



## Enterocolite necrosante: experiência de catorze anos

Alexandra Paul, Sofia Ferreira, Cristina Resende, Dolores Faria

Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar de Coimbra

### Resumo

**Introdução:** A enterocolite necrosante (ECN) é uma das principais emergências gastrointestinais do recém-nascido (RN). É objectivo avaliar a incidência, epidemiologia, factores de risco e prognóstico dos RN admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) de uma maternidade de apoio perinatal diferenciado.

**Objectivos:** Conhecer e decrever os casos de ECN de uma maternidade de apoio perinatal diferenciado Nível III, durante um período de 14 anos (Janeiro 1995 a Dezembro 2008).

**Material e métodos:** Análise dos processos clínicos dos RN com o diagnóstico de ECN, internados de Janeiro de 1995 a Dezembro de 2008.

**Resultados:** A incidência da ECN foi de 0,8 por 1000 nados vivos, correspondendo a 4% dos RN com muito baixo peso (RNMBP) e 9,5% dos RN com extremo baixo peso (RNEBP), verificando-se em 1% (39/3857) das admissões na UCIN. A média do peso de nascimento e da IG eram de  $1136 \pm 725$  g e  $27,9 \pm 3,5$  semanas. Eram leves para idade gestacional 20,5% (8/39) e 36% (14/39) foram tratados com indometacina. Iniciaram alimentação enteral previamente ao diagnóstico 95% (37/39) e aleitamento materno 59% (23/39). A ECN de grau III foi diagnosticada em 24/39 (61,5%) dos casos e ocorreu em 14/21 (67%) dos que fizeram progressão da alimentação enteral  $< 20$  ml/kg/dia e em (5/6) 83% dos que fizeram progressão rápida ( $p=0,43$ ). Necessitaram de tratamento cirúrgico 19/39 (49%). A letalidade foi de 31% (12/39), e de 50% (9/18) nas ECN de grau IIIB. A estenose intestinal e a síndrome do intestino curto surgiram em 2 casos, respectivamente.

**Conclusões:** A incidência de ECN dos RN foi de 0,8‰ nados vivos e 4% dos RNMBP. Não é possível concluir sobre a velocidade de progressão do leite na diferença de gravidade da ECN.

**Palavras-chave:** enterocolite necrosante, factores de risco, progressão do leite

*Acta Pediatr Port 2012;43(4):145-9*

### Necrotizing enterocolitis: a fourteen years' experience at a single institution

#### Abstract

**Background:** Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of most frequent gastrointestinal emergencies in the neonatal period.

**Aims:** To evaluate the incidence, epidemiology, risk factors and clinical outcomes of newborns with necrotizing enterocolitis admitted to a Level III Neonatal Intensive Care Unit (NICU).

**Methods:** Casuistic review of newborns with NEC admitted to a level III unit, from January 1995 to 31 December 2008.

**Results:** Thirty nine patients were diagnosed: 0,8‰ of live birth, 1% of NICU admissions, 4% of very low birth weight (VLBW) and 9,5% of extremely low birth weight (ELBW) infants. Thirty eight (97%) were preterm and 85% had a gestational age (GA) of 31 weeks or less. Birth weight and GA were  $1136 \pm 725$  g and  $27,9 \pm 3,5$  weeks. The prevalence for light for gestational age status was 20,5%. Forty four had blood transfusion and 36% received indomethacin treatment. Enteral feeding was started before the diagnosis of NEC in 37 (95%) newborns and 59% had breast milk feeding. NEC stage III occurred in 24 (61,5%), 67% of those had progression of milk intake  $< 20$  mg/Kg/d and 83% had rapid progression of milk intake ( $p=0,43$ ). Nineteen (48,7%) were submitted to surgical intervention. The letality rate was 31%, 50% of NEC stage IIIB and 21,0% of surgical cases. Intestinal strictures and short bowel syndrome occurred in 2 cases, respectively.

**Conclusions:** The incidence of NEC was 0,8‰ live births and 4% in VLBW. It is not possible to conclude about differences in incidence and severity of NEC with the rate of progression of milk intake.

**Key words:** Necrotizing enterocolitis, risk factors, feeding regimens

*Acta Pediatr Port 2012;43(4):145-9*

**Recebido:** 14.04.2010

**Aceite:** 27.09.2012

**Correspondência:**

Alexandra Paul

Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar de Coimbra  
xana.paul@gmail.com

## Introdução

A enterocolite necrosante (ECN) é a emergência gastrointestinal mais comum no recém-nascido (RN),<sup>1-5</sup> ocorrendo em 1 a 2,4 por 1000. É responsável por 1 a 8% dos internamentos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN)<sup>1,3,7-10</sup> e por cerca de 10% dos RN de muito baixo peso (MBP)<sup>11</sup>. É preferencialmente uma patologia do RN prematuro (90%)<sup>2,10</sup> onde a imaturidade imunológica e gastrointestinal exercem um papel importante no desenrolar da doença.

A incidência, gravidade e letalidade desta patologia estão inversamente relacionadas com o peso de nascimento (PN) e a idade gestacional (IG).<sup>4,9,12-15</sup> Ambos os sexos são igualmente afetados.<sup>9</sup>

De etiologia multifactorial, resulta da interacção entre factores de risco que contribuem para o aparecimento da lesão na mucosa intestinal e da resposta do hospedeiro. Além da prematuridade, o uso de fórmulas alimentares artificiais (sobretudo se hiperosmolares) têm papel relevante no desenvolvimento da ECN<sup>2,10,11,16-21</sup> (menos de 10% dos RN doentes estão sem alimentação enteral na altura do diagnóstico)<sup>1,16</sup>. Ainda não há consistência nos estudos acerca do início da alimentação entérica e/ou sua progressão e o risco de ECN ou sua gravidade.<sup>10,11,18-20,22,23</sup>

Todas as agressões ou co-morbilidades que provoquem diminuição do fluxo mesentérico poderão também contribuir para o aparecimento da doença.<sup>1,11,16,17</sup> Os agentes bacterianos<sup>1,11,16</sup> podem agravar o curso desta patologia, pela invasão da mucosa intestinal lesada ou por invasão primária do intestino, num hospedeiro susceptível. Aproximadamente 20 a 30% dos RN com ECN apresentam bacteriémia associada.<sup>1</sup> A *Escherichia coli*, os *Staphylococcus* coagulase negativos, *Klebsiella pneumoniae* e *Enterobacter* são as bactérias mais frequentemente isoladas.<sup>16</sup>

O espectro da ECN é amplo e varia de um quadro leve a fulminante. O início da clínica correlaciona-se inversamente com a IG,<sup>9,11</sup> surgindo nos primeiros dias de vida nos RN de termo e durante as primeiras semanas nos grandes prematuros.<sup>11</sup> Ao contrário destes, os RN de termo afectados estão frequentemente “doentes”, apresentando patologias que favorecem o aparecimento da ECN (asfixia perinatal, patologia cardíaca, entre outras).<sup>11</sup>

O padrão radiológico varia de acordo com a gravidade da ECN, sendo a pneumatose intestinal o sinal patognomónico.<sup>6,9,11,16</sup>

No diagnóstico diferencial são incluídas patologias que causem hemorragia digestiva baixa, distensão abdominal e alterações anatómicas ou funcionais que causem obstrução intestinal.<sup>9</sup>

A cirurgia está indicada em 20 a 40% dos casos,<sup>4,24-27</sup> sendo a razão mais frequente implicada a existência de pneumoperitонеu (40 a 70%).<sup>16</sup> O íleo terminal, cego e cólon ascendente são os locais mais atingidos,<sup>16</sup> não sendo raro existir perfuração multi-focal. Uma abordagem alternativa à laparotomia é a drenagem peritoneal, sobretudo nos doentes mais instáveis.<sup>2,4,11</sup> Contudo, o seu uso em detrimento da laparotomia é controverso.<sup>2,4</sup>

Das complicações associadas à ECN, realçam-se a estenose intestinal (9% a 36%)<sup>2,4,28</sup> e a síndrome do intestino curto (9%)<sup>2</sup>, e a taxa de letalidade ronda os 15 a 30%,<sup>4,24,25</sup> sendo superior nos RN com IG inferior a 27 semanas<sup>2</sup> ou peso de nascimento (PN) inferior a 1000g.<sup>15,16</sup>

## Objectivos

Conhecer e decrever os casos de ECN de uma maternidade de apoio perinatal diferenciado Nível III, durante um período de 14 anos (Janeiro 1995 a Dezembro 2008).

## Métodos

Estudo descritivo e retrospectivo, com análise dos processos clínicos dos RN com o diagnóstico de ECN, admitidos na UCIN de uma maternidade de apoio diferenciado, entre 1 de Janeiro de 1995 e 31 de Dezembro de 2008. Foram excluídos do estudo os doentes cujo diagnóstico foi feito noutra hospital. O diagnóstico e estadiamento da ECN foram feitos com base nos critérios modificados de Bell.<sup>29</sup>

Os parâmetros analisados foram os seguintes: distribuição anual, IG, PN, sexo, graus de ECN, factores de risco, idade do diagnóstico, clínica, alterações laboratoriais, padrão radiológico, terapêutica, complicações e letalidade. Os factores de risco avaliados foram: prematuridade, leve para idade gestacional (LIG), risco infeccioso, índice de Apgar inferior a seis ao quinto minuto de vida, cateterismo umbilical, hipotensão com necessidade de inotrópicos, anemia com necessidade de transfusão de eritrócitos, uso de ventilação invasiva, doença das membranas hialinas (DMH), persistência de canal arterial (PCA), uso de indometacina ou corticoides pós-natais, presença de hemorragia peri-intraventricular (HPIV) e alimentação enteral.

Como existindo risco infeccioso foi considerada a existência de febre materna, PCR elevada, leucocitose, rotura prolongada de membranas e corioamniotite.

Definiram-se como leves para a IG os RN com PN inferior ao percentil 10 para a IG e como RN de MBP e de extremo baixo peso (EBP) aqueles cujo PN foi inferior a 1500 gramas e 1000 gramas, respectivamente.

Considerou-se como progressão rápida da alimentação enteral quando esta era  $\geq 20$  ml/kg/dia. Laboratorialmente, considerou-se o valor de proteína C reactiva (PCR) positivo quando foi  $\geq 2$  mg/dl. Definiu-se como trombocitopenia, um número de plaquetas inferior a 150.000/mm<sup>3</sup>; leucocitose quando a contagem de leucócitos era superior a 15.000/mm<sup>3</sup> e leucopenia quando inferiores a 5.000/mm<sup>3</sup>.

A análise estatística dos dados foi efectuada com SPSS v.16 para Windows® (SPSS Inc. Chicago, Illinois, EUA) e considerou-se significativo valores de  $p < 0,05$  (Teste Qui-Quadrado).

## Resultados

No período em estudo registaram-se o nascimento de 44027 nados-vivos e 3857 admissões na UCIN. A ECN ocorreu em 39 casos, correspondendo a 0,8‰ dos nados vivos, a 1% dos internamentos na nossa unidade, a 4% (31/738) dos RN de MBP e a 4% (33/899) dos grandes prematuros (IG <32s). Os dados demográficos da amostra encontram-se discriminados no Quadro I.

**Quadro I.** Características dos recém nascidos com enterocolite necrosante

	n	%	Med	min-máx
<b>Sexo</b>				
Masculino	25	64		
<b>Gestação múltipla</b>	6	15		
<b>Surfactante</b>	23	59		
<b>Corticóide pré-natal</b>				
Ciclo incompleto	11	28		
Ciclo completo	17	43,5		
<b>Idade Gestacional (S)</b>				
RN de termo	1	2		
RN prematuro	38	98		
IG: 32 - 36	5	13	27	24 - 38
IG: 29 - 31	9	23		
IG: 27 - 28	7	18		
IG: 24 - 26	17	43,5		
<b>Peso de Nascimento (g)</b>				
≤ 1500	31	79	940	470g - 4120
≤ 1000	22	56		

RN- recém-nascido; IG- idade gestacional; Med - mediana; Min - mínimo; Max - máximo

Foram classificados de acordo com a classificação de Bell, como ECN de grau I em 26% (10 /39), grau II em 13% (5/39) e grau III 61,5% (24/39).

A distribuição anual da doença variou de um a oito casos por ano, com tendência a um aumento progressivo na frequência nos últimos anos. A média de idade na altura do diagnóstico nos prematuros foi de 11,4±10,9 dias (dois a 46 dias), com mediana de 7,5 dias. No RN de termo o diagnóstico de ECN ocorreu ao segundo dia de vida.

De entre os vários factores de risco salientam-se a transposição dos grandes vasos, o uso de indometacina e o serem LIG (Quadro II). Noventa e cinco por cento (37/39) dos RN iniciaram alimentação enteral previamente ao diagnóstico, dos quais 79% (31/39) começaram nos primeiros quatro dias de vida. O leite materno exclusivo foi utilizado em 59% (23/39) dos casos, o aleitamento misto em 20,5% (8/39) e 15% (6/39) foram alimentados apenas com fórmula láctea. A alimentação enteral total antes do diagnóstico de ECN foi atingida em 26% dos RN (10/39). Foi possível avaliar o grau de progressão do leite em 27 casos (Quadro III). A ECN grau III ocorreu em 67% (14/21) dos que fizeram progressão da alimentação enteral inferior a 20ml/kg/dia e em 83% (5/6) dos que fizeram progressão rápida (p=0,43).

Da sintomatologia geral destacam-se as apneias ou agravamento dos parâmetros ventilatórios em 82% (32 /39) RN, a bradicardia em 15% (6/39) e a hipotensão com necessidade

de suporte inotrópico em 36% (14/39). Relativamente ao quadro gastrointestinal, realçam-se a distensão abdominal e estase gástrica em todos os casos, a enterorragia em 49%(19/39) dos casos, o eritema e/ou edema da parede abdominal em 13% (5/39), a cor “violácea” e o empastamento abdominal em 10% (4/39). Foi possível avaliar o padrão radiológico em 35 doentes, sendo a distensão e/ou espessamento das ansas intestinais os achados mais comuns. A pneumatose intestinal ocorreu em 23/35 (66%) casos, ar na veia porta em 2/35 (6%), níveis hidro-aéreos e presença de ansa sentinela num caso, respectivamente e pneumoperitoneu em 51% (18/35).

**Quadro II.** Factores de risco avaliados para enterocolite necrosante

	n	%
Infecção materna perinatal	8	20,5
RCIU	8	20,5
Doppler alterado	7	18
Índice de Apgar ≤ 6 ao 1º min	2	5
Corticóide pós-natal	2	5
Cateterização Umbilical	24	6,5
Venosa	23	59
Arterial	10	26
Hipotensão - inotrópicos	9	23
Anemia	24	61,5
Transfusão Eritrócitos	17	43,5
Ventilação Mecânica	21	54
PCA	25	64
Indometacina	14	36
Tratamento Cirúrgico	4	10
HPIV	12	31
≥ III	6	15

ECN- enterocolite necrosante; RCIU-restrição de crescimento intra uterino; PCA- persistência do canal arterial; HIV-hemorragia intraventricular

**Quadro III.** Progressão da alimentação entérica e grau de enterocolite necrosante

ml/kg/dia	n	%	ECN grau III	ECN grau IIIB
≤ 10	13	48.1	9 (69,2%)	7 (53,8%)
]10-20[	8	29.6	5 (62,5%)	5 (62,5%)
≥ 20	6	22.3	5 (83,3%)	4 (66,6%)
Total	27	100	19	16

ECN- enterocolite necrosante

Laboratorialmente, 36% (14/39) dos RN apresentaram leucocitose, 8/39 (20,5%) leucopenia, 21/39 (54%) trombocitopenia, 22/39 (56%) acidose metabólica e 18/39 (46%) PCR positiva.

A hemocultura foi positiva em 16/39 (41%) casos, sendo o *Staphylococcus* coagulase negativo (sete casos) e a *Escherichia coli* (quatro casos) os germens mais isolados, seguidos da *Candida albicans* (dois casos), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis* num caso, respectivamente.

Do tratamento médico realizado, constou a pausa alimentar, descompressão gástrica e antibioterapia em todos os doentes.

tes, nutrição parenteral total (NPT) em 37/39 (92%) e administração de anti-fúngicos em 7/39 (18%). A combinação de antibióticos mais utilizada foi a vancomicina, ceftazidima e metronidazol, em 74%. O tratamento cirúrgico foi efectuado em 49% (19/39) dos doentes: cinco fizeram drenagem peritoneal e 15 laparotomia, tendo havido um caso que necessitou de laparotomia após drenagem peritoneal. A indicação mais frequente foi o pneumoperitoneu em nove casos e o agravamento clínico e/ou a existência de sinais de necrose intestinal em cinco. Dos catorze doentes submetidos a laparotomia, 50% eram EBP. Os locais acometidos foram: o intestino delgado – sete (cinco íleo); cólon – quatro; multi-focal – três casos.

Do foro gastrointestinal, destacam-se as seguintes complicações: estenose intestinal – dois casos (5%) (ambos após tratamento médico exclusivo), síndrome do intestino curto e colestase por NPT prolongada também em dois casos, respectivamente, prolapso da ileostomia, infecção/deiscência da sutura, fístula entero-cutânea e fascíte necrosante abdominal, todos em um caso, respectivamente.

A mediana do tempo de internamento foi de 19 dias (4 - 214 dias). A letalidade foi de 31% (12/39 casos), 50% (6/12) nas ECN grau III. A mediana do dia do óbito após diagnóstico foi de 2,5 dias (2d – 214d).

### Discussão

Apesar do tamanho limitado da amostra, os resultados foram muito semelhantes aos encontrados na literatura, embora a incidência da ECN nos RN de MBP e nos RN de termo neste estudo tenha sido pouco inferior. A importância da prematuridade na etiologia da ECN é bem conhecida sendo que 97% eram prematuros.

Dos outros factores de risco possivelmente implicados na etiopatogenia da ECN, destacamos o início da alimentação enteral, o tipo de leite e o grau de progressão do aleitamento. É sugerido um efeito protector do leite materno contra esta doença, decorrente da presença de certos constituintes, como a IgA secretora ou outras imunoglobulinas, PAF-acetilhidrolase, entre outros.<sup>1,11,16</sup> Neste estudo não parece ter havido relação entre o tipo de leite ou o modo de progressão da alimentação enteral e a gravidade da ECN. Contudo, as amostras são demasiado pequenas para podermos tirar conclusões mais consistentes sobre esta problemática. Também relativamente a este assunto, e como já acima referido, a literatura é controversa: enquanto alguns estudos observacionais demonstram haver relação entre o grau de progressão da alimentação enteral e a incidência da ECN, vários estudos aleatorizados revelaram não estar ainda provada tal relação, referindo serem necessários mais estudos para se chegar a uma conclusão fidedigna e consistente. O mesmo se passa em relação ao tempo de início da alimentação enteral e o risco de ECN.

Todos os factores que possam causar repercussão na circulação mesentérica são também considerados como sendo de risco para o desenvolvimento de ECN e nem todos são passíveis de ser evitados ou corrigidos de imediato. No entanto,

podemos e devemos ser prudentes na adopção de certas medidas, nomeadamente no uso de determinada medicação, no cateterismo umbilical prolongado, na introdução da alimentação enteral de forma cuidadosa, entre outras, ponderando sempre a relação risco - benefício das mesmas.

Realça-se também o papel da proliferação bacteriana na etiopatogenia da ECN que, num ambiente de imaturidade intestinal e na presença de substrato proteico possa favorecer a instalação da doença. No nosso estudo, mais de um terço das hemoculturas efectuadas foram positivas e os agentes microbianos isolados foram semelhantes aos descritos pela literatura.

Na prevenção da ECN em prematuros poucas são as estratégias comprovadamente eficazes, todas as tentativas para minimizar a frequência e gravidade da doença são dirigidas à erradicação dos factores de risco em causa. Desta forma, e como já acima referido, preconiza-se a utilização de leite materno exclusivo e uma progressão cuidadosa da alimentação enteral. A adopção de medidas de controlo de infecção e de medidas profiláticas, como a suplementação com arginina ou com glutamina,<sup>2</sup> a administração de antibióticos por via entérica<sup>30</sup>, a administração oral de IgA e IgG<sup>2</sup> e de probióticos<sup>2,11,21,31</sup> são outras medidas que podem, eventualmente, ajudar na prevenção da ECN, por melhorarem a maturação intestinal e a função protectora da mucosa, suprimirem a invasão por gérmens patogénicos e melhorarem o sistema imunológico do RN. Todas elas são, no entanto, controversas e não comprovadamente eficazes.

### Conclusão

A incidência de ECN neste estudo, 0,8 por mil nados vivos, foi idêntica à descrita na literatura, sendo nos RNMBP inferior (4%). O tamanho da amostra não permite tirar conclusões quanto à diferença na gravidade da ECN com a velocidade de progressão do leite.

### Referências

1. Schanler RJ. Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. Acessível em: <http://www.uptodate.com>.
2. Schanler RJ. Management of necrotizing enterocolitis in newborns. Acessível em: <http://www.uptodate.com>.
3. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:437-42.
4. Marion CWH, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2008;17:98-109.
5. Guner YS, Friedlich P, Epi MS, Wee CP, Dorey F, Camerini V et al. State-based analysis of necrotizing enterocolitis outcomes. *J Surg Res* 2009; 157:21-9.
6. Xavier Demestre, Frederic Raspall. Enterocolitis Necrosante Neonatal. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Acessível em: [http://hispasante.hispagenda.com/documentacion/guias/medicina/pediatria/neonatalogia/16-Enterocolitis\\_necrosante.pdf](http://hispasante.hispagenda.com/documentacion/guias/medicina/pediatria/neonatalogia/16-Enterocolitis_necrosante.pdf)
7. Kosloske AM. The epidemiology and pathogenesis of necrotizing

- enterocolitis. *Semin Neonatol* 1997;2:231-8.
8. Carbonell E, Esque R, Solsona OJ, Terren A, Figueras AJ, Calderón M et al. Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante. *An Esp Pediatr* 1996; 4:398-402.
  9. Schanler RJ. Clinical Features and Diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. Acessível em: <http://www.uptodate.com>
  10. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:e164-70.
  11. Springer SC, Annibale DJ. Necrotizing enterocolitis. Acessível em: <http://emedicine.medscape.com/article/977956-overview>.
  12. Pinto RC, Freitas S, Pinho A. Enterocolite necrotizante – Revisão casuística de três Anos da UCIN. *Acta Pediatr Port* 1996; 3: 591-4.
  13. Llanos AR, Moss M, Pinzon M, Dye T, Sinkin R, Kendig J. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2002;16:342-9.
  14. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44:1072-6.
  15. Rocha G, Silva G, Virella D, Guimarães H. Enterocolite Necrosante – Registo nacional dos recém-nascidos de muito baixo peso, 1996-2000. *Acta Pediatr Port* 2003;3:153-7.
  16. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In: Rennie JM, Robertson NRC. *Textbook of Neonatology*. 3th ed. London. Churchill Livingstone; 1999.
  17. Miyaki M, Steil F, Sarquis AL, Silva R. Enterocolite necrosante em Serviço com banco de leite humano. *Pediatrics* 2007;29:183-91.
  18. Henderson G, Craig S, Brocklerhurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a multi-centre case study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009;94:F120-3.
  19. Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (3):CD000504.
  20. Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD002971.
  21. Bell EF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics* 2005;115:173-4.
  22. Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (2):CD001970.
  23. McGuire W, Bombell S. Slow Advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009(4):CD001241.
  24. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol* 2003;23:278-5.
  25. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. II. Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health* 2005;41:174-9.
  26. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:366-72.
  27. Sharma R, Hudak M, Tepas J, Wludyka P, Bradshaw J, Pieper P. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol* 2006;26:342-7.
  28. Butter A, Flageole H, Laberge JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002;37:496-9.
  29. 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.
  30. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birth weight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4):CD000405.
  31. AlFaleh KM, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (4):CD005496.