JULIANA ZOBOLI DEL BIGIO

**Avaliação da incidência e evolução da colestase em pacientes
portadores de gastrosquise com diferentes emulsões lipídicas
na nutrição parenteral**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Pediatria

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Aoun
Tannuri

**São Paulo
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Del Bigio, Juliana Zoboli

Avaliação da incidência e evolução da colestase em
pacientes portadores de gastrosquise com diferentes
emulsões lipídicas na nutrição parenteral / Juliana
Zoboli Del Bigio. -- São Paulo, 2020.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientadora: Ana Cristina Aoun Tannuri.

Descritores: 1.Gastrosquise 2.Anomalias
congenitas 3.Nutrição parenteral 4.Colestase
5.Emulsões gordurosas endovenosas 6.Recém-nascido

USP/FM/DBD-326/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha querida mãe Neide por todos os ensinamentos ao longo da vida, pela paciência e dedicação.

Ao meu querido pai Rodolfo por ser meu alicerce e por “organizar uma festa em mim” desde o dia 1 de setembro de 1980.

À minha querida irmã Mariana, por ser minha pessoa desde 19/07/1986.

Ao meu amado esposo Bruno, minha vida, pela fiel caminhada ao meu lado.

E à minha grande paixão Maria Fernanda que me torna cada dia uma pessoa melhor.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela caminhada na Terra com fé e sabedoria para seguir na carreira médica e acadêmica.

Aos pacientes e seus familiares por nos confiarem suas vidas diariamente.

À minha orientadora Profa. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri pelos ensinamentos e pela atenção dedicada na realização desta pesquisa e durante nosso trabalho conjunto no cuidado ao paciente.

Ao Prof. Dr. Mario Cicero Falcão pela dedicação inesgotável ao meu crescimento científico e a todos que o acompanham. Obrigada pelos dias dedicados a esse trabalho, aos sábados e domingos e a todas as brilhantes sugestões nesta pesquisa. Agradeço também sua esposa e amiga Maria Cristina Machado Heron.

Ao Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho pelo constante incentivo a pesquisa.

À toda equipe multidisciplinar do CTIN-2 pelo trabalho conjunto e dedicação aos pacientes; em especial à minhas amigas Angela Midori Matuhara, Lucia Candida Soares de Paula, Angelica Arantes, Cristiane Coimbra Simões e Maria Cristina Attico.

À todos colegas do CTIN-2 e da Neonatologia: em especial à Cristina Erico Yoshimoto, Meire Nagaiassu, Cecilia Nan Tsing Lin e Maria Augusta Bento Cicaroni Gibelli; Marcilia Sierro Grassi, Renata Amato Vieira, Cristiane Haga, Ana Paula Andrade Telles, Gabriela Ibrahim, Rafael Gonçalves Comparini, Nadia Orozco, Dra Maria Esther Jurfest Rivero e Dra Vera Lúcia Jornada Krebs pelo apoio, incentivo e amizade.

À todos colegas da Cirurgia Pediátrica pela parceria ao longo desses anos em especial ao Prof Dr Uenis Tannuri.

À minha família pelo companheirismo e carinho; em especial à Patricia Maria Silveira, meus sogros Vivian Solange Vespa Del Bigio e Mauricio Del Bigio e meus tios Ivete Zoboli e Orivaldo Semabukuro pelo exemplo e incentivo.

Aos meus amigos que caminharam comigo nesta jornada em especial a minhas grandes amigas Carolina de Oliveira Ramos e Carolina Silva Barboza de Aquino Mota e meu amigo Adriano Augusto de Souza pelo companheirismo e amizade.

À minha banca de qualificação Prof Dra Clea Rodrigues Leone, Dra Maria Mercês Santos e ao Dr Rubens Feferbaum.

"If you can dream it, you can do it."

Walt Disney (1901-1966)

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Defeitos da Parede Abdominal.....	3
1.1.1 Gastrosquise.....	5
1.2. Dismotilidade Intestinal na Gastrosquise.....	10
1.3. Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral.....	12
1.4. Emulsões lipídicas (EL).....	15
1.4.1 Importância da EL.....	15
1.4.2 Tipos de Emulsões Lipídicas na Nutrição Parenteral.....	16
1.4.3 Emulsões Lipídicas e a DHANP.....	17
1.4.4 Emulsões Lipídicas com Óleo de Peixe.....	19
2. OBJETIVOS.....	24
3. MÉTODOS.....	26
3.1. Local do Estudo.....	27
3.2 Tipo de Estudo.....	27
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	27
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	27
3.3. Métodos.....	28
3.3.1 Local de Estudo.....	28
3.3.2 Histórico do CTIN-2 e o Uso de NP.....	29
3.3.3 Protocolo Gerenciado na Gastrosquise.....	31
3.3.4 Variáveis Epidemiológicas e Clínicas.....	32
3.3.5 Variáveis Laboratoriais.....	33

3.4 Delineamento do Estudo.....	35
3.5 Emulsões Lipídicas.....	35
3.6 Análise Estatística.....	37
4. RESULTADOS.....	39
4.1. Variáveis Qualitativas.....	41
4.2. Infecção.....	44
4.3. Variáveis Quantitativas.....	45
4.4. Colestase.....	47
5. DISCUSSÃO.....	53
5.1 Características Gerais dos Pacientes Estudados.....	57
5.2 Particularidades de Cada Grupo.....	58
5.2.1 Grupo 1.....	58
5.2.2 Grupo 2.....	59
5.2.3 Grupo 3.....	59
5.3 Variáveis Qualitativas dos Grupos 1, 2 e 3.....	60
5.4 Variáveis Quantitativas dos Grupos 1, 2 e 3.....	60
5.5 Variáveis Laboratoriais dos Grupos 1, 2 e 3.....	61
5.6 Colestase.....	62
5.7 Importância da EL na NP.....	66
6. CONCLUSÕES.....	70
7. REFERÊNCIAS	72

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AchE=	Acetilcolinesterase
BD=	Bilirrubina direta
BTF=	Bilirrubina total e frações
CAPPesq=	Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa
CSPEN=	Sociedade Chinesa de Nutrição Parenteral e Enteral
CTIN-2=	Centro de Tratamento Intensivo Neonatal do Instituto da Criança
CVC=	Cateter venoso central
DHAI=	Doença hepática associada à insuficiência intestinal
DHANP=	Doença hepática associada à nutrição parenteral
DP=	Desvio padrão
EL 20%=	Emulsão lipídica 20%
EL=	Emulsões lipídicas
ESPEN=	Sociedade Européia de Nutrição Clínica e Metabolismo
ESPGHAN=	Sociedade Européia de Gastreenterologia, Hepatologia e Nutrologia Pediátricas
ESPR=	Sociedade Européia de Pesquisas Pediátricas
FA=	Fosfatase alcalina
GC=	Gastrosquise complexa
GGT=	Gama glutamiltransferase
GS=	Gastrosquise simples
HC-FMUSP=	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HMCc=	Hemocultura central

HMCp= Hemocultura periférica
HR= Hazard Ratio – Risco relativo
IG= Idade gestacional
LCPUFA= Ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa
Máx= Máximo
Min= Mínimo
NP= Nutrição parenteral
OP= Óleo de peixe
OS= Óleo de soja puro
PICC= Cateter central de inserção periférica
Q1= 1º quartil
Q3= 3º quartil
RN= Recém-nascido
SIC= Síndrome do intestino curto
SMOF= Lipídios de terceira geração
TCL= Triglicerídeos de cadeia longa
TCM= Triglicerídeos de cadeia média
TG= Triglicérides
TGO= Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP= Transaminase glutâmico-pirúvica
URC= Urocultura

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Causas de 2,68 milhões de mortes durante o período neonatal em 2015, em todo o mundo.....	2
Figura 2-	Onfalocele.....	4
Figura 3-	Gastrosquise simples.....	8
Figura 4-	Gastrosquise complexa.....	9
Figura 5-	Atividade mais fraca da AchE no intestino de fetos de coelhos com gastrosquise.....	11
Figura 6-	Número de internações em 2019 (172).....	28
Figura 7-	Número de internações cirúrgicas em 2019 (101 - 58,7% do total das internações).....	29
Figura 8-	Incidência de colestase em porcentagem no grupo 1.....	43
Figura 9-	Incidência de colestase em porcentagem no grupo 2.....	43
Figura 10-	Incidência de colestase em porcentagem no grupo 3.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Prevalência total de gastrosquise e onfalocele (casos por 10.000 nascimentos) na rede EUROCAT, 1980 a 2011.....	6
--	---

LISTA DE QUADROS

Quadro 1-	Métodos das variáveis laboratoriais.....	34
Quadro 2-	Composição para cada 1000ml das soluções EL10% e EL20%. Dados obtidos na bula do fabricante.....	36
Quadro 3-	Composição de ácidos graxos das EL (EL 20% e SMOF)	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Comparação entre os grupos – variáveis qualitativas.....	42
Tabela 2-	Comparação entre grupos – infecção.....	45
Tabela 3-	Comparação entre os grupos – variáveis quantitativas...	46
Tabela 4-	Comparação entre os grupos dos pacientes com colestase (enzimas hepáticas, triglicerídeos e bilirrubina).....	47
Tabela 5-	Variáveis qualitativas – colestase.....	50
Tabela 6-	Variáveis quantitativas – colestase.....	51
Tabela 7-	Análise dos resultados da aplicação de regressão de CoX para efeito do uso de SMOF para ocorrência de colestase.....	52

RESUMO

Del Bigio JZ. *Avaliação da incidência e evolução da colestase em pacientes portadores de gastrosquise com diferentes emulsões lipídicas na nutrição parenteral* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Gastrosquise é um defeito congênito da parede abdominal normalmente com necessidade de nutrição parenteral por tempo prolongado. A dificuldade em iniciar a dieta enteral, as infecções associadas e o uso prolongado de nutrição parenteral contribuem para incidência de colestase. A emulsão lipídica utilizada na nutrição parenteral é um importante fator contribuinte para colestase. **Método:** Estudo unicêntrico, retrospectivo com 138 pacientes com gastrosquise internados na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (CTIN-2) do Instituto da Criança entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018 que receberam nutrição parenteral. Os pacientes foram divididos em três grupos; grupo 1: os que receberam nutrição com triglicérides de cadeia média/triglicérides de cadeia longa a 10% (EL10%) ou 20% (EL20%) uma ou duas vezes na semana, grupo 2: os que receberam EL20% diariamente e grupo 3: os receberam SMOF diariamente. Foi avaliada a incidência de colestase entre os grupos e o perfil das enzimas hepáticas. **Resultados:** A emulsão lipídica e a NP mostraram-se como importantes agentes na colestase e o uso do SMOF não reduziu a incidência da mesma, porém apresentou uma melhor evolução nos valores da fosfatase alcalina nesse grupo. **Conclusão:** O tipo da EL usada na NP não alterou a incidência de colestase, porém o SMOF resultou em valores menores de fosfatase alcalina.

Descritores: Gastrosquise; Anomalias congênitas; Nutrição parenteral; Colestase; Emulsões gordurosas endovenosas; Recém-nascido.

ABSTRACT

Del Bigio JZ. *Incidence and evolution of cholestasis in patients with gastroschisis with different lipid emulsions in parenteral nutrition* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: Gastroschisis is a congenital defect of the abdominal wall, usually requiring parenteral nutrition for a prolonged period. The difficulty in starting the enteral diet, the associated infections and the prolonged use of parenteral nutrition contribute to the incidence of cholestasis. The lipid emulsion used in parenteral nutrition is an important contributing factor to cholestasis. **Method:** Single-center, retrospective study with 138 patients with gastroschisis admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (CTIN-2) of the Instituto da Criança between January 2009 and December 2018 who received parenteral nutrition. Patients were divided into three groups; group 1: those who received nutrition with medium chain triglycerides / 10% (EL10%) or 20% (EL20%) long chain triglycerides once or twice a week, group 2: those who received EL20% daily and group 3 : received them daily SMOF. The incidence of cholestasis between the groups and the profile of liver enzymes were evaluated. **Results:** The lipid emulsion and the PN were shown to be important agents in cholestasis and the use of SMOF did not reduce its incidence, but it showed a better evolution in the values of alkaline phosphatase in this group. **Conclusion:** The type of EL used in PN did not change the incidence of cholestasis, but SMOF resulted in lower values of alkaline phosphatase.

Descriptors: Gastroschisis; Congenital abnormalities; Parenteral nutrition; Cholestasis; Fat emulsions intravenous; Infant newborn.

1. INTRODUÇÃO

As anomalias congênitas são causas importantes de mortes em recém-nascidos (RN) e crianças, resultando em doenças crônicas e incapacidade. Podem ser definidas como anomalias estruturais ou funcionais (por exemplo, distúrbios metabólicos) que ocorrem durante a vida intrauterina e podem ser identificadas no pré-natal, no nascimento, ou às vezes podem ser detectadas apenas mais tarde na infância, como os defeitos auditivos. Estima-se que 303.000 RN (Figura 1) evoluam para óbito dentro de 4 semanas após o nascimento a cada ano, em todo o mundo, devido a anomalias congênitas (World Health Organization, 2016).

Figura 1 - Causas de 2,68 milhões de mortes durante o período neonatal em 2015, em todo o mundo

Embora aproximadamente 50% de todas as anomalias congênitas não possam ser ligadas a uma causa específica, existem alguns genes conhecidos, fatores ambientais, além de outros fatores de risco.

A baixa renda pode ser um determinante indireto de anomalias congênitas, com maior frequência entre famílias e países com recursos limitados. Segundo a Organização Mundial da Saúde cerca de 94% das anomalias congênitas graves ocorrem em países de baixa e média renda. Como determinante indireto, esse maior risco refere-se a uma possível falta de acesso à nutrição adequada pelas gestantes, a uma maior exposição a agentes como infecção e álcool, ou a um menor acesso a cuidados de saúde e triagem (World Health Organization, 2016).

1.1 Defeitos da Parede Abdominal

Toobaie et al., em uma recente revisão sistemática, realizada em países de média e baixa renda, mostraram que a incidência dos defeitos de parede abdominal é de 4 para cada 100.000 nascidos vivos (Toobaie et al., 2019). Gastrosquise e onfalocele são os dois defeitos mais comuns. Outros defeitos mais complexos incluem a extrofia de bexiga, extrofia de cloaca, a Síndrome de Body Stalk, a pentalogia de Cantrell e a abertura abdominal por bandas amnióticas (Pakdaman et al., 2015).

Gastrosquise é um defeito da parede abdominal geralmente presente à direita do cordão umbilical. Embora extremamente rara, a gastrosquise do lado esquerdo também foi relatada na literatura e sua etiologia pode de fato diferir daquela da gastrosquise do lado direito (Suver et al., 2008). A prevalência de malformações associadas é menos comum do que na onfalocele. Na onfalocele há um risco maior que 50% de ter uma anomalia genética, e este defeito é descrito em associação com uma série de síndromes genéticas, incluindo trissomias 13, 18 e 21 e síndrome de Beckwith–Wiedemann (Frolov et

al., 2010). Anomalias não intestinais, incluindo defeitos cardíacos e hipoplasia pulmonar, são relatadas em até 24% dos RN com onfalocele (Frolov et al., 2010).

A onfalocele é um defeito da parede abdominal de linha média no qual os músculos retos abdominais, embora presentes e normais se inserem amplamente nas margens costais e não se encontram na linha média no xifoide. Uma parede corporal madura circunda os órgãos intra-abdominais herniados que se projetam através da base do umbigo em um saco membranoso (Figura 2). A fina membrana que envolve o conteúdo da onfalocele consiste em peritônio, geleia de Wharton e âmnio (Frolov et al., 2010). A presença desta membrana distingue onfalocele de gastrosquise.

Figura 2 – Onfalocele

1.1.1 Gastrosquise

Gastrosquise é um defeito da espessura total na parede abdominal, na maioria dos casos à direita da inserção do cordão umbilical sendo raramente localizado à esquerda do cordão. Alças intestinais e ocasionalmente partes de outros órgãos abdominais herniam pelo defeito da parede abdominal sem membrana ou saco recobrimdo as vísceras (Prefumo & Izzi, 2014). Um diagnóstico de gastrosquise deve levar a uma busca cuidadosa por outras anormalidades, porém não existe associação estreita com aneuploidias, assim não exigindo a realização de cariótipo nesses fetos.

Mastroiacovo et al. analisaram 3322 casos de gastrosquise de 24 registros de defeitos congênitos em todo o mundo e mostraram que 469 (14,1%) casos foram registrados como "não isolados", incluindo 41 síndromes cromossômicas, 24 outras síndromes e 404 múltiplas anomalias congênita (Mastroiacovo et al., 2007). Um outro estudo comparando gastrosquise e onfalocele e a incidência de anomalias associadas mostrou que na gastrosquise a maioria dos casos não apresenta anomalias extras intestinais (em média 8% no total de anomalias e 1% de anomalias cardíacas (Corey et al., 2014). Um estudo brasileiro, publicado em 2016, mostrou uma associação de 18% de anomalia extra-intestinal, sendo a má formação cardíaca a mais comum (44,4%) (Redondo et al., 2016).

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a patogênese da doença como (Feldkamp et al., 2007):

- Falha do mesoderma para formação da parede abdominal;
- Ruptura do âmnio em volta do anel umbilical;

- Involução anormal da veia umbilical direita, levando ao enfraquecimento da parede do corpo;
- Rompimento da artéria vitelina direita com danos na parede posterior;
- Dobragem anormal da parede do corpo, resultando em um defeito da parede ventral.

Polimorfismo genético, interação com fatores ambientais como tabagismo e a idade materna abaixo de 20 anos podem ter um papel na patogênese da doença (Torfs et al., 2006).

A prevalência de gastrosquise vem aumentando no mundo (Gráfico 1) desde 1995 e chega a 3 a 4 casos para 10.000 nascidos vivos (Kirby et al., 2013; Lakshminarayanan & Lakhoo, 2014; Lan T. Vu, Kerilyn K. Nobuhara, Cecile Laurent, 2008). A incidência é a mesma em ambos os gêneros (Mastroiacovo et al., 2007).

Gráfico 1 - Prevalência total de gastrosquise e onfalocoe (casos por 10.000 nascimentos) na rede EUROCAT, 1980 a 2011

O diagnóstico normalmente é realizado durante o pré-natal pela ultrassonografia de primeiro trimestre associada a um aumento da alfa-feto-proteína produzida pelo trato gastrointestinal e fígado fetais. Ao nascimento nota-se um defeito da parede abdominal paraumbilical (normalmente à direita do cordão e com menos de 4 cm de diâmetro) associado à evisceração do intestino (Prefumo & Izzi, 2014; Wilson & Johnson, 2004). As alças intestinais e, ocasionalmente, partes de outros órgãos abdominais (tuba de falópio ou estômago) exteriorizam sem membrana ou saco de cobertura.

A gastrosquise pode ser classificada (Figuras 3 e 4) como simples (GS), quando isolada e complexa (GC), quando associada a anomalias intestinais, como atresia intestinal, perfuração, segmentos necróticos ou volvo (Bergholz et al., 2014; Lakshminarayanan & Lakhoo, 2014).

A GC, a prematuridade e o baixo peso ao nascer estão associados a um pior desfecho clínico com maior mortalidade, maior incidência de sepse e infecção relacionada ao cateter, colestase, síndrome do intestino curto (SIC), maior número de dias para atingir dieta plena, maior tempo de nutrição parenteral (NP) e maior tempo de internação (Raymond et al., 2020). Raymond et al., em um estudo retrospectivo multicêntrico com 566 RN portadores de gastrosquise, encontraram uma incidência geral de 7% de SIC e de 38% na GC. A associação da SIC com a dependência prolongada da NP pode desencadear a doença hepática associada à nutrição parenteral (DHANP), com progressão para insuficiência hepática terminal e até indicação de transplante hepático (Dennison, 2016).

Uma rara complicação da gastrosquise é a chamada “vanishing” gastrosquise, quando o defeito da parede abdominal se fecha no período

intrauterino e causa uma interrupção do suprimento sanguíneo para o intestino com consequente necrose de segmentos intestinais (Ponce et al., 2018). A incidência de "vanishing" gastrosquise é estimada entre 4,5% a 6% de todas gastrosquises, segundo alguns estudos, e o seu desfecho costuma ser pior com maior incidência de intestino curto, sepse e complicações da nutrição parenteral como DHANP (Houben et al., 2009; Vogler et al., 2008).

Figura 3 – Gastrosquise simples

Figura 4 – Gastrosquise complexa

Não há nenhuma evidência que o parto cesariano melhore o resultado da gastrosquise não complicada (How et al., 2000). O parto cirúrgico está reservado para indicações obstétricas usuais. A gastrosquise aumenta o risco de trabalho de parto prematuro, sendo apenas 35% dos partos com idade gestacional igual ou superior a 37 semanas (How et al., 2000). O parto prematuro eletivo precoce (antes de 37 semanas de gestação) pode ser sugerido para proteger o intestino exteriorizado de danos graves devido à exposição ao líquido amniótico e compressão. No entanto, estudos ainda apresentam resultados conflitantes (Lap et al., 2016).

A abordagem neonatal ao nascimento inclui:

- Envolver o intestino com curativo com solução salina e no saco plástico;
- Inserir cateter orogástrico para descompressão do estômago,
- Estabilizar a via aérea;

- Manter a homeostase térmica.

O procedimento cirúrgico deverá ser realizado logo após o nascimento e consiste na redução das alças intestinais para cavidade abdominal que pode ser realizado em um tempo cirúrgico ou, na inviabilidade da redução de todo o conteúdo para dentro da cavidade (com risco de evolução para síndrome compartimental abdominal) necessitar de um silo para redução estadiada com posterior abordagem definitiva.

A exposição das alças intestinais ao líquido amniótico resulta em inflamação e fibrose, levando a espessamento da parede, dismotilidade intestinal e possível obstrução intraluminal (Wilson & Johnson, 2004).

1.2 Dismotilidade Intestinal na Gastrosquise

A dismotilidade intestinal é uma evolução comum com interferência importante no início da dieta enteral e necessidade de prolongado tempo de NP (Fallon et al., 2012). Após a correção cirúrgica da gastrosquise, normalmente ocorre um período de hipomotilidade intestinal e na maioria destes casos o trânsito intestinal normaliza-se espontaneamente entre um e seis meses de vida (O'Neill & Grosfeld, 1974).

A etiologia desta disfunção intestinal transitória ainda não está completamente elucidada. A natureza transitória desta disfunção motora intestinal pode estar relacionada com um defeito na maturação dos neurônios intestinais, que, eventualmente, amadurecem com o tempo e normalizam a função intestinal.

Um estudo experimental brasileiro, publicado em 2003 por Santos et al., analisou um modelo de fetos de coelhos com gastrosquise para avaliar as

mudanças morfológicas no plexo nervoso entérico comparados com o grupo controle, analisando a macroscopia entérica e a histopatologia (Santos et al., 2003).

O grupo de coelhos com gastrosquise mostrou espessamento, encurtamento e edema da parede intestinal em relação ao grupo de controle, tanto na macroscopia quanto na histopatologia. Além disso, observou-se intensa atividade da acetilcolinesterase (AChE) nos fetos controles, enquanto que nos animais com gastrosquise, houve um nível mais baixo de atividade (Figura 5). Por conseguinte, foi possível concluir que o plexo intestinal de fetos com gastrosquise são mais imaturos em comparação com os controles. A ação irritante do líquido amniótico é a explicação mais plausível para este distúrbio neuronal da maturação intestinal (Santos et al., 2003).

Figura 5 - Atividade mais fraca da AChE no intestino de fetos de coelhos com gastrosquise

Os pacientes com GC iniciam alimentação enteral mais tardiamente e levam mais tempo para alimentação enteral plena, com uma duração subsequente mais longa de NP. O risco de sepse, síndrome do intestino curto e enterocolite necrosante é maior. Na GC o tempo de internação é mais longo e são mais propensos a receberem alta com alimentação por sonda enteral e, em alguns casos, com nutrição parenteral (Bergholz et al., 2014).

Em um trabalho brasileiro, publicado em 2016, com 50 RN a mediana de tempo da NP na GS foi de 23 dias e na GC de 45 dias (Redondo et al., 2016).

Em um estudo internacional com revisão sistemática e metanálise (Brasil e Holanda) o tempo médio para atingir dieta enteral plena na GS foi de 25 dias, com máximo de 142 dias, e de 71 dias na GC, com máximo de 515 dias (Lap et al., 2016).

Raymond et al., em um estudo retrospectivo multicêntrico com 566 RN portadores de gastrosquise, mostraram que a mediana de tempo da NP na GS foi de 25 dias, 64 dias na GC e uma mediana geral de 27 dias (Raymond et al., 2020).

1.3 Doença Hepática Associada à Nutrição Parenteral

O amplo espectro de alterações da função hepática induzidas pela NP é nomeado intercambiavelmente com os termos de: doença colestática, lesão hepática associada à NP ou doença hepática associada à insuficiência intestinal (DHAI), quando a doença hepática está especificamente associada à insuficiência intestinal em lactentes e crianças dependentes de NP (Orso et al., 2016).

A DHANP é caracterizada por colestase e/ou aumento das transaminases que ocorre durante a NP por longo prazo após a exclusão de outras causas de doença hepática. O aumento assintomático da aminotransferase frequentemente ocorre 2-3 semanas após o início da NP e é normalmente seguido por um aumento da bilirrubina conjugada sérica, fosfatase alcalina (FA), gama glutamiltransferase (GGT) e ácidos biliares séricos. Quando leves, as anormalidades bioquímicas geralmente voltam ao normal após a interrupção da NP e o início da alimentação oral. Essa reversão se deve aos efeitos benéficos da dieta enteral sobre o fluxo biliar (Orso et al., 2016).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de DHANP incluem (Beath et al., 1996):

- Parto prematuro;
- Baixo peso ao nascer;
- Excesso de macronutrientes, como lipídios;
- Excesso de oligoelementos;
- Procedimentos cirúrgicos frequentes;
- Jejum;
- Uso prolongado de NP;
- Sepses recorrente associada a cateter venoso central.

O uso prolongado de NP está associado a complicações significativas, alta morbidade e potencial mortalidade. A DHANP, com a progressão para colestase e doença hepática terminal com falência do órgão, é a mais grave complicação do seu uso prolongado.

Nos casos em que a NP em longo prazo é necessária, um amplo espectro de mudanças hepato-biliares pode ocorrer (Fitzgibbons et al., 2010; Naini & Lassman, 2012; Spagnuolo et al., 2009). Estas mudanças são vistas principalmente na população pediátrica, variando da esteatose à colestase, colelitíase e fibrose hepática, progredindo para cirrose, hipertensão portal e "estágio final" do fígado, podendo até exigir transplante hepático. A esteatose é o achado mais comum em adultos, enquanto a colestase intrahepática precoce com rápida evolução para disfunção hepática é mais comum em lactentes (Orso et al., 2016).

A prevalência da DHANP varia consideravelmente entre os estudos; estima-se que seja cerca de 15 a 40% em adultos, 40 a 60% em lactentes, e até 85% em RN que recebem NP por longo prazo (Naini & Lassman, 2012). Uma revisão sistemática de vinte e três artigos mostrou uma incidência geral de 28,2% de DHANP em lactentes e crianças associada ao tempo de exposição à NP, com 15,7% para NP com tempo menor ou igual a um mês e até 60,9% para NP por tempo maior ou igual a dois meses (Lauriti et al., 2014).

A DHANP tem origem multifatorial com vários mecanismos patogênicos envolvidos (Burstynte & Jensen, 2000; Kubota et al., 2000; Kumpf, 2006). Entre os diversos fatores, a imaturidade do fígado desempenha um papel importante na história natural da doença, como sugerido pela diferença relacionada com a idade. A colestase pode evoluir para doença hepática inflamatória irreversível (fibro-cirrótica) se não for devidamente reconhecida e tratada. A esteatose pode ser reversível, especialmente em adultos.

A suplementação de oligoelementos na NP é uma prática padrão em unidades de cuidados intensivos neonatais. O manganês, assim como o cobre,

é eliminado pela via biliar e, teoricamente, podem se acumular durante a colestase. Níveis elevados de manganês estão relacionados ao aumento da bilirrubina e transaminases, porém não está esclarecido se esse aumento é causa ou consequência da colestase (Fell et al., 1996; Kelly, 1998).

Quando infundido por via parenteral o alumínio resulta em lesão hepática, demonstrado pela elevação de ácidos biliares e pelo embotamento das microvilosidades dos canalículos biliares visto em modelos de porcos (Alemmari et al., 2012). Uma deficiência de carnitina também foi associada à patogênese de esteatose hepática, porém sua suplementação ainda é controversa (Gabe & Lloyd, 2009; Slicker & Vermilyea, 2009) .

1.4 Emulsões lipídicas (EL)

1.4.1 Importância da EL

A dose, concentração e tipo de lipídios fornecidos por via parenteral são aspectos importantes quanto à eficácia e segurança em RN e crianças. EL são macronutrientes indispensáveis na NP como uma fonte de energia fornecida em uma solução isosmolar em um volume baixo (2,0 kcal / mL em EL a 20%, ou 1,1 kcal / mL em EL a 10%). Geralmente é recomendada a oferta de lipídios entre 25 a 50% das calorias não proteicas em pacientes alimentados exclusivamente por via parenteral. Os lipídios fornecem ácidos graxos essenciais e auxiliam na absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K (Lapillonne et al., 2018).

Assim, as EL formam um componente vital da nutrição parenteral em RN gravemente doentes, prematuros ou termo, e especialmente ante uma falência gastrointestinal (Kapoor et al., 2019).

1.4.2 Tipos de Emulsões Lipídicas na Nutrição Parenteral

Emulsões lipídicas a 20% baseadas em óleo de soja puro (OS) têm sido amplamente utilizadas por várias décadas em adultos, crianças e RN. Mais recentemente, EL com base em outros óleos vegetais e até as mais novas EL com óleo de peixe (OP) se tornaram disponíveis. Essas EL têm diferenças importantes em termos da fonte de óleo, composição de ácidos graxos, quantidade de vitamina E (tocoferóis) e conteúdo de fitosterol (Lapillonne et al., 2018).

EL com OS são frequentemente estudadas em comparação com as mais recentes EL. As ELs com OS contêm altas concentrações de ácidos graxos essenciais com uma proporção de ácido linoléico (ácido graxo ômega-6) /ácido alfa-linolênico (ácido graxo ômega-3) de aproximadamente 8:1, e carecem de quantidades desejáveis de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa (LCPUFA) (Vlaardingerbroek & Van Goudoever, 2015). Além disso, as EL com OS contêm baixa quantidade de α -tocoferol, a forma de vitamina E com maior efeito antioxidante.

A única EL atualmente disponível à base de óleo de oliva / soja contém 80% de óleo de oliva e 20% óleo de soja; é rica em ácido oleico (Webb et al., 2008) e tem uma maior relação vitamina E/LCPUFA, resultando em um melhor aporte de vitamina E (Lapillonne et al., 2018).

Atualmente utiliza-se as EL com triglicerídeos de cadeia média (TCM) e OS (TCM/Triglicerídeos de cadeia longa (TCL)), contendo proporções iguais de TCM e TCL, à base de óleo de coco e OS, respectivamente.

Duas EL a 20% que incluem OP são comercializadas atualmente. Elas contêm 50% de TCM, 40% de OS, 10% OP (MSF) ou 30% OS, 30% TCM, 25% óleo de oliva e 15% OP (lipídios de terceira geração (SMOF)), respectivamente (Vlaardingerbroek & Van Goudoever, 2015). Em comparação com as EL com OS, essas EL contêm maiores quantidades de vitamina E e menor quantidade de fitoesteróis (Tomsits et al., 2010). EL a 10% com base em óleo de peixe está disponível, porém, seu uso é restrito para adultos.

1.4.3 Emulsões Lipídicas e a DHANP

Um papel patogênico extremamente importante no desenvolvimento da DHANP é desempenhado pela quantidade e qualidade de EL usada na NP. No entanto, o mecanismo patogênico ainda não é bem conhecido (Diamond et al., 2009). A infusão lipídica pode ser prejudicial, uma vez que contribui para o aparecimento da chamada "síndrome de sobrecarga de gordura", principalmente quando se supera a oferta de 4 g / kg / dia.

O metabolismo dos lipídios no fígado depende da via de administração. Os lipídios administrados por via enteral são absorvidos pelo enterócito na forma de uma micela e armazenadas como quilomícrons (Nandivada et al., 2013). Na NP, embora as partículas de lipídios de óleo de soja imitem o tamanho e a estrutura do quilomícrons, eles contêm principalmente LCPUFA ômega-6 e triglicérides (TG) e são desprovidos de colesterol ou proteína. Com

o colesterol reduzido, a lipólise é limitada e o fígado está propenso ao acúmulo de partículas lipídicas (Nandivada et al., 2013).

Javid et al. demonstraram este conceito induzindo a deficiência de ácido graxo essencial em camundongos e, subsequentemente, fornecendo lipídios pela via enteral e parenteral. A suplementação de lipídios entéricos foi protetora contra a esteatose hepática de maneira dependente da dose, enquanto a esteatose persistente e grave foi observada com a administração parenteral de lipídios (Javid et al., 2005).

Vários componentes específicos do óleo de soja também contribuem para o desenvolvimento da DHANP. O óleo de soja é rico em fitoesteróis, que são compostos esteroides derivados de plantas estruturalmente semelhantes ao colesterol. Quando os compostos esteroides são administrados por via parenteral, os fitoesteróis são totalmente biodisponíveis com limitações na excreção, permitindo o acúmulo de altas concentrações no soro. Clayton et al. demonstraram que crianças com DHANP grave, as concentrações plasmáticas de fitoesteróis eram tão altas quanto aquelas em pacientes com doença hereditária. Com uma diminuição na ingestão de lipídios, os pacientes tiveram menores concentrações de fitosterol plasmático e uma melhora na função hepática. Porém ainda os mecanismos pelos quais os fitoesteróis contribuem para o desenvolvimento da DHANP permanecem incertos (Clayton et al., 1998).

Ao mesmo tempo, EL podem ser protetoras proporcionando ácidos graxos essenciais para a produção de fosfolípidos protetores hepáticos (Wales et al., 2014).

1.4.4 Emulsões Lipídicas com Óleo de Peixe

Em contraste com a NP contendo predominantemente ômega 6, aquelas que são compostos por ômega 3, além do ômega 6, têm diversos efeitos benéficos em termos de prevenção e tratamento da DHANP. Esses benefícios são (Diamond et al., 2009):

- Fornecer uma fonte de lipídios alternativa à base de vegetais, e assim permitir a redução dos fitoesteróis, que prejudicam o fluxo biliar;
- Os ômega 3 têm um impacto benéfico adicional no fluxo biliar, possivelmente por alterar a composição da membrana canalicular biliar por mecanismos mediados por eicosanóides;
- Os ômega 6 estão envolvidos no desenvolvimento de esteatose hepática;
- A administração de óleo de peixe demonstrou reverter a esteatose hepática em modelos animais;
- A adição de ômega 3 à NP resulta em uma diminuição no ômega 6, e uma mudança de um perfil predominantemente pró-inflamatório para um perfil mais modulado, com aumento de mediadores anti-inflamatórios.

Emulsões de lipídios com óleo de peixe com alto teor de ácido graxo de cadeia longa polinsaturados ômega 3 parecem ser eficazes tanto em diminuir a inflamação intrahepática como melhorar o fluxo biliar. Emulsões mais recentes contendo óleo de soja, triglicerídeos de cadeia média, óleo de oliva e emulsão de óleo de peixe, os SMOF, estão sob investigação e surgiram como uma

perspectiva para prevenção e tratamento da DHANP (Finn et al., 2015; Rayyan et al., 2012).

Um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, em centro único, comparou a incidência de colestase usando SMOF ou emulsão lipídica 20% (EL 20%) em RN com mais de 34 semanas de idade gestacional, submetidos a cirurgias de grande porte. O desfecho primário foi a incidência de colestase, definida como bilirrubina sérica conjugada superior a 1 mg / dL e outras enzimas hepáticas foram avaliadas como desfechos secundários, mostrando que ambas emulsões são similares na incidência de colestase, porém a EL 20% induziu um maior aumento dos triglicerídeos (Pereira-da-Silva et al., 2017).

Em alguns estudos foi demonstrado que o uso de ácido graxo polinsaturado ômega 6 com óleo de soja tem contribuído para o desenvolvimento da hepatotoxicidade (Calder et al., 1994; Chen et al., 1996; Clayton et al., 1998).

Puder et al. demonstraram que a utilização de emulsão à base de óleo de peixe em lactentes dependentes de NP pode reverter a colestase e doença hepática grave. Estes benefícios podem ser devidos à ausência de óleo de soja, aos efeitos farmacológicos do óleo de peixe, à redução da dose lipídica, à capacidade de aumentar a nutrição enteral ou uma combinação de todos esses fatores (Puder et al., 2009).

Uma revisão sistemática com 36 estudos revelou que a DHANP foi revertida com o uso de óleo de peixe, porém seu uso não alterou o desenvolvimento da doença hepática (Park et al., 2015).

Torgalkar e colaboradores avaliaram 1297 RN prematuros com extremo baixo peso e compararam dois grupos com diferentes emulsões lipídicas (SMOF e EL 20%) e seus desfechos. O SMOF não foi associado a diferenças na mortalidade, mas foi associado a menores chances de retinopatia, colestase e osteopenia e melhor tolerância a lipídios, mostrando assim, um efeito benéfico nos prematuros (Torgalkar et al., 2019).

A última revisão da Cochrane publicada em 2019 explora as evidências sobre os potenciais benefícios de diferentes EL, incluindo EL contendo óleo de peixe em RN de termo e prematuros tardios, com ou sem patologias cirúrgicas ou colestase definida bilirrubina direta (BD) igual ou superior a 2mg / dl. Embora os estudos sugiram menos colestase com EL à base de óleo de peixe em comparação com EL à base de soja em RN com DHANP, a evidência é de qualidade muito baixa e limitada pelo pequeno número de participantes em dois estudos com diferenças metodológicas, um dos quais foi encerrado precocemente (Kapoor et al., 2019).

Com base na revisão atual, existem dados insuficientes de estudos randomizados para determinar, com qualquer certeza, o potencial benefício de qualquer EL contendo óleo de peixe, para prevenção ou resolução de colestase ou quaisquer outros resultados em RN prematuros ou de termos cirúrgicos, sugerindo assim, a realização de estudos de boa qualidade sobre o tema (Kapoor et al., 2019).

A colestase é o sinal clínico e laboratorial do início da lesão hepática e é definida como uma diminuição na excreção da bile que pode ser causada por defeitos na sua produção intrahepática, no transporte trans membrana da bile ou obstrução mecânica ao fluxo de bile. A bilirrubina conjugada ou BD é a

característica predominante na maioria das colestases neonatais (Fawaz et al., 2017). Os critérios para o seu diagnóstico variam, com BD igual ou superior a 2 mg / dL (Kapoor et al., 2019) ou BD superior a 20% da bilirrubina total após duas semanas de vida. As recomendações mais recentes da Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (NASPGHAN), entretanto, definem como anormal uma BD superior a 1,0 mg/dL ou > 17umol/L (Fawaz et al., 2017).

As mudanças histológicas hepáticas relacionadas à colestase aparecem em torno de duas semanas e a fibrose, seis semanas após o uso de NP (Nandivada et al., 2013).

Os exames laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico, no grau de disfunção hepática e na etiologia da colestase. A avaliação do dano hepático e biliar deve incluir dosagem de bilirrubina total e frações, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e a transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), FA, GGT, além dos TG. Apesar de uma ampla variabilidade dos valores de GGT no período neonatal, ela pode ser útil na avaliação da colestase (Hirfanoglu et al., 2014).

Os estudos de imagem também podem contribuir para o diagnóstico incluindo: ultrassonografia de abdomen, cintilografia hepato biliar, colangio ressonância e mais raramente colangiopancreatografia retrógrada, sendo a ultrassonografia o mais utilizado pela facilidade e baixo custo (Fawaz et al., 2017).

Os principais fatores de risco para DHANP incluem: prematuridade, baixo peso ao nascer, exposição precoce e prolongada a NP, infecção e uso

insuficiente do trato gastrintestinal, muitos dos quais estão presentes no contexto da gastrosquise.

Recém-nascidos portadores de gastrosquise continuam como um desafio para o neonatologista, cirurgião pediátrico e equipe multidisciplinar devido a sua alta complexidade e morbidade, muitas vezes evoluindo com internação prolongada e necessidade de mais de uma cirurgia.

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivos:

- Avaliar em RN com gastrosquise a incidência da colestase, ante diferentes tipos de emulsões lipídicas na NP;
- Avaliar a evolução hepática desses RN (parâmetros laboratoriais medidos ao longo do tempo), de acordo com a emulsão lipídica utilizada na NP;
- Avaliar associação da colestase com mortalidade, prematuridade e infecções.

3. MÉTODOS

3.1 Local de Estudo

Centro de Tratamento Intensivo Neonatal do Instituto da Criança (CTIN-2) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

3.2 Tipo de Estudo

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, transversal realizado em RN portadores de gastrosquise, entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018, adotando-se uma amostra de conveniência.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Departamento de Pediatria e pela Comissão de Ética para a Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, protocolo: 2.476.188; não houve necessidade da obtenção do termo de consentimento, por se tratar de levantamento de dados de prontuários.

3.2.1 Critérios de Inclusão

1. Diagnóstico clínico de gastrosquise.

3.2.2 Critérios de Exclusão

1. Prematuros extremos;
2. Pacientes com doença hepática congênita associada (incluindo infecção congênita);
3. Pacientes com síndrome genética associada e/ou múltiplas más formações;

4. Portadores de intestino curto;
5. Pacientes que não receberam NP;
6. Pacientes com transferência para serviço de origem com menos de 7 dias de internação.

3.3 Métodos

3.3.1 Local de Estudo

O CTIN-2 presta assistência ao RN de alta complexidade, integrado ao ensino e à pesquisa; tem 16 leitos operacionais (2 leitos de isolamento), com box individualizado e monitorização multiparamétrica. O critério de internação no referido centro consiste em RN com idade inferior a 45 dias de vida que necessitam de cuidados intensivos clínicos e cirúrgicos.

O perfil epidemiológico do CTIN-2 em 2019 está descritos nas figuras 6 e 7. Gastrosquise foi a segunda patologia cirúrgica com maior número de internações (18 RN).

Figura 6- Número de internações em 2019 (172)

Figura 7- Número de internações cirúrgicas em 2019 (101 - 58,7% do total das internações)

3.3.2 Histórico do CTIN-2 e o Uso de NP

Os RN portadores de patologias cirúrgicas durante sua internação no CTIN-2 até abril de 2012 eram supervisionados pela equipe da Cirurgia Infantil predominantemente e pelo neonatologista. Durante a internação destes pacientes, quando indicada, a NP era padronizada em 5, 10 e 20% sem lipídeo em sua composição. A emulsão lipídica disponível era a base de óleo de soja e coco e era prescrita uma a duas vezes na semana adicionada à NP padrão. Para execução desse trabalho, os RN portadores de gastrosquise que receberam a EL a base de soja e óleo de coco uma a duas vezes na semana foi denominado grupo 1.

Após abril de 2012, os RN portadores de patologias cirúrgicas passam a ser supervisionados predominantemente pela Neonatologia. A NP era prescrita, então, individualmente com EL já incorporada, diariamente e na dose máxima de 3g/kg/dia de acordo com o perfil do paciente. Considerou-se então, como

grupo 2, os pacientes que receberam NP com EL à base de óleo de soja e coco como escolha inicial de EL e trocando após para SMOF se indicado. As indicações para a troca da EL incluíam: presença de colestase ou permanência da NP por tempo prolongado (normalmente após três semanas de uso).

Em janeiro de 2013 a EL denominada SMOF torna-se disponível para uso no Instituto da Criança. Em 2016 o SMOF começa a ser usado como primeira opção de EL na NP, compondo assim o grupo 3.

O protocolo clínico relacionado à oferta de lipídios na prescrição da NP utilizada pela Neonatologia envolve:

1. Início de EL desde o primeiro dia de vida na dose de 2g/kg/dia, atingindo a dose máxima de 3g/kg/dia;
2. A EL de escolha desde 2016 é o SMOF;
3. Coleta sérica de exames para investigação de colestase após 14 dias de uso, ou antes, se sinais clínicos de colestase;
4. Investigação de colestase com bilirrubina total e frações (BTF), TGO, TGP, FA, GGT, TG após 14 dias de uso de NP e semanalmente, se houver colestase;
5. Realização de ultrassonografia de abdomen se houver colestase persistente;
6. Redução da oferta lipídica de acordo com a gravidade da colestase;
7. Utilização de oligoelementos na NP em dias alternados, quando há colestase.

3.3.3 Protocolo Gerenciado na Gastrosquise

Desde 2018 foi criado pelas equipes da neonatologia, cirurgia infantil, comissão de controle de infecção hospitalar, fisioterapia, enfermagem e nutrição um protocolo gerenciado para atendimento ao RN com gastrosquise.

O protocolo cirúrgico na abordagem da gastrosquise envolve a correção imediata após o nascimento e objetiva o fechamento primário do defeito da parede abdominal. Quando há risco de síndrome compartimental é optado pela colocação do silo, com posterior fechamento total em até 7 dias.

Os antibióticos profiláticos de escolha são Ampicilina e Amicacina associado à Metronidazol quando há manipulação de alças intestinais. O tempo de uso é de 5 a 7 dias, dependendo da gravidade da serosite das alças.

O uso de albumina endovenosa é indicado no pós-operatório quando não ocorre um volume de diurese adequado, mesmo após o uso da solução cristalóide.

A NP é iniciada no primeiro dia de vida desde que o RN esteja com estabilidade hemodinâmica.

A ventilação mecânica invasiva é utilizada pelo menor tempo possível de acordo com cada paciente. O desmame é realizado gradativamente de acordo com a melhora da distensão abdominal no pós-operatório.

O acesso venoso de escolha é o cateter central de inserção periférica (PICC) e é mantido com rigorosas técnicas de assepsia, com troca de curativos padronizados e manipulação adequada, visando evitar a infecção associada ao catéter.

O início da dieta enteral acontece quando o resíduo gástrico está em redução e o aspecto se torna amarelo a salivar. O leite materno é a dieta de escolha e inicia-se com 20 ml /quilo com aumento diário da dieta, até atingir a dieta plena. Quando o jejum é superior a 30 dias, é optado por iniciar a dieta com fórmula extensamente hidrolisada na ausência de leite materno.

3.3.4 Variáveis Epidemiológicas e Clínicas

As variáveis epidemiológicas e clínicas obtidas, após revisão de prontuário, foram:

- Idade gestacional (IG) ao nascimento, calculada pela data da última menstruação ou pela ultrassonografia de 1º trimestre;
- Paridade materna (primigesta ou não);
- Idade materna (em anos);
- Hábitos de vida maternos (tabagismo, alcoolismo e/ou uso de outras drogas);
- Tipo de parto (vaginal ou cesariano);
- Gênero do RN;
- Peso ao nascer e de alta (em gramas);
- Tipo de gastrosquise (simples ou complexa);
- Presença de outras malformações, como cardíacas, urinárias, do sistema nervoso central e/ou alterações cromossômicas;
- Tipo de cirurgia (fechamento primário ou uso de silo);
- Necessidade de reoperação;
- Tempo de jejum (em dias);

- Tipo de emulsão lipídica na NP (EL10%, EL 20% ou SMOF);
- Tempo de cada emulsão lipídica (em dias);
- Tempo total de NP (em dias);
- Tempo para início da dieta enteral e para dieta plena, considerando-se o valor de 120ml/kg (em dias);
- Colestase se presente ou não;
- Tempo de internação (em dias);
- Infecção se presente ou não;
- Agente etiológico associado ao quadro infeccioso (Gram-positivo, Gram-negativo e fungos);
- Tempo de permanência de cateter venoso central (CVC) ou do PICC (em dias);
- Tempo de internação (em dias);
- Desfecho: óbito ou alta hospitalar.

3.3.5 Variáveis Laboratoriais

As variáveis laboratoriais obtidas, após revisão de prontuário, foram:

- Culturas: hemocultura central (HMCc) e periférica (HMCp), de fezes, de ponta do cateter e urocultura (URC);
- Bilirrubina direta (BD);
- Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO);
- Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP);
- Gama glutamil transpeptidase (GGT);
- Fosfatase alcalina (FA);

- Triglicerídeos (TG).

O quadro abaixo (Quadro 1) mostra os métodos das variáveis laboratoriais.

Quadro 1- Métodos das variáveis laboratoriais

Exame	Método
BD	Diazo
TGO/TGP	Cinético (uv) IFCC
TG	Colorimétrico enzimático (gpo/pap)
FA	Colorimétrico - IFCC
GGT	Colorimétrico enzimático (IFCC - SZASZ)
HMCp	Semeadura em meios Bactec - automatizado e identificação manual/Vitek/Maldi ToF
HMCc	Semeadura em meios Bactec - automatizado e identificação manual/Vitek/Maldi ToF
Cultura ponta catéter	Semiquantitativo - Técnica de Maki. Identificação manual/Vitek/Maldi ToF
URC	Quantitativo: Limite de detecção 1.000 UFC/mL. Identificação manual/Vitek/Maldi ToF
Cultura fezes	Semeadura em meios de cultura específicos e identificação manual/Vitek/Maldi ToF

As variáveis laboratoriais TGO, TGP, GGT, FA, BD e TG foram selecionadas ao diagnóstico de colestase, com 30, 45 e 60 dias de vida, além dos valores máximos de cada uma delas. Definiu-se como colestase a presença de bilirrubina direta maior que 2mg/dl.

As culturas foram obtidas durante todo o período de internação, conforme indicação clínica de coleta.

Os RN selecionados para o estudo foram distribuídos em 3 grupos:

- Grupo 1: EL a 10% ou EL a 20%, uma a duas vezes na semana;
- Grupo 2: EL a 20% diariamente;

- Grupo 3: SMOF a 20% diariamente.

3.4 Delineamento do Estudo

3.5 Emulsões Lipídicas

Foram utilizadas diferentes emulsões lipídicas que estão descritas abaixo e suas respectivas composições encontram-se nos Quadros 2 e 3.

- Lipovenos ® MCT 20 % (Fresenius-Kabi®, Bad-Homburg – Germany). EL à base de mistura de óleo de coco e óleo de soja, contendo 50% de TCM e 50% de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa tipo ômega 6 - 1:1 vol./vol;
- Lipovenos ® MCT 10 % (Fresenius-Kabi®, Bad-Homburg – Germany). EL à base de mistura de óleo de coco e óleo de soja, contendo 50% de TCM e 50% de ácidos graxos polinsaturados de cadeia longa tipo ômega-6- 1:1 vol./vol;
- SMOF ® 20% (Fresenius-Kabi®, Bad-Homburg – Germany). EL contendo mistura de 30% de óleo de soja, 30% de TCM, 15% de óleo de peixe e 25% de óleo de oliva.

Quadro 2- Composição para cada 1000ml das soluções EL10% e EL20%.

Dados obtidos na bula do fabricante

	Lipovenos® MCT10%	Lipovenos® MCT 20%
óleo de soja	50 g (5,0%)	100 g (10,0%)
triglicerídeos de cadeia média (MCT)	50 g (5,0%)	100 g (10,0%)
glicerol	25 g (2,5%)	25 g (2,5%)
lecitina de ovo	6 g (0,60%)	12 g (1,2%)
água para injeção q.s.p	1000 mL	1000 mL
Conteúdo energético	4300 kJ/L (1030 kcal/L)	8150 kJ/L(1950 kcal/L)
pH	6,5 – 8,8	6,5 - 8,7
Osmolaridade teórica	272 mOsm/L	273 mOsm/L

Quadro 3- Composição de ácidos graxos das EL (EL 20% e SMOF)

Composição	Lipovenos ®TCM 20%	SMOF 20%
Oleo	200	200
Fosfatidio de ovo	12	12
Glicerol	25	25
Tocoferol (Viatmina E)	0,1	0,1
Água	1000	1000
Ácidos graxos		
Capróico	0,35	0,35
Caprílico	60	37
Cáprico	33,8	17
Láurico	0,43	0,5
Mirístico	0,13	0,06
Palmítico	13	17,3
Palmitinoleico	0,27	2,82
Esteárico	5,2	5,587
Oleico	24,9	55
Linoleico	52,4	41
Octadecatetraenoico		
Araquidônico	0,43	0,76
Alfa-linolênico	7,5	-
Eicosapentaenoico	-	3
Docosapentaenoico	-	0,747
Docosahexaenóico	o	4

3.6 Análise Estatística

Os objetivos fundamentais da análise estatística foram:

1. Avaliar o efeito da NP com as diferentes EL sobre a incidência de colestase e demais variáveis de desfecho;
2. Avaliar a evolução dos pacientes quanto ao comprometimento hepático, a partir de parâmetros laboratoriais medidos ao longo do tempo, de acordo com a emulsão lipídica utilizada na NP.

Na análise descritiva das variáveis, as qualitativas estão descritas em frequências absolutas e relativas (porcentagem); quanto às quantitativas, estão resumidas em médias, medianas, desvios-padrão, 1º e 3º quartis, valores mínimos e máximos. Além disso, foram construídos gráficos do tipo 'Box-plot' para comparar as variáveis quantitativas em relação aos grupos de EL e em relação à presença ou não de colestase.

Na comparação entre os grupos, em relação a variáveis qualitativas, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Para as variáveis quantitativas, foi usada ANOVA de um fator para aquelas em que foi possível assumir distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis, como equivalente não paramétrico. A normalidade foi avaliada por estatísticas descritivas, valores de curtose e assimetria e gráfico Normal de probabilidades. A suposição de igualdade de variâncias foi verificada pelo teste de Levene.

Para a análise de sobrevida foi realizada a Regressão de Cox.

O nível de significância adotado foi de 0,05 e intervalo de confiança de 95%.

O programa estatístico utilizado foi o R, versão 3.6.1 para Windows, utilizando o pacote 'Rcmdr' e os plugins 'survival' e 'EZR'.

4. RESULTADOS

Foram selecionados 138 pacientes com diagnóstico de gastrosquise entre janeiro de 2009 e dezembro de 2018 de acordo com os fatores de inclusão e exclusão.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos:

- Grupo 1: 37 pacientes que receberam EL10% ou EL 20% - uma ou duas vezes na semana;
- Grupo 2: 59 pacientes com EL 20% diariamente;
- Grupo 3: 42 pacientes com SMOF diariamente.

A primeira análise realizada foi das variáveis qualitativas para os três grupos (Tabela 1), a segunda análise (Tabela 2) comparou os três grupos com relação à presença de infecção e os agentes etiológicos. A Tabela 3 traz as variáveis quantitativas dos três grupos. A próxima análise (Tabela 4) mostra as variáveis laboratoriais, com os valores de bilirrubina direta e as enzimas dos grupos. As Tabelas 5 e 6 dividiram os pacientes em colestase (sim e não) com relação às variáveis qualitativas e quantitativas, respectivamente.

4.1 Variáveis Qualitativas

A Tabela 1 mostra as variáveis qualitativas dos grupos.

A taxa de prematuridade no grupo 1 foi de 40%, no grupo 2 54,3% e no grupo 3 foi de 66,7%.

O parto vaginal foi mais frequente nos grupos 2 e 3, com diferença estatística em relação ao grupo 1.

A incidência de colestase em cada grupo está demonstrada na Tabela 1. O grupo 1 apresentou colestase em 18,9% dos RN, o grupo 2, 35,6% e o grupo 3, 23,8%, sem diferença estatística entre os 3 grupos (Figuras 8, 9 e 10)

Com relação à taxa de infecção, o grupo 1 apresentou 29,7%, o grupo 2, 40,7% e o grupo 3, 50% sem diferença estatística.

A taxa de óbito nos grupos também não apresentou diferença estatística, grupos 1, 2 e 3, 10,8%, 5,1% e 19%, respectivamente.

Tabela 1 - Comparação entre os grupos – variáveis qualitativas

	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=59)	Grupo 3 (n=42)	p-valor*
Gênero				0,137
Feminino	12 (32,4%)	30 (50,8%)	22 (52,4%)	
Masculino	25 (67,6%)	29 (49,2%)	20 (47,6%)	
Paridade				0,914
Primigesta	22 (68,8%)	39 (67,2%)	27 (64,3%)	
Múltipara	10 (31,2%)	19 (32,8%)	15 (35,7%)	
Classificação pela idade gestacional				0,196
Prematuro moderado	2 (5,7%)	7 (11,9%)	7 (16,7%)	
Prematuro tardio	12 (34,3%)	25 (42,4%)	21 (50%)	
Termo	21 (60%)	27 (45,8%)	14 (33,3%)	
Tabagismo				0,714
Sim	5 (16,7%)	6 (11,1%)	4 (10,8%)	
Não	25 (83,3%)	48 (88,9%)	33 (89,2%)	
Etilismo				0,896
Sim	1 (3,3%)	3 (5,6%)	2 (5,3%)	
Não	29 (99,7%)	51 (94,4%)	36 (94,7%)	
Drogas				0,661
Não	30	51 (94,4%)	37 (97,4%)	
Maconha	0	2 (3,7%)	1 (2,6%)	
Maconha e cocaína	0	1 (1,9%)	0	
Tipo de parto				0,028
Vaginal	0	6 (10,3%)	8 (19%)	
Cesárea	33	52 (89,7%)	34 (81%)	
Tipo de gastrosquise				0,849
Simples	29 (78,4%)	49 (83,1%)	34 (81%)	
Complexa	8 (21,6%)	10 (16,9%)	8 (19%)	
Malformação				0,727
Sim	1 (2,7%)	3 (5,1%)	1 (2,4%)	
Não	36 (97,3%)	56 (94,9%)	41 (97,6%)	
Reoperação				0,705
Sim	8 (21,6%)	17 (28,8%)	10 (23,8%)	
Tipo de reoperação				0,643
Silo	4 (50%)	9 (52,9%)	6 (60%)	
Correção	4 (50%)	6 (35,3%)	4 (40%)	
Correção + silo	0	2 (11,8%)	0	
Não	29 (78,4%)	42 (71,2%)	32 (76,2%)	
Infecção				0,187
Sim	11 (29,7%)	24 (40,7%)	21 (50%)	
Não	26 (70,3%)	35 (59,3%)	21 (50%)	
Colestase				0,166
Sim	7 (18,9%)	21 (35,6%)	10 (23,8%)	
Não	30 (81,1%)	38 (64,4%)	32 (76,2%)	
Desfecho				0,084
Óbito	4 (10,8%)	3 (5,1%)	8 (19%)	
Alta	33 (89,2%)	56 (94,9%)	34 (81%)

Figura 8- Incidência de colestase em porcentagem no grupo 1

Figura 9- Incidência de colestase em porcentagem no grupo 2

Figura 10- Incidência de colestase em porcentagem no grupo 3

4.2 Infecção

A Tabela 2 mostra as taxas de infecção e cada agente etiológico nos grupos, hemoculturas centrais e periféricas, além de culturas da ponta de cateter, urocultura e cultura de fezes.

Os agentes mais frequentemente encontrados nos três grupos foram os Gram-positivos.

A taxa de positividade das hemoculturas centrais foi maior nos grupos 2 (79,2%) e 3 (81%), em relação ao grupo 1 (36,4%).

Tabela 2 - Comparação entre grupos – infecção

	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=59)	Grupo 3 (n=42)	p-valor*
Infecção				0,187
Sim	11 (29,7%)	24 (40,7%)	21 (50%)	
Não	26 (70,3%)	35 (59,3%)	21 (50%)	
Agente				0,667
Gram-positivo	6 (54,5%)	13 (54,2%)	10 (47,6%)	
Gram-negativo	2 (18,2%)	6 (25%)	3 (14,3%)	
Fungo	0	0	2 (9,5%)	
Gram-positivo e gram-negativo	3 (27,3%)	4 (16,7%)	5 (23,8%)	
Gram-positivo e fungo	0	0	1 (4,8%)	
Gram-negativo e fungo	0	1 (4,2%)	0	
Hemocultura periférica				0,690
Negativo	1 (9,1%)	5 (20,8%)	4 (19%)	
Positivo	10 (90,9%)	19 (79,2%)	17 (81%)	
Hemocultura central				0,033
Negativo	11 (63,6%)	22 (20,8%)	18 (47,6%)	
Positivo	4 (36,4%)	19 (79,2%)	11 (52,4%)	
Cultura da ponta do cateter				0,400
Negativo	11	22 (91,7%)	18 (85,7%)	
Positivo	0	2 (8,3%)	3 (14,3%)	
Cultura de fezes				0,507
Negativo	11	23 (95,8%)	21	
Positivo	0	1 (4,2%)	0	
Urocultura				0,613
Negativo	9 (81,8%)	21 (87,5%)	16 (76,2%)	
Positivo	2 (18,2%)	3 (12,5%)	5 (23,8%)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

4.3 Variáveis Quantitativas

Na Tabela 3 descrevem-se as variáveis quantitativas.

O grupo 2 apresentou uma maior média de peso à alta hospitalar.

A mediana de tempo de jejum nos grupos 1, 2 e 3 foi de 17 dias, 22 dias e 25 dias, respectivamente.

A média de tempo de NP nos grupos foi semelhante assim como o tempo para se atingir a dieta plena.

A mediana de tempo de internação variou de 32 a 37,5 dias nos grupos.

Tabela 3 - Comparação entre os grupos – variáveis quantitativas

	Grupos			p-valor
	Grupo 1 (n=37)	Grupo 2 (n=59)	Grupo 3 (n=42)	
Idade materna (anos)				0,138*
Média ± DP	20,68 ± 4,5	21,87 ± 4,67	20,21 ± 3,72	0,151**
Mediana	20	21	20	
Min - Max	15 - 33	14 - 37	14 - 31	
Q1 – Q3	17,75 - 22,25	19 - 24	18 - 21,75	
Peso ao nascimento (gramas)				0,279*
Média ± DP	2417,63 ± 485,08	2325,93 ± 539,53	2226,52 ± 431,88	0,344**
Mediana	2405	2300	2240	
Min - Max	1620 - 3520	1270 - 3710	1400 - 3430	
Q1 – Q3	2155 - 2770	1952,5 - 2650	1910 - 2537,5	
Peso à alta (gramas)				0,093*
Média ± DP	3009,05 ± 679,61	3304,06 ± 781,38	3025 ± 612,28	0,065**
Mediana	2920	3225	3010	
Min - Max	1995 - 6000	2000 - 5400	1900 - 4580	
Q1 – Q3	2590 - 3300	2827,5 - 3675	2612,5 - 3426,25	
Tempo de jejum (dias)				0,074*
Média ± DP	23,56 ± 13,14	32,22 ± 22,93	27,59 ± 14,77	0,079**
Mediana	17	22	25	
Min - Max	9 - 59	8 - 105	7 - 83	
Q1 – Q3	14 - 29	19 - 33	18 - 36	
Tempo de NP (dias)				0,697*
Média ± DP	33,54 ± 20,61	38,67 ± 27,64	34,42 ± 21,14	0,524**
Mediana	27	27	29	
Min - Max	11 - 108	10 - 125	7 - 115	
Q1 – Q3	20 - 36	22,5 - 42,5	23 - 39,5	
Tempo para dieta plena (dias)				0,083*
Média ± DP	32,14 ± 19,22	40,85 ± 28,45	40,11 ± 23,51	0,244**
Mediana	27,5	30	32	
Min - Max	15 - 115	13 - 134	21 - 121	
Q1 – Q3	21,25 - 33,75	24 - 43,25	26 - 44,5	
Tempo de internação (dias)				0,377*
Média ± DP	39,81 ± 22,44	46,71 ± 31,56	43,02 ± 27,03	0,493**
Mediana	32	33	37,5	
Min - Max	18 - 117	13 - 138	7 - 152	
Q1 – Q3	24 - 43	28 - 48,5	29,25 - 47,5	
Tempo de permanência de CVC e PICC (dias)				0,491*
Média ± DP	37,67 ± 22,99	43,84 ± 30,05	40,54 ± 26,42	0,550**
Mediana	29	30	34,5	
Min - Max	11 - 115	13 - 135	7 - 151	
Q1 – Q3	23 - 41	26,5 - 48	27 - 44,75	

DP=desvio padrão; Q1=1º quartil; Q3=3º quartil.

* Teste de Kruskal-Wallis

** ANOVA

4.4 Colestase

A Tabela 4 mostra os valores de bilirrubinas e enzimas hepáticas dos pacientes com colestase em cada grupo.

A mediana dos valores de bilirrubina direta foi de 4, 4,1 e 3,31 nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente.

A fosfatase alcalina apresentou valores maiores ao diagnóstico e valores máximos no grupo 2 em relação ao grupo 3.

Com relação às demais enzimas hepáticas não houve diferença entre os grupos ao diagnóstico e seus valores máximos.

Tabela 4 - Comparação entre os grupos dos pacientes com colestase (enzimas hepáticas, triglicerídeos e bilirrubina)

	Colestase			p-valor
	Grupo 1 (n=7/37)	Grupo 2 (n=21/59)	Grupo 3 (n=10/42)	
BD ao diagnóstico (mg/dL)				0,723* 0,612**
Média ± DP	5,44 ± 3,16	4,48 ± 2,02	4,36 ± 2,56	
Mediana	4	4,1	3,31	
Min - Max	2,2 - 9,61	2,04 - 9,55	2 - 9,17	
Q1 - Q3	2,87 - 8,27	2,75 - 5,44	2,36 - 5,47	
BD - máxima (mg/dL)				0,813* 0,950**
Média ± DP	7,5 ± 3,91	8,6 ± 9,94	8,71 ± 7,31	
Mediana	7,93	5,44	6,57	
Min - Max	2,24 - 13,91	2,33 - 46	2,27 - 26,34	
Q1 - Q3	5,03 - 9,19	3,07 - 10,39	4,14 - 8,85	
FA ao diagnóstico (U/L)				0,030* 0,041**
Média ± DP	-	438,68 ± 160,03	259 ± 192,93	
Mediana	-	427	192,5	
Min - Max	-	146 - 726	67 - 705	
Q1 - Q3	-	336 - 562,25	139,5 - 294,25	
FA - máxima (U/L)				0,010* 0,006**
Média ± DP	-	559,15 ± 131,37	364,1 ± 237,02	
Mediana	-	576,5	295	
Min - Max	-	319 - 863	124 - 863	
Q1 - Q3	-	502,25 - 630,25	174,75 - 492,75	
GGT ao diagnóstico (U/L)				0,099* 0,221**
Média ± DP	-	398,47 ± 409,43	174,8 ± 125,55	
Mediana	-	272	154	
Min - Max	-	53 - 1875	69 - 501	
Q1 - Q3	-	180 - 515,5	96 - 187	

GGT - máxima (U/L)				0,144*
				0,153**
Média ± DP	186,6 ± 128,7	488,05 ± 416,66	263 ± 164,17	
Mediana	195	370	195	
Min - Max	54 - 311	53 - 1875	69 - 501	
Q1 - Q3	124,5 - 253	192,25 - 691,75	160,75 - 414,25	
TG ao diagnóstico (U/L)				0,309*
				0,184**
Média ± DP	-	101,37 ± 35,51	104,83 ± 51,79	
Mediana	-	97	109	
Min - Max	-	52 - 184	33 - 171	
Q1 - Q3	-	78 - 122,5	72,25 - 137,5	
TG - máxima (U/L)				0,512*
				0,694**
Média ± DP	-	122,11 ± 58,34	130,12 ± 86,82	
Mediana	-	116	105,5	
Min - Max	-	52 - 313	33 - 313	
Q1 - Q3	-	90,25 - 134	80,5 - 150,5	
TGO ao diagnóstico (U/L)				0,903*
				0,311**
Média ± DP	80 ± 103,11	40,16 ± 27,97	53,44 ± 42,75	
Mediana	24	32,5	28	
Min - Max	17 - 199	1 - 118	19 - 117	
Q1 - Q3	20,5 - 111,5	25 - 43,25	27 - 101	
TGO - máxima (U/L)				0,935*
				0,393**
Média ± DP	103 ± 88,56	103,52 ± 95,08	305,6 ± 703,08	
Mediana	48	84	77	
Min - Max	24 - 200	23 - 460	26 - 2298	
Q1 - Q3	44 - 199	57,5 - 116	28,25 - 147,75	
TGP ao diagnóstico (U/L)				0,649*
				0,231**
Média ± DP	71,33 ± 81,83	28,22 ± 27,87	39,44 ± 45,39	
Mediana	41	17	16	
Min - Max	9 - 164	6 - 110	9 - 146	
Q1 - Q3	25 - 102,5	10,5 - 36,75	16 - 52	
TGP - máximo (U/L)				0,911*
				0,502**
Média ± DP	93 ± 69,7	85,63 ± 86,18	184,2 ± 382,14	
Mediana	90	66	57,5	
Min - Max	9 - 164	6 - 374	9 - 1260	
Q1 - Q3	41 - 161	32,5 - 83,5	21 - 104,25	

BD=bilirrubina direta

FA=fosfatase alcalina

GGT=gama glutamil transpeptidase

TG=triglicerídeo

TGO=transaminase glutâmico-oxaloacética

TGP=transaminase glutâmico-pirúvica

DP=desvio padrão; Q1=1º quartil; Q3=3º quartil.

* Teste de Kruskal-Wallis

** ANOVA

A Tabela 5 mostra as variáveis qualitativas para os pacientes com ou sem colestase.

Foram encontradas diferenças estatísticas entre os dois grupos (sim e não) em relação à colestase nas seguintes variáveis, sendo de 1 a 5 variáveis qualitativas e de 6 a 10, quantitativas:

1. Idade gestacional;
2. Tipo de gastrosquise;
3. Presença de reoperação;
4. Infecção;
5. Desfecho (alta ou óbito);
6. Tempo de jejum;
7. Tempo de NP;
8. Tempo para dieta plena;
9. Tempo de internação e
10. Tempo de CVC ou PICC.

Com relação à idade gestacional, apenas 21,6% dos RN de termo apresentaram colestase, enquanto 78,4% dos prematuros tiveram o diagnóstico.

No que diz respeito ao tipo de gastrosquise, 41,6% de casos de gastrosquise complexa desenvolveram colestase, enquanto apenas 23,2% na gastrosquise simples.

A associação entre infecção e colestase foi de 68,4%.

Apenas 4% dos casos que evoluíram para óbito não apresentavam colestase.

Tabela 5 - Variáveis qualitativas - colestase

	Colestase		p-valor*
	Sim (n=38)	Não (n=100)	
Sexo			0,885
Feminino	18 (47,4%)	46 (46%)	
Masculino	20 (52,6%)	54 (54%)	
Paridade (semanas)			0,485
Primigesta	25 (71,4%)	63 (64,9%)	
Múltipara	10 (28,6%)	34 (35,1%)	
Classificação pela idade gestacional			0,001
Prematuro moderado	8 (21,6%)	8 (8,1%)	
Prematuro tardio	21 (56,8%)	37 (37,4%)	
Termo	8 (21,6%)	54 (54,5%)	
Tabagismo			0,629
Sim	5 (14,7%)	10 (11,5%)	
Não	29 (85,3%)	77 (88,5%)	
Etilismo			0,759
Sim	2 (5,9%)	4 (4,5%)	
Não	32 (94,1%)	84 (95,5%)	
Drogas			0,263
Não	32 (94,1%)	82 (97,7%)	
Maconha	2 (5,9%)	1 (1,1%)	
Maconha e Cocaína	0	1 (1,1%)	
Tipo de gastrosquise			0,018
Simplex	26 (68,4%)	86 (86%)	
Complexa	12 (31,6%)	14 (14%)	
Tipo de parto			0,893
Vaginal	4 (11,1%)	10 (10,3%)	
Cesárea	32 (88,9%)	87 (89,7%)	
Reoperação			0,016
Sim	16 (42,1%)	19 (19%)	
Tipo de Reoperação			0,098
Silo	6 (37,5%)	13 (68,4%)	
Correção	8 (50%)	6 (31,6%)	
Correção + silo	2 (12,5%)	0	
Não	22 (57,9%)	81 (81%)	
Infecção			<0,001
Sim	26 (68,4%)	30 (30%)	
Não	12 (31,6%)	70 (70%)	
Malformação			0,160
Sim	0	5 (5%)	
Não	38 (100%)	95 (96%)	
Evolução			<0,001
Alta	27 (71,1%)	96 (96%)	
Óbito	11 (28,9%)	4 (4%)	

* Teste qui-quadrado de Pearson

A Tabela 6 mostra as variáveis quantitativas para os pacientes com ou sem colestase.

O tempo de jejum, de NP, para atingir dieta plena, de internação e de permanência de cateter central também se associou com a colestase.

Tabela 6 - Variáveis quantitativas - colestase

	Colestase		p-valor
	Sim (n=38)	Não (n=100)	
Idade materna (anos)			0,740*
Média ± DP	21,08 ± 4,71	21,04 ± 4,27	0,960**
Mediana	20	21	
Min - Max	14 - 37	14 - 33	
Q1 - Q3	18,5 - 23,5	18 - 23	
Peso à alta (gramas)			0,355*
Média ± DP	3280,39 ± 974,73	3086,7 ± 586,05	0,156**
Mediana	3210	3015	
Min - Max	1900 - 6000	1970 - 5000	
Q1 - Q3	2576,25 - 3750	2670 - 3331,25	
Peso ao nascimento (gramas)			0,070*
Média ± DP	2223,82 ± 481,77	2369,61 ± 490,06	0,051**
Mediana	2130	2372	
Min - Max	1270 - 3180	1400 - 3710	
Q1 - Q3	1780 - 2510	1980 - 2652,5	
Tempo de jejum (dias)			<0,001*
Média ± DP	39,15 ± 25,62	24,44 ± 13,17	<0,001**
Mediana	29,5	20	
Min - Max	11 - 105	7 - 73	
Q1 - Q3	19,75 - 50,25	16 - 29,25	
Tempo de NP (dias)			0,005*
Média ± DP	47,6 ± 32,38	31,6 ± 18,21	<0,001**
Mediana	34,5	25,5	
Min - Max	10 - 116	7 - 125	
Q1 - Q3	25,5 - 64,5	21 - 36,25	
Tempo de dieta plena (dias)			<0,001*
Média ± DP	56,85 ± 35,36	32,91 ± 17,99	<0,001**
Mediana	43	28	
Min - Max	21 - 122	13 - 134	
Q1 - Q3	29,5 - 79,5	23 - 35	
Tempo de internação (dias)			0,006*
Média ± DP	58,71 ± 39,61	38,05 ± 19,37	<0,001**
Mediana	43,5	33	
Min - Max	12 - 152	7 - 138	
Q1 - Q3	30 - 80	27 - 43	
Tempo de permanência de CVC e CCIP			0,004*
Média ± DP			<0,001**
Mediana	55,42 ± 37,79	35,78 ± 19,45	
Min - Max	40,5	29,5	
Q1 - Q3	7 - 151	12 - 135	
	25 - 78	28,5 - 41	

DP=desvio padrão; Q1=1º quartil; Q3=3º quartil.

* Teste de Kruskal-Wallis

** ANOVA

Os dados de razão de risco (Hazard Ratio - HR) obtidos a partir da aplicação da regressão de Cox estimam o impacto dos fatores de exposição sobre o risco de desenvolvimento da colestase. Os resultados encontram-se na Tabela 7. A Tabela mostra que o uso do SMOF não teve influência sobre o

risco de colestase, tanto na análise univariada ($p=0,588$) quando na multivariada ($p=0,558$) – ajustada para idade gestacional e tempo de jejum. Quanto à idade gestacional, os RN de termo apresentaram menor risco de colestase do que os prematuros moderados ($HR=0,27$ [0,09; 0,74], $p = 0,011$). O tempo de jejum também foi significativo ($p=0.037$), indicando que a cada dia a mais de jejum o risco de colestase aumenta em aproximadamente 1%.

Tabela 7 - Análise dos resultados da aplicação de regressão de CoX para efeito do uso de SMOF para ocorrência de colestase

Variáveis	Univariada		Multivariada	
	HR (IC 95%)	p-valor	HR (IC 95%)	p-valor
SMOF	0,81 [0,39; 1,68]	0,588	0,79 [0,37; 1,69]	0,558
Idade Gestacional				
Prematuro moderado	1 [referência]		1 [referência]	
Prematuro tardio	0,69 [0,30; 1,57]	0,381	0,72 [0,32; 1,64]	0,445
Termo	0,22 [0,08; 0,60]	0,002	0,27 [0,09; 0,74]	0,011
Tempo de Jejum (dias)	1,02 [1,01; 1,03]	0,001	1,01 [1,00; 1,02]	0,037

HR: Hazard Ratio - Risco Relativo

IC95%: Intervalo de confiança de 95%

SMOFIpid: Grupo exposto à dieta SMOFIpid diariamente e desde o início do acompanhamento.

5. DISCUSSÃO

Apesar dos avanços no cuidado perinatal, cirúrgico e tecnológico, RN com gastrosquise continuam sendo um desafio para obstetras, neonatologistas, cirurgiões pediátricos e também para equipe multidisciplinar.

O desafio já começa no pré-natal, estabelecendo o momento correto da indicação do parto, visando proteger as alças exteriorizadas e ao mesmo tempo otimizar uma idade gestacional mais próxima ao termo.

Esse desafio continua com o neonatologista já na abordagem na sala de parto, utilizando curativos adequados para minimizar a perda hídrica, manejo hidroeletrólítico no pós-operatório, uso prolongado da NP e suas complicações e também a prevenção de infecções associadas ao cateter venoso central.

Para o cirurgião pediátrico o desafio engloba a escolha da técnica cirúrgica mais adequada, a indicação ou não de silo e muitas vezes, a necessidade de reabordagem cirúrgica.

Também é um desafio para as equipes de enfermagem, fisioterapia, psicologia, fonoaudiologia, nutrição, assistente social, sendo fundamentais no acompanhamento desses pacientes, dada à complexidade da patologia e o tempo prolongado de internação.

No Brasil, entre 2006 e 2017, foram registrados 35.015.771 nascidos vivos com 264.502 nascimentos com anomalias congênitas (75,5/10.000 nascimentos vivos). As anomalias do aparelho digestivo representaram 4,1-4,9% de todas as anomalias congênitas (Da et al., 2018).

O CTIN-2, entre os anos de 2009 e 2018, recebeu 160 pacientes portadores de gastrosquise provenientes, em sua grande maioria, do Serviço de Medicina Fetal do HC-FMUSP. Este serviço é referência para gestantes

portadoras de fetos com defeitos de parede abdominal, além de outras patologias, como hérnia diafragmática, gemelaridade imperfeita, etc.

Com relação às publicações sobre gastrosquise, o Serviço de Obstetrícia do HC-FMUSP tem contribuído com artigos importantes sobre o assunto. Foi publicado em 2016 um estudo internacional de revisão sistemática e meta-análise, realizado em conjunto com autores holandeses, descrevendo o desfecho de pacientes com gastrosquise simples e complexa. Neste estudo foi possível evidenciar que os RN com gastrosquise complexa demoram mais tempo para atingir a dieta enteral plena, permanecem mais tempo em ventilação mecânica, maior tempo de internação e maiores taxas de mortalidade (Lap et al., 2016).

Outro artigo publicado em 2018, pela equipe da obstetrícia junto com a cirurgia pediátrica, relacionou o diâmetro da alça intestinal intra-abdominal e a associação com gastrosquise complexa, mostrando que a medida da alça é um importante preditor (Andrade et al., 2019).

A equipe de cirurgia infantil do Instituto da Criança do HC-FMUSP tem publicado vários artigos com importante contribuição sobre o tema. Um estudo publicado em 2003 procurou elucidar o mecanismo da hipomotilidade intestinal, tão marcante no pós-operatório de gastrosquise, que se associa com a dependência prolongada de NP e colestase. Nesse estudo se induziu a exteriorização das alças em fetos de coelhas, observando-se no grupo de coelhos com gastrosquise espessamento, encurtamento e edema da parede intestinal em relação ao grupo controle, tanto na macroscopia quanto na histopatologia. Além disso, observou-se intensa atividade da AchE nos fetos controles, enquanto que nos animais com gastrosquise, houve um nível mais

baixo de atividade dessa enzima. Por conseguinte, foi possível concluir que o plexo intestinal de fetos com gastroquise são mais imaturos em comparação aos controles (Santos et al., 2003).

Outra contribuição da equipe da cirurgia infantil sobre o assunto foi a descrição dos RN com gastrosquise, publicada em 2011, envolvendo 163 pacientes realizada em 3 centros terciários (Tannuri et al., 2011).

Em 2012, a equipe da cirurgia infantil publicou um estudo sobre o uso da albumina, demonstrando que sua utilização melhorou o nível sérico do sódio no pós-operatório imediato, porém não alterou o desfecho final (Tannuri et al., 2012).

Em 2016 foi publicado pelas equipes de neonatologia e cirurgia pediátrica do Instituto da Criança do HC-FMUSP um artigo retrospectivo incluindo 50 RN com gastrosquise, descrevendo a evolução clínica e mostrando uma incidência de colestase na GS de 31% e na GC de 76% (Redondo et al., 2016).

No Brasil, temos poucas publicações sobre o tema e a maioria delas com uma casuística pequena. Calcagnotto et al. publicaram em 2013 um artigo retrospectivo de 11 anos de estudo com 64 RN portadores de gastrosquise do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Calcagnotto et al., 2013). Já Alves et al. publicaram em 2016 um estudo de coorte retrospectivo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, de 1995 a 2010, com 49 RN portadores de gastrosquise (Alves et al., 2016).

Este presente estudo, realizado em apenas um centro neonatal, apresenta um número de participantes relevante e com enfoque pouco abordado na literatura, como a relação entre emulsão lipídica e colestase.

5.1 Características Gerais dos Pacientes Estudados

Dos 138 RN estudados não houve predominância entre os gêneros na incidência de gastrosquise (feminino 46,3% e masculino 53,7%), fato que é comparável à literatura, segundo Mastroiacovo et al (Mastroiacovo et al., 2007). A incidência desse defeito de parede foi maior entre as primíparas (63,8%), dado também compatível com a literatura (60,8%) (Friedman et al., 2017). A taxa de prematuridade (idade gestacional menor que 37 semanas) foi de 53,6%, compatível com a literatura (56%) (Raymond et al., 2020). Os prematuros tardios foram mais frequentes (78,4%) em relação aos moderados.

A taxa de partos cesarianos encontrados (86,2%) foi consideravelmente maior que na literatura (50%), fato provavelmente relacionado a fatores culturais de cada país e a protocolos de conduta do Serviço de Obstetrícia (Raymond et al., 2020). Já no Brasil, Calcagnotto et al., estudando, em Porto Alegre, os fatores de risco associado a mortalidade em RN portadores de gastrosquise, encontraram uma taxa de cesariana de 92,2%.

A incidência de gastrosquise complexa foi de 18,8% um pouco maior comparada a do Raymond et al (14%) e a presença de outras malformações associadas foi de 3,6%.

Nos pacientes desta casuística identificou-se uma taxa de reoperação de 25,4% e o uso do silo em 13%. Em estudo multicêntrico, realizado nos Estados Unidos, com 566 RN portadores de gastrosquise, os autores encontraram uma incidência de 55% no uso do silo, taxa bem mais elevada da encontrada neste estudo. Lap et al. (2016), em uma revisão sistemática com RN holandeses,

mostraram uma taxa de 37,3% no uso do silo. Tal fato provavelmente está associado a diferentes propostas cirúrgicas de cada serviço.

A taxa de infecção do cateter venoso central (por venodissecação - CVC ou punção - PICC) foi de 24,6% e a mediana de tempo de permanência dos mesmos foi de 29 a 34,5 dias. Comparada à literatura, a taxa de infecção de cateter venoso foi maior (24,6% versus 6%) (Raymond et al., 2020).

A mortalidade neste estudo foi de 10,8% e a de Raymond et al. (2020) foi de 5%. Tais diferenças podem ser explicadas pelas menores taxas de pré-natal adequado das gestantes, maior incidência de gastrosquise complexa (18,8% versus 14%) e de infecções. Nos dois estudos brasileiros supracitados, as taxas de mortalidade foram: 14,9% (Alves et al., 2015) e 23,4% (Calcagnotto et al., 2013).

5.2 Particularidades de Cada Grupo

5.2.1 Grupo 1

O grupo 1 (n=37) envolveu RN nascidos entre os anos de 2009 e 2012. Durante esse período a equipe da Cirurgia Pediátrica prescrevia e acompanhava durante toda a internação os RN portadores de gastrosquise admitidos no CTIN-2.

A prescrição da NP normalmente se iniciava nos primeiros dias de vida e seguia o padrão fixo das NP disponíveis, com concentrações de glicose a 5, 10 e 20%. Essa NP padrão continha em sua composição glicose, aminoácidos, eletrólitos e vitaminas, porém, não continha emulsões lipídicas. A inclusão da

EL na NP ocorria uma a duas vezes na semana. A escolha da EL era o Lipovenos® MCT 10 ou 20 %.

Não existia uma rotina de coleta de exames para a detecção de colestase. A investigação acontecia se o RN apresentasse sinais clínicos de colestase, como, por exemplo, icterícia. Tal fato interferiu parcialmente na análise dos resultados, principalmente com relação à ausência de algumas variáveis enzimáticas.

5.2.2 Grupo 2

O grupo 2, com 59 participantes, já iniciou o seguimento no CTIN-2 com a equipe da Neonatologia e a NP prescrita era individualizada, ofertando EL diariamente. Lipovenos® MCT 20 % era a EL de escolha para início da NP.

A partir desse grupo, todos os RN com mais de 14 dias de NP, ou antes, se sinais clínicos de colestase ocorressem, tinham uma coleta de exames séricos para investigação desta afecção.

A EL SMOF entra como opção de escolha a partir de 2013 no CTIN-2, após liberação do seu uso pela empresa fornecedora da NP. A troca para o SMOF ocorria se o RN apresentasse o diagnóstico de colestase.

5.2.3 Grupo 3

O grupo 3 também seguido pela Neonatologia apresentou 42 participantes e envolveu RN que receberam o SMOF como EL de escolha. A preferência pelo SMOF, como primeira opção na NP, surgiu após alguns estudos mostrando algum benefício em RN pré-termo.

As variáveis completas para todos os grupos foram: alta/óbito, gênero, tipo de gastrosquise, presença de outras malformações, necessidade de reabordagem cirúrgica, tempo de jejum, tempo de NP, tempo para se atingir a dieta plena, tempo de internação, tempo de cada emulsão lipídica (EL 10%, EL 20% e SMOF), colestase, infecção, tempo de cateter venoso central e determinação de bilirrubina direta ao diagnóstico de colestase. Apenas as variáveis: TG máxima, peso ao nascer e FA diagnóstica preencheram os requisitos para a realização de testes paramétricos. Contudo, tanto testes paramétricos quanto não paramétricos foram realizados para todas as variáveis.

5.3 Variáveis Qualitativas dos Grupos 1, 2 e 3

Com relação às variáveis qualitativas, a via de parto teve diferença entre os grupos. Os grupos 2 e 3 apresentaram maiores taxas de parto vaginal. O grupo 1 (n=37) teve 33 partos cesarianos e nenhum parto vaginal, porém com 4 pacientes sem dados da via de parto, fato que pode ter contribuído para tal diferença. Os grupos 2 e 3 tiveram apenas um dado faltante para via de parto.

Ainda com relação às variáveis qualitativas, o grupo 1 apresentou menor taxa de infecção, hemoculturas centrais positivas, quando comparado aos grupos 2 e 3. Tal fato pode ser explicado pela menor taxa de coleta de hemoculturas (11 coletas versus 24 no grupo 2 e 21 no grupo 3).

5.4 Variáveis Quantitativas dos Grupos 1, 2 e 3

Não houve diferença estatística entre os três grupos para as variáveis da tabela 3: idade materna, peso de alta, peso de nascimento, tempo de jejum,

tempo de NP, tempo para se atingir a dieta enteral plena, tempo de internação e tempo de permanência de cateter venoso central (venodissecação ou PICC).

Algumas destas variáveis são relevantes para a associação com colestase, conforme será discutido posteriormente:

- Tempo de jejum;
- Tempo de NP;
- Tempo para se atingir a dieta plena;
- Tempo de internação e
- Tempo de permanência do cateter venoso central.

Pode-se assim, afirmar por esses resultados, que apesar das diferentes condutas de cada grupo e diferentes escolhas de EL, os grupos não apresentaram diferenças para essas variáveis associadas à colestase.

5.5 Variáveis Laboratoriais dos Grupos 1, 2 e 3

O diagnóstico de colestase foi realizado com bilirrubina direta superior a 2mg/dL. Os valores de bilirrubina direta, GGT, TG, TGO, TGP ao diagnóstico de colestase não tiveram diferença entre os grupos, assim como seus valores máximos. Os valores de FA ao diagnóstico e máximo tiveram diferença entre os grupos, com valores maiores para o grupo 2, quando comparado ao grupo 3.

Silva et al. (2017), quando compararam RN cirúrgicos recebendo EL SMOF (n=22) versus EL Lipofundin 20% (n=27) não encontraram diferença entre os valores de BD, TGO, TGP, GGT e FA. A hipertrigliceridemia, definida como valores de triglicerídeos superiores a 250 mg/dL, foi significativamente mais frequente no grupo EL 20% do que no grupo SMOF (10 versus 2 casos,

$p=0,024$). A incidência acumulada de hipertrigliceridemia foi menor com SMOF (9,1%, 95%) do que com EL20% (37,0%, 95%) ($p=0,024$) (Pereira-da-Silva et al., 2017).

Importante salientar o grande número faltante de dados do grupo 1 em relação às enzimas, comprometendo a comparação entre os grupos para tais variáveis.

5.6 Colestase

Neste presente estudo, a colestase foi o objetivo principal de investigação associada a diferentes tipos de EL na NP.

A incidência geral de colestase, considerando-se os três grupos, foi de 27,5%, sem diferenças estatísticas entre os mesmos.

Raymond et al. (2020) encontraram uma taxa de 14% , porém, os autores adotaram como colestase o valor de BD maior que 2,5mg/dL na última coleta laboratorial antes da alta, para diagnóstico desta afecção.

Fallon et al. (2012) avaliaram crescimento e colestase em 59 RN com gastrosquise e encontraram 28%, levando em conta uma BD maior que 2 mg/dL em duas coletas laboratoriais sequenciais ou permanecendo maior que 2 mg/dL por duas semanas.

Cairo et al., em um pequeno estudo unicêntrico, com 30 RN com gastrosquise, avaliando a BD, encontraram uma incidência de 79,3% de colestase (Cairo et al., 2019). Provavelmente a alta taxa encontrada, comparada à de Fallon et al. (2012), deve-se à definição da colestase com BD maior que 1mg/dL e ao início mais tardio do início da dieta enteral. Neste estudo não houve diferença entre os grupos com ou sem colestase em relação

ao tempo médio de NP, aos dias de vida para início da dieta enteral e em quantos dias foi atingida a dieta enteral plena. Tal fato provavelmente está relacionado ao reduzido tamanho amostral (n=59).

Silva et al. (2017) conduziram um estudo recente, randomizado, duplo cego com RN cirúrgicos com objetivo de comparar as diferentes EL (SMOF ou EL 20%) e o desfecho colestase. Dos pacientes estudados (n=49), 11 eram portadores de gastrosquise. A incidência geral de colestase foi de 16,3% utilizando BD maior que 1mg/dL.

Provavelmente, as taxas mais elevadas de colestase no presente estudo podem estar relacionadas ao critério do diagnóstico, com a BD maior que 2mg/dL em qualquer amostra durante a internação. Além disso, após o ano de 2012, todos os RN que recebem NP por tempo maior ou igual a duas semanas eram rotineiramente investigados para tal diagnóstico, mesmo na ausência de icterícia.

O termo "colestase neonatal" é frequentemente usado para se referir à doença hepática colestática que pode estar presente ao nascimento ou se desenvolver nos primeiros meses de vida.

As causas da colestase neonatal podem ser divididas nas seguintes categorias (Gottesman et al., 2015):

- Obstrutivas (por exemplo, atresia de vias biliares);
- Infecciosas (por exemplo, citomegalovírus congênito);
- Genéticas/metabólicas (por exemplo, síndrome de Alagille e vários erros inatos do metabolismo);
- Aloimune (por exemplo, doença hepática aloimune gestacional);
- Tóxica (por exemplo, DHANP ou drogas);

- Idiopática (hepatite neonatal idiopática).

O mecanismo da DHANP é incerto, mas provavelmente multifatorial. Componentes da NP, endotoxinas bacterianas e a ausência de nutrição enteral também desempenham papéis significativos no desenvolvimento da lesão.

Dado ao fato da colestase ser multifatorial, o presente estudo encontrou diferença estatística nos grupos com ou sem colestase para os seguintes fatores:

1. Idade gestacional: 78,4% dos prematuros tiveram colestase, enquanto apenas 21,6% dos RN de termo;
2. Tipo de gastrosquise: maior incidência de colestase na GC - 23,2% na GS e 46,2% na GC;
3. Presença de reoperação: maior taxa de colestase naqueles que necessitaram mais de uma abordagem cirúrgica;
4. Infecção: a colestase foi mais frequente naqueles que tiveram infecção;
5. Desfecho (alta ou óbito): apenas quatro RN que evoluíram para óbito não apresentaram colestase. Fallon et al. (2012) não encontraram diferença entre os grupos no desfecho alta ou óbito, provavelmente pelo baixo número de participantes (apenas dois óbitos em 58 neonatos);
6. Tempo de jejum: a mediana de tempo em dias para o grupo com colestase foi de 29,5 dias, enquanto que para o grupo sem colestase foi de 20 dias;
7. Tempo de NP: o grupo com colestase permaneceu com NP por 34,5 dias (mediana) versus 25,5 dias (mediana) para o grupo sem

colestase; Falon et al. (2012) encontraram valores semelhantes de mediana, com diferença estatística (58 versus 26 dias);

8. Tempo para atingir dieta plena: a mediana de tempo para atingir a dieta enteral plena no grupo com colestase foi de 43 dias, enquanto o grupo sem colestase foi de 28 dias;
9. Tempo de internação: o grupo com colestase permaneceu internado por 43,5 dias (mediana) e o grupo sem colestase, 33 dias (mediana). Fallon et al. (2012) tiveram uma mediana de tempo para internação ainda maior para o grupo com colestase 63 dias versus 33 dias para o grupo sem colestase, valor exatamente o mesmo do encontrado neste presente estudo;
10. Tempo de cateter venoso central (venodissecação ou PICC): a mediana de tempo de permanência de acesso central no grupo com colestase foi de 40,5 dias e no grupo sem colestase, 29,5 dias;

Os dados de razão de risco (Hazard Ratio - HR) obtidos a partir da aplicação da regressão de Cox, estimam o impacto dos fatores de exposição sobre o risco de desenvolvimento de colestase. Os resultados encontram-se na Tabela 7 e mostram que o uso do SMOF não teve influência sobre o risco de colestase, tanto na análise univariada ($p=0,588$) quando na multivariada ($p=0,558$) ajustada para idade gestacional e tempo de jejum. Quanto à idade gestacional, os RN de termo apresentaram menor risco de colestase do que os prematuros moderados ($HR=0,27$ [0,09; 0,74], $p = 0,011$). O tempo de jejum também foi significativo ($p=0.037$), indicando que a cada dia a mais de jejum, o risco de colestase aumenta em aproximadamente 1%.

5.7 Importância da EL na NP

O presente estudo comparou diferentes EL (EL 10%, EL 20% e SMOF) em quantidades variáveis (uma a duas vezes na semana no grupo 1 e diariamente nos grupos 2 e 3) na NP de RN em pós-operatório imediato, mediato e tardio de gastrosquise.

A hipótese inicial do estudo visava mostrar que a EL combinada com óleo de peixe (SMOF) seria capaz de induzir menos colestase e DHANP.

Na coleta de dados deparou-se com mudanças de protocolos clínicos, como a conduta inicial da cirurgia infantil (janeiro de 2009 a março de 2012) e depois a da neonatologia (abril de 2010 até o momento atual) e a possibilidade do uso SMOF no serviço.

Um limitante do presente trabalho foi a ausência de alguns dados como a informação da via de parto de 4 pacientes do grupo 1 e um paciente do grupo 2. Além disso, faltam dados de algumas dosagens das enzimas hepáticas, principalmente do grupo 1, fato que limitou a análise estatística.

Apesar da EL combinada com óleo de peixe trazer a promessa de prevenção e tratamento de colestase, neste estudo não se evidenciou tal benefício. A única enzima que teve um resultado relevante, com valores menores no grupo SMOF, foi a fosfatase alcalina, tanto os valores no momento do diagnóstico de colestase, como os valores máximos.

Nos últimos anos outras pesquisas também trouxeram resultados semelhantes. Repa et al. (2018), em um estudo randomizado e duplo cego com 206 RN, compararam a incidência de colestase em prematuros menores de 1000 gramas recebendo EL com base de óleo de soja ou SMOF e mostraram

não haver diferença entre os grupos em relação à ocorrência de colestase (Repa et al., 2018).

Em recente revisão da Cochrane (2019) o resultado também foi que não há dados suficientes de estudos randomizados para se determinar, com alguma certeza, o benefício potencial de qualquer EL contendo óleo de peixe sobre as emulsões à base de óleo de soja para prevenção ou resolução de DHANP em RN prematuros tardios com patologias cirúrgicas ou colestase.

Em 2019, um estudo com mais de 1200 RN pré-termo menores que 1500 gramas ou menores que 32 semanas de idade gestacional, comparou o uso da EL a base de soja e o SMOF. Os desfechos primários foram: mortalidade, displasia broncopulmonar, retinopatia grave, infecção e enterocolite necrosante e os desfechos secundários incluíram a colestase. Os autores não encontraram diferença nos desfechos primários e houve uma redução na incidência da colestase no grupo SMOF (Torgalkar et al., 2019).

Crescentes esforços nas últimas décadas surgiram na tentativa de se prevenir ou reverter a colestase, modificando a administração de lipídios em pacientes que requerem NP por longo prazo. Modificações incluem redução da oferta lipídica, interrupção temporária da infusão e/ou uso de EL contendo fontes de lipídios diferentes de óleo de soja (por exemplo, óleo de peixe puro, óleo de oliva ou emulsões lipídicas compostas, com ou sem óleo de peixe). A reversão da colestase foi documentada em crianças com falência intestinal recebendo NP por longo prazo, após mudanças no manejo lipídico (Goulet et al., 2020).

Em 2011, foi realizado no Instituto da Criança o tratamento para reversão da colestase e DHANP em três lactentes com intestino curto

utilizando EL com óleo de peixe puro (Omegaven) com ótima resposta (diminuição dos níveis de BD nos três casos e reversão da colestase em dois casos). No entanto, o uso prolongado dessa EL pode estar associado a retardo de crescimento e deficiência de ácido graxo essenciais na faixa etária pediátrica (Barros et al., 2001).

De acordo com as diretrizes atuais de NP pediátrica da Sociedade Européia de Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrologia Pediátricas (ESPGHAN), Sociedade Européia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), Sociedade Européia de Pesquisas Pediátricas (ESPR) e Sociedade Chinesa de Nutrição Parenteral e Enteral (CSPEN), publicadas em 2018, a administração por longo prazo de uma emulsão com óleo de peixe puro como única fonte de lipídios não é recomendada, mas as evidências atuais sugerem que a administração por curto prazo é uma terapia de resgate eficaz em pacientes pediátricos com DHANP (Goulet et al., 2020).

As evidências atualmente disponíveis são insuficientes para apoiar o uso de qualquer uma EL e as diretrizes da ESPGHAN / ESPEN / ESPR / CSPEN de 2018 recomendam o uso de qualquer EL - com ou sem óleo de peixe - para NP pediátrica.

A administração de uma emulsão lipídica composta contendo óleo de peixe pode ser considerada como tratamento de primeira linha para RN e crianças com colestase existente. Se os níveis elevados de bilirrubina conjugada ou direta persistirem, a terapia de resgate de curto prazo com uma emulsão de óleo de peixe puro deve ser considerada (Lapillonne et al., 2018).

Vale ressaltar que existe uma diferença no custo das EL. A EL com TCL/TCM 20% custa R\$ 0,14 por mL, enquanto o SMOF custa R\$ 0,30 por mL (fonte HospPharma).

RN portadores de gastrosquise permanecem como um grande desafio para os neonatologistas e para todas as equipes envolvidas em seus cuidados.

Conhecendo o risco real de desenvolver DHANP particularmente nesses pacientes, parece que a EL continua tendo um papel importante na sua etiologia, porém, os outros fatores relacionados devem ser prontamente identificados e revertidos para se prevenir a colestase.

Promover a alimentação enteral o mais precoce possível, reduzir o tempo de NP, atingir a dieta plena enteral mais rapidamente, evitar a sepse e o supercrescimento bacteriano intestinal são medidas a serem adotadas a fim de prevenir a colestase, priorizando sempre o uso de leite humano, quando disponível.

Estratégias como uso de colostroterapia para os pacientes em jejum pode ser uma alternativa eficaz para reduzir o tempo de jejum, tempo de NP e assim, atingir a dieta plena mais rapidamente. Este protocolo está em andamento no CTIN-2, ainda sem resultados concluídos.

O acesso amplo e adequado ao pré-natal às gestantes portadoras de fetos com gastrosquise é também uma estratégia de atingir melhores condições neonatais, além de se evitar o parto prematuro.

6. CONCLUSÕES

Ante os objetivos propostos, aplicando-se a metodologia descrita e analisando-se os resultados obtidos, concluiu-se:

- A incidência da colestase, ante diferentes emulsões lipídicas na NP, em RN com gastrosquise, foi semelhante;
- A evolução hepática desses RN (parâmetros laboratoriais medidos ao longo do tempo), de acordo com a EL utilizada na NP foi semelhante entre os grupos, com exceção apenas em relação à fosfatase alcalina, que apresentou um menor valor no grupo 3;
- A colestase se relacionou positivamente com a mortalidade, prematuridade e infecções.

7. REFERÊNCIAS

- Alemmari, A., Miller, G. G., Bertolo, R. F., Dinesh, C., Brunton, J. A., Arnold, C. J., & Zello, G. A. (2012). Reduced aluminum contamination decreases parenteral nutrition associated liver injury. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(5), 889–894.
- Alves, F. M. da S., Iranda, M. E., De Aguiar, M. J. B., & Viana, M. C. F. B. (2016). Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis. *Jornal de Pediatria*, 92(3), 268–275.
- Andrade, W. S., Brizot, M. L., Francisco, R. P. V., Tannuri, A. C., Syngelaki, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2019). Fetal intra-abdominal bowel dilation in prediction of complex gastroschisis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 54(3), 376–380.
- Beath, S. V., Davies, P., Papadopoulou, A., Khan, A. R., Buick, R. G., Corkery, J. J., Gornall, P., & Booth, I. W. (1996). Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: Multivariate analysis of risk factors. *Journal of Pediatric Surgery*, 31(4), 604–606.
- Bergholz, R., Boettcher, M., Reinshagen, K., & Wenke, K. (2014). Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality — A systematic review and meta-analysis ☆. *Journal of Pediatric Surgery*, 49(10), 1527–1532.
- Burstynte, M., & Jensen, G. L. (2000). Abnormal liver functions as a result of total parenteral nutrition in a patient with short-bowel syndrome. *Nutrition*, 16(11–12), 1090–1092.
- Cairo, S. B., Osak, A. H., Berkelhamer, S. K., McLaughlin, C., & Rothstein, D. H. (2019). Direct hyperbilirubinemia in newborns with gastroschisis. *Pediatric Surgery International*, 35(3), 293–301.
- Calcagnotto, H., Müller, A. L. L., Leite, J. C. L., Sanseverino, M. T. V., Gomes, K. W., & Magalhães, J. A. de A. (2013). Fatores associados à mortalidade em recém-nascidos com gastrosquise. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 35(12), 549–553.

- Calder, P. C., Sherrington, E. J., Askanazi, J., & Newsholme, E. A. (1994). Inhibition of lymphocyte proliferation in vitro by two lipid emulsions with different fatty acid compositions. *Clinical Nutrition*, 13(2), 69–74.
- Chen, W. J., Yeh, S. L., & Huang, P. C. (1996). Effects of fat emulsions with different fatty acid composition on plasma and hepatic lipids in rats receiving total parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*, 15(1), 24–28.
- Clayton, P. T., Whitfield, P., & Iyer, K. (1998). The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition*, 14(1), 158–164.
- Corey, K. M., Hornik, C. P., Laughon, M. M., Mchutchison, K., Clark, R. H., & Smith, P. B. (2014). Frequency of anomalies and hospital outcomes in infants with gastroschisis and omphalocele. *Early Human Development*, 90(8), 421–424.
- Da, M., Saúde, S. de V. em, E, D. de A. em S., & Transmissíveis, V. de D. não. (2018). Ministério da Saúde. In *Diário da República*, 1.^a série — N.º 96 de 18 de maio de 2018: Vol. I.
- Dennison, F. A. (2016). Closed gastroschisis, vanishing midgut and extreme short bowel syndrome: Case report and review of the literature. *Ultrasound*, 24(3), 170–174.
- Diamond, I. R., Sterescu, A., Pencharz, P. B., Kim, J. H., & Wales, P. W. (2009). Changing the paradigm: Omegaven for the treatment of liver failure in pediatric short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(2), 209–215.
- Fallon, E. M., Mitchell, P. D., Potemkin, A. K., Nehra, D., Arsenault, D. A., Robinson, E. M., Zurakowski, D., Brenn, M., Meisel, J. A., & Puder, M. (2012). Cholestasis and growth in neonates with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(8), 1529–1536.
- Fawaz, R., Baumann, U., Ekong, U., Fischler, B., Hadzic, N., Mack, C. L., McLin, V. A., Molleston, J. P., Neimark, E., Ng, V. L., & Karpen, S. J. (2017). Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint

recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutriti. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(1), 154–168.

Feldkamp, M. L., Carey, J. C., & Sadler, T. W. (2007). Development of Gastroschisis : Review of Hypotheses , a Novel Hypothesis , and Implications for Research. *American Journal of Medical Genetics*, 652, 639–652.

Fell, J. M. E., Reynolds, A. P., Meadows, N., Khan, K., Long, S. G., Quaghebeur, G., Taylor, W. J., & Milla, P. J. (1996). Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet*, 347(9010), 1218–1221.

Finn, K. L., Chung, M., Rothpletz-Puglia, P., & Byham-Gray, L. (2015). Impact of Providing a Combination Lipid Emulsion Compared with a Standard Soybean Oil Lipid Emulsion in Children Receiving Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(6), 656–667.

Fitzgibbons, S. C., Jones, B. A., Hull, M. A., Zurakowski, D., Duro, D., Duggan, C., Boctor, D., Sigalet, D. L., & Jaksic, T. (2010). Relationship between biopsy-proven parenteralnutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, 45(1), 95–99.

Friedman, A. M., Ananth, C. V., Siddq, Z., D’Alton, M. E., & Wright, J. D. (2017). Gastroschisis : Epidemiology and Mode of Delivery , 2005 – 2013. *Am J Obstet Gynecol*, 215(3).

Frolov, P., Alali, J., & Klein, M. D. (2010). Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: A review of the literature. *Pediatric Surgery International*, 26(12), 1135–1148.

Gabe, S. M., & Lloyd, D. A. J. (2009). Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Nutrition, Diet Therapy, and the Liver*, November 2006, 47–64.

Gottesman, L. E., Del Vecchio, M. T., & Aronoff, S. C. (2015). Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: A systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatrics*, 15(1), 1–8.

- Goulet, O. J., Cai, W., & Seo, J. M. (2020). Lipid Emulsion Use in Pediatric Patients Requiring Long-Term Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 44(S1), S55–S67.
- Hirfanoglu, I. M., Unal, S., Onal, E. E., Beken, S., Turkyilmaz, C., Pasaoglu, H., Koc, E., Ergenekon, E., & Atalay, Y. (2014). Analysis of serum γ -glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(1), 99–101.
- Houben, C., Davenport, M., & Ade-Ajayi, N. (2009). Closing gastroschisis: diagnosis, management, and outcomes. *J Pediatr Surg, Fig 2*, 131–132.
- How, H. Y., Harris, B. J., Pietrantonio, M., Evans, J. C., Dutton, S., Khoury, J., & Siddiqi, T. A. (2000). Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 182(6), 1527–1534.
- Javid, P. J., Greene, A. K., Garza, J., Gura, K., Alwayn, I. P. J., Voss, S., Nose, V., Satchi-Fainaro, R., Zausche, B., Mulkern, R. V., Jaksic, T., Bistran, B., Folkman, J., & Puder, M. (2005). The route of lipid administration affects parenteral nutrition-induced hepatic steatosis in a mouse model. *Journal of Pediatric Surgery*, 40(9), 1446–1453.
- Kapoor, V., Malviya, M. N., & Soll, R. (2019). Lipid emulsions for parenterally fed term and late preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD013163. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013163.pub2>
- Kelly, D. A. (1998). Liver complications of pediatric parenteral nutrition - Epidemiology. *Nutrition*, 14(1), 153–157.
- Kirby, R. S., Marshall, J., Tanner, J. P., Salemi, J. L., Feldkamp, M. L., Marengo, L., Meyer, R. E., Druschel, C. M., Rickard, R., Kucik, J. E., Birth, N., & Prevention, D. (2013). Prevalence and Correlates of Gastroschisis in. *Obstetrics and Gynecology*, 122(2), 275–281.
- Kubota, A., Yonekura, T., Hoki, M., Oyanagi, H., Kawahara, H., Yagi, M., Imura, K., Iiboshi, Y., Wasa, K., Kamata, S., & Okada, A. (2000). Total parenteral nutrition-associated intrahepatic cholestasis in infants: 25 Years' experience.

Journal of Pediatric Surgery, 35(7), 1049–1051.

Kumpf, V. J. (2006). Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutrition in Clinical Practice*, 21(3), 279–290.

Lakshminarayanan, B., & Lakhoo, K. (2014). Early Human Development Abdominal wall defects. *Early Human Development*, 90(12), 917–920.

Lan T. Vu, Kerilyn K. Nobuhara, Cecile Laurent, G. M. S. (2008). Increasing Prevalence of Gastroschisis: Population-based Study in California. *The Journal of Pediatrics*, 807–811.

Lap, C. C. M. M., Brizot, M. L., Pistorius, L. R., Kramer, W. L. M., Teeuwen, I. B., Eijkemans, M. J., Brouwers, H. A. A., Pajkrt, E., van Kaam, A. H., van Scheltema, P. N. A., Eggink, A. J., van Heijst, A. F., Haak, M. C., van Weissenbruch, M. M., Sleetboom, C., Willekes, C., van der Hoeven, M. A., van Heurn, E. L., Bilardo, C. M., ... Manten, G. T. R. (2016). Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. *Early Human Development*, 103, 209–218.

Lapillonne, A., Goulet, O., Akker, C. H. P. Van Den, Wu, J., Koletzko, B., & Espr, E. (2018). ESPGHAN / ESPEN / ESPR / CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition : Lipids. *Clinical Nutrition*, 37, 2324–2336.

Lauriti, G., Zani, A., Aufieri, R., Cananzi, M., Chiesa, P. L., Eaton, S., & Pierro, A. (2014). Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: A systematic review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(1), 70–85.

Mastroiacovo, P., Lisi A, Castilla EE, M.-F. M.-L., E, B., L, M., Kucik J, S. C., J, H., M, G., G, A., F, B., MA, C., R, D., H, de W., J, H., Z, L., RB, L., R, M., P, M., J, M., O, M., ... L, Y. (2007). Gastroschisis and Associated Defects: An International Study. *American Journal of Human Genetics*, 221(3), 212–221.

Naini, B. V., & Lassman, C. R. (2012). Total parenteral nutrition therapy and liver injury: A histopathologic study with clinical correlation. *Human Pathology*, 43(6), 826–833. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.07.008>

Nandivada, P., Carlson, S. J., Chang, M. I., Cowan, E., Gura, K. M., & Puder, M. (2013). Treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: The role of lipid emulsions. *Advances in Nutrition*, 4(6), 711–717.

O'Neill, J. A., & Grosfeld, J. L. (1974). Intestinal malfunction after antenatal exposure of viscera. *The American Journal of Surgery*, 127(2), 129–132.

Orso, G., Mandato, C., Veropalumbo, C., Cecchi, N., Garzi, A., & Vajro, P. (2016). Pediatric parenteral nutrition-associated liver disease and cholestasis: Novel advances in pathomechanisms-based prevention and treatment. *Digestive and Liver Disease*, 48(3), 215–222.

Pakdaman, R., Woodward, P. J., & Kennedy, A. (2015). Complex Abdominal Wall Defects : Appearances at Prenatal Imaging 1. *RadioGraphics*, 4, 636–649.

Park, H. W., Lee, N. M., Kim, J. H., Kim, K. S., & Kim, S. N. (2015). Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Nutrition*, 145(2), 277–283.

Pereira-da-Silva, L., Nóbrega, S., Rosa, M. L., Alves, M., Pita, A., Virella, D., Papoila, A. L., Serelha, M., Cordeiro-Ferreira, G., & Koletzko, B. (2017). Parenteral nutrition-associated cholestasis and triglyceridemia in surgical term and near-term neonates: A pilot randomized controlled trial of two mixed intravenous lipid emulsions. *Clinical Nutrition ESPEN*, 22, 7–12.

Ponce, M. M., Hermans, D., de Magnee, C., Hubinont, C., & Biard, J. M. (2018). Vanishing gastroschisis visualized by antenatal ultrasound: a case report and review of literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 228, 186–190.

Prefumo, F., & Izzi, C. (2014). Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Fetal abdominal wall defects. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(3), 391–402.

Puder, M., Valim, C., Meisel, J. A., Le, H. D., De Meijer, V. E., Robinson, E. M., Zhou, J., Duggan, C., & Gura, K. M. (2009). Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Annals of*

Surgery, 250(3), 395–400.

Raymond, S. L., Hawkins, R. B., St. Peter, S. D., Downard, C. D., Qureshi, F. G., Renaud, E., Danielson, P. D., & Islam, S. (2020). Predicting Morbidity and Mortality in Neonates Born With Gastroschisis. *Journal of Surgical Research*, 245, 217–224.

Rayyan, M., Devlieger, H., Jochum, F., & Allegaert, K. (2012). Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: A randomized double-blind study in preterm infants. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(1 SUPPL.), 81–94.

Redondo, A. C., Feferbaum, R., Vieira, R. A., Daniel de Albuquerque Rangel Moreira, Uenis Tannuri, W. B. de C., & Ceccon, M. E. J. R. (2016). Caracterização da evolução clínica dos recém-nascidos com gastrosquise em uma unidade de terapia intensiva neonatal de referência da américa latina. *J Hum Growth Dev.*, 26(2), 190–198.

Repa, A., Binder, C., Thanhhaeuser, M., Kreissl, A., Pablik, E., Huber-Dangl, M., Berger, A., & Haiden, N. (2018). A Mixed Lipid Emulsion for Prevention of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Extremely Low Birth Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pediatrics*, 194, 87-93.e1.

Santos, M. M., Tannuri, U., & Maksoud, J. G. (2003). Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: Is there a delay in the maturation? *Journal of Pediatric Surgery*, 38(10), 1506–1511.

Slicker, J., & Vermilyea, S. (2009). Invited review: Pediatric parenteral nutrition: Putting the microscope on macronutrients and micronutrients. *Nutrition in Clinical Practice*, 24(4), 481–486.

Spagnuolo, M. I., Iorio, R., & Vajro, P. (2009). Isolated liver transplantation in children with intestinal failure-associated liver disease: A still-debated matter. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 48(3), 271–273.

Suver, D., Lee, S. L., Shekherdimian, S., & Kim, S. S. (2008). Left-sided gastroschisis: higher incidence of extraintestinal congenital anomalies.

American Journal of Surgery, 195(5), 663–666.

Tannuri, A. C. A., Sbragia, L., Tannuri, U., Silva, L. M., Leal, A. J. G., Schmidt, A. F. S., Oliveira-Filho, A. G., Bustorff-Silva, J. M., Vicente, Y. A. M. V. A., Tazima, M. de F. G. S., Pileggi, F. O., & Camperoni, A. L. (2011). Evolution of critically ill patients with gastroschisis from three tertiary centers. *Clinics*, 66(1), 17–20.

Tannuri, A. C. A., Silva, L. M., Leal, A. J. G., de Moraes, A. C. F., & Tannuri, U. (2012). Does administering albumin to postoperative gastroschisis patients improve outcome? *Clinics*, 67(2), 107–111.

Tomsits, E., Pataki, M., Tölgyesi, A., Fekete, G., Rischak, K., & Szollár, L. (2010). Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: A randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 514–521.

Toobaie, A., Yousef, Y., Balvardi, S., St-louis, E., Baird, R., Guadagno, E., & Poenaru, D. (2019). Incidence and prevalence of congenital anomalies in low- and middle-income countries: A systematic review ☆. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(5), 1089–1093.

Torfs, C. P., Christianson, R. E., Iovannisci, D. M., Shaw, G. M., & Lammer, E. J. (2006). Selected Gene Polymorphisms and their Interaction with Maternal Smoking , as Risk Factors for Gastroschisis. *Birth Defects Research*, 730(October), 723–730.

Torgalkar, R., Dave, S., Shah, J., Ostad, N., Kotsopoulos, K., Unger, S., & Shah, P. S. (2019). Multi-component lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion for very low birth weight preterm neonates: A pre-post comparative study. *Journal of Perinatology*, 39(8), 1118–1124.

Vlaardingerbroek, H., & Van Goudoever, J. B. (2015). Intravenous lipids in preterm infants: Impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 112, 71–80.

Vogler, S. A., Fenton, S. J., Scaife, E. R., Book, L. S., Jackson, D., Nichol, P.

- F., & Meyers, R. L. (2008). Closed gastroschisis: total parenteral nutrition-free survival with aggressive attempts at bowel preservation and intestinal adaptation. *Journal of Pediatric Surgery*, 43(6), 1006–1010.
- Wales, P. W., Allen, N., Worthington, P., George, D., Compher, C., & Teitelbaum, D. (2014). A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Support of Pediatric Patients with Intestinal Failure at Risk of Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(5), 538–557.
- Webb, A. N., Hardy, P., Peterkin, M., Lee, O., Shalley, H., Croft, K. D., Mori, T. A., Heine, R. G., & Bines, J. E. (2008). Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: A blinded randomized trial. *Nutrition*, 24(11–12), 1057–1064. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.05.004>
- Wilson, R. D., & Johnson, M. P. (2004). Congenital Abdominal Wall Defects : An Update. *Fetal Diagn Ther*, 4399, 385–398.
- World Health Organization, et a. (2016). 1.