

Natascha Silva Sandy

**Indicadores de prognóstico para o alcance da Autonomia Enteral em
crianças com Falência Intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto**

São Paulo

2023

NATASCHA SILVA SANDY

**Indicadores de prognóstico para o alcance da Autonomia Enteral em
crianças com Falência Intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências
da Saúde.

Programa de Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Katsuya Toma

Versão corrigida.
Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.
A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Sandy, Natascha Silva

Indicadores de prognóstico atuais para o alcance da Autonomia Enteral em crianças com Falência Intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto / Natascha Silva Sandy. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Ricardo Katsuya Toma.

Descritores: 1.Síndrome do Intestino Curto
2.Insuficiência intestinal 3.Nutrição parenteral
4.Nutrição parenteral domiciliar 5.Condições crônicas
6.Pediatria

USP/FM/DBD-246/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Eumara e Napoleon, por toda oportunidade e incentivo para meus estudos, e pelos lindos exemplos de caráter e de superação.

Ao meu marido, Ronan, pelo amor, apoio e parceria incondicionais.

Aos meus irmãos, meus sobrinhos, meus primos e minha cunhada e cunhados, pelos momentos felizes, pelo apoio nos momentos difíceis, e por vibrarem a cada conquista.

Aos meus sogros e a família “do Ronan”, que é, na verdade, também a minha família, e me acolhe de braços abertos.

AGRADECIMENTOS

Ao Doutores Ricardo K. Toma e Yaron Avitzur, pela orientação e cuidados, dedicação, amizade, e incentivo. Sou grata a ambos pela confiança, pela amizade que foi além da relação de tutor/orientador, conselhos, paciência e apoio – por sempre se mostrarem não somente preocupados com a realização do meu trabalho, mas principalmente por cuidarem do ser humano e da formação.

À Bruna Bronhara, consultora estatística, pela disponibilidade, pelo apoio científico, entusiasmo e perseverança no auxílio a análise estatística e interpretação de dados.

Às colegas brilhantes, Christina Belza e Daniela Gattini, coautoras do estudo, amigas queridas, e que tanto contribuíram intelectualmente.

Às enfermeiras Elizabeth Garofalo, Carina Silva, e Sylvia Sterling e também ao Doutor Paul Wales, do Programa “Group for Improvement of Intestinal Function and Treatment” (GIFT), que me ensinaram pacientemente o dia a dia dos cuidados dos pacientes da Reabilitação Intestinal.

À equipe multidisciplinar do Programa Avançado de Tratamento da Insuficiência Intestinal (PATII), que me acolheu no Programa – em especial à Dra. Maria Paula Coelho, à nutricionista Ingridy Melo, à Dra. Tamires Bernardes, e à Dra. Márcia Regina Silva de Souza e à fonoaudióloga Paula Galbiatti; agradeço pelos ensinamentos diários e pelo apoio quando estive ausente ou menos disponível por questões relacionadas ao doutorado, apresentações e congressos.

Aos pais e às crianças que compuseram esta casuística, e aos dos pais e às crianças com falência ou insuficiência intestinal que nos inspiram com sua trajetória muitas vezes tão desafiadora e que nos confiam seus cuidados.

Epígrafe

“A pressão é um privilégio – só vem para aqueles que a conquistam”

(Billie Jean King)

Esta dissertação ou tese 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.

RESUMO

Sandy NS. Indicadores de prognóstico para o alcance da Autonomia Enteral em crianças com Falência Intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

INTRODUÇÃO: Nas últimas décadas, houve avanços significativos no manejo da Falência Intestinal (FI), que resultou em melhora dos desfechos. A obtenção da autonomia enteral (AE) é o objetivo final do tratamento na FI pediátrica. **OBJETIVOS:** Nosso objetivo foi avaliar os fatores prognósticos atuais para obtenção da AE na Síndrome do Intestino Curto (SIC) pediátrica e explorar o impacto do comprimento residual do intestino delgado e do cólon na obtenção da AE, em uma coorte de pacientes de seis programas de reabilitação intestinal pediátrica. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva de uma coorte multicêntrica de lactentes <12 meses com SIC (n= 367) diagnosticados entre 2010 e 2015 (2017 em um centro) e acompanhados até 2019. A coorte foi classificada de acordo com a obtenção de AE vs. dependência de nutrição parenteral (NP). Os testes estatísticos incluíram um teste *t-Student*, qui-quadrado, log-rank para análise univariada e regressão *Cox Proportional Hazards* para análise multivariada. Para explorar o impacto do comprimento residual do intestino delgado e do cólon no alcance da AE, um gráfico de dispersão da porcentagem do intestino residual (esperado para a idade) dividiu os pacientes em quatro quadrantes anatômicos - $\geq 50\%$ vs. $<50\%$ de intestino delgado e cólon. Uma curva de Kaplan-Meier foi criada com base nesses estratos anatômicos. Uma análise do tempo até o evento também foi realizada comparando a EA de acordo com a etiologia (enterocolite necrosante vs. outras etiologias). **RESULTADOS:** A AE foi alcançada em 229 pacientes (62,3%). Na análise univariada, os pacientes que atingiram a AE apresentavam maior porcentagem de intestino delgado remanescente (54,4% vs. 30,3; $p<0,0001$) e comprimento residual do cólon (87,9 vs. 66,8%; $p<0,001$), e uma maior porcentagem desses pacientes teve a válvula ileocecal (VIC) preservada (68 vs. 26%; $p<0,001$). Na análise multivariada, a porcentagem de comprimento residual do cólon (*Hazards ratio* - HR= 1,02; Intervalo de Confiança - IC 95% 1,01–1,02) e do intestino delgado (HR= 1,01; IC 95% 1,01–1,02) e preservação da VIC (HR= 2,02; IC 95% 1,41 –2,88) foram positivamente associados com o alcance da AE. A capacidade de atingir AE foi significativamente diferente entre os subgrupos anatômicos com base no teste de *Log-rank* ($p<0,001$): 80,4% dos lactentes com $\geq 50\%$ do cólon e delgado (tempo mediano para AE - 209 dias); 62,5% com $\geq 50\%$ do delgado e $<50\%$ do cólon (tempo mediano - 397 dias); 58,3% com $<50\%$ do delgado e $\geq 50\%$ do cólon (tempo mediano - 1192 dias), 25,9% das crianças com $<50\%$ de ambos os intestinos. O diagnóstico de enterocolite necrosante não foi associado a uma melhor obtenção de AE (ECN vs. outras etiologias; teste Log-rank $p+= 0,33$). **CONCLUSÕES:** No geral, 62% dos lactentes com FI secundária à SIC alcançaram AE em um tempo médio de acompanhamento de 2,3 anos. A extensão da ressecção intestinal e a consequente anatomia intestinal são fatores prognósticos críticos na SIC pediátrica.

Palavras-chave: Síndrome do Intestino Curto. Insuficiência intestinal. Nutrição parenteral. Nutrição parenteral domiciliar. Condições crônicas. Pediatria.

ABSTRACT

Sandy NS. Predictors of achievement of Enteral Autonomy in children with Pediatric Intestinal Failure secondary to Short Bowel Syndrome [thesis]. São Paulo: “Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina”; 2023.

INTRODUCTION: Over the past decades, there have been significant advancements in the management of Intestinal failure (IF), resulting in improvement of outcomes. Achievement of Enteral Autonomy (EA) is the ultimate treatment goal in pediatric intestinal failure.

AIMS: We aimed to assess predictors of EA in pediatric short bowel syndrome (SBS) and explore the impact of residual small bowel (SB) and large bowel (LB) length on EA, in a cohort of patients from six pediatric intestinal rehabilitation programs.

METHODS: Retrospective analysis of a multicenter cohort of infants <12 months with SBS (n=367) diagnosed between 2010 and 2015 (2017 in 1 center) and followed until 2019. The cohort was stratified according to the achievement of EA vs. parenteral nutrition (PN) dependency. Statistical testing included a two-sample t-test, Chi-Square, log-rank for univariate analysis, and Cox Proportional Hazards regression model for multivariable analysis. To explore the impact of residual small bowel (SB) and large bowel (LB) length on EA, a scatterplot of percent residual bowel (adjusted for age) divided patients into four anatomical quadrants – $\geq 50\%$ vs. $<50\%$ of LB and SB. A Kaplan–Meier curve was created based on these anatomical strata. A time-to-event analysis was also performed comparing EA according to etiology (necrotizing enterocolitis vs. other etiologies).

RESULTS: EA was achieved in 229 patients (62.3%). In univariate analysis, patients who achieved EA were more likely to have shorter percent residual SB (54.4 vs 30.3 %; $p<0.0001$) and residual LB length (87.9 vs 66.8%; $p<0.001$), and less likely to have an ileocecal valve (ICV, 68 vs 26%; $p<0.001$). In the multivariable analysis, percentage of residual LB (HR=1.02; 95% Confidence Interval - CI 1.01–1.02) and SB (HR= 1.01; 95% CI 1.01–1.02) length, and presence of ICV (HR= 2.02; 95% CI 1.41–2.88) were positively associated with EA. Capacity to achieve EA was significantly different between the anatomical subgroups based on the Log-rank test ($p<0.001$): 80.4% of infants with $\geq 50\%$ SB and LB (median time to achieve EA - 209 days); 62.5% of infants with $\geq 50\%$ SB and $<50\%$ LB (median time - 397 days); 58.3% with $<50\%$ SB and $\geq 50\%$ LB (median time - 1192 days), 25.9% of children with $< 50\%$ SB and LB. Diagnosis of NEC was not associated with a better achievement of EA (necrotizing enterocolitis vs. other etiologies; Log-rank test $p = 0.33$).

CONCLUSIONS: Overall 62% of infants with IF secondary to SBS achieved EA over a mean time of follow-up of 2.3 years. The degree of bowel resection and the consequent bowel anatomy are critical prognostic factors in pediatric SBS.

Keywords: Short Bowel Syndrome. Intestinal failure. Parenteral nutrition. Home parenteral nutrition. Chronic conditions. Pediatrics.

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

AE	Autonomia Enteral
AI	Adaptação Intestinal
BD	Bilirrubina Direta
BT	Bilirrubina Total
ECN	Enterocolite necrosante
ESPEN	Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo
ESPGHAN	Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas
ESPR	Sociedade Europeia de Pesquisa Pediátrica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CI	<i>Confidence Interval</i>
FI	Falência Intestinal
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
g	Gramas
GLP-2	Peptídeo semelhante ao glucagon 2
HR	<i>Hazards ratio</i>
IC	Intervalo de Confiança
ICV	<i>Ileocecal valve</i>
IFALD	Doença hepática associada a Falência Intestinal
IG	Idade gestacional
L	Litro
LB	<i>Large Bowel</i>
mg/dL	Miligramas por decilitro
mL	mililitro

NASPGHAN	Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátricas
NE	Nutrição Enteral
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NP	Nutrição Parenteral
PRI	Programa de Reabilitação Intestinal
PFICon	Consórcio de Falência Intestinal Pediátrica
PIPO	Pseudo-Obstrução Intestinal Pediátrica
SB	<i>Small Bowel</i>
SBS	<i>Short Bowel Syndrome</i>
SIC	Síndrome do Intestino Curto
STEP	<i>Serial Transverse Enteroplasty</i>
TI	Transplante Intestinal
USP	Universidade de São Paulo
UTo	Universidade de Toronto
VIC	Válvula ileocecal

Lista de Figuras

Figura 1	Fluxograma da amostra do estudo.....	34
Figura 2	Referência para cálculo da porcentagem de intestino remanescente	38
Figura 3	Gráfico de dispersão da porcentagem (esperada para idade) do colón versus intestino delgado remanescentes em crianças com síndrome do intestino curto, estratificado com base na autonomia enteral versus dependência continuada de NP.....	47
Figura 4	Curva de Kaplan-Meier dos quatro estratos anatômicos comparando o tempo para atingir a Autonomia Enteral.....	51
Figura 5	Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo para atingir a autonomia enteral de acordo com a etiologia – Enterocolite necrosante vs. Outras e etiologias	52

Lista de Tabelas

Tabela 1	Características do paciente e anatomia intestinal de acordo com o estado de autonomia enteral	44
Tabela 2	Desfechos globais e comparação dos desfechos de com o estado de autonomia enteral vs. dependência continuada de nutrição parenteral (NP)	45
Tabela 3	Fatores associados a autonomia enteral na análise multivariada	47
Tabela 4	Número de pacientes de acordo com a etiologias – ECN vs. gastrosquise – em cada estrato anatômico e proporção destes que permaneceu dependente de NP.....	50

Sumário

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Falência intestinal	17
1.2 Síndrome do Intestino Curto	18
1.3 Definições práticas	18
1.4 Os Programas de Reabilitação Intestinal e sua importância	20
1.5 Pilares do tratamento da falência Intestinal	21
1.6 A dependência de Nutrição Parenteral em longo prazo	24
1.7 Justificativa do Estudo	26
1.8 Hipóteses do estudo	27
2. OBJETIVO	28
2.1 Objetivo geral	29
2.2 Objetivo específicos	29
3. MÉTODOS.....	30
3.1 Especificação do tipo de estudo	31
3.2 Local da pesquisa.....	31
3.3 Aspectos éticos	32
3.4 Amostra.....	33
3.5 Critérios de inclusão	35
3.6 Critérios de exclusão.....	35
3.7 Coleta de dados	35
3.8 Fim do estudo.....	38
3.9 Análise estatística	38
3.10 Sobre os cuidados pelos Programas de Reabilitação Intestinal	40

4. RESULTADOS	41
4.1 Dos pacientes	42
4.1.1 Características gerais da coorte	42
4.1.2 Características da anatomia intestinal da coorte.....	42
4.1.3 Comparação entre pacientes que atingiram AE vs. dependentes de NP.	42
4.2 Desfechos	45
4.3 Análise multivariada	46
4.4 Relação entre intestino delgado e colón remanescentes e a capacidade de atingir AE	47
4.5 Análise tempo para evento (Autonomia Enteral) conforme a classificação dos quatro estratos anatômicos	48
4.6 Análise tempo para evento (Autonomia Enteral) conforme a etiologia da falência intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto	48
5. DISCUSSÃO	53
5.1 Sobre o contexto histórico dos desfechos em FI-SIC em pediatria, fatores prognósticos de desfechos e a importância de colaborações multicêntricas	54
5.2 Sobre a caracterização da coorte e dados demográficos	55
5.3 Sobre os fatores anatômicos como preditores de desfecho	57
5.4 Sobre a etiologia como potencial preditor de desfecho	60
5.5 Sobre a ausência de diferença quanto a taxa de eventos sépticos entre os grupos.....	61
5.6 Sobre os pontos fortes e as limitações do estudo	61
6. CONCLUSÕES	63
7. ANEXOS	65
A – Aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de ética em Pesquisa	66
8. REFERÊNCIAS	73

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 - Falência intestinal

Conceitualmente, a Falência Intestinal (FI) é a redução da massa intestinal abaixo do mínimo necessário, que resulta em incapacidade de digestão ou absorção de nutrientes e/ou fluídos em quantidade suficiente para manter a homeostase (1, 2) e crescimento adequados em crianças(3). Por definição, a FI se caracteriza pela dependência do suporte de Nutrição Parenteral (NP) ou da hidratação intravenosa(4, 5); o termo insuficiência intestinal designa o quadro onde há uma redução da função intestinal que não requer a suplementação parenteral para manter a saúde, homeostase e/ou crescimento(6).

A FI em crianças mais comumente decorre de agravos perinatais(2). De forma global, as causas da FI podem ser classicamente divididas em 3 grupos: 1) Síndrome do Intestino Curto (SIC) – em que há redução da superfície de absorção; 2) Diarreias e Enteropatias Congênitas – em que há alteração da função e/ou estrutura dos enterócitos; e 3) Distúrbios graves da motilidade intestinal (Pseudo-Obstrução Intestinal Pediátrica – PIPO) – em que há dismotilidade intestinal grave. Portanto, a FI é um termo amplo, que engloba uma série de condições crônicas, complexas e debilitantes.

No passado, a FI era considerada uma condição fatal(7). Já na década de sessenta, com o advento da NP, o cuidado deixou de ser paliativo(7, 8). Historicamente, nas décadas que sucederam, as taxas de mortalidade reportadas eram de 35% até 50%(9), e, nos últimos 15 a 20 anos, com avanços do cuidado médico e cirúrgico, tem sido reportada uma melhora expressiva na sobrevivência, de até 93%(9-14). Trata-se da área da gastroenterologia pediátrica com a maior mudança de desfechos nas duas últimas décadas, definindo um momento estimulante para pesquisa em reabilitação intestinal.

1.2 1 - Síndrome do Intestino Curto (SIC)

A SIC é a causa mais comum de FI(2), com uma incidência estimada de 24,5 por 100.000 nascidos vivos(11). Abrange uma população bastante heterogênea no que diz respeito à sua causa específica, assim como em relação à anatomia e função do intestino remanescente(2). Em pediatria, a SIC é frequentemente diagnosticada no período neonatal ou em lactentes(2). As crianças com SIC, muitas vezes, apresentam-se gravemente doentes após a cirurgia de ressecção para tratamento da sua doença ou malformação gastrointestinal de base, e têm complicações cirúrgicas, médicas e nutricionais(7). A enterocolite necrosante (ECN) é reportada como a causa atualmente mais frequente – corresponde a 30-35% dos casos de SIC, seguida por defeitos da parede abdominal (gastrosquise e onfalocele), atresias intestinais, má rotação/volvo e Doença de Hirschsprung(2, 10, 15).

1.3 - Definições práticas

Ao longo dos anos, houve significativa variação nas definições práticas de FI e de SIC. A raridade da FI secundária a SIC, somada a falta de padronização dessas definições, tornou difícil a coleção de dados epidemiológicos sobre essa condição(7). Dessa forma, recentemente, evidenciou-se na literatura médica um esforço para padronização dessas definições. De uma forma global, as definições de Falência Intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto incluíram, de forma consistente, dois conceitos importantes: o comprimento do intestino delgado remanescente encurtado e a necessidade prolongada de NP(2). O Consórcio de Falência Intestinal Pediátrica (*Pediatric Intestinal Failure Consortium* – PFICon) definiu FI como sendo a necessidade de NP por mais de 60 dias devido a uma doença ou a disfunção intestinal(9); enquanto a Associação Canadense de Cirurgiões Pediátricos definiu SIC como a necessidade de NP maior que 42 dias após a ressecção intestinal ou um comprimento residual do intestino delgado menor do que 25% esperado para a idade gestacional(11). Reconhecendo essa

heterogeneidade de definições, e a necessidade de uma definição que fosse comumente aceita, em 2017, a Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição (NASPGHAN) recomendou as seguintes definições de FI e SIC, com base em publicações recentes(2):

- Falência intestinal (FI): necessidade de NP por tempo maior que 60 dias devido a doença, disfunção ou ressecção intestinal.
- Síndrome do Intestino Curto (SIC): necessidade de NP por tempo maior que 60 dias após ressecção intestinal ou comprimento do remanescente intestinal inferior a 25% do esperado.

Outros conceitos de fundamental importância que se relacionam ao universo da FI-SIC são a adaptação intestinal e a Autonomia Enteral (AE). A adaptação intestinal é uma resposta do intestino à FI e à perda de massa intestinal na SIC, que envolve alterações macroscópicas e microscópicas, estruturais e funcionais – incluindo a dilatação e o alongamento do intestino remanescente, o alongamento das vilosidades e aprofundamento das criptas intestinais, a proliferação das células-tronco das criptas, angiogênese, hiperplasia celular, e um aumento relativo do número de transportadores e enzimas(16). É um processo complexo, que constitui o meio pelo qual acontece a Autonomia Enteral (AE).

A AE é definida como o desmame progressivo da NP até a sua interrupção por mais de 12 semanas(10, 17), que é possível com o progressivo aumento da Nutrição Enteral (NE). Em crianças, esse conceito de AE deve abranger a manutenção de um crescimento adequado após a interrupção da NP. A adaptação intestinal e, conseqüentemente, o alcance da AE dependem de muitos fatores, que incluem o estado nutricional, microbiota intestinal, regulação hormonal, e presença e qualidade dos nutrientes que são fornecidos pela via enteral(18, 19).

1.4 - Os Programas de Reabilitação Intestinal e sua importância

A Reabilitação intestinal engloba uma série de estratégias para maximizar a função e promover a adaptação intestinal por meio de intervenções nutricionais, médicas, e cirúrgicas(2). Essas estratégias foram bastante aprimoradas nas últimas décadas, e precisam ser adaptadas ao indivíduo, a sua anatomia, à função intestinal e comorbidades presentes. Os objetivos centrais na reabilitação intestinal em pediatria constituem: o suporte adequado a nutrição, a promoção da adaptação intestinal e alcance da AE, a minimização dos riscos de complicações, e a manutenção do crescimento e do desenvolvimento saudáveis(7, 20).

O estabelecimento de Programas de Reabilitação Intestinal (PRI), com uma equipe transdisciplinar e cuidados especializado por profissionais dedicados ao manejo da FI teve impacto inquestionável no aumento das taxas de AE e na melhora de sobrevida dessa população de pacientes(21-23). Esses programas concentram expertise e experiência não apenas no manejo da NP propriamente dita, mas das nuances de complexidade e complicações específicas deste grupo de pacientes.

A NASPGHAN estabeleceu uma recomendação de que para a constituição de uma equipe de PRI, o quadro mínimo de profissionais deve incluir as seguintes disciplinas: gastroenterologia pediátrica, cirurgia pediátrica, nutrição e enfermagem(2). De acordo com o referido documento dessa sociedade, fica claro que essa seria uma equipe “mínima”, sendo importante a participação de outras disciplinas, profissionais e especialistas, que agregam bastante ao cuidado desses pacientes, como: nutrologia, radiologia intervencionista, terapia ocupacional, fisioterapia, fonoaudiologia, farmácia, assistência social, psicologia, e especialistas em desenvolvimento infantil (“*child life specialists*”). Ainda, a colaboração próxima com a equipe de neonatologia é recomendada(2).

Os benefícios do manejo do paciente com FI por um PRI incluem intervenções efetivas para reduzir infecções de corrente sanguínea associadas a cateter venoso central (ICS-CVC),

trombose de sítios de CVC, ajustes na NP que abrangem as estratégias específicas no uso de lipídios intravenosos e ciclagem da NP, tratamento de supercrescimento bacteriano do intestino delgado, o uso de técnicas cirúrgicas de alongamento intestinal para pacientes selecionados, e menores taxas de desenvolvimento de colestase e doença hepática associada a falência intestinal (IFALD)(2, 14).

1.5 Pilares do tratamento da Falência Intestinal pediátrica pelos Programas de Reabilitação Intestinal

Os princípios que norteiam o trabalho dos PRI incluem: a otimização da função intestinal por meio de terapia nutricional, farmacológica e cirúrgica; uma abordagem de equipe multidisciplinar; a manutenção do crescimento e desenvolvimento adequados e atenção a qualidade de vida; a proteção e preservação do acesso venoso; o envolvimento da família no plano de cuidados; a continuidade dos cuidados; e a prevenção do desenvolvimento de complicações em longo prazo (incluindo, entre outros, sepse, IFALD, disfunção renal, doença óssea metabólica e anormalidades metabólicas)(1, 3, 15, 18, 21, 24-31).

O tratamento nutricional supervisionado por uma equipe multidisciplinar que segue o paciente longitudinalmente constitui o aspecto central no cuidado da criança com FI. Inicialmente a NP é necessária para manter o equilíbrio hidroeletrólítico normal, assim como o equilíbrio adequado de nitrogênio e energia. No entanto, o uso prolongado de NP está associado a um prejuízo na qualidade de vida e pode estar associado a inúmeras complicações, de modo que a obtenção da AE constitui o objetivo final no tratamento de pacientes com FI.

O início precoce e a promoção contínua da alimentação enteral são pilares terapêuticos na reabilitação intestinal com o objetivo de promover a AE(7, 12, 15, 18, 30, 32, 33). Mas a NE não apenas promove a adaptação: tem um grande impacto no desenvolvimento infantil – se fornecida por via oral previne ou reduz a incidência de aversão oral, e independente da via de

entrada tem a capacidade de melhorar a qualidade de vida da criança e família e promover crescimento adequado(32). A nutrição enteral deve ser fornecida de forma consistente, desde que a criança tolere a alimentação sem alto débito por ostomia ou grandes perdas fecais, distensão abdominal ou vômitos.

Crianças com FI apresentam prejuízo a absorção de nutrientes. A via oral é a preferida quando possível, e o leite materno é considerado a primeira escolha para lactentes com FISIC(34). Quando o leite materno não está disponível ou não é bem tolerado, normalmente é recomendado o uso de uma fórmula hidrolisada, ou, menos comumente, uma fórmula de aminoácidos(18, 32). Uma vez que haja evidências de adaptação, fórmulas mais complexas podem ser gradualmente introduzidas. Quanto a forma de administração da dieta, em geral, as dietas em *bolus* são preferidas em relação a dietas contínuas, pois a alimentação contínua leva à perda de respostas fisiológicas durante os períodos de jejum e alimentação e afeta o padrão de motilidade intestinal(32, 33, 35). Dessa forma, dietas contínuas ficam reservadas para crianças com baixa tolerância a alimentos e refluxo gastroesofágico importante, e estratégias podem combinar a administração de dieta em *bolus* com alimentação noturna contínua(32). Ao aumentar a alimentação enteral, apenas uma mudança de cada vez pode ser feita, para avaliar a tolerância(34).

Crianças com FI devem receber NP individualizada e administrada com controle de fluxo preciso, além de serem regularmente seguidas com avaliação clínica e antropométrica (enquanto a frequência da avaliação laboratorial varia bastante conforme a condição clínica)(34). A NP cíclica deve começar tão logo quando a criança tiver em uma condição clínica estável e for capaz manter a normoglicemia durante um período sem infusão de NP. Em relação a composição da NP e escolha solução de gorduras, a emulsão combinada *SMOF* (*soybean oil, MCT, olive oil and fish oil*) *lipid*® – composta por mistura de óleo de soja (30%), TCM (30%), óleo de oliva (25%) e óleo de peixe (15%)(36) – teve seu uso bastante difundido,

tendo se tornado a prática padrão na maior parte dos centros de reabilitação intestinal, a partir do conhecimento do papel dos lipídios na fisiopatologia da IFALD(37) e das evidências de que essa solução composta tem um perfil nutricional apropriado e que reduz o risco de IFALD progressiva em crianças com FI(38, 39).

A terapia farmacológica é um complemento às medidas dietéticas e seus princípios são baseados em neutralizar as alterações fisiológicas, funcionais e anatômicas na FI-SIC(40). Habitualmente, inclui a terapia antissecretória, com o uso de inibidores da bomba de prótons para combater a hipersecreção gástrica que sucede uma ampla ressecção intestinal e o uso de agentes antidiarreicos (por exemplo, a loperamida) para reduzir a motilidade e aumentar o tempo de trânsito(7, 15, 40, 41). Em pacientes selecionados, também é considerado o uso da octreotida – como terapia antissecretória, para reduzir perdas; o uso de antibióticos cíclicos – em pacientes com suspeita de supercrescimento bacteriano em intestino delgado; o uso de procinéticos (domperidona, eritromicina, cisaprida); e outras terapias adjuvantes (enzimas pancreáticas, colestiramina, probióticos, etc.)(7, 15, 40, 42). Mais recentemente, o uso do fator de crescimento análogo de peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2), o teduglutide® têm se mostrado como uma terapia promissora em pacientes (inclusive crianças) que tenham necessidades contínuas estáveis de suporte parenteral, tendo sido demonstrado que o uso do medicamento parece reduzir a necessidade de suporte parenteral, que pode favorecer a AE em alguns pacientes(40, 43-48).

Na reabilitação intestinal de pacientes pediátricos com FI-SIC podem estar indicados procedimentos cirúrgicos de alongamento intestinal, o procedimento de Bianchi e a técnica de "STEP" (*Serial Transverse Enteroplasty*) (49, 50). Essas técnicas carregam riscos - como a ruptura da anastomose, lesão potencial da vasculatura, estenose, sangramentos. Entretanto, podem fornecer bons resultados a longo prazo, melhora dos sintomas gastrointestinais e

favorecer a AE (40, 49, 50). O transplante intestinal é reservado para 10 a 15% dos pacientes com FI-SIC que apresentam complicações ameaçadoras da vida(40, 51, 52).

1.6 - A dependência de Nutrição Parenteral em longo prazo

O uso da NP em longo prazo ainda constitui a base do manejo médico e nutricional dos pacientes com FI. Embora o uso da NP esteja disponível na nossa prática clínica somente a partir da década de sessenta, a história da medicina neste campo se iniciou há mais de três séculos, sendo o primeiro marco a descrição da circulação sanguínea geral por William Harvey em 1628, descrição esta que constituiu a base anatômica para infusões intravenosas(53).

Durante os séculos seguintes, foi primeiro demonstrado que soluções com eletrólitos e glicose podiam ser administradas por via intravenosa em humanos, e mais tarde evidenciou-se que os aminoácidos na forma de proteína hidrolisada também podiam ser administrados por essa via com segurança. Seguiram-se esforços para encontrar soluções de infusão com alto teor de energia e baixa pressão osmótica, até que houvesse o desenvolvimento de solução de gordura segura(53, 54).

A NP revolucionou o cuidado de crianças e adultos incapazes de atender às necessidades nutricionais por via enteral. Em 2018, foram atualizadas as diretrizes sobre o uso da NP em pediatria pelas Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN) e pela Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN), apoiada pela Sociedade Europeia de Pesquisa Pediátrica (ESPR) – que contemplam as evidências atualizadas para profissionais de saúde que trabalham com crianças dependentes de NP em longo prazo(55-60). Atualmente, a nutrição parenteral domiciliar (NPD) é considerada fundamental para o cuidado de pacientes quando se espera que a FI dure mais de 3 a 6 meses(61). O alcance da AE após 1 a 2 anos ocorrem em 20% a 50% dos pacientes com FI, sendo a NPD considerada um tratamento seguro com alta taxa de sobrevida(29). Adolescentes com FI agora

são transferidos com sucesso para serviços direcionados aos cuidados de adultos, em muitos casos, após dependência de NP desde a primeira infância(61).

Por outro lado, é inquestionável que o uso prolongado de NP pode estar associado a complicações potenciais significativas – como ICS-CVC, IFALD, trombozes, doença renal crônica, doença metabólica óssea, dentre outras(7, 29). No contexto da FI e da SIC, atingir a AE evita a morbidade significativa associada à dependência em longo prazo da NP.

A identificação de quais crianças serão capazes de atingir a AE permite uma avaliação prognóstica oportuna, de modo que muitos trabalhos se dedicaram a identificação de potenciais fatores prognósticos para obtenção da de AE, sobretudo na SIC(7, 62). Na prática clínica da reabilitação intestinal, uma pergunta central diante de uma criança com FI é quando essa criança será desmamada da NP e poderá se alimentar exclusivamente pela via oral e/ou enteral. Atualmente, não contamos com evidências científicas claras para responder essa pergunta. Os estudos de fatores preditores de AE em SIC reportados até os dias de hoje, tiveram resultados mistos e às vezes contraditórios. Limitações frequentes e comuns a esses diferentes estudos incluíram tamanhos de amostra relativamente pequenos, experiências de um único centro, e o uso de coortes históricas. O foco desses estudos de fatores de prognóstico para alcance da AE em SIC pediátrica têm sido em fatores anatômicos, etiologia da SIC, e taxas de sepse(12, 17, 63-71).

Até o ano de 2021, a maior coorte de pacientes pediátricos com FI havia sido publicada em 2015, com 272 crianças de 14 centros(17) que constituem o *PIFCon*(9). Entretanto, vale notar, que apesar da publicação do estudo em 2015, os resultados apresentados pelo consórcio refletiam dados de crianças diagnosticadas com FI entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2004 (2005 para um único centro), e seguidos até Dezembro de 2006 (2007 para o centro que recrutou até 2005), e, portanto, representam resultados de mais de uma década e meia atrás. Os desfechos reportados por este consórcio foram de mortalidade de 27%, AE em 47%, enquanto 26% dos

pacientes foram submetidos a transplante(9). Como já mencionado, sabe-se que esses desfechos não correspondem à realidade atual da reabilitação intestinal pediátrica.

Em 2021, *Gattini et al.*(51) apresentaram dados multicêntricos de 443 crianças com FI (englobando SIC, PIPO e diarreias e enteropatias congênitas) reportando, em comparação a coorte anterior do *PIFCon*, uma redução da taxa mortalidade (11%) e de transplante (17%), e um aumento relativamente discreto da taxa de AE (53%). Devemos notar que se trata de estudos com crianças que apresentam FI por qualquer causa, e não somente SIC, sendo reportado que crianças com SIC apresentam taxas de AE mais altas quando comparadas a FI de outros grupos de causas (PIPO e diarreias e enteropatias congênitas).

Em estudo unicêntrico mais recente, da Universidade de Toronto, *Belza et al.* reportaram que 70% dos 120 lactentes (idade menor do que 12 meses) diagnosticados com SIC e atendidos inicialmente ou encaminhados a esse centro entre 2006 e 2013 atingiram AE em um tempo mediano de seguimento de 2,6 anos(10). Neste estudo, a porcentagem de comprimento residual do intestino delgado e do intestino grosso (e não o comprimento absoluto) foram os preditores positivos mais importantes de AE e os eventos sépticos tiveram um impacto negativo.

1.7 - Justificativa do Estudo

Uma melhor compreensão de indicadores de prognóstico atuais para obtenção da AE na SIC pediátrica e estratificação de risco desses pacientes tem o potencial de permitir uma melhor compreensão do prognóstico, especificamente da probabilidade de alcançar a AE, e assim fornecer dados para aconselhamento de familiares e pacientes sobre as expectativas de longo prazo. O que acontece atualmente com os pacientes que permanecem em NP de longo prazo ainda é desconhecido: uma parcela necessitará transplante intestinal, uma parcela terá desfecho

fatal, e um grupo destes pacientes atingirá autonomia enteral, ainda que tardiamente, depois de mais de 2 ou 3 anos de dependência de NP.

Neste contexto onde o cuidado da criança com FI secundária a SIC mudou, e consequentemente mudaram os desfechos e o fatores preditores dos desfechos – apresentamos o presente estudo.

1.7 - Hipóteses do Estudo

Estudos multicêntricos podem superar limitações relacionadas a poder estatístico e potenciais vieses de estudos de centro único, trazer informações mais robustas sobre indicadores de prognóstico atuais para o alcance da AE em crianças com FI-SIC, e responder ainda debates controversos da literatura.

Postulamos que as taxas de AE continuam a melhorar com o passar dos anos, diante da aquisição de expertise e experiência acumulada pelos PRI, além do desenvolvimento de terapias. Além da extensão do intestino delgado remanescente, a preservação da válvula ileocecal (VIC) e do cólon podem também ter um papel importante como fatores prognósticos para o alcance da AE em crianças com FI-SIC.

OBJETIVO

2. OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Analisar preditores de AE em um estudo multicêntrico internacional com dados que reflitam os desfechos atuais da FI secundária a SIC em crianças.

2.2 - Objetivo específicos

- Determinar a proporção de pacientes com FI secundária a SIC, tratados atualmente, que atinjam AE.
- Determinar os fatores clínicos e anatômicos que predizem AE neste grupo de pacientes.
- Explorar a relação entre intestino delgado e colón remanescentes e a capacidade de atingir adaptação intestinal e consequente AE.
- Explorar a relação etiologia da SIC (ECN vs. outras causas) e a capacidade de atingir adaptação intestinal e consequente AE.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1 - Especificação do tipo de estudo

Tratou-se de um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico e internacional, com amostra de conveniência.

3.2 - Local da pesquisa

A colaboração "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico" da qual derivou a base de dados inicial do presente estudo incluiu originalmente uma coorte de 443 pacientes pediátricos com FI, de seis centros (em quatro países) com expertise e PRI bem estabelecidos: "*The Hospital for Sick Children*" – da Universidade de Toronto, em Toronto, Ontario, no Canadá; "*Stollery Children's Hospital*" – da Universidade de Alberta, em Edmonton, no Canadá; "*University of Nebraska Medical Center*", da Universidade de Nebraska, em Omaha, Nebraska, nos Estados Unidos; "*Birmingham Children's Hospital*", da Universidade de Birmingham, em Birmingham, no Reino Unido; "*King's College Hospital*", da Universidade de *King's College*, em Londres, no Reino Unido; "*Starship Children's Health*", da Universidade em Auckland, na Nova Zelândia(52). Todos os centros concordaram com a participação no novo (presente) estudo.

3.3 - Aspectos éticos

Os dados foram coletados por cada centro individual (mencionados acima) e inseridos diretamente em um banco de dados online (baseado no REDCap®) administrado pelo "*The*

Hospital for Sick Children” (HSC). O banco de dados foi criado pelo HSC antes do início da primeira colaboração. Manteve-se a proteção do banco de dados por senha individual, de responsabilidade do investigador de cada centro participante. O banco de dados preservou a privacidade dos pacientes, sem a presença de quaisquer identificadores pessoais nos dados inseridos e mantidos online. O HSC manteve-se como o único centro com acesso aos dados de todos os centros e responsável pelo seu armazenamento, enquanto os investigadores locais tiveram acesso aos dados de seu respectivo centro.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado para os participantes deste estudo, uma vez que os dados foram colhidos para esta análise de forma retrospectiva e que pacientes individuais não foram identificados. Cada centro participante obteve a aprovação de ética institucional individual. A emenda para realização do presente estudo foi aprovada inicialmente pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Toronto (UTo). E depois, localmente, cada pesquisador buscou e obteve a atualização do respectivo Comitê de Ética em Pesquisa nos demais centros. Adicionalmente, Acordos de Transferência de Dados entre o HSC e cada um dos centros participantes já estavam estabelecidos, assinados e aprovados para o estudo "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico"(52). Esses acordos foram todos atualizados, de modo a permitir a coleta de dados do presente estudo conforme princípios éticos. Cada instituição manteve o controle sobre seu conjunto de dados individual, mas os transferiu a fim de permitir a análise dos dados do grupo como parte do presente estudo.

Não foram incluídos pacientes da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) como parte do estudo. A instituição foi incluída como centro participante apenas na etapa de análise dos dados. Não participaram do estudo quaisquer pacientes residentes ou domiciliados no Brasil. Ainda assim, para análise de dados com o fim de obtenção do título de Doutora da aluna Natascha Silva Sandy, o projeto foi submetido e aprovado no comitê de ética

local e na plataforma Brasil (Certificado de Apresentação de Apreciação Ética 51616521.9.0000.0068 - Número do Parecer: 5.228.606).

3.4 - Amostra

Os pacientes incluídos na colaboração "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico" eram menores de 18 anos de idade, com diagnóstico de FI entre estabelecido entre Janeiro de 2010 e Julho de 2015, com um distúrbio gastrointestinal primário e dependentes de NP por mais de 42 dias (definição conforme a Associação Canadense de Cirurgiões Pediátricos) (11); e foram seguidos por pelo menos um ano, com final do seguimento em Julho de 2016(52). Esses pacientes foram identificados originalmente por meio de uma revisão retrospectiva de prontuários de pacientes que receberam esse diagnóstico entre 1º de janeiro de 2010 a 1º de julho de 2015 e acompanhados pelo respectivo centro participante por no mínimo 12 meses. Foram incluídos 443 pacientes com FI nessa base dados originalmente.

O presente estudo não incluiu todos os pacientes da coorte original, uma vez que na colaboração inicial foram incluídos pacientes com FI por qualquer causa, e o foco do presente estudo foi em crianças menores de 12 meses com FI secundária a SIC. Além disso, pacientes que já haviam sido reportados no estudo unicêntrico da Universidade de Toronto sobre preditores de AE(63) foram excluídos da coorte do presente estudo, a fim de evitar duplicidade na publicação de dados. Portanto, especificamente para o centro de Toronto (o "Hospital for Sick Children") apenas as crianças com diagnóstico de FI secundária a SIC diagnosticadas após 1º de janeiro de 2014 foram incluídas no presente estudo. E, com a finalidade de compensar o número de pacientes desse centro que não foram incluídos (aqueles diagnosticados entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2013), somente no HSC foram incluídos novos pacientes na base de dados, estendendo o período de elegibilidade até 1º de julho de 2017. Os demais centros não

incluíram novos pacientes, apenas realizaram uma coleta adicional de dados e atualização de desfechos dos pacientes que já constituíam a base de dados original. O fluxograma que resume a obtenção da amostra do presente estudo está apresentado na **Figura 1**.

Sabendo-se que a SIC constitui a causa de cerca de 60-70% dos casos de falência intestinal pediátrica, e de que haveria uma perda de pacientes em um dos centros (HS) a ser compensada pela extensão do recrutamento nesse mesmo centro, a expectativa dos autores era de um tamanho amostral de conveniência final entre 300 e 400 pacientes. Tratando-se de uma condição rara considera-se um tamanho amostral satisfatório, e que seria, até onde conhecem os autores do presente estudo, uma das maiores, senão a maior, coorte reportada de SIC pediátrica.

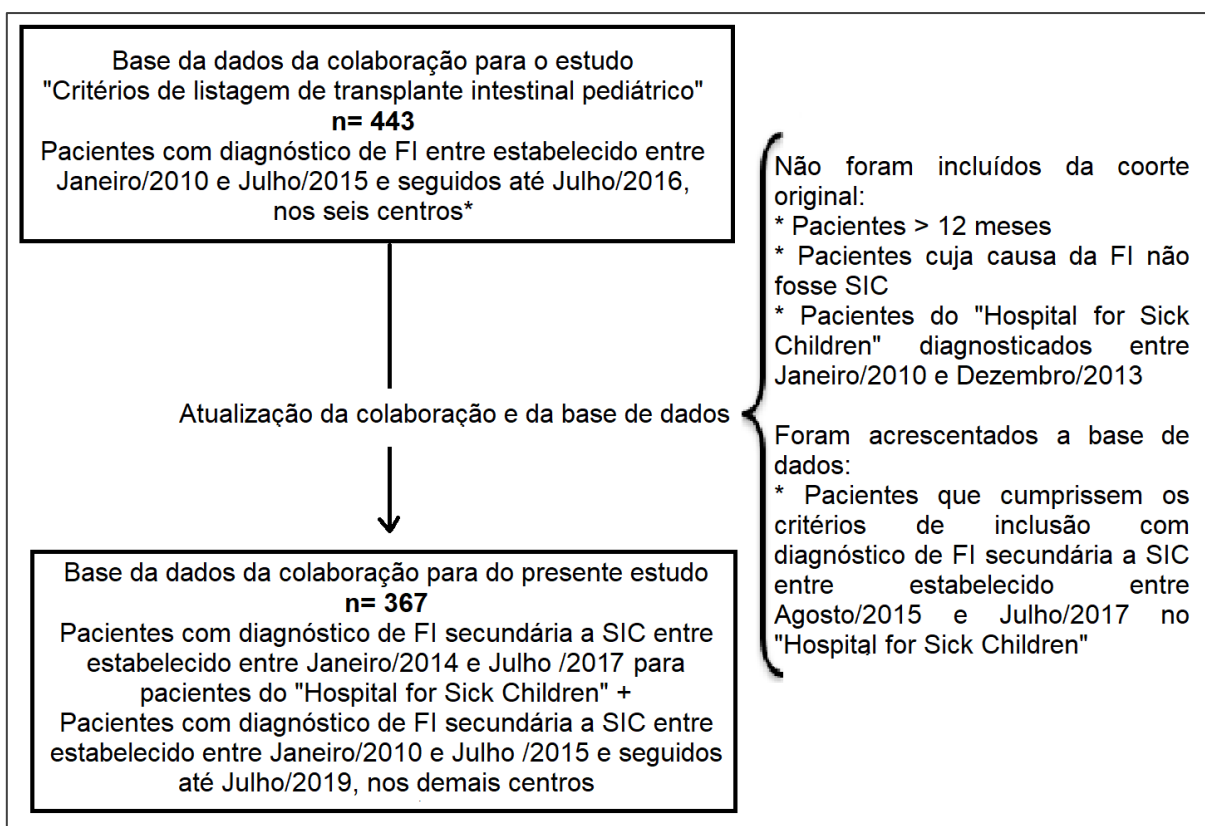


Figura 1 – Fluxograma da amostra do estudo.

* Os seis centros: “The Hospital for Sick Children”, “Stollery Children’s Hospital”, “University of Nebraska Medical Center”, “Birmingham Children’s Hospital”, “King’s College Hospital”, e “Starship Children’s Health”.

3.5 - Critérios de inclusão

A seleção dos pacientes seguiu os seguintes critérios:

- Pacientes acompanhados por PRI nos seis centros previamente citados;
- Diagnóstico de FI secundária a SIC feito entre 1º de janeiro de 2014 e 1º de julho de 2017 para pacientes do HSC, e entre 1º de janeiro de 2010 e 1º de julho de 2015 para os outros cinco centros;
- Idade ao diagnóstico menor do que 12 meses;

3.6 - Critérios de exclusão

Foram excluídos os seguintes grupos de pacientes:

- Pacientes diagnosticados com uma condição independente limitante da expectativa de vida (por exemplo, doença metabólica e ou mitocondrial).

3.7 - Coleta de dados

O propósito do estudo que gerou a base de dados original era de avaliar novos critérios propostos para listagem de pacientes com FI para transplante intestinal em pediatria,(72) e potencialmente sugerir novos critérios baseados nessa colaboração internacional. Para este propósito já haviam sido coletados os seguintes dados:

- Dados demográficos: idade gestacional, data de nascimento, data do diagnóstico de FI, peso ao nascer, gênero, etiologia da FI;
- Dados sobre anatomia: comprimento residual do intestino delgado, presença de VIC, presença de estoma, presença de colón intacto em continuidade com o intestino delgado;

- Número total de dias em NP até o final do estudo;
- Dados sobre admissões em unidade de terapia intensiva (número de admissões não relacionadas a um procedimento cirúrgico ou primeira admissão na unidade de terapia intensiva neonatal, tempo de admissão);
- Dados sobre acesso vascular central (número de veias centrais patentes, data de diagnóstico de perda de 2 locais de CVC, data de diagnóstico de perda de 3 locais de CVC, perda de acesso à veia femoral);
- Dados sobre doença hepática associada à insuficiência intestinal: forma de colestase persistente avançada – seguindo a definição de níveis de bilirrubina conjugada $> 75 \mu\text{mol/L}$ (4,4 mg/dL) em pelo menos 2 medições consecutivas separadas por ≥ 6 semanas na ausência de sepse ativa sem resposta a estratégias hepatoprotetoras;(52) e nível máximo de bilirrubina conjugada se esse critério foi preenchido;
- Condição clínica ao final do estudo em 1º de julho de 2016: se o paciente permanecia vivo ou se havia falecido, se havia sido listado para transplante intestinal (e se listado, data de listagem), ou se havia sido transplantado. Em caso de transplante, foi documentado o tipo de transplante realizado: se transplante isolado de intestino delgado, combinado de fígado e intestino delgado, multivisceral (em bloco do estômago, complexo pancreato-duodenal, intestino delgado, fígado com ou sem cólon e baço), ou multivisceral modificado;
- Condição intestinal ao final do estudo: AE, uso de NP parcial ou dependência total de NP (80% ou mais das calorias diárias recebidas via NP). A Autonomia Enteral foi definida como independência da NP por 12 semanas com manutenção de parâmetros de crescimento adequados para a idade, com base nos gráficos de crescimento da Organização Mundial da Saúde.

A fim de alcançar os objetivos geral e específicos do presente estudo, a base de dados foi expandida e atualizada com a coleta dos seguintes dados:

- Comprimento residual do intestino grosso;
- Número de episódios de sepse por ICS-CVC – definida como sepse associada a hemoculturas central e periférica positivas para infecção bacteriana ou fúngica em paciente portador de CVC;
- Atualização do desfecho em 1º de julho de 2019: se ainda em uso de NP, se AE foi atingida (com a data em que foi atingida – último dia de prescrição da NP), se paciente foi submetido a transplante (com a data do transplante e modalidade de transplante), ou se paciente faleceu (com a data do óbito).

3.8 - Fim do estudo

O final do tempo do período de seguimento no presente estudo foi definido como o momento de alcance do desfecho primário (Autonomia Enteral), o momento da morte ou transplante do paciente, ou 1º de julho de 2019 – o que ocorresse primeiro.

3.9 - Análise estatística

As informações obtidas foram organizadas em planilhas no software *Microsoft Excel*® (Excel 2020, Microsoft 365, Microsoft Office System®) e submetidas à análise descritiva. A análise descritiva para caracterização dos grupos estudados foi realizada através de tabelas de frequência para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para as contínuas. Para análise estatística foi utilizado o software R® versão 4.0.0/ interface *R Studio*®.

Os pacientes foram classificados conforme o desfecho primário do estudo que foi a AE: obtenção da AE vs. dependência continuada de NP. Esse desfecho foi analisado de forma

binária: para propósitos de análise, pacientes que evoluíram a óbito ou que foram submetidos a qualquer modalidade de transplante intestinal foram considerados como parte do segundo grupo. A porcentagem de intestino remanescente foi calculada conforme normas previamente publicadas (**Figura 2**)(73). Os dados de linha de base, as variáveis e o desfecho de interesse foram apresentados usando as estatísticas de resumo apropriadas: os dados contínuos foram apresentados como média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram resumidas usando proporções. A análise univariada foi realizada utilizando o teste t de *Student* para variáveis contínuas e qui-quadrado ou teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Uma análise multivariada com um modelo de regressão de riscos proporcionais de *Cox* foi realizada para identificar preditores independentes de AE. A variável dependente foi o alcance da AE.

Intestino delgado			Cólon		
	Média (cm)	DP		Média (cm)	DP
Idade pós-concepcional			Idade pós-concepcional		
24-26 semanas	70.0	6.3	24-26 semanas	22.7	2.0
27-29 semanas	100.0	6.5	27-29 semanas	24.4	1.2
30-32 semanas	117.3	6.9	30-32 semanas	37.7	2.2
33-35 semanas	120.8	8.8	33-35 semanas	27.8	1.7
36-38 semanas	142.6	12.0	36-38 semanas	40.1	4.3
39-40 semanas	157.4	11.2	39-40 semanas	32.7	2.1
0-6 meses	239.2	18.3	0-6 meses	56.8	2.7
7-12 meses	283.9	20.9	7-12 meses	57.1	2.2
13-18 meses	271.8	25.1	13-18 meses	84.8	2.3
19-24 meses	345.5	18.2	19-24 meses	107.8	4.5
25-36 meses	339.6	16.9	25-36 meses	95.0	3.4
37-48 meses	366.7	37.0	37-48 meses	122.5	5.9
49-60 meses	423.9	5.9	49-60 meses	122.4	5.7

Figura 2 – Referência para cálculo da porcentagem de intestino remanescente conforme a idade gestacional. [Adaptado de: *Struijs et al.*, 2009](73) DP= Desvio-padrão.

Para explorar a relação entre intestino delgado e cólon residual na capacidade de atingir AE, foi criado um gráfico de dispersão da porcentagem de cólon residual (eixo y) *versus* a porcentagem de intestino delgado residual (eixo x), dividindo os pacientes em quatro

quadrantes anatômicos aplicando uma linha vertical e horizontal em 50%, conforme previamente publicado na experiência de centro único do HSC(10).

A proporção de pacientes que atingiram AE dentro de cada quadrante foi calculada e curvas de *Kaplan–Meier* de 1-sobrevivência para AE foram criadas com base nos quatro estratos anatômicos: $\geq 50\%$ do intestino delgado e $\geq 50\%$ do cólon, $\geq 50\%$ do delgado e $< 50\%$ do cólon, $< 50\%$ do delgado e $\geq 50\%$ do cólon, e $< 50\%$ do delgado e $< 50\%$ do cólon. O tempo mediano para a AE foi determinado, e as curvas de sobrevivência de *Kaplan-Meier* para os 4 estratos anatômicos foram apresentadas e comparadas utilizando o teste de log-rank.

Para analisar a influência da etiologia na obtenção da AE – especificamente para responder à pergunta se a ECN se associa a uma maior chance atingir AE – curvas de *Kaplan-Meier* de 1-sobrevivência para AE também foram criadas com base na estratificação por etiologia (ECN vs. outras etiologias) e as curvas foram comparados usando o teste de log-rank.

As variáveis foram escolhidas para a análise univariada com base em uma experiência anterior de centro único do HSC:(63) porcentagem de comprimento residual do intestino delgado, porcentagem de comprimento residual do cólon, preservação da VIC, prematuridade (< 37 semanas), colestase, episódios de sepse por 1.000 dias de cateter e etiologia da SBS. Já a seleção das variáveis para a regressão de riscos proporcionais de Cox foi baseada em associação estatística. As variáveis foram inseridas de maneira progressiva (passo-a-passo) no modelo. Os indivíduos foram censurados por morte, transplante ou final do período de acompanhamento. Razões de risco com intervalos de confiança de 95% foram apresentadas.

Em todos os testes estatísticos o nível de significância foi fixado em 5% ou, seja, $p \leq 0,05$ para rejeição da hipótese nula. O período de observação do estudo garantiu um mínimo de seguimento de 24 meses para todos os pacientes.

3.10 – Sobre os cuidados pelos Programas de Reabilitação Intestinal

Os seis programas incluídos no estudo já contavam com mais de 10 anos de existência e experiência ao final do tempo do período de seguimento. Quatro dos seis PRI encontram-se em centros que também realizam transplante intestinal: “*The Hospital for Sick Children*”, “*University of Nebraska Medical Center*”, “*Birmingham Children’s Hospital*”, e “*King’s College Hospital*”. Todos os programas possuíam uma equipe multidisciplinar que atendia a recomendação de constituição de uma equipe de PRI (com quadro mínimo de profissionais incluindo representantes da gastroenterologia pediátrica, cirurgia pediátrica, nutrição e enfermagem)(2), além de possuir equipe cirúrgica apta a realizar procedimentos de reconstrução gastrointestinal autóloga nos casos selecionados em que houvesse indicação.

Uma vez que até a presente data não foram estabelecidos consensos ou diretrizes terapêuticas internacionais para o manejo da FI-SIC pediátrica, não houve padronização dos cuidados clínicos e cirúrgicos entre os diferentes centros participantes do estudo. Entretanto, vale ressaltar que tratam-se de centros de ponta, pioneiros e reconhecidos no contexto internacional da reabilitação intestinal, não sendo esperadas diferenças significativas de práticas no manejo dos pacientes.

Quanto a alguns pontos relacionados a práticas específicas no manejo da FI-SIC, vale ressaltar que todos os centros em questão realizavam a utilização rotineira de SMOFlipid® como a solução lipídica de escolha na prescrição da NP individualizada desde que esta emulsão se tornou disponível, e que, durante o período do estudo, nenhum dos centros contava com o uso de análogo de GLP-2.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. - Dos Pacientes

4.1.1 - Características gerais da coorte

A coorte do estudo incluiu 367 lactentes com diagnóstico de FI secundária à SIC, dos quais 224 eram do sexo masculino (61%). A idade gestacional média ao nascimento foi de 32,5 semanas e o peso médio ao nascer foi de 1,9 Kg. Defeitos da parede abdominal e ECN foram as etiologias mais comuns, em 36% e 35% dos casos, respectivamente. No geral, a AE foi alcançada em 229 pacientes (62,3%), com tempo médio de seguimento de 858 dias.

4.1.2 - Características da anatomia intestinal da coorte

O comprimento médio do intestino delgado remanescente foi de 55,3 cm, correspondendo a uma porcentagem média do esperado, conforme a idade de 44,7%. Já a porcentagem colônica residual foi de 80,6%, em média.

No momento em que a menor extensão de intestino foi documentada, dois terços dos pacientes (67%) tinham uma ostomia. A VIC foi preservada em 52% dos pacientes.

4.1.3 - Comparação entre pacientes que atingiram AE vs. dependentes de NP

Não houve diferença de sexo, idade gestacional (IG) ou peso ao nascer entre os pacientes que atingiram a AE e os que permaneceram dependentes de NP – sendo IG ao nascimento e peso ao nascer analisados como variáveis contínuas e como variáveis categóricas binárias (IG ao nascimento com corte de 37 semanas, e peso de nascimento de 2,5 Kg). Mais pacientes com "outras etiologias" – que não ECN, defeito de parede abdominal ou atresia

intestinal – permaneceram dependentes de NP (22% vs. 13%; $p = 0,021$), enquanto nenhuma diferença na obtenção de AE foi observada nas demais etiologias. Devido ao baixo número de observações para cada uma das várias “outras etiologias”, análises *post-hoc* não foram realizadas. Uma análise não estatística das “outras etiologias” mostrou uma proporção maior de volvo e doença de Hirschsprung em pacientes dependentes de NP (12% vs. 5,2% para volvo e 7,2% vs. 1,3% para doença de Hirschsprung).

Os pacientes que alcançaram a AE tinham um intestino delgado remanescente mais longo do que aqueles que permaneceram dependentes de NP ($71 \pm 55\text{cm}$ vs. $34,7 \pm 32,7\text{cm}$; $p < 0,001$), correspondendo a maior percentual de comprimento intestinal por idade – $54,5 \pm 33,7\%$ vs. $30,3 \pm 28,2\%$; $p < 0,001$, respectivamente. A porcentagem do comprimento esperado do cólon também foi significativamente maior naqueles pacientes que alcançaram AE: $87,9 \pm 21,9\%$ vs. $66,8 \pm 31,8\%$; $p < 0,001$. Setenta e cinco por cento das crianças que permaneceram dependentes de NP tinham uma ostomia no momento em que o remanescente mais curto foi documentado, em comparação com 62% das crianças que atingiram a AE ($p = 0,012$). E, finalmente, os pacientes que alcançaram AE mais frequentemente possuíam a VIC preservada – 68 vs. 28%; $p < 0,001$.

As características descritivas gerais e anatômicas da coorte e a análise univariada de comparação entre os dois grupos – pacientes que alcançaram de AE vs. pacientes que permaneceram dependentes de NP – é apresentada na **Tabela 1**. O menor comprimento remanescente de intestino delgado de uma criança que alcançou AE correspondia a 5% do esperado para idade, em uma criança com cólon íntegro e diagnóstico de base de volvo.

Características dos pacientes				
	Geral n = 367	Autonomia enteral n = 229	Dependência de NP n = 138	Valor de p
Gênero				0.470
Masculino	224 (61%)	136 (59%)	88 (64%)	
Feminino	143 (39%)	93 (41%)	50 (36%)	
Idade gestacional (semanas)	32.5 (4.9)	32.4 (5.0)	32.7 (4.8)	0.595
Prematuridade (<37 semanas)	266 (72%)	164 (72%)	102 (74%)	0.721
Peso ao nascimento (Kg)	1.9 (0.9)	1.9 (0.9)	2.0 (0.9)	0.786
Peso ao nascimento <2.5 Kg	165 (68%)	111 (68%)	54 (68%)	>0.999
Etiologia				0.043
Defeito de parede abdominal	132 (36%)	81 (35%)	51 (37%)	0.846
Enterocolite necrosante	127 (35%)	84 (37%)	43 (31%)	0.335
Atresias	48 (13%)	35 (15%)	13 (9.4%)	0.146
“Outras etiologias”	60 (16%)	29 (13%)	31 (22%)	0.021
Volvo	28 (7.6%)	12 (5.2%)	16 (12%)	
Doença de Hirschsprung	13 (3.5%)	3 (1.3%)	10 (7.2%)	
Íleo meconial	6 (1.6%)	5 (2.2%)	1 (0.7%)	
Perfuração intestinal espontânea	6 (1.6%)	6 (2.6%)	0 (0%)	
Não listados acima*	7 (14.4%)	3 (1.3%)	4 (2.8%)	
Anatomia intestinal				
Menor comprimento de delgado (cm)	55.3 (49.9)	71.0 (55.0)	34.7 (32.7)	<0.001
Porcentagem do Delgado**	44.7 (33.7)	54.5 (33.7)	30.3 (28.2)	<0.001
Porcentagem do colón**	80.6 (27.6)	87.9 (21.9)	66.8 (31.8)	<0.001
Presença de ostomia	246 (67%)	142 (62%)	104 (75%)	0.012
Válvula ileocecal preservada	182 (52%)	147 (68%)	35 (26%)	<0.001

Tabela 1. Características do paciente e anatomia intestinal de acordo com o estado de autonomia enteral. Estatísticas apresentadas: n (%); Média (Desvio padrão). Testes estatísticos realizados: teste qui-quadrado; teste t-student; Teste exato de Fisher. * Etiologias não listadas incluídas: ânus imperfurado (2), intussuscepção (1), cisto de duplicação (1), teia duodenal (1), polipose juvenil (1) e enterite isquêmica (1). **Em relação ao esperado para idade gestacional corrigida ou idade cronológica.

4.2. - Desfechos

Os dados dos desfechos são apresentados na **Tabela 2**. Dentre os pacientes que atingiram AE, o tempo médio para esse evento foi de 420 dias (até o último dia de NP), enquanto o tempo médio de acompanhamento no grupo dependente de NP foi de 1591 dias ($p < 0,001$). Dentro do grupo dependente de NP, a duração média da NP entre os pacientes que evoluíram a óbito ($n=30$) foi de 592 dias, já entre os pacientes que foram transplantados, a média foi de 1060 dias ($n= 33$ – até o evento do transplante). A taxa de mortalidade na coorte foi de 8.2% (30/367), e a taxa de transplante foi de 9% (33/367).

Tabela 2. Desfechos globais e comparação dos desfechos de com o estado de autonomia enteral vs. dependência continuada de nutrição parenteral (NP). Estatísticas apresentadas: n (%); Média

	Geral n = 367	Autonomia enteral n = 229	Dependência de NP n = 138	Valor de p
Duração da NP (em dias)	858.8 (932.5)	420.7 (558.3)	1,591.2 (973.6)	<0.001
Entre pacientes que evoluíram a óbito (n=30)		-	592.5 (623.9)	
Entre pacientes transplantados (n=33)		-	1,060.4 (728.3)	
Colestase persistente avançada*	146 (40%)	77 (34%)	69 (50%)	0.003
Pico da bilirrubina conjugada (mg/dL) **	10.86 (6.57)	11.07 (6.43)	10.6 (6.78)	0.687
Total de eventos sépticos	1.9 (3.0)	1.3 (2.8)	3.1 (3.1)	<0.001
Eventos sépticos/1000 dias de cateter	4.2 (6.5)	4.4 (7.2)	3.6 (4.3)	0.235

(Desvio padrão). Testes estatísticos realizados: teste qui-quadrado; teste t-student; Teste exato de Fisher. *Níveis de bilirrubina conjugada ≥ 4.4 mg/dL (75 $\mu\text{mol/L}$) em pelo menos duas medidas consecutivas separadas por pelo menos duas semanas, na ausência de sepse. ** Analisada somente para os pacientes que preencheram os critérios de colestase persistente avançada.

A taxa global de colestase persistente avançada observada foi de 40%, com um pico da bilirrubina conjugada de 10,8 mg/dL dentre os pacientes que preencheram os critérios dessa definição. O desenvolvimento dessa colestase foi mais comum entre os pacientes dependentes de NP quando comparado aos que atingiram a AE (50 vs. 34%; $p=0,003$), porém o pico de bilirrubina (para pacientes que preencheram os critérios para colestase persistente avançada) não foi diferente entre os dois grupos (11.07 ± 6.43 vs. 10.6 ± 6.78 mg/dL, $p=0.687$).

Ainda que o número total de eventos sépticos foi maior no grupo dependente de NP (3,1 vs. 1,3; $p < 0,001$), observou-se que quando taxa de eventos foi normalizada por 1000 dias de cateter, não houve diferença estatisticamente significativa (3,6 vs. 4,4, $p=0,235$) entre os grupos.

4.3. - Análise multivariada

O modelo de regressão de risco proporcional de Cox (Tabela 3) revelou que tanto o percentual remanescente de intestino delgado (HR= 1,01; 95% CI 1,01–1,02) quanto o de cólon (HR=1,02; 95% CI 1,01–1,02) foram positivamente associados ao alcance da AE. Em outras palavras, para cada aumento de 1% no percentual residual de intestino grosso e delgado, a chance para autonomia enteral aumentou 2 e 1%, respectivamente. Ainda, a preservação da VIC foi um forte preditor positivo de AE (HR= 2,02; 95% CI 1,41–2,88) e a presença de uma ostomia, no momento em que foi documentada a menor extensão de intestino, foi um preditor negativo de AE (HR= 0,72; 95% CI 0,52–1,00). Enquanto isso, o desenvolvimento de colestase persistente avançada não atingiu significância estatística como um preditor negativo de AE.

Variável	HR*	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Porcentagem de cólon	1.02	1.01, 1.02	<0.001
Porcentagem de intestino delgado	1.01	1.01, 1.02	<0.001
Presença de ostomia**	0.72	0.52, 1.00	0.048
Preservação da válvula ileocecal	2.02	1.41, 2.88	<0.001
Colestase avançada persistente	0.84	0.60, 1.18	0.316

Tabela 3. Fatores associados a autonomia enteral na análise multivariada.

* *Hazards ratio* – Razão de chances. Modelo de regressão proporcional de Cox.

4.4. - Relação entre intestino delgado e colón remanescentes e a capacidade de atingir AE

O gráfico de dispersão com 4 quadrantes anatômicos do intestino criado para explorar a relação entre o percentual residual de intestino delgado e colón sobre a capacidade de estabelecer AE é apresentado na **Figura 3**.

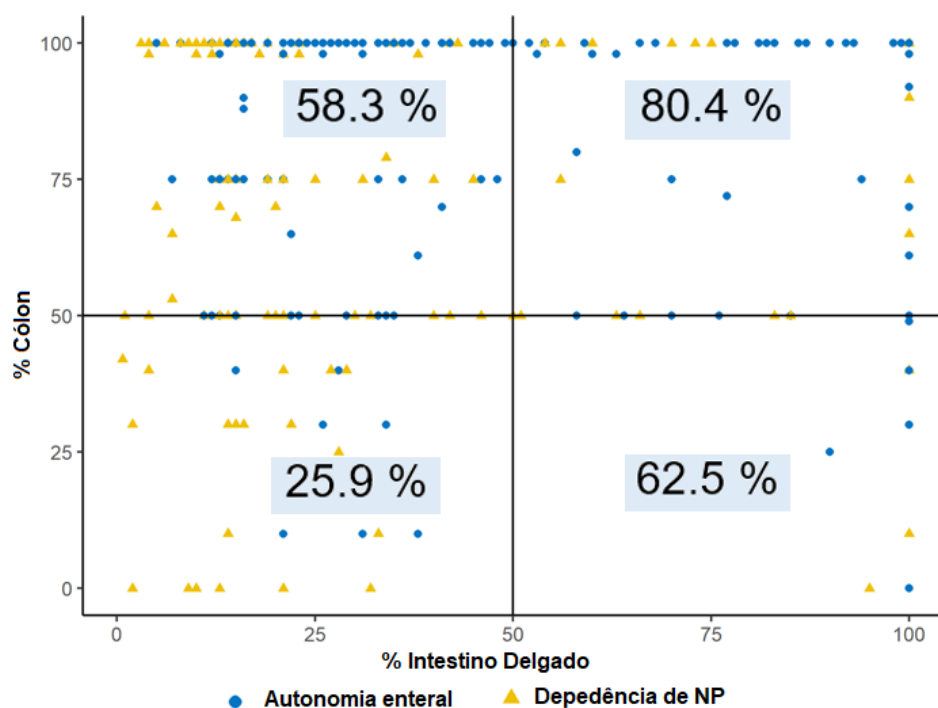


Figura 3. Gráfico de dispersão da porcentagem (esperada para idade) do colón versus intestino delgado remanescentes em crianças com síndrome do intestino curto, estratificado com base na autonomia enteral versus dependência continuada de NP.

4.5. - Análise tempo para evento (autonomia enteral) conforme a classificação dos quatro estratos anatômicos.

As curvas de Kaplan Meier para o evento de AE dos 4 estratos anatômicos são apresentadas na **Figura 4**. Lactentes com 50% ou mais de porcentagem de cólon e intestino delgado remanescente tiveram 80,4% de probabilidade de desmamar do suporte parenteral, após um tempo mediano de 209 dias; enquanto 62,5% das crianças com $\geq 50\%$ do intestino delgado, mas menos de 50% de cólon residual desmamaram a NP, após um tempo mediano de 397 dias. Quando avaliamos lactentes com menos de 50% do delgado e $\geq 50\%$ de cólon remanescente, 58,3% desmamaram da NP, após um tempo mediano maior, de 1192 dias. Por fim, apenas 25,9% das crianças com menos de 50% de ambos os intestinos desmamaram da NP. O tempo para o alcance da AE foi significativamente diferente entre os subgrupos anatômicos com base no teste de Log-rank ($p < 0,001$).

4.6. - Análise tempo para evento (Autonomia Enteral) conforme a etiologia da falência intestinal secundária a Síndrome do Intestino Curto

Resultados conflitantes foram relatados anteriormente sobre a associação entre ECN e o alcance da AE (10, 17, 67, 74). A análise Kaplan Meier foi usada para comparar o desempenho em alcançar AE em lactentes com ECN como etiologia e todas as outras etiologias SIC (**Figura 5**). O alcance AE não foi significativamente diferente em pacientes que tinham ECN como etiologia *versus* outras etiologias com base no teste de Log-rank (66,7% *vs.* 60,4%, respectivamente; $p = 0,33$).

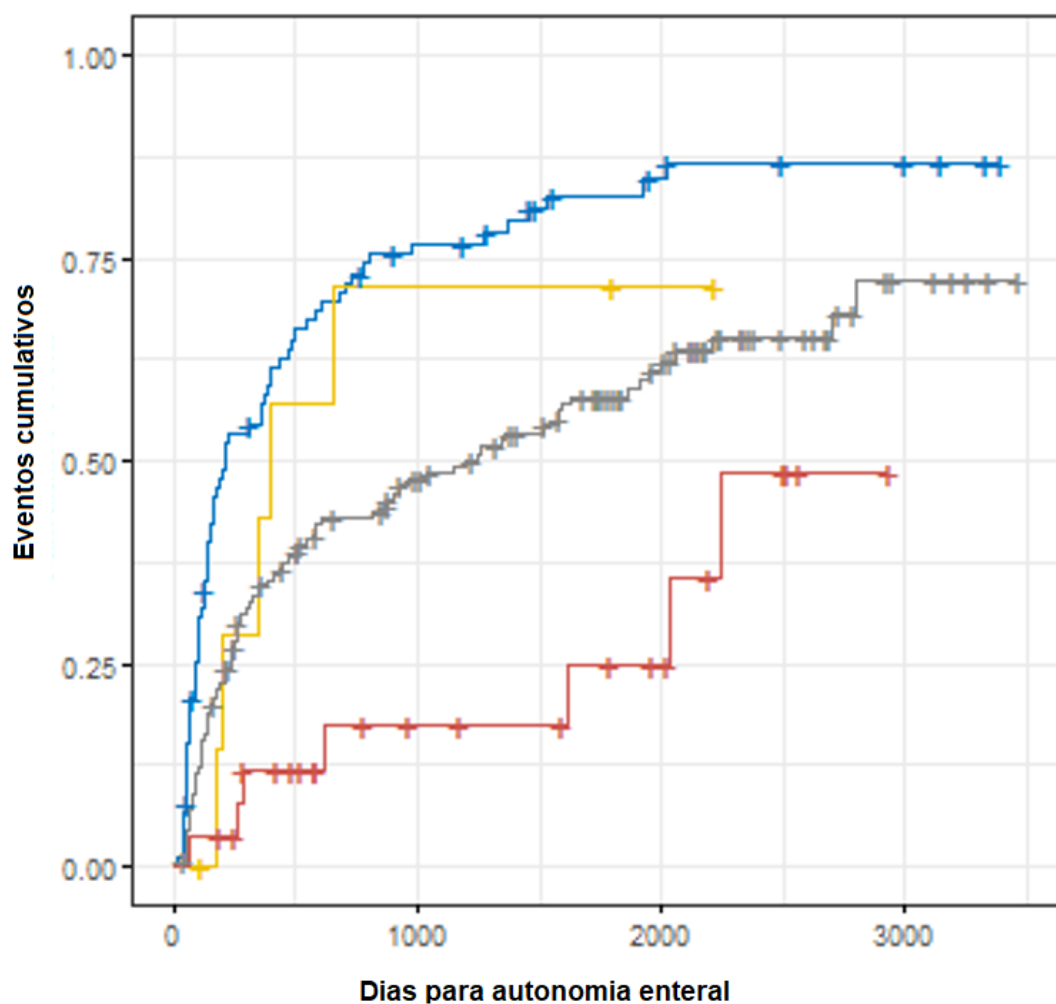
Em uma avaliação quanto a proporção de pacientes que não atingiu AE de acordo com as etiologias comparando especificamente ECN *vs.* gastrosquise (**Tabela 4**), e número de dias até o evento de AE em cada estrato anatômico, observamos que:

- No primeiro estrato anatômico, de pacientes que preservaram 50% ou mais de ambos os intestinos: uma criança ainda permanecia dependente de NP depois com 3387 dias de seguimento (com diagnóstico de ECN), e a criança que atingiu AE mais tardiamente teve a NP interrompida depois de 1921 dias (diagnóstico de atresia intestinal); havia 54 crianças com gastrosquise neste grupo, das quais 11 não atingiram AE (20,3%); e 53 crianças com ECN, das quais 9 não atingiram AE (17%).
- No segundo grupo, de pacientes que preservaram $\geq 50\%$ de delgado e $< 50\%$ do cólon: uma criança ainda permanecia dependente de NP com 2836 dias de seguimento (com diagnóstico de Doença de Hirschsprung), e a criança atingiu AE mais tardiamente teve a NP interrompida depois de 654 dias (com diagnóstico de ECN); havia 4 crianças com gastrosquise neste grupo, das quais 1 não atingiu AE; e igualmente 4 crianças com ECN, das quais 1 não atingiu AE (25%).
- No terceiro estrato, de lactente com menos de 50% do intestino delgado e $\geq 50\%$ de cólon remanescente: uma criança ainda permanecia dependente de NP com 3289 dias de seguimento (com diagnóstico de volvo), e a que atingiu AE mais tardiamente teve a NP interrompida depois de 2798 dias (com diagnóstico de gastrosquise); havia 60 crianças com gastrosquise, das quais 31 não atingiram (51%), e 58 crianças com ECN, das quais 24 não atingiram AE (41%).
- E, finalmente, no último grupo, no estrato 4, de anatomia mais desfavorável, das crianças menos do que 50% de ambos os intestinos: uma criança ainda dependente de NP ainda depois de 2522 dias de seguimento (com diagnóstico de ECN), e a que reabilitou mais tardiamente teve a NP interrompida depois de 2083 dias (com diagnóstico de gastrosquise); havia 5 crianças com gastrosquise, das quais 4 não atingiram AE (80%), e 12 crianças com ECN, das quais 9 não atingiram AE (75%).

Não houve diferença estatística nas proporções destes pacientes que não atingiu AE conforme o estrato anatômico.

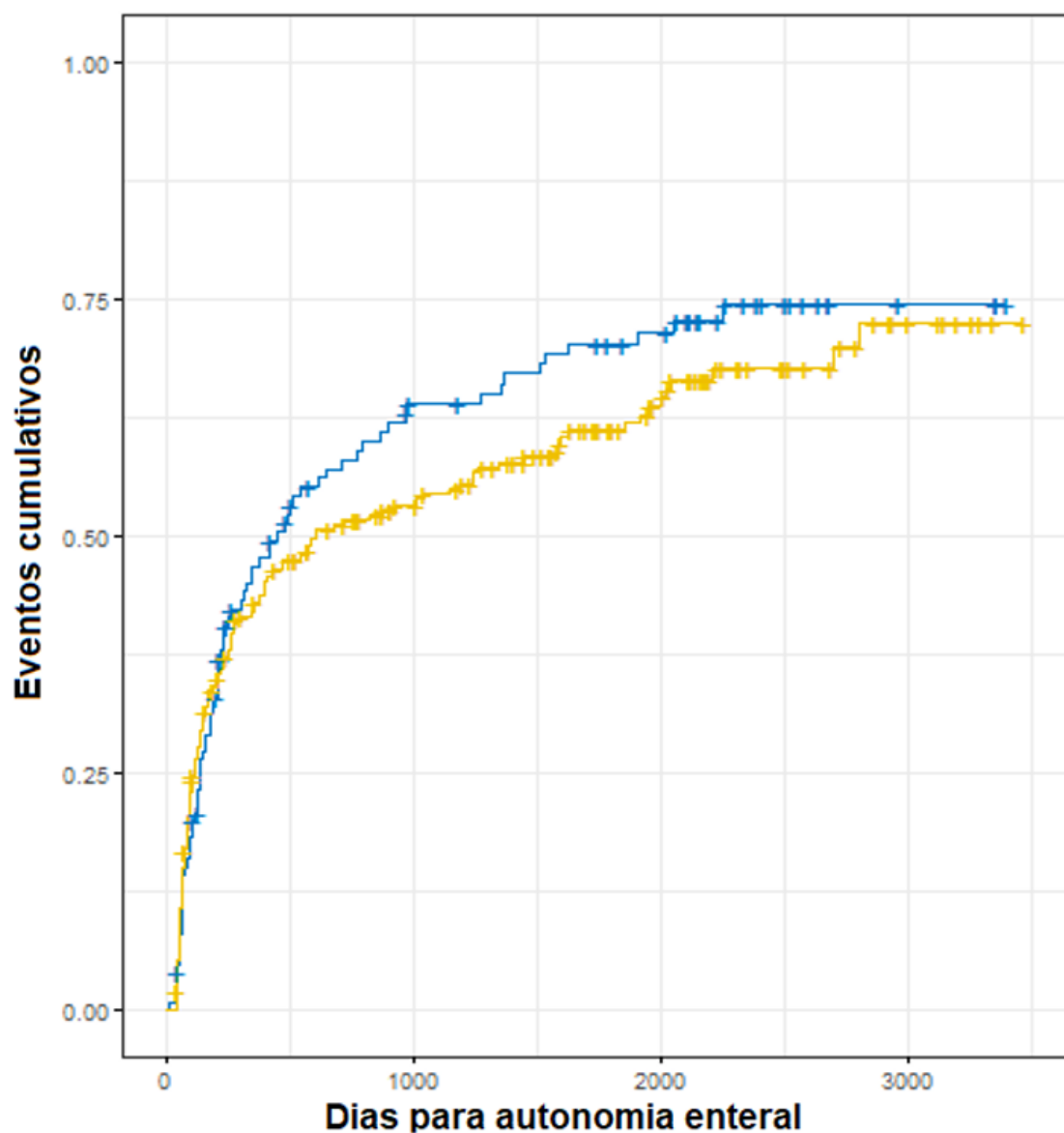
Etiologia - pacientes não atingiram AE/número de pacientes no estrato anatômico			
Estrato anatômico	Gastrosquise	ECN	Valor de p*
≥ 50% de ambos os intestinos	11/54 (20.3%)	9/53 (17%)	0,84
≥ 50% do delgado e <50% do cólon	1/4 (25%)	1/4 (25%)	0,41
≥ 50% do cólon e <50% do delgado	31/ 60 (51%)	24/58 (41%)	0,34
< 50% de ambos os intestinos	4/5 (80%)	9/12 (75%)	0,11

Tabela 4. Número de pacientes de acordo com a etiologias – ECN vs. gastrosquise – e proporção destes que não atingiu AE. *Teste qui-quadrado com correção de Yates.



	Estrato anatômico	Autonomia Enteral	Mediana (dias)
+	Cólon e delgado $\geq 50\%$	80,4%	209
+	Delgado $\geq 50\%$ e cólon $< 50\%$	62,5 %	397
+	Delgado $< 50\%$ e cólon $\geq 50\%$	58,3 %	1192
+	Cólon e delgado $< 50\%$	25,9 %	-

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier dos quatro estratos anatômicos comparando o tempo para atingir a Autonomia Enteral. Crianças com mais de 50% do Cólon e delgado foram desmamadas da nutrição parenteral (NP) após um tempo mediano de 209 dias. Pacientes com $> 50\%$ do delgado, mas $< 50\%$ do cólon, desmamaram a NP em 397 dias. Crianças com menos de 50% de delgado restante, mas mais de 50% de colón desmamaram após uma mediana de 1192 dias. (Teste de Log-rank: $p < 0,001$). Dentre os 25% de crianças que atingiu a Autonomia Enteral no estrato de cólon e delgado $< 50\%$, o tempo mediano para o evento foi de 1325 dias.



Etiologia	Autonomia Enteral	Mediana (dias)
+ Enterocolite necrotizante	66,7%	448
+ Outras causas	60,4%	608

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo para atingir a autonomia enteral de acordo com a etiologia – Enterocolite necrosante (ECN) vs. outras etiologias. Crianças com ECN foram desmamadas da nutrição parenteral (NP) após um tempo mediano de 448 dias, enquanto crianças com Síndrome do intestino curto secundária a outras causas desmamaram após uma mediana de 608 dias. (Teste de Log-rank: $p = 0,33$).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1 - Sobre o contexto histórico dos desfechos em FI-SIC em pediatria, fatores prognósticos de desfechos e a importância de colaborações multicêntricas

A SIC é a causa mais comum de FI em crianças. É frequentemente diagnosticada no período neonatal ou na infância, sendo a ECN a etiologia mais comum. Crianças com FI secundária a SIC requerem suporte de NP para alcançar crescimento e desenvolvimento normais, mas atingir a AE minimizando o desenvolvimento de complicações relacionadas à FI são os objetivos finais no manejo dessas crianças. O número de crianças com FI que atingem AE mudou significativamente ao longo do tempo, de em torno de 20% nos primórdios da reabilitação intestinal(75, 76) para até em torno de 90% em relatos de centro único das últimas décadas(69, 77). Uma metanálise recente dos desfechos clínicos em FI pediátrica reportou uma taxa geral de AE de 54%(69), ligeiramente superior à taxa relatada anteriormente pelo consórcio norte-americano PIFCon de 47% em uma coorte de crianças diagnosticadas principalmente entre 2000 e 2004(9).

A melhora significativa nas taxas de AE nas últimas 2 décadas resulta de múltiplos fatores: melhorias nos cuidados intensivos neonatais(78), estruturação de programas de reabilitação intestinal(2, 21, 31), desenvolvimento e uso de novas emulsões lipídicas, desenvolvimento de novas abordagens e técnicas cirúrgicas e redução de eventos sépticos(21). Todos estes fatores têm contribuído para a diminuição da morbidade e mortalidade, e um aumento (em menor escala) na proporção de pacientes que atingem a AE. No presente estudo, a taxa de óbitos reportada de 8% (30/367) foi menor do que a taxa reportada em estudos multicêntricos anteriores de FI pediátrica(9, 51), refletindo a contínua melhora de desfechos e o fato de que a SIC como etiologia de FI tem desfechos melhores do que do que FI de causa não anatômica/ funcional – PIPO e diarreias/ enteropatias congênicas(51).

Vários estudos exploraram potenciais preditores de AE na SIC pediátrica. O comprimento residual do intestino delgado foi a única variável consistentemente relatada como um fator significativo.(10, 17, 63, 67, 69, 74, 79, 80) Resultados conflitantes foram relatados em relação à importância do cólon e da válvula ileocecal: enquanto alguns autores reportaram que o comprimento do cólon residual mais longo(10, 70, 79, 81) e a presença de VCI foram preditores de AE(17, 70, 79), outros não(17, 65, 69, 71). A etiologia da SIC como preditor de AE também é controversa. Poucos relatos associaram o diagnóstico de ECN a uma maior probabilidade de alcance da AE em comparação com outras etiologias(17, 67, 69), no entanto, em diferentes análises, a ECN não se mostrou como um preditor de AE (10, 70, 79). Os resultados conflitantes em muitas instâncias decorrem de limitações metodológicas nesses estudos, como pequeno tamanho da amostra, desenho de centro único e uso de coortes históricas, quando a taxa de mortalidade era maior em comparação com as tendências atuais em FI.

Estudos grandes, multicêntricos e multinacionais de crianças com FI podem superar essas limitações dos estudos previamente reportados. Nesse contexto, os objetivos do nosso estudo foram de avaliar preditores de AE em lactentes com SIC e explorar a relação do comprimento residual do intestino delgado e grosso na autonomia enteral, em uma coorte de pacientes de seis programas de reabilitação intestinal pediátrica. As descobertas desta coorte multicêntrica fornecem uma nova expectativa sobre as taxas de AE e os fatores que afetam o alcance da AE.

5.2 - Sobre a caracterização da coorte e dados demográficos

Avaliamos 367 lactentes com diagnóstico de FI secundária à SIC após 2010, com seguimento até julho de 2019, e constatamos que 62% desses pacientes desmamaram da NP. Esta taxa de AE é semelhante ou ligeiramente menor do que relatórios previamente publicados

de experiências de centro único(10, 70, 74, 79, 80), mas, em geral, já representa uma melhoria em comparação com outros relatos anteriores(9, 17, 67, 69, 80).

É observada em nossa coorte um discreto predomínio do gênero masculino, o que também foi observado em outros estudos sobre o tema(10, 17, 66, 67, 82). Hipotetizamos que este achado possa estar relacionado a maior prevalência de malformações no sexo masculino, que pode ser potencialmente explicada por fatores hormonais(83-85) – essa diferença de frequência de malformações ocorre de uma forma geral, mas também é reportada especificamente para malformações gastrointestinais que são causadoras da SIC em neonatos(86, 87). Interessantemente, o papel do gênero quanto a sua influência na capacidade de atingir AE não foi previamente explorado na literatura médica. Em nossa coorte observamos que apesar desse leve predomínio de pacientes do sexo masculino em geral, não houve uma diferença estatisticamente significativa quanto a distribuição do sexo na análise univariada comparando pacientes que atingiram AE, e aqueles que continuaram dependentes da nutrição parenteral.

Reportamos uma idade gestacional média de 32 semanas, sendo que 72% dos pacientes apresentavam IG <37 semanas. Em paralelo, observamos um peso médio ao nascimento de 1.9 Kg, correspondendo a uma porcentagem de 68% de baixo peso ao nascimento (caracterizada por peso ao nascimento <2.5 kg). Esses achados vão de encontro um ao outro, são consistentes com a literatura prévia(10, 17, 66) e com conhecimentos gerais relacionados as duas principais causas de SIC em pediatria – ECN e defeitos da parede abdominal: a primeira é uma complicação perinatal que ocorre com maior frequência em lactentes prematuros(88, 89), e o segundo grupo de causas determina prematuridade e restrição do crescimento intrauterino(90, 91). Entretanto devemos observar que tratam-se de IG e PN ao nascer relativamente altos, quando considerado o contexto de que as etiologias da SIC em lactentes são essencialmente condições associadas a prematuridade.

5.3 - Sobre os fatores anatômicos como preditores de desfecho

Os resultados deste estudo multicêntrico destacam ainda mais a importância de fatores anatômicos para o alcance da AE em lactentes com FI secundária a SIC. Na análise univariada, todas as variáveis anatômicas estudadas diferiram de forma significativa entre o grupo de pacientes que atingiu AE e aquele que permaneceu dependente de NP: observou-se que os pacientes que atingiram a AE mais comumente tinham a válvula ileocecal preservada, remanescente de intestino delgado e cólon mais longos, e menos frequentemente tinham uma ostomia quando a menor extensão de intestino foi documentada. A análise multivariada validou esses achados: mostrando que os pacientes com válvula ileocecal tinham duas vezes mais chances de atingir a AE do que os pacientes cuja válvula ileocecal foi ressecada, e também que remanescentes mais longos de intestino delgado e cólon foram preditores da probabilidade de alcance da AE. Enquanto isso, a presença de ostomia se confirmou como um preditor negativo de AE, resultado consistente com o relatório preliminar do *International Intestinal Failure Registry*(92). Esse último achado, relacionado a presença de ostomia e sua forte associação com a falha no alcance da AE, deve ser interpretado com cautela, visto que a presença/ necessidade de uma ostomia no momento em que é registrado a menor extensão intestinal constitui um marcador de gravidade – não se tratando verdadeiramente de um fator considerado causador da falha do alcance da AE.

Ademais, quando exploramos a relação entre a porcentagem residual de intestino delgado e colón na capacidade de alcançar a AE, nossos achados em uma análise de tempo até o evento da AE foram semelhantes aos relatados na experiência de um único centro de *Belza et al*(10) – houve uma diferença na frequência e rapidez em que crianças dos diferentes “estratos anatômicos” atingiram a AE, quando comparadas crianças com uma anatomia mais favorável com $\geq 50\%$ do intestino delgado e colón remanescentes, crianças com anatomia de remanescente de intestino delgado $\geq 50\%$ associada a perda colônica significativa, crianças com

porcentagem de comprimento esperado de delgado residual < 50% para idade associada a cólon relativamente preservado e crianças com anatomia desfavorável de ambos os intestinos (<50% do esperado para idade de intestino delgado e cólon).

Ainda que o comprimento do intestino delgado tenha sido consistentemente relatado como um preditor de AE (10, 12, 17, 63, 65, 67, 74, 79, 80), o papel do cólon na adaptação intestinal em lactentes com SIC permaneceu controverso: alguns estudos relataram a preservação do cólon como um importante fator na obtenção da adaptação intestinal (10, 79, 81, 93), enquanto outros não encontraram o comprimento do cólon como um preditor significativo de AE (17, 65, 71). Na experiência de centro único da Universidade de Toronto (com um desenho de estudo semelhante ao do presente estudo) examinando AE em SIC pediátrica, *Belza et al.* descreveram que para cada 1% remanescente adicional de intestino delgado e cólon, as chances de se atingir AE aumentaram em 3% e 1%, respectivamente. (10) Enquanto isso, na presente coorte, nossos achados foram de que para cada aumento de 1% em percentual residual de intestino delgado e cólon, a razão de chances para atingir a autonomia enteral aumentou em 1 e 2%, respectivamente.

O papel significativo que o comprimento do intestino delgado e o cólon desempenham no alcance da AE destaca a importância da tomada de decisões precoces na vida desses lactentes, incluindo decisões do centro cirúrgico (abordagens conservadoras, ressecções econômicas, “*second-look*”) que afetam os desfechos anos depois em lactentes com SIC (94-96). Quando os pacientes foram estratificados nos 4 estratos anatômicos para explorar a relação entre o intestino residual e o alcance da AE, nossos achados evidenciam que, ao longo do tempo, um comprimento de cólon $\geq 50\%$ pode compensar, ainda que mais tardiamente, a perda de intestino delgado (<50%) – a preservação de metade do cólon ou mais garante uma taxa de AE semelhante à de crianças com intestino delgado residual $\geq 50\%$ e grande perda colônica (cólon

residual <50%). Esses achados reforçam a importância da preservação do cólon em relação a capacidade de atingir AE.

A preservação da válvula ileocecal é um aspecto anatômico frequentemente relatado como um fator significativo na obtenção da AE(17, 70, 79, 81). No entanto, há alguma inconsistência na literatura: alguns autores reportaram, ao contrário dos achados do presente estudo, não ter evidenciado a preservação da VIC como um preditor de AE(10, 12, 69, 93), incluindo uma revisão sistemática(69). Nossa especulação é que a preservação da VIC é importante mais como um marcador para a preservação do íleo terminal e do cólon proximal do que a importância propriamente dita da válvula *per se* – que funciona como uma barreira física que ajuda na prevenção do refluxo colônico e do supercrescimento bacteriano(97). A não ressecção da válvula em geral representa a conservação também do íleo distal e do cólon, com seus papéis entero-endócrino e funcional críticos na adaptação intestinal. Além disso, o íleo carrega um grande potencial de adaptação, sabidamente maior do que o potencial de regiões proximais do intestino. E finalmente, o íleo distal e o cólon têm outros papéis importantes na absorção de nutrientes e na adaptação intestinal, incluindo a capacidade de absorção altamente especializada do íleo (como exemplo absorção de sais biliares e vitamina B12), a capacidade de absorção de água e eletrólitos do cólon, o efeito positivo do cólon no balanço energético através da produção de ácidos graxos de cadeia curta, a modulação da motilidade intestinal e a produção de GLP-2 pelo íleo distal e cólon(19). A associação independente entre a preservação da válvula ileocecal e o alcance da AE observada no presente estudo está de acordo com o estudo multicêntrico do Consórcio *PIFCon*(17). A concordância entre os achados destes estudos, que constituem as duas maiores coortes para estudar preditores de AE até o momento, destacam a importância de grandes bancos de dados e sua capacidade de fornecer resultados estatísticos robustos, sem influência de *outliers* ou o efeito de fatores de confusão.

5.4 - Sobre a etiologia como potencial preditor de desfecho

A etiologia da SIC foi discutida anteriormente como um elemento definidor para alcançar a autonomia enteral. Em experiências de centros únicos, *Sparks et al.*(67) e *Demehri et al.* (74) reportaram que pacientes com SIC secundária a ECN apresentaram maior probabilidade de atingir AE quando comparados a outras etiologias de SIC, achado também identificado pela análise secundária do *PIFCon*(17). Na experiência anterior de centro único da Universidade de Toronto, *Belza et al.* relataram que uma proporção significativamente maior de lactentes com ECN alcançou a EA na análise univariada; no entanto, na análise multivariada, a etiologia não alcançou significância estatística(10).

No presente estudo, observamos que a ECN como etiologia da SIC foi igualmente comum entre os pacientes que alcançaram AE e os que permaneceram dependentes de NP, totalizando aproximadamente 35% dos casos, sem alcançar significância na análise univariada e, portanto, não incluída na análise multivariada. Mas, para explorar ainda mais a importância da ECN como etiologia, categorizamos os pacientes de acordo com a etiologia (ECN vs. outras etiologias) e realizamos uma análise do tempo até o evento, e nenhuma diferença significativa foi encontrada.

Quando analisamos a etiologia – ECN vs. gastrosquise – em cada um dos estratos anatômicos estudados ($\geq 50\%$ vs. $<50\%$ de intestino delgado e cólon) e proporção de pacientes com as respectivas etiologias que permaneceu dependente de NP, observamos proporções relativamente semelhantes quanto as etiologias em cada estrato, e uma ausência de diferença estatística quando comparadas as proporções de paciente que não alcançaram a AE em cada estrato anatômico. Vale observar, no entanto, um número total de pacientes maior com ECN no estrato de anatomia mais desfavorável (12 pacientes vs. 5 com gastrosquise portadores de $<50\%$ de ambos os intestinos).

Nossa hipótese é que em coortes atuais, a etiologia isoladamente se torna menos importante, refletindo que com a mudança nos desfechos na FI pediátrica, a capacidade de promover a adaptação intestinal aumentou independentemente da etiologia.

5.6 - Sobre a ausência de diferença quanto a taxa de eventos sépticos entre os grupos

Interessantemente, em nossa análise univariada observamos que o número total de eventos sépticos diferiu de forma significativa entre os pacientes que atingiram a AE e aqueles que permaneceram dependentes de NP (1,3 vs. 3,1; $p < 0,001$), entretanto, quando a taxa desses eventos sépticos foi padronizada para 1000 dias de cateter, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (4,4 vs. 3,6, $p = 0,235$). Dessa forma, diferente do que reportado na experiência anterior em centro único de *Belza et al.*(10), não incluímos as ICS-CVC em nossa análise multivariada e hipotetizamos que ao invés de um preditor negativo de AE é uma variável que se relaciona ao tempo de dependência de nutrição parenteral (e conseqüentemente tempo de uso do cateter).

5.6 - Sobre os pontos fortes e as limitações do estudo

Este estudo representa o maior estudo multicêntrico contemporâneo sobre preditores de AE em lactentes com síndrome do intestino curto, e pelos diversos aspectos previamente discutidos, corrobora a importância de colaborações multicêntricas para atingir poder estatístico apropriado para responder a questões relevantes quanto a evolução e desfechos da falência intestinal pediátrica.

Entretanto, por ser um estudo de coorte retrospectivo, apresenta algumas limitações que são inerentes a esse desenho de estudo(98). Dentre essas limitações estão: viés de informação, controle deficiente sobre os fatores de exposição, covariáveis e possíveis fatores de confusão. Além disso, existe a possibilidade de viés de encaminhamento para centros participantes do

estudo, alguns deles que constituem centros de transplante de grande volume – previamente relatados como tendo uma população de pacientes com anatomia menos favorável, doença mais grave e, conseqüentemente, piores resultados(51). Outras limitações incluem a falta de coleta de dados da classificação nutricional dos pacientes, e a ausência de dados sobre a realização de procedimentos de reconstrução gastrointestinal autóloga como potencial ferramenta adjuvante no alcance da AE. Finalmente, temos a limitação de não contar com dados de centros brasileiros.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Neste estudo multicêntrico internacional, com dados que refletem os desfechos mais atuais da FI secundária a SIC em crianças, observamos que 62% das crianças com Síndrome do Intestino Curto alcançaram Autonomia Enteral em um tempo médio de acompanhamento de 2,3 anos. Destacou-se a importância dos fatores anatômicos na obtenção da adaptação intestinal: cada um por cento das contagens remanescentes do intestino delgado e do cólon – traduz-se em 1% ou 2% de aumento, respectivamente, nas chances de alcançar a autonomia enteral ao longo do tempo. Interessantemente, a preservação do cólon ($\geq 50\%$) pode compensar relativamente a perda do intestino delgado ($< 50\%$), e ser responsável por taxas de AE semelhantes às de crianças com maior preservação de delgado (residual $> 50\%$). A preservação cirúrgica do comprimento máximo do intestino delgado e cólon no início da vida se mostrou crítica para um prognóstico favorável na síndrome do intestino curto pediátrico.

Além disso, as porções preservadas do intestino também são importantes: a retenção da válvula ileocecal se confirmou como fator prognóstico independente fortemente associado ao alcance da AE. A válvula constitui um importante marcador da preservação do íleo distal, a região com maior potencial de adaptação intestinal, e se mostrou o fator mais fortemente associado a um aumento de chance de atingir a AE.

ANEXOS

7. ANEXOS

A – Aprovação do protocolo de estudo pelo Comitê de ética em Pesquisa

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Preditores de Autonomia Enteral em pacientes com Síndrome do Intestino Curto na era moderna da Falência Intestinal Pediátrica

Pesquisador: RICARDO KATSUYA TOMA

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 51616521.9.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.228.606

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos contendo as Informações Básicas sobre o Projeto de Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1800372.pdf de 29/09/2021) e do Projeto Detalhado.

INTRODUÇÃO

A Falência Intestinal (FI) pediátrica abrange um grupo de condições crônicas complexas, sendo a síndrome do intestino curto (SIC) o principal grupo de causas. A nutrição parenteral (NP) em longo prazo é parte central do manejo de crianças com FI, mas atingir é, a fim de evitar a morbidade significativa associada à dependência de longo prazo de NP. A reabilitação intestinal pode otimizar o processo de adaptação intestinal após uma grande ressecção, permitindo progressivo aumento do aporte enteral e desmame da NP, e assim pode-se atingir a Autonomia Enteral (AE), que constitui o objetivo central da reabilitação intestinal. Nas últimas décadas, mudanças drásticas dos desfechos em FI pediátrica foram reportadas, resultantes da melhora dos cuidados clínicos e cirúrgicos – assim fala-se de uma "era moderna" de desfechos da FI pediátrica, que contrasta com o prognóstico ruim e alta morbimortalidade reportada historicamente. Porém, a identificação de fatores prognósticos permanece relativamente deficiente nesse campo: estudos que avaliaram

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

preditores de AE em SIC reportados até os dias de hoje tiverem resultados inconclusivos, e significativas limitações, sobretudo relacionadas a tamanhos de amostra relativamente pequenos, experiências de um único centro, e o uso de coortes históricas. Objetivos: Avaliar fatores clínicos e anatômicos como preditores de AE em crianças com SIC na era moderna da FI, através de um estudo multicêntrico. Métodos: Estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico e internacional (6 centros), com amostra de conveniência que utilizará uma rede de colaboração já previamente estabelecida, expandindo a referida base de dados. A análise de dados será realizada como parte do projeto de doutorado da aluna Natascha Silva Sandy na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Não serão incluídos pacientes da FMUSP como parte do estudo, a instituição será parte do estudo apenas na etapa de análise dos dados. Para análise estatística, os pacientes serão estratificados com base na obtenção de AE vs. dependência continuada de PN. Análise univariada será realizada com teste-t e qui-quadrado. Uma análise de tempo para evento será realizada com um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para identificar preditores independentes de AE.

HIPÓTESE

Dados os avanços atuais no manejo médico da FI pediátrica, levantamos a hipótese de que os preditores propostos nessa colaboração internacional incluindo seis centros serão aplicáveis a crianças com FI de forma universal.

METODOLOGIA

Será um estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico e internacional, com amostra de conveniência que utilizará uma rede de colaboração já previamente estabelecida, para o estudo de "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico". (Roberts AJ et al. 2019). Essa colaboração incluiu originalmente uma coorte de 443 pacientes, de seis centros com expertise e programas bem estabelecidos de reabilitação intestinal: "The Hospital for Sick Children" – da Universidade de Toronto, em Toronto, Ontario, no Canadá; "Stollery Children's Hospital" – da Universidade de Alberta, em Edmonton, no Canadá; "University of Nebraska Medical Center", da Universidade de Nebraska, em Omaha, Nebraska, nos Estados Unidos; "Birmingham Children's Hospital", da Universidade de Birmingham, em Birmingham, no Reino Unido; "King's College Hospital", da Universidade de King's College, em Londres, no Reino Unido; "Starship Children's Health", da Universidade em Auckland, na Nova Zelândia.

Todos os centros já concordaram com a participação no novo (presente) projeto de pesquisa.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

Os pacientes incluídos na colaboração "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico" eram menores de 18 anos de idade, com diagnóstico de FI entre estabelecido entre Janeiro de 2010 e Julho de 2015, com um distúrbio gastrointestinal primário e dependentes de NP por mais de 6 semanas; e foram seguidos por pelo menos um ano, com final do seguimento em Julho de 2016. (Roberts AJ et al. 2019) Esses pacientes foram identificados originalmente por meio de uma revisão retrospectiva do prontuário de pacientes que receberam esse diagnóstico entre 1º de janeiro de 2010 a 1º de julho de 2015 e acompanhados pelo respectivo centro participante por no mínimo 12 meses. Foram incluídos 443 pacientes com FI nessa base dados.

Os pacientes incluídos na colaboração "Critérios de listagem de transplante intestinal pediátrico" eram menores de 18 anos de idade, com diagnóstico de FI entre estabelecido entre Janeiro de 2010 e Julho de 2015, com um distúrbio gastrointestinal primário e dependentes de NP por mais de 6 semanas; e foram seguidos por pelo menos um ano, com final do seguimento em Julho de 2016. (Roberts AJ et al. 2019) Esses pacientes foram identificados originalmente por meio de uma revisão retrospectiva do prontuário de pacientes que receberam esse diagnóstico entre 1º de janeiro de 2010 a 1º de julho de 2015 e acompanhados pelo respectivo centro participante por no mínimo 12 meses. Foram incluídos 443 pacientes com FI nessa base dados.

O presente estudo não incluirá todos os pacientes da coorte original, uma vez que a colaboração inicial incluiu pacientes com FI por qualquer causa, e o foco do presente estudo são pacientes com FI secundária a SIC. Além disso, os pacientes que já foram reportados no estudo unicêntrico da Universidade de Toronto sobre preditores de AE (Belza et al. 2019) não poderão ser incluídos nessa também nessa coorte. Portanto, para pacientes do HSC já incluídas na base de dados, apenas as crianças com diagnóstico de FI secundária a SIC diagnosticadas após 1º de janeiro de 2014 serão incluídas no presente estudo. A fim de compensar o número de pacientes desse centro não incluídos (diagnosticados entre janeiro de 2010 e Dezembro de 2013), somente no HSC serão incluídos novos pacientes na base de dados, estendendo o período de elegibilidade até 1º de julho de 2017. Para o presente estudo, os demais centros não incluirão novos pacientes.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes acompanhados por programas de reabilitação intestinal nos centros descritos acima;
- Diagnóstico de IF secundária a SIC feito entre 1º de janeiro de 2013 e 1º de julho de 2017 para pacientes do HSC, e entre 1º de janeiro de 2010 e 1º de julho de 2015 para os outros cinco centros;
- Idade ao diagnóstico menor do que 12 meses.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes que necessitaram de NP por menos de 42 dias consecutivos;
- Pacientes diagnosticados com uma condição com uma condição independente limitante da expectativa de vida (por exemplo, doença metabólica e ou mitocondrial).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Analisar preditores de AE na era atual da reabilitação intestinal em um estudo multicêntrico internacional – de seis centros, em quatro países – com dados que reflitam os desfechos atuais de SIC em crianças com FI.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar a proporção de pacientes com FI secundária a SIC, tratados na era moderna, que alcançam AE.
- Determinar os fatores clínicos e anatômicos que predizem AE neste grupo de pacientes.
- Explorar a relação entre intestino delgado e colón remanescentes e a capacidade de atingir adaptação intestinal e consequente AE.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Conforme a Resolução 466 de dezembro de 2012 que define risco da pesquisa: "II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente" e deixa claro que "V – DOS RISCOS E BENEFÍCIOS - Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados", reconhecemos os riscos de extravasamento inadvertido de informações sobre os participantes. Como medidas para minimizar esse risco, tivemos a cautela de solicitar a cada centro que incluísse os dados sem qualquer identificador da criança – por exemplo, foi coletado apenas mês e ano de nascimento, sem o dia.

BENEFÍCIOS

Nesse contexto de mudanças drásticas dos desfechos em FI pediátrica reportados nas últimas décadas, resultantes da melhora dos cuidados clínicos e cirúrgicos, mais estudos são necessários para um esclarecimento de preditores de AE em SIC na era moderna da FI pediátrica. Atualmente, os preditores de AE reportados em FI pediátrica refletem essencialmente a experiência de centros

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

únicos, o que pode não representar de forma acurada os desfechos globalmente esperados fora do centro de reabilitação em questão. Um estudo multicêntrico ajudará na validação dos preditores de AE em pacientes pediátricos com SIC e na identificação de potenciais novos preditores, permitindo um conhecimento detalhado da evolução e prognóstico de lactentes com Síndrome do Intestino Curto.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Avaliar fatores clínicos e anatômicos como preditores de AE em crianças com SIC na era moderna da FI, através de um estudo multicêntrico. Métodos: Estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico e internacional (6 centros), com amostra de conveniência que utilizará uma rede de colaboração já previamente estabelecida, expandindo a referida base de dados. A análise de dados será realizada como parte do projeto de doutorado da aluna Natascha Silva Sandy na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Não serão incluídos pacientes da FMUSP como parte do estudo, a instituição será parte do estudo apenas na etapa de análise dos dados. Para análise estatística, os pacientes serão estratificados com base na obtenção de AE vs. dependência continuada de PN. Análise univariada será realizada com teste-t e qui-quadrado. Uma análise de tempo para evento será realizada com um modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox para identificar preditores independentes de AE.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos na documentação do protocolo de pesquisa.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1800372.pdf	29/09/2021 07:00:10		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.docx	29/09/2021 06:59:46	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Outros	Carta_resposta_pendencias_CAPPesq.pdf	28/09/2021 22:36:12	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_4999983.pdf	28/09/2021 22:35:31	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Cronograma	cronogramaassinado.pdf	10/09/2021 11:30:18	Joel Faintuch	Aceito
Outros	aprovacao_CONDEP.pdf	09/09/2021 15:59:31	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Outros	Termo_uso_dados_digitais.pdf	09/09/2021 15:37:55	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Orçamento	Declaracao_orcamento.pdf	09/09/2021 15:13:34	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Relacao_centros.pdf	09/09/2021 15:07:56	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	anuencia.pdf	09/09/2021 15:07:09	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Declaração de concordância	Executante_outra_instituicao.pdf	09/09/2021 15:06:26	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Outros	Carta_comrpomisso_doutorado.pdf	09/09/2021 15:05:29	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	09/09/2021 15:04:29	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	09/09/2021 15:02:04	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	09/09/2021 13:45:04	RICARDO KATSUYA TOMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 5.228.606

BRASILIA, 07 de Fevereiro de 2022

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clinical Nutrition*. 2015;34(2):171-80.
2. Merritt RJ, Cohran V, Raphael BP, Sentongo T, Volpert D, Warner BW, et al. Intestinal Rehabilitation Programs in the Management of Pediatric Intestinal Failure and Short Bowel Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(5):588-96.
3. Goulet O, Ruemmele F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):250-69.
4. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):6-10.
5. Goulet O, Sauvat F. Short bowel syndrome and intestinal transplantation in children. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2006;9(3).
6. Klek S, Forbes A, Gabe S, Holst M, Wanten G, Irtun Ø, et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1209-18.
7. Duggan CP, Jaksic T. Pediatric Intestinal Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(7):666-75.
8. Wilmore DW. Factors correlating with a successful outcome following extensive intestinal resection in newborn infants. *J Pediatr*. 1972;80(1):88-95.
9. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr*. 2012;161(4):723-8.e2.

10. Belza C, Fitzgerald K, de Silva N, Avitzur Y, Steinberg K, Courtney-Martin G, et al. Predicting Intestinal Adaptation in Pediatric Intestinal Failure: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2019;269(5):988-93.
11. Wales PW, de Silva N, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*. 2004;39(5):690-5.
12. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr*. 2001;139(1):27-33.
13. Warner BW, Ziegler MM. Management of the Short Bowel Syndrome in the Pediatric Population. *Pediatric Clinics of North America*. 1993;40(6):1335-50.
14. Hess RA, Welch KB, Brown PI, Teitelbaum DH. Survival outcomes of pediatric intestinal failure patients: analysis of factors contributing to improved survival over the past two decades. *J Surg Res*. 2011;170(1):27-31.
15. Goulet O, Abi Nader E, Pigneur B, Lambe C. Short Bowel Syndrome as the Leading Cause of Intestinal Failure in Early Life: Some Insights into the Management. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(4):303-29.
16. Sigalet DL, Martin GR. Mechanisms underlying intestinal adaptation after massive intestinal resection in the rat. *J Pediatr Surg*. 1998;33(6):889-92.
17. Khan FA, Squires RH, Litman HJ, Balint J, Carter BA, Fisher JG, et al. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. *J Pediatr*. 2015;167(1):29-34.e1.
18. Channabasappa N, Girouard S, Nguyen V, Piper H. Enteral Nutrition in Pediatric Short-Bowel Syndrome. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):848-54.
19. Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(1 Suppl):14s-22s.

20. Olieman J, Kastelijjn W. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients*. 2020;12(1).
21. Avitzur Y, Wang JY, de Silva NT, Burghardt KM, DeAngelis M, Grant D, et al. Impact of Intestinal Rehabilitation Program and Its Innovative Therapies on the Outcome of Intestinal Transplant Candidates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):18-23.
22. Merras-Salmio L, Pakarinen MP. Refined Multidisciplinary Protocol-Based Approach to Short Bowel Syndrome Improves Outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):24-9.
23. Furtado S, Ahmed N, Forget S, Sant'Anna A. Outcomes of Patients with Intestinal Failure after the Development and Implementation of a Multidisciplinary Team. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;2016:9132134.
24. Belza C, Wales PW. Multidisciplinary Management in Pediatric Ultrashort Bowel Syndrome. *J Multidiscip Healthc*. 2020;13:9-17.
25. D'Antiga L, Goulet O. Intestinal failure in children: the European view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(2):118-26.
26. Fullerton BS, Hong CR, Jaksic T. Long-term outcomes of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg*. 2017;26(5):328-35.
27. Gondolesi GE, Pattín F, Nikkoupur H. Management of intestinal failure in middle-income countries, for children and adults. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(2):212-8.
28. Neelis E, de Koning B, van Winckel M, Tabbers M, Hill S, Hulst J. Wide variation in organisation and clinical practice of paediatric intestinal failure teams: an international survey. *Clinical Nutrition*. 2018;37(6):2271-9.
29. Pironi L, Goulet O, Buchman A, Messing B, Gabe S, Candusso M, et al. Outcome on home parenteral nutrition for benign intestinal failure: a review of the literature and benchmarking with the European prospective survey of ESPEN. *Clin Nutr*. 2012;31(6):831-45.

30. Tannuri U, Barros F, Tannuri AC. Treatment of short bowel syndrome in children. Value of the Intestinal Rehabilitation Program. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(6):575-83.
31. Stanger JD, Oliveira C, Blackmore C, Avitzur Y, Wales PW. The impact of multi-disciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg*. 2013;48(5):983-92.
32. Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):295-307.
33. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr*. 2013;32(2):162-71.
34. Puntis J, Hojsak I, Ksiazek J. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Organisational aspects. *Clin Nutr*. 2018;37(6 Pt B):2392-400.
35. Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, et al. Enteral nutrition in children with short-bowel syndrome: current evidence and recommendations for the clinician. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(3):420-6.
36. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)--a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab*. 2004;48(4):263-8.
37. Diamond IR, de Silva NT, Tomlinson GA, Pencharz PB, Feldman BM, Moore AM, et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35(5):596-602.
38. Diamond IR, Grant RC, Pencharz PB, de Silva N, Feldman BM, Fitzgerald P, et al. Preventing the Progression of Intestinal Failure-Associated Liver Disease in Infants Using a

Composite Lipid Emulsion: A Pilot Randomized Controlled Trial of SMOFlipid. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):866-77.

39. Ho BE, Chan SC, Faino AV, Mortensen M, Williamson N, Javid PJ, et al. Evaluation of SMOFlipid in Pediatric Intestinal-Failure Patients and Its Effects on Essential Fatty Acid Levels. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021;45(3):546-52.

40. Bielawska B, Allard JP. Parenteral Nutrition and Intestinal Failure. *Nutrients.* 2017;9(5).

41. Jeppesen PB, Staun M, Tjellesen L, Mortensen PB. Effect of intravenous ranitidine and omeprazole on intestinal absorption of water, sodium, and macronutrients in patients with intestinal resection. *Gut.* 1998;43(6):763-9.

42. O'Keefe SJ, Peterson ME, Fleming CR. Octreotide as an adjunct to home parenteral nutrition in the management of permanent end-jejunosomy syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1994;18(1):26-34.

43. Hill S, Carter BA, Cohran V, Horslen S, Kaufman SS, Kocoshis SA, et al. Safety Findings in Pediatric Patients During Long-Term Treatment With Teduglutide for Short-Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: Pooled Analysis of 4 Clinical Studies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020.

44. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(7):902-14.

45. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe S J, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology.* 2012;143(6):1473-81.e3.

46. Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, et al. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut.* 2005;54(9):1224-31.

47. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(4):621-31.
48. Ramos Boluda E, Redecillas Ferreiro S, Manrique Moral O, García Romero R, Irastorza Terradillos I, Nuñez Ramos R, et al. Experience With Teduglutide in Pediatric Short Bowel Syndrome: First Real-life Data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(6):734-9.
49. Hommel MJ, van Baren R, Haveman JW. Surgical management and autologous intestinal reconstruction in short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(2):263-80.
50. Pakarinen MP, Kurvinen A, Koivusalo AI, Iber T, Rintala RJ. Long-term controlled outcomes after autologous intestinal reconstruction surgery in treatment of severe short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2013;48(2):339-44.
51. Gattini D, Roberts AJ, Wales PW, Beath SV, Evans HM, Hind J, et al. Trends in Pediatric Intestinal Failure: A Multicenter, Multinational Study. *J Pediatr.* 2021;237:16-23.e4.
52. Roberts AJ, Wales PW, Beath SV, Evans HM, Hind J, Mercer D, et al. An international multicenter validation study of the Toronto listing criteria for pediatric intestinal transplantation. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2608-15.
53. Wretling A, Szczygieł B. [Total parenteral nutrition. History. Present time. Future]. *Pol Merkur Lekarski.* 1998;4(22):181-5.
54. Dudrick SJ. History of parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr.* 2009;28(3):243-51.
55. Mesotten D, Joosten K, van Kempen A, Verbruggen S. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2337-43.

56. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, van den Akker CHP, Wu J, Koletzko B. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2324-36.
57. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, Sainz de Pipaon M. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2315-23.
58. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2309-14.
59. Bronsky J, Campoy C, Braegger C. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2366-78.
60. Kolaček S, Puntis JWL, Hojsak I. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Venous access. *Clin Nutr.* 2018;37(6 Pt B):2379-91.
61. Protheroe S. Long-term parenteral nutrition. *Paediatrics and Child Health.* 2019;29(9):369-76.
62. Gosselin KB, Duggan C. Enteral nutrition in the management of pediatric intestinal failure. *J Pediatr.* 2014;165(6):1085-90.
63. Belza C, Fitzgerald K, de Silva N, Avitzur Y, Wales PW. Early Predictors of Enteral Autonomy in Pediatric Intestinal Failure Resulting From Short Bowel Syndrome: Development of a Disease Severity Scoring Tool. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(8):961-9.
64. Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, Fourcade L, Colomb V, Sauvat F, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15(2):95-101.
65. Diamond IR, Struijs MC, de Silva NT, Wales PW. Does the colon play a role in intestinal adaptation in infants with short bowel syndrome? A multiple variable analysis. *J Pediatr Surg.* 2010;45(5):975-9.

66. Fullerton BS, Sparks EA, Hall AM, Duggan C, Jaksic T, Modi BP. Enteral autonomy, cirrhosis, and long term transplant-free survival in pediatric intestinal failure patients. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1):96-100.
67. Sparks EA, Khan FA, Fisher JG, Fullerton BS, Hall A, Raphael BP, et al. Necrotizing enterocolitis is associated with earlier achievement of enteral autonomy in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2016;51(1):92-5.
68. Sala D, Chomto S, Hill S. Long-term outcomes of short bowel syndrome requiring long-term/home intravenous nutrition compared in children with gastroschisis and those with volvulus. *Transplant Proc.* 2010;42(1):5-8.
69. Pierret ACS, Wilkinson JT, Zilbauer M, Mann JP. Clinical outcomes in pediatric intestinal failure: a meta-analysis and meta-regression. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2019;110(2):430-6.
70. Spencer AU, Neaga A, West B, Safran J, Brown P, Btaiche I, et al. Pediatric short bowel syndrome: redefining predictors of success. *Ann Surg.* 2005;242(3):403-9; discussion 9-12.
71. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, Young RJ, Murray ND, Pinch LW, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr.* 1997;131(3):356-61.
72. Burghardt KM, Wales PW, de Silva N, Stephens D, Yap J, Grant D, et al. Pediatric intestinal transplant listing criteria - a call for a change in the new era of intestinal failure outcomes. *Am J Transplant.* 2015;15(6):1674-81.
73. Struijs MC, Diamond IR, de Silva N, Wales PW. Establishing norms for intestinal length in children. *J Pediatr Surg.* 2009;44(5):933-8.
74. Demehri FR, Stephens L, Herrman E, West B, Mehringer A, Arnold MA, et al. Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):131-5.

75. Coran AG, Spivak D, Teitelbaum DH. An analysis of the morbidity and mortality of short-bowel syndrome in the pediatric age group. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9(4):228-30.
76. Iyer KR, Horslen S, Torres C, Vanderhoof JA, Langnas AN. Functional liver recovery parallels autologous gut salvage in short bowel syndrome. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):340-4; discussion -4.
77. Köglmeier J, Day C, Puntis JW. Clinical outcome in patients from a single region who were dependent on parenteral nutrition for 28 days or more. *Arch Dis Child.* 2008;93(4):300-2.
78. Sharrow D, Hug L, You D, Alkema L, Black R, Cousens S, et al. Global, regional, and national trends in under-5 mortality between 1990 and 2019 with scenario-based projections until 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet Glob Health.* 2022;10(2):e195-e206.
79. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. *J Pediatr.* 2004;145(2):157-63.
80. Fallon EM, Mitchell PD, Nehra D, Potemkin AK, O'Loughlin AA, Gura KM, et al. Neonates with short bowel syndrome: an optimistic future for parenteral nutrition independence. *JAMA Surg.* 2014;149(7):663-70.
81. Goulet O, Colomb-Jung V, Joly F. Role of the colon in short bowel syndrome and intestinal transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 2:S66-71.
82. Goldani HAS, Ceza MR, Godoy LL, Giesta JM, Beier S, Oliveira JG, et al. Outcomes of the First 54 Pediatric Patients on Long-Term Home Parenteral Nutrition from a Single Brazilian Center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(1):104-9.
83. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology.* 2001;64(5):237-51.

84. James WH. Potential of the hormonal hypothesis of sex ratio to explain the unusual sex ratios typical of some malformations. *Teratology*. 2002;66(3):101-2; author reply 3-4.
85. Cui W, Ma CX, Tang Y, Chang V, Rao PV, Ariet M, et al. Sex differences in birth defects: a study of opposite-sex twins. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005;73(11):876-80.
86. Orün UA, Bilici M, Demirçeken FG, Tosun M, Ocal B, Cavuşoğlu YH, et al. Gastrointestinal system malformations in children are associated with congenital heart defects. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2011;11(2):146-9.
87. Granéli C, Dahlin E, Börjesson A, Arnbjörnsson E, Stenström P. Diagnosis, Symptoms, and Outcomes of Hirschsprung's Disease from the Perspective of Gender. *Surg Res Pract*. 2017;2017:9274940.
88. Alene T, Feleke MG, Yeshambel A, Amare AT, Tigabu A, Birlie TA, et al. Time to occurrence of necrotizing enterocolitis and its predictors among low birth weight neonates admitted at neonatal intensive care unit of felege hiwot compressive specialized hospital BahirDar, Ethiopia, 2021: A retrospective follow-up study. *Front Pediatr*. 2022;10:959631.
89. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *J Neonatal Perinatal Med*. 2016;9(3):233-42.
90. Boute T, Rizzo G, Mappa I, Makatsariya A, Toneto BR, Moron AF, et al. Correlation between estimated fetal weight and weight at birth in infants with gastroschisis and omphalocele. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(16):3070-5.
91. Sherwin E, Deter R, Joudi N, Trepman P, Lee W, El-Sayed YY, et al. Individualized growth assessment in pregnancies complicated by fetal gastroschisis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6842-52.

92. Raghu VK, Beaumont JL, Everly MJ, Venick RS, Lacaille F, Mazariegos GV. Pediatric intestinal transplantation: Analysis of the intestinal transplant registry. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8):e13580.
93. Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, Zerbe GO. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. *J Pediatr.* 1998;132(1):80-4.
94. Weber TR, Lewis JE. The role of second-look laparotomy in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1986;21(4):323-5.
95. Kulkarni V, Khedkar K, Ramteke H, Lamture Y, Nagtode T, Giri A. Importance of Second-Look Surgery in a Newborn Presenting With Early Malrotation. *Cureus.* 2022;14(7):e26551.
96. Jan IA, Ziaullah M, Obaid LO, Hassan MA, Shehhi MA. Planned Second look laparotomy in neonatal volvulus - A safe approach for bowel salvage. *Pak J Med Sci.* 2018;34(2):508-10.
97. Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D. Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(3):310-4.
98. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(3):c214-7.