

ALAN ARAÚJO VIEIRA¹

BRUNA BIANCA LOPES DAVID²

RENATA RODRIGUES GARCIA LINO²

LUCIANA DE BARROS DUARTE¹

ARNALDO COSTA BUENO¹

Avaliação dos fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso

Evaluation of perinatal factors that influence the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants

Artigo Original

Palavras-chave

Enterocolite necrosante
Pré-eclampsia
Recém-nascido de muito baixo peso

Keywords

Enterocolitis, necrotizing
Pre-eclampsia
Infant, very low birth weight

Resumo

OBJETIVO: Avaliar os fatores perinatais que interferem na incidência de enterocolite necrosante (ECN) em recém-nascidos (RN) com peso menor que 1.500 g. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo no qual foram analisados todos os RN com peso de nascimento (PN) menor que 1.500 g nascidos no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010 (n=183). Estes foram divididos em dois grupos, os que apresentaram ECN (n=18) e os que não apresentaram ECN (n=165), e foram comparados quanto aos fatores perinatais que pudessem influenciar na incidência de ECN. As médias das variáveis foram comparadas pelo Teste *t* de Student ou testes não paramétricos, e os percentuais das variáveis categóricas foram comparados por meio do teste do χ^2 . Quando as variáveis se apresentaram diferentes entre os grupos, foram analisadas por meio de regressão logística, tendo como variável dependente a presença de ECN. O pacote estatístico utilizado foi o SPSS 16.0 for Windows. **RESULTADOS:** Os dois grupos foram semelhantes em relação à maioria das características clínicas e dados demográficos, tanto neonatais quanto maternos, exceto pela presença de pré-eclampsia (PE), mais frequente entre as gestantes cujos filhos evoluíram com ECN (61,1 versus 35,6%). A presença de PE aumentou a chance de ocorrência de ECN em 2,84 vezes (IC95% 1,04-7,7). **CONCLUSÃO:** O único fator materno que se mostrou relevante para a incidência de ECN nos RN de muito baixo peso avaliados foi a presença de PE. O conhecimento desse fato pode direcionar a equipe perinatal a um cuidado mais criterioso em relação à prevenção de ECN nesta população específica.

Abstract

PURPOSE: To evaluate the perinatal factors that influence the incidence of necrotizing enterocolitis (NEC) in newborns infants (NBI) weighing less than 1,500 g. **METHODS:** A prospective study that analyzed all infants with birth weight (BW) less than 1,500 g born between January 2006 to December 2010 (n=183). They were divided into two groups, i.e. infants diagnosed with NEC (n=18) and infants without a diagnosis of NEC (n=165), which were compared in terms of perinatal factors that could influence the incidence of NEC. Mean data were compared by Student's *t* test or nonparametric tests and percentages of categorical variables were compared by the χ^2 test. When the variables showed differences between groups, they were analyzed using logistic regression with the dependent variable as the presence of NEC. The statistical package used was SPSS 16.0 for Windows. **RESULTS:** The two groups were similar in terms of most of the clinical and demographic neonatal and maternal data, except for the presence of preeclampsia (PE), which was higher in patients whose children developed NEC (61.1 versus 35.6%). The presence of PE increased the chance of occurrence of NEC by 2.84 times (95%CI 1.0-7.7). **CONCLUSION:** The only factor that can interfere with the incidence of NEC in infants of very low birth weight was the presence of PE. Awareness of this fact can guide the perinatal team in providing more judicious care regarding the prevention of NEC in this specific population.

Correspondência

Alan Araújo Vieira
Rua Marques do Paraná, 303 – 8º andar – Centro
CEP: 24033-900
Niterói (RJ), Brasil

Recebido

10/02/2013

Aceito com modificações

12/08/2013

Trabalho realizado no Departamento Materno Infantil da Universidade Federal Fluminense – UFF – Hospital Universitário Antônio Pedro – Niterói (RJ), Brasil.

¹Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

²Curso de Graduação da Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense – UFF – Niterói (RJ), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença primária do trato gastrointestinal de recém-nascido (RN) pré-termo, secundária a processo inflamatório e invasão bacteriana da parede intestinal. Apesar dos avanços em neonatologia, a ECN ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em RN pré-termo¹.

A prematuridade é o fator de risco mais importante para o seu desenvolvimento, sendo sua incidência inversamente proporcional à idade gestacional (IG) e ao peso de nascimento (PN)^{2,3}. A ECN ocorre em cerca de 5% dos RN pré-termo com IG menor que 32 semanas ou PN menor que 1.500 g e em 10% dos pré-termos com IG menor que 28 semanas ou PN menor que 1.000 g. A taxa de mortalidade em RN com diagnóstico de ECN é, em geral, de 20% e em torno de 30% a 40% para os RN que requerem tratamento cirúrgico⁴.

A etiologia da ECN ainda não está totalmente esclarecida, mas o modelo etiológico mais aceito refere um processo interativo entre três fatores predisponentes: prematuridade, isquemia e infecção. Baseado nesse modelo, outro fator de risco para o desenvolvimento da ECN, associado ao baixo peso ao nascer e a pouca IG, é a restrição do crescimento intrauterino (RCIU) secundário a insuficiência placentária⁵⁻⁷. Estudos observacionais sugerem que o pior prognóstico da ECN ocorre quando existe a associação entre ECN e restrição do crescimento intrauterino (RCIU)⁸⁻¹⁰.

Entre as principais causas de RCIU destaca-se a pré-eclampsia (PE). Caracterizada por hipertensão, proteinúria e edema, é uma síndrome hipertensiva específica da gravidez e está associada, além do RCIU, à alta morbidade e mortalidade materna, morte perinatal e parto prematuro^{11,12}. O efeito da PE no feto se dá a partir da redução do fluxo placentário, o que pode gerar isquemia e, em última análise, aumento da incidência de prematuridade. Já está bem estabelecido na literatura a relação entre a redução do fluxo úteroplacentário e hipóxia fetal, o que é, em última instância, o principal causador do RCIU na PE^{13,14}.

No entanto, a associação entre ECN e RCIU ainda é muito discutida na literatura. O fato de não haver ECN intrauterino sugere a interferência de outros fatores, principalmente interações pós-natais¹⁵. Há poucas evidências na literatura que correlacionam PE e o risco de desenvolvimento de ECN em prematuros¹⁶. O objetivo do presente estudo é analisar os fatores perinatais que interferem na incidência de ECN em RN com PN menor que 1.500 g.

Métodos

Foi realizado um estudo prospectivo com avaliação de todos os RN com PN menor que 1.500 g nascidos no Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), em Niterói, no estado do Rio de Janeiro, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2010. O HUAP é referência para o tratamento de gestantes de risco e de prematuros da Região Metropolitana II, onde estão inseridos os municípios do Centro-Leste fluminense, englobando uma população de aproximadamente 2 milhões de habitantes.

Foram comparados os dados referentes aos dois grupos de RN estudados, os que apresentaram ECN estágio IIA e os que não apresentavam ECN. A ECN estágio IIA é definida como a presença, no RN, de instabilidade clínica e distensão abdominal, resíduos gástricos, vômitos e sangue oculto ou vivo nas fezes, além de sinais radiológicos, tais como intestino normal ou dilatado, íleo leve ou presença de pneumatose intestinal¹⁷.

As variáveis maternas comparadas foram: presença de hipertensão arterial crônica (diagnóstico antes da gravidez, ou antes da 20ª semana de gestação); PE (hipertensão diagnosticada após 20 semanas de gestação acompanhada de proteinúria), corioamnioite (presença de alteração inflamatória na placenta avaliada pelo exame histopatológico); diabetes gestacional (diagnosticada durante a gravidez)¹⁸; febre 24h peri-parto; tipo de parto; realização de pré-natal (pelo menos 4 consultas), corticoterapia antenatal (pelo menos 1 dose até 1 hora antes do parto) e tempo de bolsa rota.

As variáveis neonatais avaliadas foram: IG no parto, PN, peso aos 21 dias de vida, gênero, relação PN/IG segundo critérios de Alexander et al.¹⁹; presença da doença da membrana hialina; persistência do canal arterial; sepse confirmada; displasia broncopulmonar (uso de oxigenioterapia as 36 semanas de IG corrigida); asfixia (apgar menor que 7 no 5º minuto de vida); necessidade de reanimação na sala de parto; convulsões; retinopatia da prematuridade (retinopatia grau 3 ou 4); uso de corticoide pós-parto e evolução para óbito.

As variáveis relacionadas à assistência clínica e nutricional foram: horas de uso de oxigênio; dias de dieta enteral zero e dias necessários para atingir dieta enteral plena.

Esses grupos foram comparados utilizando-se o pacote estatístico SPSS16.0. As variáveis contínuas (IG ao nascimento, PN, horas de bolsa rota, horas de uso de oxigênio, peso do RN com 21 dias de vida, dias para atingir dieta enteral plena) foram apresentadas por meio das medidas de tendências centrais (média e desvio padrão) e comparadas utilizando-se o Teste *t*

de Student quando apresentavam distribuição normal, e testes não paramétricos quando não apresentavam distribuição normal. As variáveis categóricas (presença de pré-natal, febre periparto, uso de corticoterapia antenatal, hipertensão arterial prévia, PE, corioamnionite, diabetes mellitus, diabetes gestacional, tipo de parto, gênero, classificação IG/PN, asfixia, sepse confirmada, reanimação neonatal, convulsão, retinopatia da prematuridade, displasia pulmonar, uso de corticoterapia pós-natal e óbito) foram apresentadas por meio de suas frequências absolutas e percentuais, e comparadas pelo teste do χ^2 , com correção de Fisher quando necessário. As variáveis com diferença significativa entre os grupos foram analisadas por regressão logística, tendo como variável desfecho a presença de ECN. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUAP/UFF sob o n° CAAE: 182.0.258.000-10.

Resultados

Foram avaliados 183 RN no período estudado. Destes, 18 apresentaram ECN. Os dois grupos (com e sem ECN) foram semelhantes em relação à maioria das características clínicas e maternas, exceto pela presença de PE, mais frequente nas gestantes cujos filhos evoluíram com ECN. Além do peso dos RN aos 21 dias de vida (menor no grupo que apresentou ECN), o tempo necessário para atingir a dieta enteral plena também foi maior no grupo com ECN (Tabelas 1 e 2).

A análise da associação entre a presença de PE e a ocorrência de ECN nos RN por meio de regressão binária logística encontrou uma razão de chances de 2,84, ou seja, a presença de PE materna aumenta o risco de desenvolvimento de ECN em 2,84 vezes nos RN com PN menor que 1.500 g (OR = 2,84; IC95% 1,04–7,7; p = 0,04).

Tabela 1. Comparação entre as variáveis contínuas relacionadas às características clínicas entre o grupo de recém-nascidos que apresentaram enterocolite necrosante e o grupo que não apresentou enterocolite necrosante

Variáveis	RN com ECN Média±DP	RN sem ECN Média±DP	Valor p*
Idade gestacional (semanas)	29±2	29±3	0,6
Horas de bolsa rota	57±42	79±103	0,5
Peso ao nascimento (gramas)	1.063±238	1.091±273	0,6
Dias de dieta enteral zero	4,8±3,2	3,6±8,0	0,2
Horas de uso de oxigênio	572±627	360±486	0,09
Peso do RN aos 21 dias de vida (gramas)	1.162±290	1.367±367	0,03
Dias para atingir dieta enteral plena	22±18	13±12	0,01

DP: desvio-padrão; *Teste t de Student ou Mann-Whitney; RN: recém-nascido; ECN: enterocolite necrosante.

Tabela 2. Comparação entre os grupos quanto às características clínicas maternas e dos recém-nascidos entre o grupo de recém-nascidos que apresentaram enterocolite necrosante e o grupo que não apresentou enterocolite necrosante (variáveis categóricas)

Variáveis	RN com ECN n=18	RN sem ECN n=165	χ^2	Valor p
	%	%		
Frequência ao pré-natal	56,2	73,4	2,1	0,1
Uso de corticoide anteparto	72,2	68,5	0,1	0,4
Hipertensão arterial sistêmica prévia	27,8	20,1	0,5	0,3
Pré-eclampsia	61,1	35,6	4,4	0,03
Corioamnionite	11,1	19,3	0,7	0,3
Diabetes materna	5,9	1,9	1,0	0,3
Diabetes gestacional	5,6	1,2	1,8	0,2
Parto cesáreo	66,7	67,3	0,03	0,5
Sexo masculino	55,6	53,9	0,02	0,3
PIG	47,1	46,9	0,002	0,5
Doença de Membrana Hialina	72,2	57,3	1,4	0,1
Persistência de Canal Arterial	38,9	29,1	0,7	0,2
Sepse confirmada	22,2	13,3	1,07	0,2
Displasia Broncopulmonar	7,7	10,4	0,09	0,6
Asfixia	11,1	12,5	0,02	0,6
Febre materna 24 horas periparto	0	8,1	1,5	0,2
Reanimação em sala de parto	72,2	64,4	0,4	0,3
Convulsão	16,7	7,4	1,8	0,1
Retinopatia da prematuridade	22,2	7,2	4,5	0,5
Uso de corticoide pós-parto	0	1,2	0,2	0,8
Óbito	27,8	18,1	0,2	0,8

IG: idade gestacional; PIG: pequeno para idade gestacional.

Discussão

A análise de grande parte das variáveis analisadas nesta coorte não mostrou diferença significativa entre os dois grupos. Estudos epidemiológicos tipo caso-controle demonstram que a associação encontrada entre algumas variáveis e a presença de ECN, tais como a presença de asfixia ao nascimento e a persistência do canal arterial, simplesmente descrevem características típicas da população neonatal acometida geralmente por ECN e não necessariamente uma relação causal associada a esta patologia^{1-4,20}.

A comparação entre os grupos neste estudo não evidenciou diferença significativa quanto à IG. O único fator de risco comprovadamente associado à ECN e descrito na literatura, até o momento, é a prematuridade — quanto menor a IG maior a frequência de ECN. A seleção dos grupos no presente estudo, que inclui apenas RN pré-termos e com PN menor que 1.500 g, pode explicar a ausência de associação entre ECN e IG nos RN estudados.

O menor peso aos 21 dias e o maior tempo para atingir dieta plena nos RN acometidos de ECN são característicos da evolução clínica desta condição. A reação inflamatória no intestino dos neonatos implica na manutenção de

vários dias de repouso alimentar, ou seja, dieta enteral zero, associada à presença de estado altamente catabólico. Apesar da oferta de nutrição parenteral, o RN pode evoluir com desnutrição, estando esta diretamente relacionada à gravidade da apresentação da ECN.

O diagnóstico materno de PE foi significativamente mais frequente no grupo de RN com ECN. A PE é a maior causa de mortalidade (15–20% nos países desenvolvidos) e morbidade maternas, e, independente dos avanços em perinatologia, sua incidência se mantém inalterada. É uma doença multissistêmica, específica da gestação, de causa desconhecida e de ocorrência única na espécie humana, caracterizada por uma resposta vascular anormal em resposta a placentação. Está associada a aumento da resistência vascular e da agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação e disfunção endotelial^{11,21}.

Entre outras morbidades associadas à PE, destaca-se o trabalho de parto prematuro, a RCIU, a diminuição do volume de líquido amniótico, a deficiente oxigenação fetal e o baixo PN^{11,22}. Diversos autores relatam que RN pré-termos com imaturidade no trato gastrointestinal, precário suprimento vascular (secundário a desvio hemodinâmico compensatório para órgãos vitais) e estresse adicional podem ser afetados por uma cascata de eventos culminando com o desenvolvimento da ECN⁵⁻⁷.

No período neonatal, a lesão isquêmica desencadeia um processo inflamatório repetitivo, levando a contínuos ciclos de lesão vascular²²⁻²⁴. Nos RN pré-termo, a instabilidade cardiovascular, as flutuações do volume sanguíneo e do aporte de oxigênio podem desencadear esse processo isquêmico inflamatório. Porém, em fetos com RCIU esse processo poderia ser desencadeado muito mais cedo, devido à adaptação fetal ao estresse hemodinâmico imposto pela insuficiência placentária²⁵⁻²⁷.

Estudos referem que a concentração sérica de interleucina-6 (IL6) está aumentada em gestantes com níveis pressóricos elevados^{22,28}, bem como em seus RN²² e, adicionalmente, demonstram que a maior concentração desse marcador inflamatório nas mães e nos RN está associada também a maior incidência de ECN²⁹. Além da IL6, evidências crescentes sustentam um papel importante do fator ativador de plaquetas e de outros mediadores inflamatórios, tais como endotoxinas, lipossacarídeos, fator de necrose tumoral, tromboxane, interleucina 1, endotelinas e outras toxinas, juntamente com prostaglandinas e leucotrienos, na fisiopatologia da ECN, por tornarem o tecido intestinal suscetível à necrose. De forma geral, é possível que a insuficiência placentária predisponha a cascata de eventos que leve a ECN²³.

No entanto, estudos falharam na tentativa de provar associação direta entre um ambiente intrauterino adverso e a presença de ECN, ou melhor, uma suposta origem fetal para esta condição¹⁻⁴. Estudos adicionais, principalmente multicêntricos, para identificar fatores no período fetal que predisponham neonatos à ECN são necessários.

Concluimos que a presença de PE nos recém-natos de muito baixo peso acompanhados neste estudo aumentou a chance de ECN em 2,84 vezes. O menor peso aos 21 dias de vida e o maior tempo necessário para atingir a dieta enteral plena estão diretamente associados à gravidade clínica da enterocolite necrosante. São necessários estudos com maior quantidade de RN de muito baixo peso para melhor entender a associação encontrada.

Agradecimentos

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Referências

1. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs*. 2008;68(9):1227-38.
2. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child*. 1992;67(4 Spec No.):432-5.
3. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(2):147.e1-8.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
5. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):F359-63.
6. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: an independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):327-31.
7. Manogura AC, Turan O, Kush ML, Berg C, Bhide A, Turan S, et al. Predictors of necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(6):638.e1-5.
8. Hackett GA, Campbell S, Gamsu H, Cohen-Overbeek T, Pearce JM. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotising enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity. *Br Med J, Clin Res Ed*. 1987;294(6563):13-6.
9. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birthweight neonates with intrauterine growth restriction: the Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):198-206.

10. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1596-9.
11. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
12. Moura MD, Margotto PR, Rogolo LM. [Changes of blood flow in the umbilical artery in hypertensive pregnancy and the implications in the neonatal outcomes]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2013;35(2):71-7. Portuguese.
13. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 2002;23(5):359-72.
14. Reis ZS, Lage EM, Teixeira PG, Porto LB, Guedes LR, Oliveira ECL, et al. [Early-onset preeclampsia: is it a better classification for maternal and perinatal outcomes?]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(12):584-90. Portuguese.
15. Morgan JA, Young L, McGuire W. Pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(3):183-9.
16. Cetinkaya M, Ozkan H, Koksall N. Maternal preeclampsia is associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2012;88(11):893-8.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à Saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Gestação de alto risco: manual técnico. 5a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
19. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol*. 1996;87(2):163-8.
20. McAlmon KR. Enterocolite necrosante. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editors. *Manual de neonatologia*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2005. p. 551-7.
21. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357(9251):209-15.
22. Stevenson DK, Blakely ML. Historical perspectives: necrotizing enterocolitis: an inherited or acquired condition? *NeoReviews*. 2006;7(3):e125-e134.
23. Robel-Tillig E, Vogtmann C, Faber R. Postnatal intestinal disturbances in small for gestational age premature infants after prenatal haemodynamic disturbances. *Acta Paediatr*. 2000;89(3):324-30.
24. Lodha A, Asztalos E, Moore AM. Cytokine levels in neonatal necrotizing enterocolitis and long-term growth and neurodevelopment. *Acta Paediatr*. 2010;99(3):338-43.
25. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol*. 2004;28(1):67-80.
26. Regev R, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation: double jeopardy? *Clin Perinatol*. 2004;31(3):453-73.
27. Baschat AA. The fetal circulation and essential organs: a new twist to an old tale. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(4):349-54.
28. Ness RB, Roberts JM. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia: a hypothesis and its implications. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1365-70.
29. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(5):1275-8.