

Leite humano como fator de proteção contra enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros

Human milk as protection factor against necrotizing enterocolitis in newly born premature

Anderson Nogueira Mendes^{1*}, Livia Alves Filgueiras¹

¹Universidade Federal do Piauí, Departamento de Biofísica e Fisiologia

*Correspondência:

E-mail: anderson.mendes@gmail.com

RESUMO

O recém-nascido prematuro está predisposto a inúmeras complicações após o nascimento. Uma das doenças que podem acometer o recém-nascido prematuro é a enterocoliteneccrosante, a qual pode resultar em morbidade e até mortalidade. Essa doença está associada ao intestino imaturo, que sofre ações decorrentes da liberação de mediadores inflamatórios, necrose das vilosidades do intestino com subsequentes lesões. Tais fatores culminam no processo de diminuição de absorção de alimentos levando ao não ganho de peso durante o processo de desenvolvimento do indivíduo. Diante disso, recém-natos foram analisados no período de 2010 a 2011, no hospital evangélico de Cachoeiro de Itapemirim (cidade-estado) com o objetivo de observar se parâmetros como peso, idade gestacional, gênero estariam associados ao desenvolvimento de enterocolite nos recém-natos e se a utilização de leite humano poderia amenizar tal patologia. De acordo com os resultados, verificou-se que o tempo gestacional e o peso podem contribuir com o desenvolvimento de enterocolite. A administração de leite humano favoreceu não só o ganho de peso como diminuiu o desenvolvimento de enterocolite. Os dados obtidos nesse trabalho sugerem que o leite humano pode ser utilizado para prevenção das complicações decorrentes de enterocolite necrosante.

Palavras-chave: Recém-nato; prematuridade; enterocoliteneccrosante, leite humano.

ABSTRACT

The premature newborn is prone to numerous complications after birth. One of the diseases that can affect the newborn premature is necrotizing enterocolitis, which can result in morbidity and even mortality. This disease is associated with an immature gut, that suffers actions arising from the release of inflammatory mediators, necrosis of the villi of the intestine with subsequent injuries. These factors may result in decreased absorption process leading to non-food weight gain during the process of development of the individual. Therefore, newborns were analyzed in the period from 2010 to 2011, at the Hospital Evangelico de Cachoeiro de Itapemirim in order to observe whether parameters such as weight, gestational age, gender would be associated with the development of enterocolitis in newborns and the use of human milk could ameliorate this pathology. According to the results, it was found that gestational age and weight can contribute to the development of enterocolitis. The administration of human milk promotes not only improved of the weight gain, as well as promoted the decreasing the development of the enterocolitis. The data obtained in this study suggest that human milk can be used to prevent complications associated a necrotizing enterocolitis.

Keywords: Newly born; prematurity, necrotizing enterocolitis, human milk

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, todo indivíduo que nasce antes de 37 semanas de gestação deve ser considerado recém-nascido prematuro (OMS, 2016). Tais indivíduos devem ser observados com cuidado, pois o nascimento precoce pode resultar em diversas patologias. Os principais problemas imediatos do recém-nascido prematuro são a asfixia perinatal, a hipotermia, a hipoglicemia e a doença da membrana hialina (Goldman, 2007).

Os recém-natos ainda podem ser mais susceptíveis à hipocalcemia, hipomagnesemia, acidose metabólica, hiponatremia, hiperbilirrubinemia, apnéia da prematuridade e persistência do canal arterial. Em pré-termos de baixo peso o risco de hemorragia intracraniana é maior principalmente nas primeiras 48 horas (Goldman, 2007). Diante de tais complicações, a prematuridade é uma das causas de maior mortalidade e morbidade na atualidade, uma vez que o recém-nato necessita muitas vezes de cuidados invasivos que podem favorecer a exposição a infecções (Goldman, 2007; Parker et al. 2016).

O pré-termo demonstra uma imaturidade no desenvolvimento das funções digestiva, metabólica e excretora (Vieira et al., 2004). Esta imaturidade se traduz por múltiplas deficiências enzimáticas gastrointestinais, que causam modificações nas funções gástrica, pancreática e intestinal o que denota a prematuridade no desenvolvimento da função de absorção e motilidade do intestino (Falcão, 2000; Mitsuru, 2007).

Quando a motilidade intestinal é prejudicada há um favorecimento do crescimento bacteriano e exposição do intestino a toxinas bacterianas e outros metabólitos reativos, aumentando a permeabilidade da parede intestinal a bactérias e substâncias altamente lesivas. Tais fatores podem levar a processos inflamatórios no intestino, culminando em necrose o que pode resultar em uma doença denominada enterocolitene necrosante (van Vliet et al., 2013; Carlisle & Morowitz, 2013).

A enterocolitene necrosante neonatal (ECN) é uma doença caracterizada pela necrose e coagulação do trato intestinal com processos isquêmicos que atinge com maior frequência os recém-nascidos prematuros, principalmente os com peso inferior a 1.500 gramas (Zhang et al., 2013). Os sintomas iniciais da ECN geralmente incluem: letargia, irritabilidade, intolerância à

alimentação (vômitos, distensão abdominal, atraso no esvaziamento gástrico), crises de apneias, desconforto respiratório e bradicardia, bem como podem ocorrer sintomas fulminantes como: apneia grave, colapso cardiovascular e hemodinâmico (Neves et al., 2009). Todos esses aspectos são derivados de um processo inflamatório drástico no intestino do recém-nato, o qual ainda não possui um sistema imunocompetente capaz de manter a homeostasia do organismo.

O custo financeiro de enterocolitene necrosante é substancial, sendo estimado para cuidar de crianças afetadas nos Estados Unidos um total anual entre US \$500 milhões e US \$ 1 bilhão (Neu & Walker, 2011). No Brasil ainda não há estimativa de valores gastos, mas sabe-se que o custo com internação e alimentação resultam em valores altos, o que impede que muitos setores possam manter qualidade adequada para melhoria na sobrevivência dos prematuros.

Um dos fatores que encarecem a manutenção do recém-nato é a alimentação utilizando fórmulas especiais. Entretanto, em muitos centros, devido a preocupação de que a alimentação entérica esteja associada ao desenvolvimento de enterocolitene necrosante, ocorre um aumento da duração da nutrição intravenosa em lactentes, o que aumenta potencialmente o risco de complicações infecciosas e a duração da hospitalização (Neu & Walker, 2011).

A alternativa atual para a prevenção de enterocolitene necrosante está baseada em um protocolo na qual a alimentação enteral é servida com pequenas quantidades de leite materno da mãe (Meinzen-Derr et al., 2009). Sullivan et al. (2010) sugerem que o uso exclusivo do leite humano pode resultar em uma menor incidência de enterocolitene necrosante (Sullivan et al., 2010). Entretanto, esse protocolo ainda é pouco utilizado no Brasil para tratamento direto de recém-natos, visto que muitos hospitais utilizam em grande abundância fórmulas que mimetizam os principais componentes do leite.

Dessa forma, para esse trabalho foi proposto avaliar os recém-nascidos prematuros que deram entrada na unidade de terapia intensiva neonatal, traçar o perfil desses, bem como avaliar o protocolo de adição de leite humano materno da própria mãe seguindo o procedimento adição via enteral em pequenas quantidades para o pré-termo para diminuir ou prevenir o desenvolvimento de enterocolite necrosante.

MATERIAL E MÉTODOS

A presente investigação é um estudo de coorte transversal realizado com 404 recém-nascidos de até 35 semanas internados na unidade de terapia intensiva neonatal do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

O estudo constou de uma avaliação utilizando como parâmetros como peso, idade gestacional, gênero, tempo de jejum, alimentação e positividade para ECN de acordo com as anotações do livro de registros, no intuito de categorizar e correlacionar tais parâmetros.

Na análise dos dados, as informações obtidas dos prontuários foram transcritas por digitação para um banco de dados construído utilizando o software Microsoft Access versão 2007 e processadas em computador por meio de recursos de processamento estatístico utilizando o software PrismGraphpad, versão 6.00.

Foram construídas as distribuições de frequência das variáveis examinadas calculando-se as médias e os desvios padrão de variáveis expressas em escala numérica para comparação das características de cada variável categórica, ou por meio da comparação de médias, no caso de variáveis numéricas. No teste de significância estatística das diferenças observadas na análise, utilizou-se o teste de Student, com nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 13 milhões de crianças nascem prematuras em todo mundo, e o número de partos prematuros vem crescendo a cada ano (OMS, 2016). Os contínuos avanços em terapia intensiva neonatal levaram à diminuição da mortalidade do recém-nato prematuro (Catré et al., 2013). O crescimento extrauterino não pode ser comparado ao crescimento fetal. O ganho de peso é regulado pela oferta calórica, sendo que o recém-nato prematuro apresenta um padrão de crescimento próprio, o qual é influenciado pela idade gestacional e peso ao nascer (Passanha et al., 2010).

O peso de nascimento de uma criança é importante pois está associado ao risco de morte no primeiro ano de vida, a distúrbios de desenvolvimento na infância e ao risco de várias doenças na vida adulta (Walker, 2010). Segundo Mitsuru, et al. (2007) o peso está relacionado à incidência de enterocoliteneosante, sendo que recém-natos com peso inferior a 1.500g são os

mais sensíveis a doença.

No período de 2010 a 2011, foram registrados um total de 404 recém-natos, sendo que 132 indivíduos possuíam peso menor que 1500g. Esse valor corresponde a 32,6% de recém-natos que deram entrada no setor neonatal. Ao analisar o Gráfico 1, observa-se que os indivíduos abaixo de 1500 gramas são recém-natos com idade gestacional inferior a 31 semanas. Além disso, foi constatado que a característica sexual não interfere no peso, uma vez que indivíduos do gênero masculino e feminino possuem mesmo peso quando comparados em relação a idade gestacional.

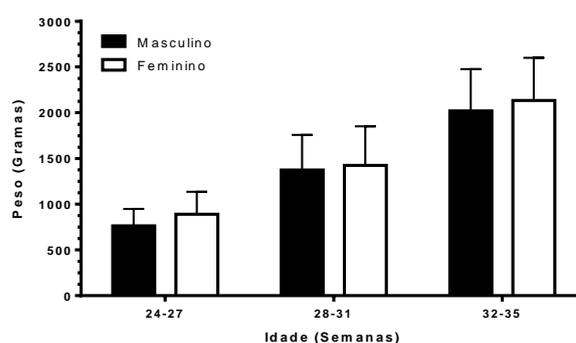


Figura 1 – Distribuição de peso e idade gestacional em recém-natos.

O grande percentual de recém-natos com peso inferior a 1500 gramas nesse período foi considerado um dos itens alarmantes diante de vários aspectos associados a suscetibilidade dos mesmos. Mesmo diante de todo cuidado com alimentação, medicação e utilização de sistemas para manutenção do bem estar do recém-nato, além do seguimento de protocolos de referência, foram registrados ao longo desse período cerca de 9% de casos de enterocoliteneosante.

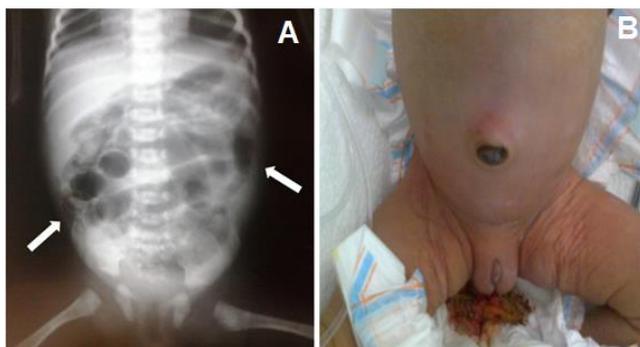
O percentual de 9% deve ser considerado preocupante já que essa doença pode ser extremamente severa, podendo levar a complicações sistêmicas. A inflamação decorrente da enterocoliteneosante causa danos significativos no epitélio intestinal e a liberação de vários mediadores inflamatórios, que levam a variáveis graus de lesão intestinal que podem ter como consequência o óbito do recém-nato prematuro (Zang et al., 2013).

As alterações gastrointestinais podem ocasionar distensão abdominal, diminuição dos ruídos hidroaéreos, alterações fecais, hematoquezia, massa abdominal, eritema na parede abdominal até interferir de forma sistêmica

gerando insuficiência respiratória (Neves et al., 2009). Algumas dessas consequências podem ser visualizadas na Figura 2.

Na radiografia (Fig. 2a) nota-se uma distensão e edema de alça intestinal (indicados pelas setas em branco). Esses sinais radiográficos abdominais estão associados ao desenvolvimento da enterocolitene necrosante e podem ser visualizados na Fig. 2b. O abdômen do recém-nascido encontra-se distendido, com hiperemia abdominal ao redor do coto umbilical e fezes apresentando hematoquezia (sangue nas fezes) (Figura 2b).

Figura 2 - Prematuro com enterocolite necrosante (A- Radiografia do abdômen; B - Fotode um prematuro após radiografia).



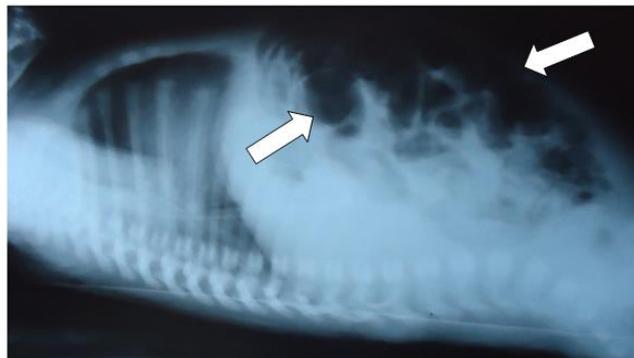
Recém nato 1 mês de vida – enterocolite necrosante (ECN)

Alguns prematuros internados que desenvolveram enterocolite sofreram distensão aérea intestinal e processos de necrose, nos quais foram realizados procedimentos cirúrgicos para remoção de algumas porções do intestino. Para esses casos foram avaliadas alterações do sistema gastrointestinal com a utilização de radiografia.

O exame radiológico de abdômen é um procedimento de rotina em casos de enterocolite, pois desempenha um papel fundamental no diagnóstico, acompanhamento e detecção de complicações que sejam indicativas de intervenção cirúrgica. A alteração radiológica mais precoce da enterocolitene necrosante é a distensão aérea intestinal generalizada, onde considera-se distendida uma alça intestinal cuja medida ultrapasse a largura do primeiro corpo vertebral lombar. Em casos mais drásticos pode ocorrer o pneumoperitônio, sendo registrado em radiografias como imagens curvilíneas, lineares ou bolhosas na parede da alça intestinal (Alvares et al., 2007).

Na radiografia abdominal da Figura 3 há presença de pneumoperitônio. O ar livre na cavidade intestinal demonstra que a vilosidade

intestinal rompeu-se, sendo necessário a realização de intervenção cirúrgica. Para visualização do pneumoperitônio em radiografia abdominal deve-se posicionar o indivíduo em decúbito lateral.



Raio X decúbito lateral: ECN e pneumoperitônio

Figura 3 - Radiografia abdominal em decúbito lateral de recém-nascido acometido por enterocolitene necrosante (as setas em branco mostram o pneumoperitônio).

Em casos de pneumoperitônio com ruptura ou perfuração intestinal decorrentes de uma evolução da enterocolitene necrosante, há a necessidade de tratamento cirúrgico. Dessa forma a laparotomia transversa supraumbilical permite examinar a viabilidade de todo o intestino do paciente e ressecar as áreas necrosadas (Smith et al., 2013).

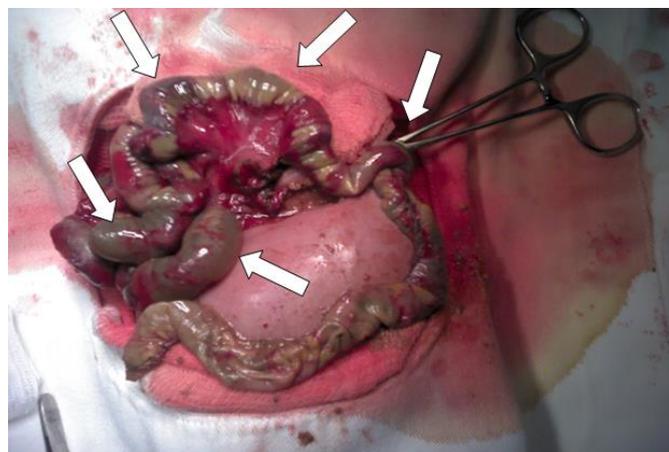


Figura 4 - Fotografia de uma cirurgia para ressecção da porção intestinal acometida por enterocolitene necrosante.

O tratamento cirúrgico inclui a ressecção

da porção do intestino acometido, sendo que uma ileostomia é tipicamente realizada, com fechamento em outro momento (Fig 4). Na laparotomia representada pela Figura 4 foram identificados vários pontos de necrose apontados pelas setas, o local pinçado demonstra onde será realizada a ressecção do intestino.

As ilustrações anteriores, que abordaram a enterocolite, denotam a gravidade de tal doença. Além do alto custo para uma cirurgia dessa natureza, deve-se levar em conta principalmente os aspectos relacionados ao paciente, uma vez que tal cirurgia expõe um indivíduo a possíveis riscos como: infecções durante a cirurgia, perda da capacidade de absorção intestinal e comprometimento da vida ativa pós-cirurgia que podem levar a obstrução intestinal, hérnia incisional, infecção urinária, pneumonia e infecção da ferida operatória (Downard et al., 2012; Torres et al., 1995). Sendo assim são necessários processos que possam minimizar ou prevenir o desenvolvimento da enterocoliteneccrosante.

Diversos trabalhos da literatura propõe a utilização do leite humano como alternativa à prevenção da enterocolite (Furlano & Walker, 1997; Pammi & Abrams, 2015; Rodriguez-Palero et al., 1999; Patel et al., 2007). Entretanto, a alimentação direta de recém-natos prematuros com leite humano torna-se um desafio uma vez que há uma grande dificuldade de conservação das propriedades fundamentais do leite humano retirado da mãe doadora. Uma vez que tal leite retirado "in natura" precisa ser esterilizado para que não estrague. Entretanto, o processo de esterilização degrada diversos elementos que existem na composição do leite humano (Agarwal et al., 2011; Calil & Falcão, 2003).

A utilização de fórmulas para recém-natos prematuros como sistema alimentar tem sido utilizado como sistema substituto ao leite humano. No entanto, para indivíduos considerados de baixo peso, ou seja, abaixo de 1500 gramas, tal alimentação muitas vezes pode não ser suficiente para o ganho de peso e até mesmo para recuperação do indivíduo. Dentro da UTIN foi observado que os indivíduos com enterocoliteneccrosante estavam justamente com peso médio de 1500 gramas (Fig. 5).

Dentro do grupo de recém-nascidos prematuros com enterocoliteneccrosante registrados nesse período, 18 foram alimentados com leite humano e tiveram o tempo de jejum entre 5 a 13 dias, 11 foram alimentados com fórmulas lácteas e tiveram o tempo de jejum de 7 a 20 dias. De acordo com as anotações, os

indivíduos alimentados com fórmulas lácteas tiveram o tempo de internação maior que os alimentados com leite humano. Outro ponto observado foi que o peso de saída dos alimentados com leite humano foi maior.

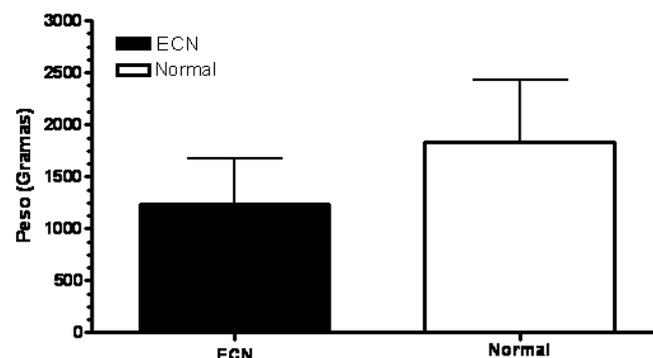


Figura 5 - Relação do peso e a incidência de enterocoliteneccrosante (NEC) em recém-natos da UTIN.

Durante o período desse estudo procurou-se em analisar o perfil de entrada dos recém-natos que eram internados na UTIN. Por ser uma unidade de terapia intensiva neonatal, os recém-natos que são internados podem chegar ou desenvolver diversas patologias como consequência do seu estado fisiológico. Dentre as patologias destaca-se a enterocoliteneccrosante por ser uma das doenças neonatais que mais ocasionam morbidade e mortalidade, principalmente nos recém-nascidos prematuros.

Alguns casos de enterocoliteneccrosante foram reportados dentro da UTIN, sendo interessante seu estudo principalmente para entender os fenômenos que regem o desenvolvimento de tal doença, bem como para buscar possíveis tratamentos ou métodos de prevenção. Para isso, verificou-se o peso em relação a idade gestacional no intuito de traçar o perfil de recém-natos registrados. De fato há registros de indivíduos considerados de baixo peso e idade gestacional (qual) que poderia complicar o desenvolvimento e saúde do indivíduo. Esses dois parâmetros podem favorecer o desenvolvimento de enterocoliteneccrosante uma vez que o sistema gastrointestinal do indivíduo também está prematuro.

Apesar de no período de registro existir menos de 10% de indivíduos com desenvolvimento de enterocoliteneccrosante, o alerta para tal doença deve ser sempre iminente devido a todas as complicações que a mesma pode ocasionar. De acordo com o observado em alguns recém-natos, nem todos casos pode-se

realizar laparotomia. A laparotomia é um processo que demanda uma série de cuidados uma vez que há abertura da cavidade abdominal, podendo ocorrer uma série de consequências indesejáveis (Tazima et al., 2011). Esse processo, associado a ileostomia e ao processo de recuperação de um indivíduo, são fatores que devem ser levados em consideração, principalmente quando tais indivíduos são recém-natos prematuros, os quais não possuem um sistema imunocompetente, além de taxa de sobrevida baixa.

Para que haja fortalecimento do recém-nato prematuro é necessário criar alternativas a fim de aumentar a perspectiva de evolução e desenvolvimento desse indivíduo. O manejo na utilização do leite humano pode ser uma alternativa, desde que seja administrado através de um gotejamento por via oral ao indivíduo. Tal processo deve seguir um protocolo em conjunto com as formulações lácteas ou então substituindo as formulações (principalmente se mãe doar o leite e armazenar com cuidado de maneira estéril).

O leite humano oferece uma proteção imunológica, fator de crescimento, regula a motilidade gastrointestinal, além de outros fatores nutricionais (Garofalo&Goldman, 1999). A lactoferrina, por exemplo, proteína presente no leite humano, principalmente no colostro, é considerada como fator proteção contra sepse tardia e enterocoliteneccrosante. As fórmulas lácteas podem levar a enterocoliteneccrosante por sua maior osmolaridade e ausência de fatores de proteção

Durante a administração do leite humano em recém-natos prematuros com enterocolite foi verificado que em alguns casos (quantos) houve regressão da doença. O tempo de jejum do indivíduo também é um fator preponderante para o desenvolvimento de tal doença e quanto mais cedo for administrado o leite humano melhor o perfil de prevenção ou melhora do indivíduo.

CONCLUSÃO

Dessa forma, conclui-se que alguns aspectos como tempo de gestação, peso e aspectos nutricionais são importantes no processo de desenvolvimento da enterocolite necrosante. Essa doença deve ser observada com cuidado em recém-natos visto que a evolução de tal doença pode comprometer a sobrevida do indivíduo.

Outro aspecto que deve ser considerado é a utilização do leite da própria mãe ou de outra lactante, visto que o leite humano contém uma série de elementos que as fórmulas lácteas não possuem. Esse aspecto serve como um dos

fatores de estímulo à doação de leite materno, o qual pode favorecer o desenvolvimento dos recém-natos prematuros, uma vez que o leite humano deveria ser o alimento durante os seis primeiros meses após o nascimento. Mesmo que o recém-nato não tenha força para sucção deve ser desenvolvido em cada maternidade protocolos de gotejamento de leite humano por via oral diminuindo o tempo de jejum ao mínimo possível para que haja melhora do desenvolvimento da saúde do recém-nato prematuro.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu apoio do setor materno-infantil do Hospital Evangélico de Cachoeiro do Itapemirim.

REFERÊNCIAS:

Agarwal S, Karmaus W, Davis S, Gangur V. Review: immune markers in breast milk and fetal and maternal body fluids: a systematic review of perinatal concentrations. **J Hum Lact. SAGE Publications**, v. 27, n. 2, 2011;

Alvares BR, Martins DL, Roma RL, Pereira IMR. Aspectos radiológicos relevantes no diagnóstico da enterocoliteneccrosante e suas complicações. **RadiolBras**, v.40, n. 2, 2007;

Calil VMLT, Falcão MC. Composição do leite humano: o alimento ideal. **RevMed**, v. 82, n.1-4, 2003;

CarlisleEM, Morowitz MJ. The intestinal microbiomeandnecrotizingenterocolitis. **CurrOpinPediatr LWW**,v. 25, n.3, 2013;

Catré D, Lopes MF, Madrigal A, Oliveiros B, Cabrita AS, Viana JS, et al. Predictors of major postoperative complications in neonatal surgery. **Rev Col Bras Cir.**, v. 40, n.5, 2013;

Downard CD, Renaud E, Peter SDS, 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**,v.47, n.11, 2012;

- Falcão MC. Avaliação nutricional do recém-nascido. **Pediatria**,v.22, n.3, 2000;
- Furlano RI, Walker WA. Immaturity of gastrointestinal host defense in newborns and gastrointestinal disease states. **AdvPediatr.**, v.45,1997;
- Garofalo RP, Goldman AS. Expression of functional immunomodulatory and anti-inflammatory factors in human milk. **ClinPerinatol.**, v.26, n.2, 1999;
- Goldman AS. The immune system in human milk and the developing infant. **Breastfeed Med.**v.2, n.4,2007;
- Josef N, Allan WW. Necrotizing Enterocolitis. **N Engl J Med.**, v.364, n.3,2011;
- Tazima, MFGS, de Andrade YAM V, Moriya T. Laparotomia. **Medicina**, v.44, n.1, 2011;
- Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. **J Perinatol.**,v.29, n.1,2009
- Miyaki M, Steil F, Sarquis AL, Silva R da. Apresentação clínica da enterocoliteneosante: diagnóstico e prognóstico. **Pediatria**, v. 29, n. 3, 2007;
- Neves LAT, Mendes E, Neves DB. Enterocoliteneosante: um desafio para o recém-nascido prematuro de muito baixo peso. **Rev. méd. Minas Gerais**, v.19, n.1, 2009;
- Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cochrane DatabaseSyst Rev. Wiley Online Library**, v. 2, 2015;
- Passanha A, Cervato-Mancuso AM, Silva MEMP. Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrintestinais e respiratórias. **RevBras crescimento e Desenvol**
- Hum. Centro de Estudos de Crescimento e Desenvolvimento do Ser Humano**,v. 20, n. 2, 2010;
- Patel AL, Meier PP, Engstrom JL. The evidence for use of human milk in very low-birthweight preterm infants. **Neoreviews. Am Acad Pediatrics**,v. 8, n. 11,2007;
- Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Kunz C, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk: II. Lipids, micronutrients, and bioactive factors. **ClinPerinatol.**,v. 26,n.2, 1999;
- Smith J, Thyoka M. What role does laparoscopy play in the diagnosis and immediate treatment of infants with necrotizing enterocolitis? **J LaparoendoscAdvSurg Tech.**,v. 23, n. 4, 2013;
- Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawoger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. **J Pediatr.**,v. 156, n. 4, 2010;
- Torres OJM, Valadão JA, Salazar RM. Laparotomia negativa: riscos e benefícios. **Rev Bras Cir.**,v.85: 1995;
- van Vliet EOG, de Kieviet JF, Oosterlaan J, van Elburg RM. Perinatal infections and neurodevelopmental outcome in very preterm and very low-birth-weight infants: a meta-analysis. **JAMA Pediatr.**, n.167, v.7, 2013;
- Vieira AA, Moreira MEL, Rocha AD, Pimenta HP, Lucena SL. Assessment of the energy content of human milk administered to very low birth weight infants. **J Pediatr.**, n. 80, 2004;
- Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. **J Pediatr.**, v. 156, n. 2, 2010;
- WHO. WHO | Care of the preterm and/or low-birth-weight newborn. World Health Organization; [cited 2016 Mar 15]; Available from: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/newborn/care_of_preterm/en/#.

Zhang HY, Wang F, Feng JX. Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing enterocolitis. **Chin Med J (Engl)**., v.126, n. 9, 2012.

