

# Enterocolite necrozante: um desafio para o recém nascido prematuro de muito baixo peso

## *Necrotizing enterocolitis: a challenge for the very low weight premature newborn infant*

Luiz Antônio Tavares Neves<sup>1</sup>, Eduardo Mendes<sup>2</sup>, Diogo Bittar Neves<sup>3</sup>

### RESUMO

Esta revisão discorre sobre uma das principais doenças que acometem o recém-nascido prematuro com peso inferior a 1.500 g, ocasionando alta morbidade e mortalidade no período neonatal. São relatados os principais fatores de risco, clínica, exames complementares e o tratamento atual.

**Palavras-chave:** Prematuro; Recém-Nascido de Baixo Peso; Enterocolite Necrotisante; Pneumatose Cistoide Intestinal; Perfuração Intestinal.

### ABSTRACT

*This review describes one of the main diseases that affect the premature newborn infants with weight lower than 1.500 g, giving origin to high morbidity and mortality in the neonatal period. The main risk factors, practice, complementary exams and current treatment are reported.*

**Key words:** *Premature; Infant, Low Birth Weigth; Enterocolitis, Necrotizing; Pneumatosis Cystoides Intestinalis; Intestinal Perforation.*

## INTRODUÇÃO

A enterocolite necrozante (ECN) é a emergência clínica e/ou cirúrgica mais comum que ocorre nos neonatos. Sua taxa de mortalidade se aproxima de 50% nas crianças nascidas com peso inferior a 1.500 gramas. É uma condição mais comum nos prematuros, apesar de também acometer crianças nascidas a termo; e sua etiologia permanece mal definida. A ECN afeta o trato gastrointestinal e, em casos graves, pode cursar com importante envolvimento sistêmico. Como já dito anteriormente, sua etiologia exata ainda não foi completamente elucidada, mas parece ser multifatorial. Isquemia e/ou lesões por reperfusão podem ter importante papel, assim como os agentes infecciosos (o que explicaria os ataques epidêmicos da doença), apesar de ainda não ter sido encontrado o possível agente causal.<sup>1,2</sup>

Alguns trabalhos sugerem que a translocação bacteriana através de uma mucosa intestinal incompetente pode ser um fator importante no que diz respeito ao envolvimento sistêmico da doença.<sup>3</sup> Sabe-se que, independentemente dos fatores causais, o resultado final é a inflamação significativa dos tecidos intestinais e a liberação de vários mediadores inflamatórios, que levam a variáveis graus de lesão intestinal.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor Doutor de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

<sup>2</sup> Residente em Radiologia no INCA/RJ

<sup>3</sup> Aluno do nono Período de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora- MG

Endereço para correspondência:

Luiz Antônio Tavares Neves  
Av. Procópio Teixeira 329/110 - Bom Pastor  
Juiz de Fora - MG  
CEP: 36016-320  
E-mail: latneves@terra.com.br

Os ataques da doença parecem seguir um padrão epidêmico, o que sugere etiologia infecciosa. Estudos populacionais realizados nos Estados Unidos nos últimos 25 anos indicam incidência relativamente estável, variando de 0,3-2,4 casos por 1.000 nascidos vivos. Como os bebês prematuros vêm sobrevivendo cada vez mais, é de se esperar aumento na incidência geral da doença.<sup>4,5,6</sup> A mortalidade da ECN é maior quanto menor for o peso do bebê acometido. Sendo assim, as taxas variam de 10-44% nos <1.500 g, 0-20% nos >2500 g, 40-100% nos <1.000 g. As taxas de mortalidade são também mais altas nos bebês pré-termo quando comparadas com as dos bebês nascidos a termo.<sup>7</sup> Aqueles que sobrevivem podem apresentar várias complicações em curto e longo prazo. Por exemplo, os bebês podem ter que ficar em dieta zero por longos períodos, o que prejudica sua nutrição, tão essencial para a criança prematura. A necessidade de nutrição parenteral prolongada geralmente exige acesso venoso central, que também tem suas complicações. Pode haver colestase e hiperbilirrubinemia direta pela falta de nutrição enteral. Além disso, pacientes gravemente afetados podem necessitar de ressecção intestinal, com complicações em longo prazo, incluindo a necessidade de colostomia, procedimentos cirúrgicos de repetição, síndromes de má-absorção, múltiplas hospitalizações, entre outras.<sup>8-11</sup>

## FATORES DE RISCO

Vários fatores parecem predispor à ECN, destacando-se: hipóxia perinatal, hemorragia materna pré-parto, ruptura de bolsa por mais de 36 horas, peso ao nascimento menor que 1.000 g, doença de membrana hialina, hipotensão, hipotermia, cateterismo umbilical, policitemia, uso de cocaína pela mãe, uso de indometacina.<sup>12-15</sup>

## CLÍNICA

É mais comum nos bebês pré-termo. Tipicamente, o bebê nascido a termo é acometido em idade menor (1-3 dias) que o pré-termo e apresenta condições associadas, como asfixia neonatal, cardiopatia congênita, anormalidades metabólicas e/ou outras. Os bebês prematuros podem desenvol-

ver ECN algumas semanas após o nascimento, já que a idade de acometimento é inversamente proporcional à idade gestacional ao nascimento. Os sintomas iniciais podem incluir sinais sutis de intolerância à alimentação (como distensão/dor abdominal, atraso no esvaziamento gástrico, vômitos), sinais sistêmicos discretos (apnéia, bradicardia, letargia, variações térmicas) e colapso sistêmico fulminante (apnéia grave e colapso cardiovascular e hemodinâmico).<sup>16</sup> É importante ressaltar que os bebês em aleitamento materno exclusivo apresentam menor incidência de ECN que os alimentados com fórmulas.<sup>17</sup> As alterações no exame físico podem ser primariamente gastrintestinais, primariamente sistêmicas, indolentes, fulminantes ou qualquer combinação dessas apresentações. Um alto índice de suspeição clínica é essencial para minimizar a morbimortalidade. Os sinais gastrintestinais podem incluir um ou mais dos seguintes: aumento da circunferência abdominal, distensão abdominal, diminuição dos ruídos hidroaéreos, alterações fecais, hematoquezia, massa abdominal palpável, eritema na parede abdominal. Os sinais sistêmicos podem incluir um ou mais dos seguintes: insuficiência respiratória, diminuição da perfusão periférica e colapso circulatório.

## EXAMES COMPLEMENTARES

A contagem sanguínea completa em busca de sinais de infecção, anemia ou trombocitopenia é usualmente repetida a cada seis horas se o quadro clínico do paciente continua deteriorando. É importante ressaltar, em relação aos exames laboratoriais, que os glóbulos brancos podem apresentar preocupante aumento (leucocitose), porém, quando surge a leucopenia (<5000) é ainda mais grave. Uma neutropenia moderada (contagem absoluta <1.500) sugere fortemente o desenvolvimento de sepse. Em relação aos glóbulos vermelhos, pode ocorrer queda aguda do hematócrito, devido às perdas sanguíneas por hematoquezia ou desenvolvimento de uma coagulopatia de consumo. O comportamento das plaquetas está mais comumente associado à trombocitopenia (<100.000). A trombocitopenia pode ser alarmante nos casos complicados com coagulopatia de consumo. A presença de trombocitopenia com ou sem coagulação vascular disseminada é comum em pacientes com en-

terocolite necrotizante. Requer tratamento quando ocorre declínio significativo abaixo de  $50.000/\text{mm}^3$ , esteja instável ou ocorra hemorragia. Apesar de a hemocultura ser negativa na maior parte dos casos de ECN, a sepse é uma das principais condições que mimetizam a ECN, portanto, a coleta de sangue para o exame deve ser realizada antes da antibioticoterapia em qualquer paciente com suspeita de sepse ou ECN. Os exames de imagem exercem papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento da ECN. Dentre eles, destacam-se:

## Raios-X

A realização de uma radiografia de abdômen em AP e outra em decúbito lateral esquerdo são essenciais para a avaliação inicial de qualquer bebê com sinais abdominais; de enterocolite necrotizante. Estas radiografias podem ser repetidas a cada seis horas, dependendo da apresentação clínica, para acompanhar sua progressão. As alterações no RX em AP incluem distribuição anormal dos gases intestinais, alça(s) dilatada(s) e espessamento da parede intestinal. Dilatação de alça que persiste por vários exames é especialmente preocupante. A pneumatose intestinal é um sinal radiológico patognomônico de ECN. Ar livre na cavidade abdominal é melhor visto na radiografia em decúbito lateral e, quando presente, requer intervenção cirúrgica de emergência. Já a presença de gás portal é uma alteração sutil e transitória que indica a presença de ar no sistema venoso portal. A verificação de ascite representa um achado tardio, já que esta usualmente se desenvolve algum tempo após a perfuração, quando o paciente já apresenta peritonite, sendo vista na ultra-sonografia (USG).<sup>18-20</sup> A ultra-sonografia abdominal tem a vantagem de ser não-invasiva e de ser portátil, porém, nem sempre está disponível nos hospitais e é examinador-dependente. É importante ressaltar que o ar presente no abdômen pode prejudicar a visualização de estruturas na cavidade. Pela ultra-sonografia abdominal (USG) pode-se verificar a existência de áreas de loculação e/ou abscesso compatível com uma ruptura intestinal tamponada pelos tecidos adjacentes. Além disso, a USG é excelente na identificação/quantificação da ascite, inclusive avaliando sua progressão por meio de exames seqüenciais. É

também superior à radiografia na identificação de ar no sistema porta.

## TRATAMENTO

O diagnóstico da ECN baseia-se na suspeita clínica sustentada por achados laboratoriais e exames de imagem (já discutidos). O tratamento depende do grau de acometimento intestinal e da gravidade da apresentação da doença. O isolamento entérico é uma medida importante para todos os pacientes com enterocolite necrozante, suspeita ou confirmada. Uma consulta cirúrgica é indicada para todo paciente com suspeita de enterocolite necrozante. A inserção de uma sonda nasogástrica para descompressão do abdômen e dieta zero são medidas importantes para todo paciente suspeito de obstrução intestinal, mas a realização do RX de abdômen é de extrema importância, não devendo jamais ser protelada para uma segunda ocasião. Os estágios desenvolvidos por Bell têm sido largamente utilizados com a finalidade de orientar a terapia.<sup>1</sup> Sendo assim, tem-se:

- estágio I de Bell – suspeita de ECN
  - Estágio IA* – sinais sistêmicos leves e não específicos, como apnéia, bradicardia e instabilidade térmica. Constatam-se também sinais intestinais discretos, como aumento do resíduo gástrico e leve distensão abdominal. A radiografia pode estar normal ou evidenciar pequena distensão abdominal. O tratamento nessa fase consiste em dieta enteral zero e antibióticos por três dias.
  - Estágio IB* – achados semelhantes aos do estágio IA, mas inclui também a presença de fezes muito sanguinolentas. O tratamento também consiste em dieta zero e antibióticos por três dias.
- estágio II de Bell – ECN definida
  - Estágio IIA* – os achados diagnósticos abrangem os sinais sistêmicos presentes no estágio I, os sinais intestinais também presentes no estágio I, mas também a ausência de ruídos hidroaéreos e desconforto abdominal. Os achados radiológicos incluem a obstrução intestinal total e, ou, a pneumatose intestinal. O tratamento inclui dieta enteral zero e antibióticos por sete a dez dias.

*Estágio IIB* – o paciente está moderadamente doente. O diagnóstico requer todos os sinais do estágio I associados aos sinais sistêmicos de doença moderada, como acidose metabólica e trombocitopenia leves. Além disso, o exame abdominal revela dor, talvez um eritema e, ou, massa palpável em quadrante inferior direito. Exames de imagem evidenciam gás no sistema porta, com ou sem ascite. O tratamento inclui dieta zero e antibióticos por 14 dias.

- estágio III de Bell – representa a ECN avançada, com acometimento grave e grande probabilidade de progressão para intervenção cirúrgica.

*Estágio IIIA* – o paciente apresenta ECN grave, com intestino sem danos. O diagnóstico requer todas as condições mencionadas, com a adição de hipotensão, bradicardia, insuficiência respiratória, acidose metabólica grave, coagulopatia e, ou, neutropenia. O exame abdominal revela distensão importante e sinais de peritonite generalizada. Exames radiológicos definitivamente revelam ascite. O tratamento envolve dieta enteral zero por 14 dias, administração de fluidos, suporte inotrópico, suporte ventilatório e paracentese.

*Estágio IIIB* – este estágio é reservado para a criança gravemente doente com intestino perfurado. Ar livre na cavidade abdominal indica cirurgia. O tratamento cirúrgico inclui a ressecção da porção do intestino acometida, sendo que uma ileostomia é tipicamente realizada, com fechamento em outro momento. Se o paciente não tem condições de ser conduzido à laparotomia, por ser uma criança muito pequena ou devido à instabilidade clínica, mas tem ar livre na cavidade abdominal, considerar inicialmente o uso de um dreno peritoneal até que ele tenha condições cirúrgicas.<sup>21-24</sup>

Qualquer paciente que requeiram intervenção cirúrgica, e muitos daqueles que não evoluem para necessidade de cirurgia, necessitam por tempos variáveis de nutrição parenteral e antibioticoterapia via endovenosa. Acesso venoso central seguro é o mais adequado para que isso seja garantido.

Importante ressaltar o risco aumentado de infecção do cateter, principalmente quando é usado para administrar lípidos. Quanto à dieta, quando há suspeita de ECN, a dieta parenteral é iniciada. A dieta

enteral poderá ser reiniciada 10-14 dias após a normalização da radiografia de abdômen, nos casos não-cirúrgicos de ECN. Nos casos cirúrgicos, isso pode levar mais tempo, variando de acordo com a extensão da ressecção intestinal, preferência da equipe cirúrgica, entre outros fatores. Nesses casos, alguns serviços preferem realizar exame contrastado do intestino antes de reiniciar a dieta enteral.<sup>25-28</sup>

A terapia farmacológica inclui drogas que tratam a doença e drogas para alívio dos sintomas ou suporte clínico do paciente. Os agentes antimicrobianos, apesar de ainda não ser conhecido nenhum agente infeccioso específico da ECN, são usados largamente para o tratamento da sepse. A antibioticoterapia parenteral de amplo espectro é iniciada após a coleta de sangue, liquor e urina para cultura. A cobertura antibacteriana para germes gram-positivo e gram-negativo é essencial, além da cobertura para anaeróbios nas crianças com mais de uma semana e que mostram progressão radiológica da doença. Apesar de várias combinações de drogas poderem ser empregadas, um esquema muito usado inclui Vancomicina, Cefotaxima e Clindamicina ou Metronidazol. Esse esquema garante ampla cobertura para gram-positivo, incluindo *Staphylococcus*, excelente cobertura para gram-negativo, exceto *Pseudomonas*, e cobertura para germes anaeróbios.<sup>29,30</sup> A terapia antifúngica deve ser considerada nas crianças prematuras com história de uso recente ou prolongado de antibióticos e nos bebês que continuam piorando clinicamente e/ou hematologicamente apesar da cobertura antibacteriana adequada. Se a terapia antifúngica for justificável, pode ser iniciado o Fluconazol. Este é menos tóxico que a Anfotericina B, que fica reservada para os casos em que não há resposta clínica ao Fluconazol ou para quando está comprovada a resistência microbiológica a esse agente. As drogas vasoativas são usadas nos casos em que há grave instabilidade hemodinâmica, evoluindo para o choque.<sup>31</sup>

Os expansores de volume freqüentemente são usados devido aos pacientes com ECN poderem apresentar extravasamento de fluidos para o compartimento extracelular, resultando em depleção intravascular, o que requer expansão. Albumina (5 e 25%) é usada para aumentar a pressão oncótica intravascular, mobilizando fluidos do espaço intersticial para o intravascular. Deve ser administrada EV lentamente, pois a rápida infusão pode aumentar o

risco de hemorragia intraventricular em neonatos prematuros. O cloreto de sódio 0,9% pode ser usado como expander de volume e ser tão eficaz quanto a albumina na hipovolemia aguda. O plasma fresco congelado também pode ser usado como expander de volume, sendo especialmente útil em pacientes com coagulopatia concomitante.

## SEGUIMENTO DO PACIENTE

Como já citado anteriormente, a nutrição parenteral prolongada é essencial para otimizar a nutrição do bebê enquanto seu trato gastrointestinal recupera sua função. Acesso venoso central é de suma importância para o aporte parenteral adequado de calorias e nutrientes ao bebê prematuro, evitando, assim, o catabolismo e promovendo o crescimento. No entanto, o emprego prolongado de acesso venoso central pode se associar à maior incidência de infecção nosocomial, principalmente aquela causada por germes da pele, como *Staphylococcus* coagulase negativo. A administração de lípides pelo cateter aumenta ainda mais a incidência de sepse relacionada ao cateter. Se há suspeita de infecção do cateter central, deve ser coletado sangue pelo mesmo para realização de hemocultura. A nutrição parenteral prolongada também está associada à colestase e hiperbilirrubinemia direta, condições que se resolvem gradualmente a partir do início da nutrição enteral.<sup>32-37</sup> Se o bebê receber alta hospitalar com colostomia, garantir que seja ensinado aos pais todo o cuidado necessário. Se o bebê foi submetido à ressecção intestinal, poderá desenvolver a síndrome do intestino curto, sendo necessária vigilância nutricional intensa para garantir o aporte adequado de calorias e nutrientes para um crescimento/desenvolvimento adequado.<sup>38,39</sup>

As complicações são frequentes nesses pacientes, sendo a icterícia colestática um problema comum entre pacientes que não toleram a alimentação enteral e requerem alimentação parenteral por tempo prolongado. Todos os pacientes que estejam em recuperação de enterocolite necrotizante devem ser alimentados por via enteral logo que possível, devido à redução da toxicidade da alimentação parenteral por meio da estimulação da bile ácida e função hepática normal. A *seps* é outro problema comum entre lactentes que requerem alimentação

parenteral prolongada, sendo os sinais e sintomas inespecíficos. Os patógenos mais comuns são os *es-tafilococcus epidermidis* e a *Candida albicans*.<sup>40,41</sup>

Aproximadamente 75% dos pacientes com ECN sobrevivem. Destes, 50% desenvolvem complicação crônica, sendo as duas mais comuns a estenose intestinal e a síndrome do intestino curto. A estenose intestinal incide na frequência de 25-33% dos casos, podendo ocorrer em crianças com ou sem perfuração intestinal prévia. Mais comum no lado esquerdo do cólon, apesar da localização da doença aguda ser no íleo terminal. Os sintomas de intolerância a alimentação e obstrução intestinal se dão 2-3 semanas após a recuperação do evento agudo. O diagnóstico é feito usando enema baritado e a intervenção cirúrgica é necessária. As complicações da síndrome do intestino curto incluem falência de crescimento secundária à má-absorção, *seps*, colelitíase, colecistite, icterícia colestática, levando à cirrose e à falência hepática. A quantidade mínima de intestino viável para a sobrevivência com nutrição enteral varia de 8-15 cm, se a válvula ileocecal estiver presente, a 29-40 cm, se a válvula ileocecal estiver ressecada.<sup>42,43</sup> Sabe-se, também, que quanto menor o tamanho intestinal, mais longo o tempo necessário para adaptação intestinal. Por causa desses riscos, recomenda-se a reanastomose antes de ser dada alta domiciliar, geralmente entre a quarta e oitava semana após a cirurgia. Até 50% de todos os bebês prematuros manifestam intolerância à alimentação durante sua hospitalização, mas menos de um quarto deles desenvolve a ECN. A suspensão da alimentação enteral e início de antibioticoterapia de amplo espectro em todos os bebês com intolerância alimentar impedem a nutrição apropriada e expõe o bebê aos antibióticos desnecessariamente, predispondo-o a infecções fúngicas. Por outro lado, o atraso no diagnóstico e na intervenção apropriada na ECN pode exacerbar a doença e piorar o prognóstico do bebê.

## CONCLUSÃO

Apesar do grande desenvolvimento tecnológico alcançado em Neonatologia verificado nas últimas décadas, a enterocolite necrozante continua a ser uma das doenças neonatais que mais ocasionam morbidade e mortalidade, principalmente nos recém-nascidos de muito baixo peso. Portan-

to, a atenção a essa população requer observação minuciosa e alto índice de suspeição clínica para identificação oportuna de eventos desfavoráveis. Com o melhor entendimento da fisiopatologia e tratamento, importantes resultados serão alcançados na redução da morbimortalidade devida à enterocolite necrozante.

## REFERÊNCIAS

- Bell MG. Perforation of the Gastrointestinal Tract and Peritonitis in the Neonate. *Surg Gyn Obstetr.* 1985;160:20-6.
- Costello WD, Kliegman MR, Klaus, F. Care of the high risks neonate. *Necrotizing enterocolitis.* Philadelphia: Saunders; 2001. p.187-94.
- Richard P. Work Book in practical neonatology: *Necrotizing Enterocolitis.* Philadelphia: Saunders; 2001. p. 449-69.
- Boulton JE, Ein SH, Reilly BJ, Smith BT, Pape KE. Necrotizing enterocolitis and volvulus in the premature neonate. *J Pediatr Surg.* 1989; 24:901-5.
- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994;21(2):205-18.
- Rayyis SF, Ambalavanan N, Wright L. Randomized trial of 'slow' versus 'fast' feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1999; 134(3):293-7.
- Gamarra E, Helardot P, Morriete, G. Necrotizing enterocolitis in full term neonates. *Biol Neonate.* 1983;44:185-8.
- Berseth CL, Nordyke C. Enteral nutrients promote postnatal maturation of intestinal motor activity in preterm infants. *Am J Physiol.* 1993; 264:G1046-51.
- Berseth CL, Abrams SA. Special Gastrointestinal Concerns. In: *Taeusch W, Ballard RA, editors. Avery's diseases of the newborn.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.965-70.
- Adderson EE, Pappin A, Pavia AT. Spontaneous Intestinal Perforation in Premature Infants: a distinct clinical entity associated with systemic candidiasis. *J Pediatr Surg.* 1998; 33(10):1463-7.
- Zaw W, Gagnon R, Silva O. The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics.* 2003; 111:1273-7.
- Eyal F, Sagi E, Arad I. Necrotizing Enterocolitis in the Very Low Birthweight Infant: expressed breast milk feeding compared with parenteral feeding. *Arch Dis Child.* 1982; 57(4):274-6.
- Shorter NA, Liu JY, Mooney DP. Indomethacin-associated Bowel Perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(3):442-4.
- McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U. Role of delayed feeding and of feeding increments in Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr.* 1992; 121(5 Pt 1):764-70.
- Wilson R, del Portilho M, Schdmitt E. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000g at birth: a case control study. *Pediatrics.* 1983; 71:19-25.
- Mihatsch WA, von Scoenaich P, Fahren H. The significance of gastric residuals in the early enteral advancement of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2002; 109:457-9.
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1990 dez 22-29; 336(8730):1519-23.
- Bell MG. Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. *Surg Gynecol Obstet.* 1985 Jan; 160(1):20-6
- Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and Medical Management of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 1994; 21(2):335-46.
- Robberecht EA, Afschrift M. Sonographic demonstration of portal venous gas in necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr.* 1988;147:192.
- Rovin JD, Rodgers BM, Burns RC. The Role of Peritoneal Drainage for Intestinal Perforation in Infants with and without Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1999; 34(1):143-7.
- Klaus F. Necrotizing enterocolitis. In: *Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the high risks neonate.* New York: Elsevier; 1993. p.137-42.
- Engel RR, Virnig NW, Hunt CE. Origin of Mural Gas in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 1973; 7:292-4.
- 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.
- Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000504
- Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanikij S. Early versus delayed initiation of progressive enteral feedings for parenterally fed low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001970.
- Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003; 111:529-34.
- Patole SK, Kleik N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analyses of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005; 90(3):192-3.
- Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK. Intravenous Lipid Emulsions Are the Major Determinant of Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia in Very Low Birth Weight Newborns. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(1):10-7.
- Freeman J, Wilcox MH. Antibiotics and Clostridium Difficile. *Microbes Infect.* 1999; 1(5):377-84.
- Nash PL. Naloxone and Its Use in Neonatal Septic Shock. *Neonatal Netw.* 1990; 8(6):29-34.
- Kennedy KA, Tyson JE, Chamnanvanakij S. Rapid Versus Slow Rate of Advancement of Feedings for Promoting Growth and Preventing Necrotizing Enterocolitis in Parenterally Fed Low-birth-weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001241.
- Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, Smith EO, Heitkemper MM. Feeding strategies for premature infants: randomized trial of gastrointestinal priming and tube-feeding method. *Pediatrics.* 1999; 103:434-9.

34. Dollberg S, Kuint J, Mazkereth R, Mimouni FB. Feeding tolerance in preterm infants: randomized trial of bolus and continuous feeding. *J Am Coll Nutr.* 2000; 19:797-800.
35. Rayyis S, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1999; 134:293-7.
36. Book LS, Herbst JJ, Jung AL. Comparison of fast and slow feeding rate schedules to the development of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1976; 89:463-6.
37. Berseth LC, Bisguera AJ, Pajé UV. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 111(3):529-34.
38. Hartman GE, Boyajian MJ, Choi SS, Eichelberger MR, Newman KD, *et al.* General surgery. Neonatology: pathophysiology & management of the newborn. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p.1005-44
39. Bury RG. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birth weight or preterm infants The Cochrane database of systematic review 2001; issue 1.
40. Mohan P, Broklehurst P. Granulocyte Transfusion for neonates with confirmed or suspected sepsis and neutropenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, (issue 4).
41. Isaacs D. A ten year multicenter study of coagulase negative Staphylococcus infections in Australasian neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003; 88(2):89-93.
42. Pokorny WJ, Garcia-Pvatts JA, Barry YN. Necrotizing enterocolitis: Incidence, operative care, and outcome. *J Pediatr Surg.* 1986; 21:1149-54.
43. Calisti A, Perrelli L, Nanni L, Valiasciani S, D'urzo C, Molle P *et al.* Surgical approach to neonatal intestinal perforation. An analysis on 85 cases (1991-2001). *Minerva Pediatr.* 2004; 56(3):335-9.