

Enterocolite necrosante: Avaliação dos fatores de risco e de proteção de acordo com a gravidade e o desfecho da doença

Necrotizing enterocolitis: Evaluation of risk and protection factors concerning the severity and outcome of the disease

Enterocolitis necrotizante: Evaluación de los factores de riesgo y protección relacionados con la gravedad y el resultado de la enfermedad

Recebido: 05/10/2023 | Revisado: 22/10/2023 | Aceitado: 20/11/2023 | Publicado: 23/11/2023

Maria Raquel Alvarenga Marcondes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7798-9556>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Hospital de Clínicas, Setor de Farmácia, Brasil
E-mail: mariaaraquelma@gmail.com

Ana Paula César Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3564-0476>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Hospital de Clínicas, Brasil
E-mail: anarafabel@hotmail.com

Gislaine Ferraresi Bonella

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4402-0452>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Hospital de Clínicas, Brasil
E-mail: gibonella@gmail.com

Janser Moura Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4622-6203>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Faculdade de Matemática, Brasil
E-mail: janser@ufu.br

Daniela Marques Lima Mota Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1378-3051>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Faculdade de Matemática, Brasil
E-mail: dani.marques.ped@hotmail.com

Vivian Mara Gonçalves de Oliveira Azevedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7514-1508>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
Faculdade de Educação Física e Fisioterapia, Brasil
E-mail: viviangaazevedo1@gmail.com

Vânia Olivetti Steffen Abdallah

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0384-9216>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: vosabdallah@hotmail.com

Resumo

Objetivos: Relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais e neonatais à gravidade e ao desfecho da Enterocolite Necrosante (ECN). **Métodos:** Foram elegíveis 88 recém-nascidos (RN) diagnosticados com ECN em um período de 10 anos retrospectivamente, sendo 11 excluídos. A gravidade da ECN foi classificada de acordo com os critérios de Bell et al. (1978) e os fatores de risco pré e pós-natais foram relacionados com os estágios de gravidade da doença e óbito. Para análise de dados utilizou-se os testes Qui-quadrado, comparações múltiplas, Kruskal-Wallis e regressão logística. **Resultados:** Dos 77 casos avaliados, houve relação da gravidade com o tempo de oxigenoterapia, tempo de ventilação mecânica (VM), sepse precoce, uso de protetores da mucosa gástrica e à própria gravidade clínica do RN, representada pelo Score SNAPPE-II. O maior número de RN alimentados com leite humano encontrava-se no estágio I. O risco de óbito foi relacionado ao tempo de VM ($p=0,049$), sepse precoce ($p=0,014$), hipoglicemia ($p=0,047$) e as formas mais graves da ECN (estágio III versus I – *odds ratio* de 5,4 e valor- $p=0,010$). **Conclusões:** Os RN menores e mais graves evoluíram para os piores estágios da doença. A VM, sepse precoce, hipoglicemia e as formas mais graves da ECN foram

os fatores relacionados ao óbito. Observou-se possível papel protetor do leite humano para o desenvolvimento dos estágios mais graves da ECN.

Palavras-chave: Enterocolite necrosante; Trato gastrointestinal; Fatores de risco; Recém-nascido; Parto prematuro.

Abstract

Objective: To correlate the prenatal and neonatal risk and protection factors to the severity and outcome of Necrotizing Enterocolitis (NEC). **Methodology:** 88 medical records were evaluated over a 10-year period retrospectively, but 11 were excluded. The severity of NEC was classified according to the criteria of Bell et al. (1978) and the pre and postnatal risk factors were correlated to the stages of disease severity, as well as to death. **Results:** 77 cases evaluated showed a relationship with severity to the time on oxygen therapy, time on mechanical ventilation (MV), early sepsis, the use of gastric mucosal protectors and the clinical severity of the newborns (NB), represented by the Score SNAPPE-II. The highest number of NB fed with human milk was encountered in stage I. Time spent on MV ($p=0.049$), early sepsis ($p=0.014$), hypoglycemia ($p=0.047$) and the most serious forms of NEC (stage III versus I – *odds ratio* de 5.4 and p -value=0.010), were correlated to the death. **Conclusion:** the smaller and most serious NB went on to develop the worst stages of the disease. Time on MV, early sepsis, hypoglycemia and the most serious forms of NEC were correlated with death. There was noted a possible protective role of human milk in terms for development of the most severe stages of NEC.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Gastrointestinal tract; Risk factors; Newborn; Preterm birth.

Resumen

Objetivos: Relacionar los factores de riesgo y protectores prenatales y neonatales con la gravedad y el resultado de la enterocolitis necrotizante (ECN). **Métodos:** Fueron elegibles 88 recién nacidos (RN) diagnosticados con ECN durante un período de 10 años retrospectivamente, 11 de los cuales fueron excluidos. La gravedad de la ECN se clasificó según los criterios de Bell et al. (1978) y los factores de riesgo pre y posnatales se relacionaron con las etapas de gravedad de la enfermedad y muerte. Para el análisis de los datos se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, comparaciones múltiples, Kruskal-Wallis y regresión logística. **Resultados:** De los 77 casos evaluados hubo relación entre la gravedad y el tiempo de oxigenoterapia, el tiempo de ventilación mecánica (VM), la sepsis temprana, el uso de protectores de la mucosa gástrica y la gravedad clínica del recién nacido, representado por el SNAPPE-II. Puntaje. El mayor número de recién nacidos alimentados con leche humana estuvo en estadio I. El riesgo de muerte estuvo relacionado con el tiempo en VM ($p=0,049$), sepsis temprana ($p=0,014$), hipoglucemia ($p=0,047$) y las formas más graves. ECN grave (estadio III versus I: *odds ratio* de 5,4 y valor de $p = 0,010$). **Conclusiones:** los recién nacidos de menor tamaño y gravedad progresaron a peores estadios de la enfermedad. La VM, la sepsis precoz, la hipoglucemia y las formas más graves de ECN fueron factores relacionados con la muerte. Se observó un posible papel protector de la leche materna para el desarrollo de las etapas más graves de ECN.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante; Tubo digestivo; Factores de riesgo; Recién nacido; Nascimento prematuro.

1. Introdução

A Enterocolite Necrosante (ECN) é uma doença grave do sistema gastrointestinal que acomete os recém-nascidos (RN), especialmente aqueles nascidos prematuramente. Esta doença apresenta altos índices de mortalidade, principalmente nas unidades de terapia intensiva neonatais (UTIN) (Gordon et al., 2012). Apesar dos esforços no sentido de se obter total conhecimento da etiopatogenia, tratamento e prevenção, a incidência de ECN vem se mantendo constante (1 a 8% das admissões nas UTIN) (Fox & Godavitarne, 2012).

Estudos têm sido direcionados para o esclarecimento da causa da ECN (Bell et al., 1978; Maciej Serda et al., 2000) sendo suscitados vários fatores de risco pré e pós-natais como prováveis causadores da doença (Fox & Godavitarne, 2012; Gordon et al., 2012; Samuels et al., 2017). Apesar de ainda não haver consenso sobre a causalidade no seu desenvolvimento, o nascimento prematuro tem sido citado como o principal fator de risco para a ECN, acrescido da isquemia, presença de bactérias patogênicas e substrato metabólico no trato gastrointestinal. Tais fatores agindo simultaneamente no intestino imaturo do recém-nascido pré-termo (RNPT) têm sido reconhecidos como pré-requisitos para o desenvolvimento da ECN há mais de 50 anos (Fox & Godavitarne, 2012; Gordon et al., 2012, 2017).

Por se tratar de uma doença grave, de difícil manejo e alto índice de mortalidade, há grande interesse no desenvolvimento de estratégias para preveni-la (Bell et al., 1978; Walsh & Kliegman, 1986). Ao longo do tempo, surgiram novas propostas de diagnóstico, tratamento e prevenção (Gephart et al., 2014; Hall et al., 2013) como a administração de

glicocorticoides e antibióticos (Bury & Tudehope, 2001; Halac et al., 1990), a utilização do leite humano, especialmente o da própria mãe na alimentação dos RNPT (Patel & Kim, 2018), introdução precoce e aumento gradativo da dieta enteral (Good et al., 2014a), uso criterioso de indometacina (Gordon et al., 2012) suplementação de probióticos (Fox & Godavitarne, 2012; Gordon et al., 2012) e a identificação de crianças de risco para o desenvolvimento de ECN (Gephart et al., 2014)

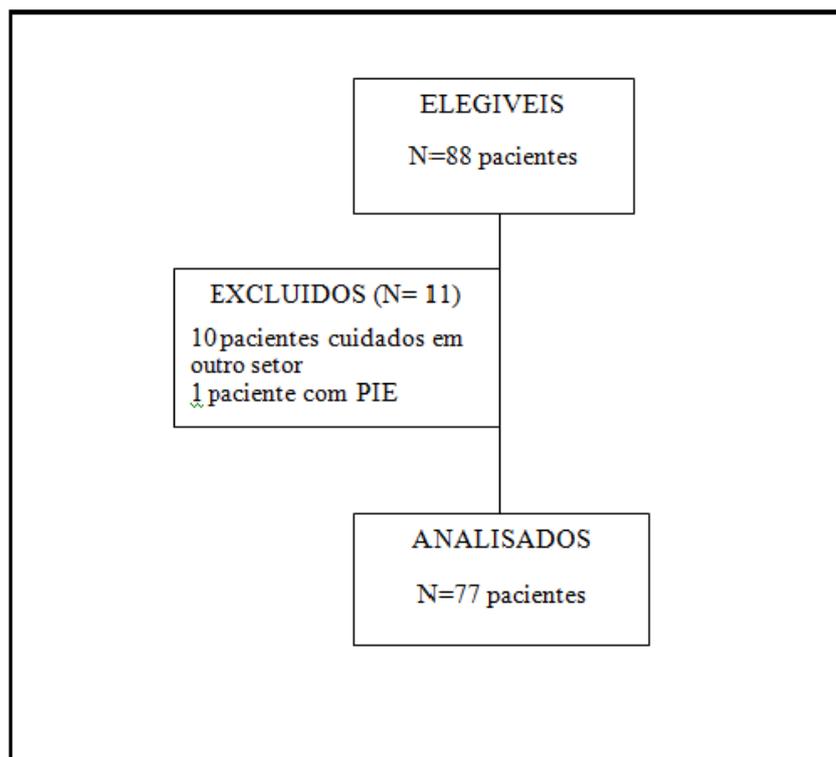
Apesar dos fatores de riscos para ECN estarem bem descritos na literatura, há poucos estudos que relacionam estes fatores aos estágios de gravidade da doença. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi relacionar os fatores de risco e de proteção pré-natais e neonatais à gravidade e ao desfecho da ECN.

2. Metodologia

Oitenta e oito (88) RN diagnosticados com ECN, nascidos prematuramente e a termo, admitidos na UTIN de um hospital universitário do estado de Minas Gerais/Brasil, no período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2016 foram incluídos neste estudo observacional retrospectivo (Merchán-Haman & Taulil, 2021).

Foram excluídos os RN tratados fora da UTIN para eliminar os efeitos negativos gerados pela diferença de padronização ocorrida no processo de internação, cuidados e registros nos prontuários, além daqueles diagnosticados com perfuração intestinal espontânea (PIE), conforme observado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da população de estudo.



Fonte: Autores.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional (parecer nº 2.173.890). Por se tratar de um estudo retrospectivo, cujos dados foram obtidos dos prontuários em período de internação prévia a realização do estudo, não houve necessidade de solicitação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Toda a população elencada pelo setor de estatística da instituição foi avaliada, não havendo necessidade de cálculo amostral. Os RN foram classificados de acordo com a idade gestacional (IG), em prematuros (IG <37 semanas) e termos (IG ≥ 37 semanas) (WHO, 1977).

Para o diagnóstico de ECN foi utilizado o protocolo do serviço que considera a presença de pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: aspirado gástrico bilioso ou vômitos, distensão abdominal, sangue oculto ou evidente nas fezes (sem fissura perianal), associados a um dos seguintes achados radiológicos: pneumatose intestinal, gás no sistema hepatobiliar e pneumoperitoneo. Para a classificação da gravidade da ECN foram utilizados os critérios de Bell et al., (1978) que dividem a ECN em três estágios: I- Suspeita; II- Definida; III-Avançada (forma mais grave da doença).

Os principais fatores de risco aos quais os RN foram expostos anterior e posterior ao diagnóstico da ECN, foram registrados em ficha específica. As variáveis estudadas anteriores ao desenvolvimento da doença foram divididas em fatores de risco pré-natais e neonatais e a posterior foram o manejo, as complicações da ECN e o desfecho.

Os fatores de risco pré-natais avaliados foram o uso de drogas ilícitas (cocaína, crack e maconha) e lícitas (álcool e cigarro) pela gestante, durante a gravidez. Em relação aos fatores de risco neonatais, avaliou-se: presença de cardiopatias congênitas, diagnóstico de sepse precoce e tardia. Considerou-se como sepse precoce aquela cujo diagnóstico se deu nas primeiras 48-72h de vida e sepse tardia cujas ocorrências se deram após 72hs de nascimento (Shah & Padbury, 2014). Foram avaliados também a idade de diagnóstico, IG, peso ao nascer (PN), escore de Apgar do 5ºmin, malformação e/ou anomalia congênita, nutrição parenteral, persistência do canal arterial (PCA), restrição do crescimento intrauterino e *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension-II* (SNAPPE-II), sendo este último com pontuação superior a 24, validada para prever morbimortalidade (Silveira et al., 2001).

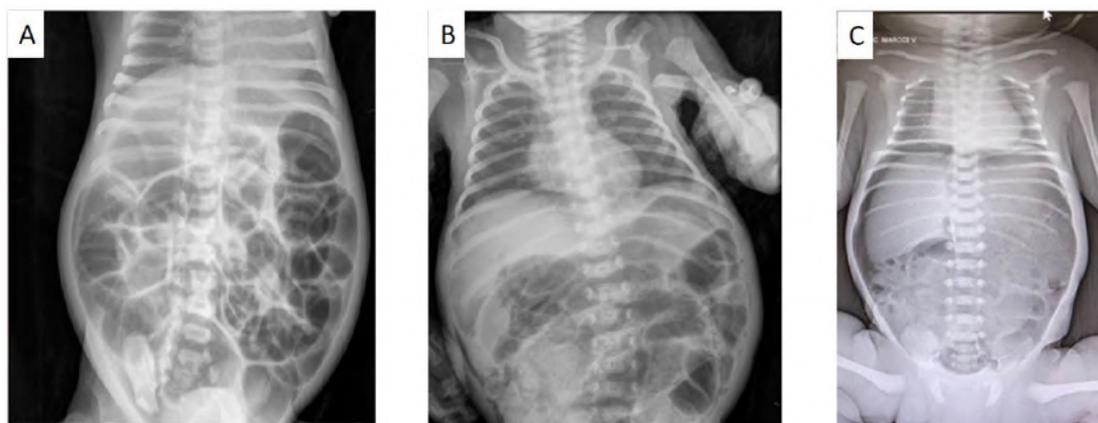
Avaliou-se também, síndrome do desconforto respiratório, tempo de oxigenoterapia, tempo de VM, transfusão de hemoderivados, uso de anti-inflamatórios não esteroidais (Indometacina, Ibuprofeno), uso do cateter umbilical, uso de corticoide, furosemida, polivitamínico, protetores da mucosa gástrica (PMG), composto por ranitidina e omeprazol, sulfato ferroso, diagnóstico de hipoglicemia, hiperglicemia, policitemia e tipo de alimentação enteral. Além disso, foram avaliados manejo da ECN (clínico e cirúrgico), as complicações (síndrome do intestino curto (SIC)) e o desfecho (óbito).

Após a coleta, os dados foram digitados em planilhas do programa *software* Excel Windows®, e posteriormente, as análises estatísticas foram processadas no software R (R Core Team, 2023). A medida de efeito utilizada foi a taxa de incidência. Inicialmente foi feita análise descritiva das variáveis em estudo, com a finalidade de apresentar o perfil da população estudada. Posteriormente, foram aplicados os seguintes testes estatísticos: (I) Teste de comparações múltiplas entre proporções (Biase & Ferreira 2009); (II) Teste de Kruskal-Wallis para averiguar diferença entre os estágios de ECN (Conover, 1999); (III) Teste de Qui-quadrado de independência para avaliar a independência do óbito em relação a variável exposição (Conover, 1999); (IV) ajuste de modelo de regressão logística para previsão de óbito em função dos fatores de riscos (Hosmer & Lemeshow, 1989).

3. Resultados

Dos 88 RN diagnosticados com ECN, no período do estudo, 11 foram excluídos, 10 por terem sido tratados fora da unidade de estudo e 1 por apresentar PIE. Dos 77 casos avaliados, 61(79,22%) eram RNPT e 16(20,78%) RNT. Em relação à classificação de Bell et al. para ECN, 31(40,25%) pertenciam ao estágio I (Figura 2A), 19 (24,67%) ao estágio II (Figura 2B) e 27 (35,06%) ao estágio III (Figura 2C). A média de idade para o diagnóstico foi de 14,8 dias e a incidência da ECN na unidade do estudo foi de 1,1%.

Figura 2 – Demonstração da gravidade dos estágios da Enterocolite Necrosante.



A-Estágio I: Distensão Gasosa Difusa; B-Estágio II: Pneumatose Intestinal; C-Estágio III: Pneumoperitônio. Fonte: Setor de Arquivo Médico da Gerência de Gestão de Informações Hospitalares do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Na Tabela 1 são apresentadas as variáveis maternas no pré-natal, as neonatais ao nascimento e as relacionadas a evolução clínica anteriores ao diagnóstico da ECN, em relação aos estágios da doença.

Tabela 1 - Variáveis clínicas maternas e neonatais em relação aos estágios da enterocolite necrosante.

Variáveis Clínicas Maternas e Neonatais	Classificação da ECN*		
	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III
Número de casos – N(%)	31 (100%)	19 (100%)	27 (100%)
Fatores de risco pré-natais			
Uso de drogas ilícitas	0 (0%)a	1 (5%)a	4 (15%)a
Uso de drogas lícitas	2 (6%)a	4 (21%)a	3 (11%)a
Fatores de risco neonatais			
Cardiopatias congênitas	16 (52%)a	13 (68%)a	13 (48%)a
Cateter Umbilical	16 (52%)a	13 (68%)a	15 (56%)a
Malformações	5 (16%)a	6 (32%)a	7 (26%)a
Nutrição Parenteral	17 (55%)a	14 (74%)a	18 (67%)a
PCA	15 (48%)a	12 (63,1%)a	12 (44,4%)a
RCIU	16 (52%)a	8 (42%)a	11 (41%)a
SDR	22 (71%)a	15 (79%)a	19 (70%)a
Sepse precoce	2 (6%)b	6 (32%)a	3 (11%)ab
Sepse Tardia	11 (35%)a	11 (58%)a	16 (59%)a
SNAPPE-II	8 (26%)b	12 (63%)a	15 (56%)a
Transusão	9 (29%)a	10 (53%)a	16 (59%)a
Uso de AINES	3 (10%)a	3 (16%)a	2 (7%)a
Uso de corticoide	1 (3%)a	3 (16%)a	1 (4%)a
Uso de furosemida	3 (10%)a	5 (26%)a	6 (22%)a
Uso de polivitamínico	6 (19%)a	8 (42%)a	7 (26%)a
Uso de PMG	3 (10%)b	9 (47%)a	9 (33%)ab
Uso de sulfato Ferroso	4 (13%)a	5 (26%)a	1 (4%)a
Hipoglicemia	11 (35%)a	8 (42%)a	9 (33%)a
Hiperglicemia	4 (13%)a	5 (26%)a	7 (26%)a
Policitemia	4 (13%)a	0 (0%)a	0 (0%)a
Tipo de Alimentação#			
Não alimentou	7 (23%)aAB	5 (26%)aAB	7 (26%)aAB
Leite Humano	15 (48%)aA	3 (16%)aAB	7 (26%)aAB
Mista	4 (16%)aB	9 (47%)aA	11 (41%)aA
Fórmula	5 (13%)aB	1 (5%)aB	0 (0%)aB

ECN: Enterocolite necrosante; PCA- canal arterial patente; RCIU-restrição de crescimento intrauterino; SDR- síndrome do desconforto respiratório, SNAPPE-II Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension; AINES- anti-inflamatório não esteroidais; PMG- Protetores da mucosa gástrica. *Letras minúsculas distintas nas linhas, as proporções diferem entre si pelo teste de comparações múltiplas de proporções; Letras maiúsculas distintas nas colunas, as proporções diferem entre si pelo teste de comparações múltiplas de proporções, ao nível de 5% de significância. #Os resultados dos dados "sem informações sobre o tipo de alimentação " não foram mostrados. Fonte: Autores.

Na Tabela 2 estão apresentadas as variáveis clínicas neonatais em relação aos estágios da ECN e ao desfecho na evolução dos RN.

Tabela 2 - Variáveis clínicas neonatais ao nascimento e desfechos em relação aos estágios da enterocolite necrosante.

Variáveis Clínicas ao Nascimento	Classificação da ECN			Óbito	Desfecho		
	Mediana (Max-Min)	Média dos Rank's [#]	Valor -p*		Mediana (Min-Max)	Média dos Rank's [#]	Valor - p*
APGAR 5th min (points)	I	9 (4-10)	39,92 a	Sim Não	8 (4 -10) 9 (4 -10)	31,54 a 39,51 a	0,122
	II	8 (4-10)	30,58 a				
	III	9 (5-10)	38,47a				
ID (dias)	I	3 (1-166)	35,98 a	Sim Não	5 (1-166) 6 (1-81)	41,28 a 38,02 a	0,557
	II	17 (1-81)	45,39 a				
	III	6,5 (1-67)	38,02 a				
IG (semanas)	I	34 (25-40)	43,02 a	Sim Não	31,5 (25-38) 33,5 (25 -40)	31,52 a 41,34 a	0,077
	II	31 (26-39)	33,21a				
	III	31.5 (25-40)	36,98 a				
PN (g)	I	1775 (596-3425)	43,34 a	Sim Não	1012 (582-2790) 1502 (596 -4295)	31,84 a 41,21 a	0,093
	II	995 (582-3695)	29,24 b				
	III	1270 (708-4295)	39,50ab				
Tempo de Oxigênio-terapia(dias)	I	1 (0-29)	28,32 b	Sim Não	5 (0-40) 2 (0-60)	41,36 a 36,60 a	0,382
	II	7 (0-40)	49,81 a				
	III	5 (0-60)	40,54 a				
TVM (dias)	I	0 (0-22)	27,92 b	Sim Não	3 (0-40) (0-30)	45,69 a 35,37 b	0,049**
	II	3 (0-40)	45,53 a				
	III	3 (0-30)	45,98 a				

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; Max-Min – máximo e mínimo; MIN– minuto; ID- idade diagnóstico; IG- idade gestacional; PN- peso ao nascer; TVM- tempo ventilação mecânica. #* Teste Kruskal-Wallis. #Letras minúsculas distintas nas colunas evidencia diferenças significativas entre os grupos. **significativo ao nível de 5%. Fonte: Autores.

Em relação à conduta terapêutica (manejo) e complicação neonatal nos diferentes estágios da ECN, observou-se maior quantidade de casos cirúrgicos no estágio III, consequentemente maior número de casos de SIC (Tabela 3).

Tabela 3 - Tratamento cirúrgico e complicação neonatal com Síndrome do Intestino Curto posterior ao diagnóstico de enterocolite necrosante.

Manejo e complicação neonatal posterior a ECN	Classificação da ECN			Valor - p*
	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	
Número de casos – N (%)	31 (100%)	19 (100%)	27 (100%)	
Cirúrgico				
Sim	0 (0%)	2 (11%)	20 (74%)	p < 0,0001**
Não	31 (100%)	17 (89%)	7 (26%)	
SIC				
Sim	0 (0%)	1 (5%)	4 (15%)	P= 0,0415**
Não	31 (100%)	18 (95%)	23 (85%)	

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; SIC-Síndrome do intestino curto. *teste Qui-quadrado de Independência dos estágios da ECN em relação ao manejo e complicação. **Significativo ao nível de 5%. Fonte: Autores.

Na Tabela 4 estão apresentados os valores descritivos e os resultados referentes aos fatores demográficos e clínicos neonatais anteriores a ECN em relação ao desfecho/óbito. Dos 77 casos avaliados, 23(29,8%) foram a óbito.

Tabela 4 - Resultados clínicos neonatais em relação aos desfechos dos RN com diagnóstico de enterocolite necrosante.

Variáveis Clínicas Neonatais	Não sobreviventes	Sobreviventes	Valor-p*
Número de casos – N(%)	23(29,8%)	54(70,2%)	
Cardiopatas ongênitas	16 (20,77%)	26 (33,76%)	0,074
Cateter Umbilical	15 (19,48%)	29 (37,66%)	0,618
Malformações	3 (3,89%)	15 (19,48%)	0,397
Nutrição Parenteral	17 (22,07%)	32 (41,55%)	0,426
PCA	15 (19,48%)	24 (31,16%)	0,132
RCIU	10 (12,98%)	25 (32,46%)	1
SDR	18 (23,37%)	38 (49,35%)	0,584
Sepse Precoce	7 (9,09%)	4 (5,19%)	0,014**
Sepse Tardia	14 (18,18%)	24 (31,16%)	0,217
SNAPPE-II	11 (14,29%)	24 (31,16%)	0,602
Transfusão	11 (14,29%)	26 (33,76%)	1
Uso Anti-inflamatório	2 (2,60%)	6 (7,79%)	1
Hipoglicemia	13 (16,88%)	15 (19,48%)	0,047**
Hiperglicemia	7 (9,09%)	9 (11,68%)	0,272
Policitemia	3 (3,89%)	1 (1,3%)	0,084
Tipo de Alimentação[#]			
Leite Humano	5 (6,5%)	20 (25,9%)	0,2544
Não alimentou	5 (6,5%)	14 (18,2%)	
Mista	11 (14,2%)	14 (18,2%)	
Fórmula	2 (2,6%)	3 (3,9%)	

Legenda: ECN- enterocolite necrosante; PCA- canal arterial patente; RCIU- restrição de crescimento intrauterino; SDR- síndrome do desconforto respiratório; SNAPPE-II- *Score for Neonatal Acute Physiology Perinatal Extension*. * p Valor = Obtido do teste Qui-quadrado de Independência para avaliação das variáveis clínicas neonatais em relação a variável desfecho. **Significativo ao nível de 5%. [#]Os resultados dos dados "sem informações sobre o tipo de alimentação" não foram mostrados. Fonte: Autores.

Para avaliar a associação entre a previsão de óbito nos RN em função de todos os fatores de risco neonatais, foi ajustado um modelo de regressão logística com nível de significância de 10%. Apenas a própria gravidade da doença foi significativa para

o risco de óbito (estágio II versus I – *odds ratio* de 3,93 e valor-p = 0,055); (estágio III versus I – *odds ratio* de 5,4 e valor-p=0,010).

4. Discussão

O presente estudo constatou que a gravidade das manifestações da ECN, avaliadas pelos critérios de Bell et al. (1978) está relacionada, especialmente, ao tempo de oxigenoterapia e VM, à presença de sepse precoce e ao uso de PMG, situações estas também relacionadas à própria gravidade clínica do RN. Os fatores pré-natais avaliados não se relacionaram com a gravidade da ECN. Além disso, os resultados sugerem que o leite humano foi um fator protetor para o desenvolvimento dos estágios mais graves da doença.

Em relação ao tempo de oxigenoterapia, sabe-se que os RN apresentam defesa antioxidante imatura e quando submetidos ao uso prolongado de oxigênio a ação dos radicais livres é intensificada com aumento do risco de ECN (Frank & Groseclose, 1984; Schlenzig et al., 1993). O uso de oxigênio suplementar no cuidado de RNPT extremos é uma prática comum e necessária, mas a utilização de altos níveis de oxigênio têm sido associada ao aumento do risco para ECN (Askie et al., 2017).

O tempo de VM também apresentou relação com agravamento da doença, resultado este similar a estudos prévios, que alertam sobre o estresse respiratório como fator causal para ECN (Askie et al., 2018). A VM é essencial como opção terapêutica para o RNPT, no entanto, apesar dos seus benefícios, esta pode gerar efeitos indesejados no sistema nervoso central, pulmão, olhos e ouvidos, principalmente na presença de hiperóxia (Stogner & Payne, 1992), o que pode, inclusive, estar relacionada ao maior risco de óbito (Qian et al., 2017) como observado neste estudo.

Em relação à análise das variáveis clínicas neonatais, a sepse precoce se relacionou à maior gravidade da doença e a mortalidade, o que também foi evidenciado em outro estudo (Gagliardi et al., 2008). No presente estudo, o uso de PMG mostrou relação causal com a ECN em seus estágios mais avançados. O uso destes medicamentos é preocupante, mesmo em curto período de tempo, devido ao aumento do risco para sepse e ECN (Patil et al., 2017). Embora sua administração possa ser útil para proteger a mucosa da produção excessiva de ácido, este também pode neutralizar a defesa natural contra o crescimento bacteriano, facilitando o acometimento de infecções respiratórias e entéricas (Ali et al., 2019).

Apesar de já estar bem estabelecida na literatura a relação entre nascimento prematuro e muito baixo peso à ECN, não foi encontrado, neste estudo, relação entre o PN e a IG com os estágios mais graves da doença, talvez devido ao tamanho reduzido da amostra ter impedido a estratificação dos RN em pré-termos e termos. No entanto, foi demonstrado que o maior número de RN com SNAPPE-II >24 foram classificadas nos estágios II e III da doença. Este resultado somado às menores médias do peso ao nascimento e IG alerta sobre o mau prognóstico do RN, inclusive aqueles com maior risco cirúrgico entre os acometidos pela ECN (Mia et al., 2005). Isto também foi evidenciado em relação às chances de óbito, onde se mostrou maior relação dos estágios II e III com a mortalidade, assim como apresentado por outros autores (Qian et al., 2017). Quanto à hipoglicemia não houve relação aos estágios de ECN, mas com o óbito, conforme relatado por outros autores (Chu & Chiu, 2015), uma vez que a glicose é um dos principais substratos para manutenção das funções vitais (Puchalski et al., 2018).

Os resultados sobre a indicação cirúrgica e complicação da ECN com síndrome do intestino curto, nos diferentes estágios da ECN eram esperados e, também relatados em outros estudos, pois estão relacionados à gravidade da doença, sendo, portanto, maior a ocorrência no estágio III (Bell et al., 1978; Walsh & Kliegman, 1986)

Foi possível perceber também que o maior número de RN alimentados com LH apresentaram estágio I, o que pode sugerir seu efeito protetor. Os benefícios do LH se devem ao fornecimento de substâncias nutritivas ideais ao desenvolvimento do RN, combinado às substâncias imunoativas que protegem contra infecções e inflamações, enquanto a sua maturação imunológica ainda não está completa (Ballard & Morrow, 2013). Tais benefícios foram demonstrados em estudos anteriores, os

quais mostraram diminuição de infecções no trato respiratório e redução expressiva na incidência da ECN (Ballard & Morrow, 2013; Good et al., 2014b).

Observou-se no presente estudo uma baixa incidência de ECN (1,1%) em relação a outras pesquisas (Fox & Godavitarne, 2012; Samuels et al., 2017). A prática rotineira da utilização do leite humano na unidade onde foi realizado o estudo, quer seja da própria mãe ou de doadoras para alimentação dos RNPT, até que se consiga atingir volume adequado de dieta enteral, pode ser um dos fatores responsáveis por este fato.

Apesar dos resultados não mostrarem relação da utilização de drogas ilícitas e lícitas pelas gestantes com a gravidade da ECN, não houve relato do uso de drogas ilícitas no grupo de RN classificados como estágio I, sendo que o maior número foi referido entre os RN classificados no estágio III da doença. O uso de drogas ilícitas pela gestante, especialmente a cocaína, tem sido considerado um fator causal da ECN, pois pode induzir isquemia pela sua ação vasoconstritora (Gordon et al., 2012, 2017).

A metodologia retrospectiva e a ausência de algumas informações nos prontuários, sobretudo das mães e dos relatórios dos RN referenciados de outras instituições, foram uma limitação do estudo. No entanto, todos os casos diagnosticados nos 10 anos foram avaliados, o que permitiu um número satisfatório para análise, apesar da baixa incidência da ECN na unidade. Foi possível constatar que aqueles RN menores e mais graves evoluíram para os piores estágios da doença, mas por outro lado o uso do leite humano na dieta enteral sugere ter um papel protetor na gravidade da ECN.

Adicionalmente a estes resultados, ainda foi demonstrado que os fatores altamente estressantes como VM, sepse precoce, hipoglicemia e os estágios mais avançados da doença foram associados com óbito.

5. Conclusões

Os RN menores e mais graves evoluíram para os piores estágios da doença. A VM, sepse precoce, hipoglicemia e as formas mais graves da ECN foram os fatores relacionados ao óbito. Observou-se possível papel protetor do leite humano para o desenvolvimento dos estágios mais graves da ECN.

Nossos resultados apresentam uma oportunidade para os profissionais da área da saúde conhecerem o perfil dos RN acometidos pela patologia na unidade em estudo, e uma estratégia para aumentar o conhecimento sobre a mesma. Além disso, ações de melhorias na assistência ao RN desde o pré-natal, nascimento e cuidados pós-natais, especialmente para a redução do parto prematuro, adequado manejo respiratório e utilização de leite humano na alimentação do RN, podem contribuir para redução das formas mais graves e óbitos resultantes da ECN.

Agradecimentos

Aos pacientes e profissionais de saúde da UTI Neonatal.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior – Brasil (CAPES).

Referências

- Ali, O., Poole, R., Okon, M., Maunick, S., & Troy, E. (2019). Irrational use of proton pump inhibitors in general practise. *Irish Journal of Medical Science*, 188(2), 541–544. <https://doi.org/10.1007/S11845-018-1891-1>
- Askie, L. M., Darlow, B. A., Davis, P. G., Finer, N., Stenson, B., Vento, M., & Whyte, R. (2017). Effects of targeting lower versus higher arterial oxygen saturations on death or disability in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011190.PUB2>
- Askie, L. M., Darlow, B. A., Finer, N., Schmidt, B., Stenson, B., Tamow-Mordi, W., Davis, P. G., Carlo, W. A., Brocklehurst, P., Davies, L. C., Das, A., Rich, W., Gantz, M. G., Roberts, R. S., Whyte, R. K., Costantini, L., Poets, C., Asztalos, E., Battin, M., & Simes, R. J. (2018). Association Between Oxygen Saturation Targeting and Death or Disability in Extremely Preterm Infants in the Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration. *JAMA*, 319(21), 2190–2201. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.5725>

- Ballard, O., & Morrow, A. L. (2013). Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 49. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2012.10.002>
- Bell, M. J., Ternberg, J. L., Feigin, R. D., Keating, J. P., Marshall, R., Barton, L., & Brotherton, T. (1978). Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*, 187(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/0000658-197801000-00001>
- Biase, N. G., Ferreira, D. F. (2009). Multiple comparisons and simultaneous tests for k binomial independent parameters. *Revista Brasileira de Biometria*, 27(3):301–23.
- Bury, R. G., & Tudehope, D. (2001). Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000405>
- Conover, W. J. (1999). *Practical nonparametric statistics*. (3th ed). John Wiley & Sons, 584 p.
- Chu, A., & Chiu, H. K. (2015). Necrotizing Enterocolitis in the Full-Term Infant. *Pediatric Annals*, 44(10), e237–e242. <https://doi.org/10.3928/00904481-20151012-07>
- Fox, T. P., & Godavitarne, C. (2012). What Really Causes Necrotising Enterocolitis? *ISRN Gastroenterology*, 2012, 1–9. <https://doi.org/10.5402/2012/628317>
- Frank, L., & Groseclose, E. E. (1984). Preparation for birth into an O₂-rich environment: the antioxidant enzymes in the developing rabbit lung. *Pediatric Research*, 18(3), 240–244. <https://doi.org/10.1203/00006450-198403000-00004>
- Gagliardi, L., Bellù, R., Cardilli, V., & De Curtis, M. (2008). Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 47(2), 206–210. <https://doi.org/10.1097/MPG.0B013E318174E855>
- Gephart, S. M., Spitzer, A. R., Effken, J. A., Dodd, E., Halpern, M., & McGrath, J. M. (2014). Discrimination of GutCheck(NEC): a clinical risk index for necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 34(6), 468–475. <https://doi.org/10.1038/JP.2014.37>
- Good, M., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2014a). Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(7), 875–884. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.913481>
- Good, M., Sodhi, C. P., & Hackam, D. J. (2014b). Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10(7), 875–884. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.913481>
- Gordon, P., Christensen, R., Weitkamp, J.-H., & Maheshwari, A. (2012). Mapping the New World of Necrotizing Enterocolitis (NEC): Review and Opinion. *The E-Journal of Neonatology Research*, 2(4), 145.
- Gordon, P. V., Swanson, J. R., MacQueen, B. C., & Christensen, R. D. (2017). A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Seminars in Perinatology*, 41(1), 7–14. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2016.09.013>
- Halac, E., Halac, J., Bégue, E. F., Casañas, J. M., Indiveri, D. R., Petit, J. F., Figueroa, M. J., Olmas, J. M., Rodríguez, L. A., Obregón, R. J., Martínez, M. V., Grinblat, D. A., & Vilarrodona, H. O. (1990). Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *The Journal of Pediatrics*, 117(1 Pt 1), 132–138. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)72461-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)72461-6)
- Hall, N. J., Eaton, S., & Pierro, A. (2013). Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *Journal of Pediatric Surgery*, 48(12), 2359–2367. <https://doi.org/10.1016/J.JPESUR.2013.08.006>
- Hosmer, D. W., Lemeshow S. (1989). *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons, 307 p.
- Maciej Serda, Becker, F. G., Cleary, M., Team, R. M., Holtermann, H., The, D., Agenda, N., Science, P., Sk, S. K., Hinnebusch, R., Hinnebusch A, R., Rabinovich, I., Olmert, Y., Uld, D. Q. G. L. Q., Ri, W. K. H. U., Lq, V., Frxqwu, W. K. H., Zklfk, E., Edvhg, L. V. (2000). Enterocolitis necrotizante. Experiencia de 15 años. *Revista Chilena de Pediatría*, 71(5), 390–397. <https://doi.org/10.2/JQUERY.MIN.JS>
- Merchán-Haman, E. & Tauil, P. L. (2021). Proposta de classificação dos diferentes tipos de estudos epidemiológicos descritivos. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30 (1), 1-13. <https://doi.org/10.1590/s1679-49742021000100026>
- Mia, R., Etika, R., Harianto, A., Indarso, F., & Damanik, S. M. (2005). The use of score for neonatal acute physiology perinatal extension II (SNAPPE II) in predicting neonatal outcome in neonatal intensive care unit. *Paediatrica Indonesiana*, 45(6), 241–245. <https://doi.org/10.14238/PI45.6.2005.241-5>
- Patel, A. L., & Kim, J. H. (2018). Human milk and necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, 27(1), 34–38. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPERI.2017.11.007>
- Patil, U. P., Bailey, S. M., Wachtel, E. V., Orosz, E., Zarchin, R., & Mally, P. V. (2017). Efficacy of and potential morbidities associated with the use of antacid medications in preterm neonates. *Journal of Perinatal Medicine*, 45(8), 947–952. <https://doi.org/10.1515/JPM-2016-0285>
- Puchalski, M. L., Russell, T. L., & Karlens, K. A. (2018). Neonatal Hypoglycemia: Is There a Sweet Spot? *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 30(4), 467–480. <https://doi.org/10.1016/J.CNC.2018.07.004>
- Qian, T., Zhang, R., Zhu, L., Shi, P., Yang, J., Yang, C. yi, Chen, D. mei, Shi, J. yun, Zhou, X. guang, Qiu, Y. ping, Yang, Y., He, L., He, S. ru, Cao, Y. tao, Wei, Q. fen, Kumar, M., & Chen, C. (2017). Necrotizing enterocolitis in low birth weight infants in China: Mortality risk factors expressed by birth weight categories. *Pediatrics and Neonatology*, 58(6), 509–515. <https://doi.org/10.1016/J.PEDNEO.2016.10.004>
- R Core Team (2023). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.

Samuels, N., van de Graaf, R. A., de Jonge, R. C. J., Reiss, I. K. M., & Vermeulen, M. J. (2017). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S12887-017-0847-3>

Schlenzig, J. -S, Bervoets, K., Loewenich, V. von, & Böhles, H. (1993). Urinary malondialdehyde concentration in preterm neonates: is there a relationship to disease entities of neonatal intensive care? *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *82*(2), 202–205. <https://doi.org/10.1111/J.1651-2227.1993.TB12639.X>

Shah, B. A., & Padbury, J. F. (2014). Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*, *5*(1), 170–178. <https://doi.org/10.4161/VIRU.26906>

Silveira, R. C., Schlabendorff, M., & Procianoy, R. S. (2001). Valor preditivo dos escores de SNAP e SNAP-PE na mortalidade neonatal. *Jornal de Pediatria*, *77*(6), 455–460. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000600007>

Stogner, S. W., & Payne, D. K. (1992). Oxygen toxicity. *The Annals of Pharmacotherapy*, *26*(12), 1554–1562. <https://doi.org/10.1177/106002809202601214>

Walsh, M. C., & Kliegman, R. M. (1986). Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*, *33*(1), 179–201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6)

WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56:247-53.