P
Birth weight in g (mean/SD)	1227.2 (359)	1252.89 (661)	1054.52 (274)	1213.90 (664)	0.37
Gestational age in weeks (mean/SD)	31.4 (2.9)	30.5 (3.9)	30.0 (2.8)	30.0 (4.1)	0.10
Male (n, %)	16 (51.6)	12 (63.1)	9 (42.8)	16 (55.1)	0.63
Maternal hypertension (n, %)	11 (35.4)	4 (21.0)	3 (14.2)	3 (10.3)	0.10
Antenatal steroids (n, %)	15 (48.3)	8 (42.1)	11 (52.3)	10 (34.4)	0.67
Small for gestational age (n, %)	18 (58.0)	5 (26.3)	10 (47.6)	9 (31.0)	0.68
Chorioamnionitis (n, %)	6 (19.3)	11 (57.8)	6 (28.5)	12 (41.3)	0.04
Length of stay (mean/SD)	78.5 (52.8)	120.2 (104.9)	40.9 (31.1)	70.7 (82.5)	0.63

CHD: congenital heart disease; NECS: necrotizing enterocolitis (NEC) patients undergoing surgery; NECD: NEC patients undergoing peritoneal drainage; NECCAS: NEC + CHD patients undergoing surgery; NECCAD: NEC + CHD patients who were drained. ANOVA or chi-squared test.

association between death and drainage in both groups; however, the adjusted relative risk was higher in the group without heart disease (Table 2).

We assessed the time to death in the newborns according to the presence of heart disease, type of surgical treatment, and gestational age (Figure 1) and observed that the shortest time to death occurred in the NECD group.

Table 3 shows the association between time to death and the groups. The patients submitted to drainage had the highest risk of death and their deterioration was faster compared with NECS.

Table 2. Number (%) of deaths in the groups and relative risk (RR) according to the presence of heart disease and type of surgical treatment.

Characteristics	Death	Survival	RR
NECS N=31 (%)	6 (19.3)	25 (80.6)	1.45 (0.66; 3.21)
NECCAS N=19 (%)	6 (31.5)	13 (68.4)	2.70 (1.47; 4.97)
NECD N=21 (%)	15 (71.4)	6 (28.5)	1.97 (1.08; 3.61)
NECCAD N=29 (%)	21 (72.4)	8 (27.5)	1.06 (0.73; 1.54)

Covariates: birth weight and gestational age. CHD: congenital heart disease; NECS: necrotizing enterocolitis (NEC) patients undergoing surgery; NECD: NEC patients undergoing peritoneal drainage; NECCAS: NEC + CHD patients undergoing surgery; NECCAD: NEC + CHD patients who were drained. Simple and multiple log-binomial regression analysis.

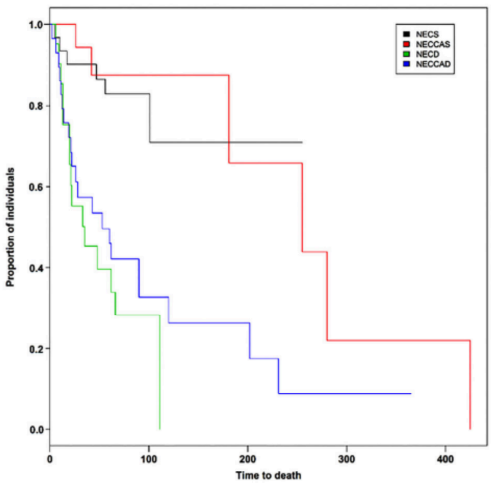


Figure 1. Time to death (days) in the groups according to the presence of heart disease and type of surgical treatment. CHD: congenital heart disease; NECS: necrotizing enterocolitis (NEC) patients undergoing surgery; NECD: NEC patients undergoing peritoneal drainage; NECCAS: NEC + CHD patients undergoing surgery; NECCAD: NEC + CHD patients who were drained.

Table 3. Association between time to death and the groups in the non-survivor patients.

Groups	Hazard ratio (95%CI)	Hazard ratio (95%CI) - adjusted
NECS	Reference	Reference
NECCAS	0.94 (0.28; 3.13)	1.14 (0.32; 4.09)
NECD	6.10 (2.34; 15.84)	8.72 (3.10; 24.54)
NECCAD	4.21 (1.69; 10.53)	5.32 (1.95; 14.44)

Covariates: birth weight and gestational age. CHD: congenital heart disease; NECS: necrotizing enterocolitis (NEC) patients undergoing surgery; NECD: NEC patients undergoing peritoneal drainage; NECCAS: NEC + CHD patients undergoing surgery; NECCAD: NEC + CHD patients who were drained.

Discussion

Our data demonstrated the worst outcomes in newborns submitted to drainage in both groups. Drainage did not avoid a higher incidence of death in patients with surgical NEC and clinical instability in the newborns with NEC or NEC + HCD.

The group characteristics were similar, and the HCD presence and the type of treatment performed did not affect the length of stay. There is a consensus that occurrence of NEC has worse outcomes in neonates with CHD. Regarding heart diseases, the persistence of the ductus arteriosus, use of indomethacin to close the ductus, umbilical catheterization, and CHD are possible triggers for NEC development, which affects between 7 and 20% of this population (3,14–19).

In a case-control study, Bubberman et al. (20) compared 18 NEC + CHD and 36 NEC patients and found different postnatal ages at the onset of symptoms, with an earlier onset in NEC + CHD. The pH levels were lower and the C-reactive protein levels were higher in NEC. In addition, the anatomical location was different: the colon was more frequently affected in NEC + CHD (86 *vs* 33% in NEC, P=0.03). However, these authors did not find any difference in mortality between the groups (22 *vs* 11%, respectively, P=0.47).

NEC pathophysiology in cardiac patients results from low blood flow in the mesenteric vessels, a consequence of reverse flow in the abdominal aorta secondary to low diastolic pressure through the hypoxia compensatory mechanism called the "diving reflex" (15). Cardiac patients with ascites often require paracentesis, with hemodynamic improvement (16). Some types of heart disease, such as left ventricular hypoplasia, a single ventricle, coarctation of the aorta, and arteriovenous truncus, represent an even higher risk for NEC (3). The best approach to the treatment of NEC + CHD needs to be

clarified, especially in neonates with clinical instability. Is PPD associated with better outcomes in these patients?

The conventional treatment of neonates with perforation or intestinal necrosis is laparotomy, with the creation of an ostomy. In newborns, this treatment poses a tremendous surgical risk due to the patient's critical condition (21). PPD without posterior laparotomy is related to a higher mortality and longer hospitalization than laparotomy alone (8), so its use as a definitive treatment method is not justified. Unfavorable PPD results include the presence of an intestine with necrosis and a predisposition to sepsis, which stimulates cytokine release and negatively affects the organism, deteriorating the clinical condition of the newborn (22).

Ehrlich et al. (23) analyzed the surgical procedures performed on 70 newborns weighing less than 1,000 g who developed NEC, and they observed a survival rate of 63 and 75% in babies that underwent PPD and laparotomy, respectively. However, patients submitted to PPD had a significantly higher number of complications. Through regression analysis, the authors concluded that the surgical choice did not influence the results. Recently, Moss et al. (24) performed a meta-analysis of studies that used both procedures to treat children with NEC. The analysis included 475 patients and showed no significant difference between laparotomy and PPD for mortality. Other studies also did not verify any significant difference in morbidity, mortality, or the length of hospital stay in newborns undergoing PPD followed by laparotomy compared with those undergoing isolated laparotomy (25). In addition, most newborns subjected to PPD required laparotomy as a second step (11,26).

However, Tashiro et al. (27) reported that PPD proved useful as an initial surgical treatment in hemodynamically unstable premature patients weighing less than 1000 g. They demonstrated patient survival was higher in NEC + CHD that underwent PPD (47%) than in NEC patients in general (10%). Among patients undergoing PPD, patients with heart disease had higher survival rates. The lack of improvement in the survival of newborns diagnosed with NEC was influenced by nonspecific and often random surgical and therapeutic strategies (16).

In our study, PPD was associated with death in NECS and NECD as well as in NECCAS and NECCAD. The relative risk of death in NECCAD was higher than in NECCAS, and it was also higher in NECD compared with NECS; however, the neonates without heart disease presented a higher risk of death than newborns with heart disease. The lower risk of these patients can be explained by their more significant hypoxemia, which could partially represent ischemic preconditioning and, therefore, serve as a protective state against intestinal damage (28).

Our data found an association with faster progression to death in neonates submitted to drainage, but these data have limitations since our indication for drainage was clinical instability, and the worse outcomes are probably related to their clinical conditions. Therefore, our data are in accordance with the literature and demonstrated that drainage was ineffective in both groups and was associated with worse outcomes.

Conclusion

In conclusion, primary peritoneal drainage in neonates with or without CHD did not improve days of life, did not decrease the risk of death, and was associated with higher mortality in newborns with NEC and clinical instability.

Acknowledgments

We are grateful to Ms. Cynthia Manso for her English language assistance. L. Sbragia received a productivity scholarship from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, #302433/2014-7; Brazil).

References

1. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012; 39: 387–401, doi: 10.1016/j.clp.2012.04.011.
2. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol* 2012; 53: 158–163, doi: 10.1016/j.pedneo.2012.04.001.
3. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2000; 106: 1080–1087, doi: 10.1542/peds.106.5.1080.
4. Lau PE, Cruz SM, Ocampo EC, Nuthakki S, Candace C Style CC, Lee TC, et al. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2018; 53: 914–917, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.014.
5. Luce WA, Schwartz RM, Beauseau W, Giannone PJ, Boettner BL, Cheatham JP, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: 46–51, doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e3250c.
6. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 6–23, doi: 10.1007/s10024-002-0602-z.
7. Raval MV, Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-a review of randomized controlled trials. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22: 117–121, doi: 10.1053/j.sempedsurg.2013.01.009.
8. Downard CD, Renaud E, St Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 2111–2122, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.011.

9. Cheng W, Leung MP, Tam PK. Surgical intervention in necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 492–495, doi: 10.1007/s003830050647.
10. Zenciroğlu A, Cakmak O, Demirel N, Baş AY, Yilmaz D, Karaman I, et al. Outcome of primary peritoneal drainage for perforated necrotizing enterocolitis: comparison between laparotomy and drainage. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 243–247, doi: 10.1055/s-2005-865767.
11. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008; 248: 44–51, doi: 10.1097/SLA.0b013e318176bf81.
12. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM; Members of NET Trial Group, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg* 2010; 45: 324–328, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.10.066.
13. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7, doi: 10.1097/00000658-197801000-00001.
14. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a retrospective case-control study. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 165–170, doi: 10.1016/j.pedneo.2016.04.002.
15. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2019; 29: 14–22, doi: 10.1055/s-0038-1668144.
16. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 398–404, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.012.
17. Palder SB, Schwartz MZ, Tyson KR, Marr CC. Association of closure of patent ductus arteriosus and development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 422–423, doi: 10.1016/S0022-3468(88)80439-1.
18. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996; 224: 350–357, doi: 10.1097/00000658-199609000-00011.
19. Kessler U, Schulte F, Cholewa D, Nelle M, Schaefer SC, Klimek PM, et al. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus. *World J Pediatr* 2016; 12: 55–59, doi: 10.1007/s12519-015-0059-6.
20. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM, van der Heide M, Berge RMF, Bos AF, et al. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity? *J Pediatr Surg* 2019; 54: 1755–1760, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.012.
21. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1977; 12: 963–967, doi: 10.1016/0022-3468(77)90607-8.
22. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 1148–1155, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.11.015.
23. Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg* 2001; 67: 752–756.
24. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225–2234, doi: 10.1056/NEJMoa054605.
25. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011; 364: 255–264, doi: 10.1056/NEJMra1005408.
26. Stey A, Barnert ES, Tseng CH, Keeler E, Needleman J, Leng M, et al. Outcomes and costs of surgical treatments of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2015; 135: e1190–e1197, doi: 10.1542/peds.2014-1058.
27. Tashiro J, Wagenaar AE, Perez EA, Sola JE. Peritoneal drainage is associated with higher survival rates for necrotizing enterocolitis in premature, extremely low birth weight infants. *J Surg Res* 2017; 218: 132–138, doi: 10.1016/j.jss.2017.05.064.
28. Hummitzsch L, Zitta K, Berndt R, Wong YL, Rusch R, Hess K, et al. Remote ischemic preconditioning attenuates intestinal mucosal damage: insight from a rat model of ischemia-reperfusion injury. *J Transl Med* 2019; 17: 136, doi: 10.1186/s12967-019-1885-4.

UPC
HCFMRP - USP

PROJETO DE PESQUISA

10572

Ribeirão Preto,24 de MAIO de 2019.

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Márcia Guimarães Villanova
MD.Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado COMPARAÇÃO DA EVOLUÇÃO DE NEONATOS DIAGNOSTICADOS COM ENTEROCOLITE NECROSANTE COM E SEM CARDIOPATIA, juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no departamento de DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto
Chefe da Divisão de Cirurgia Pediátrica
Departamento de Cirurgia e Anatomia

LOURENCO SBRAGIA NETO

WELLEN CRISTINA CANESIN

De acordo:

Prof. Dr. José Sebastião dos Santos
Professor Associado
Chefe do Departamento de
Cirurgia e Anatomia - FMRP/USP

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA E ANATOMIA
Carimbar e Assinar

Profa. Dra. Marisa Marcia Muss
Suplente da Chefia do Depto de
Puericultura e Pediatria
FMRP/USP

Chefe do Ambulatório/Laboratório
Carimbar e Assinar

Equipe Ténica
UPC
24 / 05 / 2019

Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962

USP - HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA USP -

COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia

Pesquisador: WELLEN CRISTINA CANESIN

Versão: 1

CAAE: 16180819.8.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 077334/2019

Patrocionador Principal: Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Comparação da evolução de neonatos diagnosticados com enterocolite necrosante com e sem cardiopatia que tem como pesquisador responsável WELLEN CRISTINA CANESIN, foi recebido para análise ética no CEP USP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP/USP em 25/06/2019 às 08:06.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br