

ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS DE BAIXO PESO: ANÁLISE HIERARQUIZADA DOS FATORES ASSOCIADOS

Necrotizing enterocolitis in low weight newborns: hierarchized analysis of associated factors

Enterocolitis necrotizante en recién nacidos de bajo peso: análisis jerárquico de factores asociados

Camila Maria Santana Costa Buna¹, Humberto Oliveira Serra², Vanessa Moreira da Silva Soeiro³, Vanessa Virgínia Lopes Ericeira⁴, Arlene de Jesus Mendes Caldas⁵

Como citar este artigo:

Buna CMSC, Serra HO, Soeiro VMS, Ericeira VVL, Caldas AJM. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de baixo peso: análise hierarquizada dos fatores associados. 2021 jan/dez; 13:588-594. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v13.9327>.

RESUMO

Objetivo: Analisar a ocorrência de enterocolite necrosante e fatores associados ao seu desenvolvimento em recém-nascidos de baixo peso. **Métodos:** Estudo caso controle, 1:3, nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, total de 236 RN de baixo peso, sendo 59 RN com ECN e 177 RN sem ECN. As variáveis maternas e neonatais foram organizadas em blocos e em níveis (distal, intermediário e proximal). Para verificar associação com a variável resposta ECN empregou-se a regressão logística hierarquizada. **Resultados:** Observou-se associação estatisticamente significativa com ECN, o uso de corticóide antenatal (OR=2,90; p<0,001), líquido amniótico reduzido (OR=2,03; p<0,001), reanimação ao nascimento (OR=1,35; p=0,010), peso ao nascimento ≤1500g (OR=3,32; p<0,001), transfusão (OR=2,11; p=0,040) e uso de surfactante (OR=2,41; p=0,020). **Conclusão:** Fatores relacionados ao período gestacional, ao nascimento e hospitalização podem estar influenciando no aparecimento da ECN. Intervenção nestas variáveis pode diminuir a chance de ECN.

DESCRITORES: Enterocolite necrosante; Prematuro; Unidade de Terapia Intensiva Neonatal; Doenças do Prematuro; Nascimento Prematuro.

1 Enfermeira. Mestra em Enfermagem pela UFMA.

2 Médico. Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília. Docente do curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Maranhão. São Luis –MA, Brasil.

3 Enfermeira. Doutoranda em Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Maranhão - UFMA. Professora Substituta do Curso de Graduação em Enfermagem da UFMA. São Luis –MA, Brasil.

4 Enfermeira. Doutoranda em Saúde Coletiva pela UFMA. São Luis –MA, Brasil.

5 Enfermeira. Doutora em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia. Docente do Departamento de Enfermagem da UFMA. São Luis –MA, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To analyze the occurrence of necrotizing enterocolitis and the factors associated with its development in infants of low birth weight.

Methods: Case-control study, 1:3, 95% confidence level and 80% study power, total of 236 newborns with low weight, 59 infants with diagnosis of necrotizing enterocolitis and 177 RN without. Maternal and neonatal variables were organized into blocks and levels (distal, intermediate and proximal). To verify association with the response variable NEC, hierarchical logistic regression was used. **Results:** Statistically significant association with NEC, antenatal corticosteroid use (OR = 2.90; $p < 0.001$), reduced amniotic fluid (OR = 2.03; $p < 0.001$), resuscitation at birth (OR = 1.35; $p = 0.010$), birth weight ≤ 1500 g (OR = 3.32; $p < 0.001$), transfusion (OR = 2.11; $p = 0.040$) and surfactant use (OR = 2.41; $p = 0.020$). **Conclusion:** Factors related to gestational period, birth and hospitalization may be influencing the onset of NEC. Intervention in these variables may decrease the chance of NEC.

DESCRIPTORS: Necrotizing enterocolitis; Premature; Neonatal Intensive Care Unit; Infant Premature Diseases; Premature Birth.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la aparición de enterocolitis necrotizante y los factores asociados con su desarrollo en lactantes de bajo peso al nacer. **Métodos:** Estudio de casos y controles, 1:3, nivel de confianza del 95% y 80% de poder de estudio, un total de 236 recién nacidos con bajo peso al nacer, 59 recién nacidos con ECN y 177 recién nacidos sin ECN. Las variables maternas y neonatales se organizaron en bloques y niveles (distal, intermedio y proximal). Para verificar la asociación con la variable de respuesta NEC, se utilizó la regresión logística jerárquica. **Resultados:** Asociación estadísticamente significativa con NEC, uso prenatal de corticosteroides (OR = 2.90; $p < 0.001$), reducción del líquido amniótico (OR = 2.03; $p < 0.001$), reanimación al nacer (OR = 1.35; $p = 0.010$), peso al nacer ≤ 1500 g (OR = 3.32; $p < 0.001$), transfusión (OR = 2.11; $p = 0.040$) y uso de surfactante (OR = 2.41; $p = 0.020$). **Conclusión:** Los factores relacionados con el período gestacional, el nacimiento y la hospitalización pueden estar influyendo en la aparición de NEC. La intervención en estas variables puede disminuir la posibilidad de NEC.

DESCRIPTORES: Enterocolitis Necrotizante; Recien Nacido Prematuro; Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal; Enfermedades del Prematuro; Nacimiento Prematuro.

INTRODUÇÃO

Enterocolite Necrosante (ECN), uma grave enfermidade gastrointestinal, está entre as principais causas de mortalidade neonatal no ambiente da unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), acometendo particularmente a população de recém-nascidos (RN) de baixo peso. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional e o peso de nascimento, atingindo 12% das crianças com peso inferior a 1500g e desencadeando o óbito em 30% dos casos. É considerada uma emergência clínica, pela rápida evolução dos sinais e sintomas como distensão abdominal, vômitos biliosos e hematoquezia para quadros graves de peritonite, pneumoperitônio e choque séptico sendo, dessa forma, fundamental o diagnóstico e tratamento precoce.¹⁻³

Vários esforços têm sido despendidos na tentativa de elucidar a causa para o aparecimento da ECN, contudo até

o momento compreende-se apenas que é uma enfermidade de causa multifatorial. Diversos fatores podem predispor essa doença como prematuridade, policitemia, utilização de cateter umbilical, gemelaridade, distúrbios respiratórios, persistência do canal arterial, progressão rápida da dieta e uso de leite artificial em nutrição enteral.³

Apesar de toda a assistência prestada por uma equipe multiprofissional e o aparato tecnológico disponível, ainda são observados aumento na frequência dos casos de ECN em UTIs neonatal.¹⁻³ Assim, como são vários os fatores associados à ECN, observou-se na literatura²⁻³ que, sobretudo fatores neonatais são apontados como envolvidos na causalidade dessa patologia, todavia, os resultados apresentados não obedeceram a uma análise hierarquizada ocasionando uma possível existência de variáveis confundidoras no resultado final apresentado.

Dessa forma, a análise hierarquizada fornecerá subsídios para compreensão dos mecanismos responsáveis pelo aparecimento da ECN em recém-nascidos de baixo peso, e questiona-se: quais os fatores associados à ECN nessa população? Em uma análise hierarquizada, quais os aspectos maternos e neonatais envolvidos no aparecimento dessa patologia?

Neste contexto, o objetivo do presente estudo é analisar a ocorrência de enterocolite necrosante e os fatores associados ao seu desenvolvimento em RN de baixo peso.

METODOLOGIA

Estudo caso-controle sobre ECN, em RN de baixo peso, desenvolvido no período de 01 de março de 2014 a 20 de junho de 2015, em duas UTIN em São Luís - MA, sendo uma da rede pública federal composta por 20 leitos e a outra da rede pública estadual constituída por 30 leitos.

O tamanho da amostra foi constituído na proporção de 1:3 (1 caso para 3 controles), estabelecendo nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%, suficiente para detectar um OR=2,5, tendo como fator de exposição, a infecção materna entre os casos de ECN de 67,8% com base na literatura⁴; totalizando 59 casos de ECN e 177 controles sem ECN.

Considerou-se como caso de ECN todo RN com peso igual ou inferior a 2500g, com diagnóstico confirmado de ECN e classificado como estágio II ou III conforme o critério de BELL modificado por Walsh e Kleigman⁴; e como controle, todo RN internado na UTIN, com peso igual ou inferior a 2500g, sem diagnóstico de ECN, e nem radiografia com alterações intestinais como íleo paralítico, distensão ou perfuração de alça intestinal.

Considerou-se RN de baixo peso todo neonato com peso igual ou inferior a 2500g ao nascimento. Foram utilizados como critérios de não inclusão os RN com malformações gastrointestinais ou que evoluíram para óbito dentro de 24 horas após o nascimento.

A coleta de dados foi iniciada pelos casos de ECN (grupo caso), a partir do livro de registro de óbito da unidade neonatal e no banco de dados da Comissão de Controle de

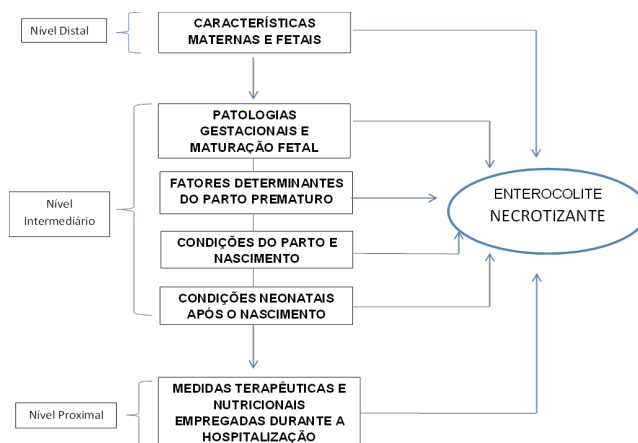
Infecção Hospitalar-CCIH, para localização no Serviço de Arquivo Médico (SAME). Os RN do grupo controle (sem ECN) foram selecionados conforme ordem sequencial do livro de registro de admissão da UTIN.

As variáveis maternas e neonatais foram agrupadas em bloco: primeiro bloco constituído pelas as características maternas: idade, nº de gestações, nº de partos, nº de abortos, gemelaridade, pré-natal (menos de 7 consultas; 7 consultas ou mais); e características fetais: sexo; segundo bloco constituído pelas patologias gestacionais: tempo de bolsa rota (até 12 horas; acima de 12 horas), hipertensão arterial (pressão arterial igual ou acima 140x90mmHg), líquido amniótico com odor e maturação fetal: corticoterapia; terceiro bloco constituído pelos fatores determinantes do parto prematuro: fluxo placentário (confirmado por meio de ultrassonografia obstétrica com doppler e categorizado como normal/alterado), quantidade de líquido amniótico (identificado por meio de evolução obstétrica e confirmada por exame ultrassonográfico e categorizado como normal/reduzido) e líquido amniótico com mecônio; quarto bloco constituído pelas condições do parto: tipo de parto e nascimento: índice de Apgar do 5º minuto, anóxia, reanimação, peso de nascimento, idade gestacional, e classificação do RN⁵; quinto bloco constituído pelas condições neonatais após o nascimento: distúrbio respiratório, cardiopatia congênita, apneia e convulsão; sexto bloco constituído pelas medidas terapêuticas: cateterismo umbilical venoso; cateterismo umbilical arterial; surfactante; transfusão; uso de indometacina; uso de suporte ventilatório; tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva em dias (mediana); e nutricionais durante a hospitalização: tipo de nutrição enteral (leite materno (LM) ou leite humano pasteurizado (LHP); fórmula artificial), dias de vida para início da dieta, e velocidade de progressão da dieta (categorizada como menor ou igual a 20ml/Kg/dia e maior que 20ml/Kg/dia).

Os dados foram analisados no programa Stata 11.0. Considerou-se como variável dependente a Enterocolite Necrosante e como independentes as variáveis maternas e neonatais. Para avaliar a normalidade das variáveis quantitativas foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. As variáveis qualitativas foram expressas em proporção. As diferenças entre as médias, quando comparadas de acordo com os grupos (caso ou controle), foram avaliadas pelo testes T-Student, enquanto que as diferenças entre as medianas, de acordo com os grupos foram avaliadas pelo teste de Man Whitney.

Realizou-se análise não ajustada onde foi testada a associação de todas as variáveis maternas e neonatais em relação ao desfecho. Foram mantidas para segunda fase aquelas que apresentaram p-valor <0,20. Para segunda fase, utilizou-se análise tipo hierarquizada que propõe o agrupamento das variáveis em níveis segundo a influência no desfecho, classificando-as em distais as variáveis do primeiro bloco, em nível intermediário 1 as do segundo bloco; em nível intermediário 2 as do terceiro bloco; em nível intermediário 3 as do quarto bloco; em nível intermediário 4 as do quinto bloco, e em nível proximal as do sexto bloco, de acordo com o fluxograma (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da relação hierárquica entre as variáveis e sua relação com o desfecho



Foram introduzidas de uma única vez, as variáveis do nível distal que na análise não ajustada apresentaram $p < 0,20$; permanecendo somente neste nível as variáveis que mantiveram $p\text{-valor} < 0,10$. Mantidas as variáveis do nível distal, o passo seguinte foi o estudo das variáveis do nível intermediário 1. Mantidas as variáveis do nível distal e intermediário 1, introduziram-se as variáveis do nível intermediário 2, mantendo-se as variáveis com $p\text{-valor} < 0,10$ independente de possíveis mudanças na significância estatísticas dos níveis distal e intermediário 1. Seguindo essa análise, foram introduzidas as variáveis do nível intermediário 3, mantendo as variáveis com $p\text{-valor} < 0,10$. Posteriormente, acrescentaram-se as variáveis do nível intermediário 4, e permanecendo as com $p\text{-valor} < 0,10$ independente de possíveis mudanças na significância estatísticas das variáveis dos níveis distal, intermediário 1, 2 e 3. Por fim, foram inseridas as variáveis do nível proximal de forma semelhante as dos níveis anteriores e permanecendo no modelo final, as variáveis que mantiveram $p\text{-valor} < 0,10$. Estimados os valores das OR, tendo como categoria de referência $OR=1$, construídos os intervalos de confiança de 95% e determinados os valores de p. Consideraram-se, em termos de relevância estatística, as variáveis com $p\text{-valor} < 0,05$. O estudo obedece a Resolução 466/2012, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão, sob os pareceres de número 698.693 e 927.908.

RESULTADOS

Dos 59 casos de ECN, 61,02% eram do sexo feminino, a mediana de internação foi de 45 dias, e 40,68% evoluíram ao óbito. Entre os 177 RN controles, mais da metade (54,55%) era do sexo masculino, a mediana de internação foi de 19,5 dias, e 14,12% evoluíram a óbito.

Na análise não ajustada as variáveis maternas que mostraram significância estatística com o aparecimento de ECN foram: uso de corticoterapia antenatal e líquido amniótico reduzido. As mães com alteração do fluxo placentário durante a gestação apresentaram duas vezes mais chance de desenvolvimento de ECN no RN de baixo peso (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise univariada das variáveis maternas dos RN de baixo peso dos casos de ECN e controles. São Luís-MA, 2015.

Variáveis	Casos (n=59) n (%)	Controles (n=177) n (%)	OR	IC 95%	p
Gemelaridade					
Não	56 (94,92)	156 (88,14)			
Sim	03 (5,08)	21 (11,86)	0,40	0,11-1,39	0,15
Corticoterapia antenatal					
Não	17 (28,81)	96 (54,23)			
Sim	42 (71,18)	81 (45,76)	2,93	1,55-5,53	<0,001
Fluxo Placentário					
Normal	22 (37,28)	96 (54,23)			
Alterado	24 (40,67)	81 (45,76)	2,07	1,06-4,06	0,03
Líquido Amniótico					
Normal	25 (43,86)	135 (78,49)			
Reduzido	30 (52,63)	34 (19,77)	2,19	1,58-3,03	<0,001

Entre as variáveis neonatais observou-se significância estatística da ECN: reanimação ao nascimento, peso ao nascimento menor ou igual a 1500g, presença de distúrbio respiratório, uso de cateter umbilical venoso e arterial, uso de surfactante, realização de transfusão sanguínea e uso de suporte ventilatório (Tabela 2).

Tabela 2 - Análise univariada das variáveis neonatais dos RN de baixo peso dos casos de ECN e controles. São Luís-MA, 2015.

Variáveis	Casos (n=59) n (%)	Controles (n=177) n (%)	OR	IC 95%	p
Sexo					
Feminino	36 (61,02)	80 (45,45)			
Masculino	23 (38,98)	96 (54,55)	0,53	0,29-0,97	0,04
Anóxia					
Não	49 (83,05)	156 (88,13)			
Sim	08 (13,55)	20 (11,29)	1,85	0,97-3,55	0,06
Reanimação					
Não	13 (22,03)	110 (62,14)			
Sim	46 (77,96)	65 (36,72)	1,51	1,26-1,79	<0,001
Peso de Nascimento (gramas)					
>1500	15 (25,42)	116 (65,54)			
≤1500	44 (74,58)	61 (34,46)	5,58	2,87-10,82	<0,001
Distúrbio respiratório					
Não	01 (1,69)	31 (17,51)			
Sim	58 (98,31)	146 (82,49)	1,35	1,16-1,56	<0,001
Apnéia					
Não	32 (54,23)	160 (90,39)			
Sim	27 (45,76)	17 (9,60)	2,62	1,31-5,23	0,01
Convulsão					
Não	48 (81,35)	166 (93,78)			
Sim	11 (18,64)	11 (6,21)	3,46	1,41-8,47	0,01
Cateter umbilical venoso					
Não	26 (44,06)	138 (77,96)			
Sim	33 (55,93)	39 (22,03)	4,49	2,40-8,39	<0,001

Variáveis	Casos (n=59) n (%)	Controles (n=177) n (%)	OR	IC 95%	p
Cateter umbilical arterial					
Não	25 (42,37)	137 (77,40)			
Sim	34 (57,62)	40 (22,59)	4,03	1,97-8,21	<0,001
Surfactante					
Não	17 (28,81)	128 (72,31)			
Sim	41 (69,49)	49 (27,68)	3,41	2,03-5,74	<0,001
Transfusão					
Não	19 (32,20)	139 (78,53)			
Sim	40 (67,80)	38 (21,47)	4,89	2,66-8,97	<0,001
Tipo de nutrição enteral					
LM/LHP***	46 (77,96)	156 (88,13)			
Fórmula artificial	08(13,55)	10 (5,64)	2,71	1,01-7,27	0,05
Velocidade de progressão da dieta					
≤20ml/Kg/dia		124 (70,05)			
>20ml/Kg/dia		42 (23,72)	0,51	0,22-1,18	0,12
Apgar 5º minuto					
		09 (1)''	0,71	0,54-0,94	0,02
Idade gestacional					
		33 (3,04)*	0,79	0,71-0,88	<0,001
Tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva					
		02(3)''	4,76	2,64-8,60	<0,001
Início de dieta (dias de vida)					
		02 (2)''	1,16	1,02-1,32	0,03

*Média (desvio padrão) **Mediana (intervalo interquartil)

LM/LHP*** - leite materno /leite humano pasteurizado

Os resultados ainda revelaram que ser RN do sexo masculino diminui em 47% a chance de ter ECN, assim como episódios de anóxia, apnéia e convulsão. Quanto aos aspectos nutricionais, verificou-se que o uso de fórmula artificial de nutrição enteral quase triplica a chance do recém-nascido de baixo peso ter ECN (Tabela 2).

Quando se comparou a média de idade gestacional entre os grupos caso e controle, observou-se que foi menor a média de idade gestacional (31 semanas) entre os RN do grupo caso assim como maior tempo de permanência em ventilação mecânica invasiva (mediana de 6 dias), com chance de desenvolver ECN quase que 5 vezes maior, ou seja, para cada dia a mais nesse tipo de ventilação aumenta em 376% a chance de desenvolver essa doença. Por outro lado, para cada aumento de uma unidade do índice de APGAR do 5º minuto diminui em 29% a chance de o recém-nascido ser acometido de ECN (Tabela 2).

Na análise ajustada, dentre as variáveis do nível distal somente o sexo masculino permaneceu no modelo. (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise ajustada das variáveis do nível distal associadas à ECN. São Luís-MA, 2015.

Variável	OR*	IC** 95%	P
Sexo			
Feminino			
Masculino	0,55	0,30-1,02	0,06

*OR- Oddsratio **IC- intervalo de confiança

Por outro lado, na análise ajustada das variáveis dos níveis distal + intermediário o sexo masculino permaneceu sem significância estatística. Com relação ao uso do corticóide antenatal, observou-se significância estatística durante a análise dos níveis intermediário 1, 2 e 4 perdendo significância durante a análise com as variáveis do nível intermediário 3. Mantiveram associação significativa em todos os níveis as variáveis: líquido amniótico reduzido, reanimação ao nascimento, e peso de nascimento ≤1500g (Tabela 4).

Tabela 4 - Análise ajustada das variáveis do nível distal + nível intermediário associadas à ECN. São Luís-MA, 2015

Variáveis	OR*	IC** 95%	p
Intermediário 1			
Sexo Masculino	0,55	0,30-1,02	0,06
Uso de corticóide antenatal	2,90	1,53-5,51	<0,001
Intermediário 2			
Sexo Masculino	0,60	0,29-1,25	0,17
Uso de corticóide antenatal	2,45	1,12-5,39	0,03
Líquido Amniótico reduzido	2,03	1,38-2,98	<0,001
Intermediário 3			
Uso de corticóide antenatal	1,91	0,87-4,23	0,11
Líquido amniótico reduzido	2,04	1,40-2,96	<0,001
Reanimação ao nascimento	1,35	1,09-1,66	0,01
Peso de nascimento ≤1500g	3,32	1,52-7,24	<0,001

Variáveis	OR*	IC** 95%	p
Intermediário 4			
Uso de corticóide antenatal	2,26	1,00-5,13	0,05
Líquido amniótico reduzido	1,97	1,34-2,92	<0,001
Peso de nascimento ≤1500g	3,22	1,42-7,28	0,01
Reanimação ao nascimento	1,33	1,07-1,65	0,01
Apnéia	1,67	0,91-3,05	0,09

OR- *Oddsratio* IC- intervalo de confiança

No modelo final da análise hierarquizada os fatores que mantiveram associação estatisticamente significativa com a ECN foram: uso de corticóide, líquido amniótico reduzido, reanimação ao nascimento, peso de nascimento menor ou igual a 1500g, realização de transfusão sanguínea e uso de (Tabela 5).

Tabela 5 - Modelo final da análise hierarquizada das variáveis do nível distal + nível intermediário + nível proximal associadas à ECN. São Luís-MA. 2015

Variáveis	OR*	IC** 95%	p
Sexo masculino	0,55	0,30-1,02	0,06
Uso de corticóide antenatal	2,58	1,11-6,00	0,03
Apnéia	1,67	0,91-3,05	0,09
Reanimação ao nascimento	1,35	1,09-1,66	0,01
Líquido amniótico reduzido	1,80	1,21-2,67	<0,001
Peso de nascimento ≤1500g	1,89	0,80-4,44	0,14
Transfusão	2,11	1,05-4,21	0,04
Nutrição enteral/ fórmula artificial	2,88	0,87-9,51	0,08
Surfactante	2,41	1,17-4,96	0,02
Início de dieta (dias de vida)	1,11	0,96-1,29	0,16

OR- *Oddsratio* IC- intervalo de confiança

DISCUSSÃO

Encontrou-se que a maioria dos casos era do sexo feminino, diferente de outros estudos onde houve um número maior de ECN entre os RN do sexo masculino. No entanto, não foram encontradas na literatura justificativas clínicas ou genéticas para esse achado.^{1,4,6}

A análise hierarquizada revelou que o uso de corticóide antenatal quase triplica a chance de ocorrência de ECN, corroborando com estudo⁷ que mostrou a importância dessa terapêutica como forte aliada na prevenção da prematuridade, sendo até apontado como fator de proteção para a ECN. Esse tipo de medicamento acelera a maturação da mucosa intestinal, o que explicaria a diminuição da incidência dessa doença e a atenuação da apresentação clínica em neonatos cujas mães receberam corticóide precocemente na gestação.

O uso de corticóide antenatal pode ser justificado, também, por ser um medicamento usado rotineiramente na iminência de parto prematuro e a amostra deste estudo ter sido predominantemente constituída por RN prematuros. Por outro lado, é questionável se o desenvolvimento dessa doença pode estar sendo influenciado pelo uso inadequado da

corticoterapia antenatal na tentativa de acelerar a maturação pulmonar em conceptos com sofrimento intrauterino.

Outro achado apontado pela análise hierarquizada como fator associado à ECN foi a redução do líquido amniótico, que pode ter sido desencadeado pela hipertensão arterial e infecção do trato urinário, ainda que não haja nenhuma correlação testada. Estudos indicam que as infecções maternas, em especial as intrauterinas, quando não tratadas com antibióticos apresentam importante relação com a patogênese da ECN.⁸⁻⁹ Arelado a isso, a oligodrâmnia tem sido revelada como fator de risco para o óbito intra-hospitalar em unidade de cuidados neonatais do Brasil, por estar associado ao parto operatório, sofrimento fetal e malformações.

O peso igual ou menor que 1500g possui maior associação para a ECN, sendo explicável pela relação inversa existente entre o baixo peso e as principais morbidades neonatais, ou seja, quanto menor o peso ao nascer maior a probabilidade de aparecimento de doença de membrana hialina grave, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial, o que contribui para a ocorrência de eventos hipóxico-isquêmicos, aumentando o risco para ECN.¹⁰⁻¹¹ Arelado ao baixo peso ao nascer, também, estão a maior necessidade de reanimação ao RN, dado ainda encontrado no estudo acima, como associado a patogênese dessa doença podendo estar relacionado ao sofrimento fetal intrauterino e a hipoxemia, ocasionada por condições ambientais desfavoráveis ao nascimento.

Constatou-se a apnéia com associação significativa, pela análise univariada, associação significativa ($p=0,010$), todavia, essa significância desapareceu na análise hierarquizada. Achado semelhante foi visto em estudo com 394 RN com menos de 30 semanas, mostrando ausência de associação entre os episódios de apnéia, dessaturações graves ou bradicardia e o desenvolvimento da enfermidade em prematuros.¹² No entanto, vale destacar que apesar de a apnéia não ter revelado associação significativa, ela esteve presente juntamente com outras desordens do aparelho respiratório, como indicação para o uso de suporte ventilatório e tempo de permanência elevado em ventilação mecânica invasiva predispondo, assim, essa população a quadros infecciosos.

Quanto ao uso de surfactante, tem se observado nos últimos anos, sua utilização em larga escala com o intuito de diminuir o número de óbitos, o que é afirmado por resultados que revelaram que esse medicamento causou impacto positivo na mortalidade neonatal reduzindo em 40% o número de óbito, mas em contrapartida seu uso não alterou a incidência de intercorrências relacionadas à prematuridade, como a enterocolite necrosante.³ Nossos achados que mostraram elevada chance de desenvolvimento de ECN entre os RN que fizeram uso desse medicamento, concluindo-se que mesmo existindo benefícios comprovados da terapia com surfactante, seu uso deve ser criteriosamente avaliado. Todavia, observa-se na prática clínica, que esse medicamento tem sido usado tardiamente o que acaba por não gerar impactos positivos na redução da mortalidade neonatal.

Com relação às transfusões sanguíneas recebidas pelos RN do presente estudo, verificou-se que esse tipo de conduta terapêutica possui associação com o desenrolar

da ECN, aumentando em torno de duas vezes a chance de acometimento. Por outro lado, autores constataram em pesquisa com recém-nascidos com o mesmo peso, baixa associação entre a transfusão de concentrado de hemácias e quadros graves de ECN.¹³ Essas divergências, porém, não anulam o risco desse tipo de conduta terapêutica, devendo ainda ser usada de forma cautelosa.

Quanto aos aspectos nutricionais, constatou-se que o uso de fórmula artificial mostrou associação significativa apenas na análise univariada, enquanto que a velocidade de progressão da dieta acima de 20ml/Kg/dia não revelou associação nesse estudo. Todavia, outras pesquisas revelam que o consumo de leite humano está associado com baixo risco de ECN, principalmente em prematuros, devendo suas mães serem encorajadas a fornecer seu próprio leite, salvo os casos de situações especiais.¹⁴ Além disso, uso de fórmula artificial eleva o risco para distúrbios gastrointestinais não havendo consenso literário sobre a velocidade ideal de progressão da dieta. Vale destacar que pelo fato de a nossa pesquisa ter sido realizada em hospitais públicos que possuem banco de leite humano, com o título Hospital Amigo da Criança, e existir a política de incentivo ao aleitamento materno pode ter contribuído para o número reduzido de recém-nascidos em uso de fórmula artificial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da limitação existente com a ausência de informações nos prontuários, devido ao seu preenchimento incompleto, sobretudo com relação às variáveis neonatais, como tempo de hospitalização prolongada, este estudo permitiu uma compreensão mais detalhada do comportamento dessa patologia no RN de baixo peso e, conseqüentemente, serve de subsídio para a elaboração de intervenções tanto para a detecção precoce dos sinais e sintomas quanto para prevenção de complicações que afetam a qualidade de vida dessa população.

Assim, conclui-se que os aspectos maternos relacionados ao período gestacional e os neonatais referentes ao nascimento e hospitalização podem estar influenciando no aparecimento da ECN.

REFERÊNCIAS

1. Caplan MS, Fanaroff AA. Necrotizing: A historical perspective. *Seminars in perinatology*. 2017 [citado em 2019 Out 01]; 41(1):2-6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146000516300842?via%3Dihub>.
2. Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and preterm infant gut bacteria. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016 [citado em 2019 Jun 01]; 21(6):394-399. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116248/>.
3. Samuels N, Van de Graaf RA, De Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr* 2017 [citado em 2019 out 02]; 17:105. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391569/>.
4. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America*. 1986; 33(1):179-201.

5. 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.
6. Braga TD, Silva GAP, Lira PIC, Lima MC. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso em uma unidade neonatal de alto risco do Nordeste do Brasil (2003-2007). *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2012 [citado em 2019 Out 01]; 12(2):127-133. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v12n2/03.pdf>.
7. Been JV, Livense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TG. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics*. 2013 [citado em 2019 Jun 29]; 162(2):236-42. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347612007901?via%3Dihub>.
8. Silva CF, Leite AJM, Almeida NMGs, Ponce de Leon ACM, Olofin I, Rede Norte-Nordeste de Saúde Perinatal. Fatores associados ao óbito neonatal de recém-nascidos de alto risco: estudo multicêntrico em Unidades Neonatais de Alto Risco no Nordeste brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2014 [citado em 2019 Jun 30]; 30(2): 355-368. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n2/0102-311X-csp-30-2-0355.pdf>.
9. March MI, Gupta M, Modest AM, Wu L, Hacker MR, Martin CR, Rana S. Maternal risk factors for neonatal necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 [citado em 2019 Out 04]; 28(11):1285-1290. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457698/>.
10. Lu Q, Cheng S, Zhou M, Yu J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. *Pediatrics and Neonatology*. 2017 [citado em 2019 Jun 12]; 58:165-70. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875-9572\(16\)30076-6](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875-9572(16)30076-6).
11. Young YA, Kim EK, Kim SY. Necrotizing Enterocolitis among Very-Low-BirthWeight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015 [citado em 2019 Out 02]; 30:75-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4641067/>.
12. Bensouda B, Tarazi SE, Ali N, Mandel R, Sant'Anna GM. Episodes of apnea, desaturation and bradycardia and the development of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 [citado em 2019 Out 05]; 26(1):52-55. Disponível: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2012.725435>.
13. Alfaleh K, et al. Association of packed red blood cell transfusion and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2014; 7(3):193-198.
14. Schanler RJ. Em tempo: leite humano é a estratégia alimentar para prevenir a enterocolite necrosante. *Rev Paul Pediatr*. 2015 [citado em 2019 Jun 28]; 32(2):131-133. Disponível: http://www.scielo.br/pdf/rpp/v33n2/pt_0103-0582-rpp-33-02-00131.pdf.

Recebido em: 16/09/2019

Revisões requeridas: 17/10/2019

Aprovado em: 18/10/2019

Publicado em: 20/04/2021

Autora correspondente

Vanessa Moreira da Silva Soeiro

Endereço: Travessa Santo Antonio, Santo Antonio

São Luís/MA, Brasil

CEP: 65.046-590

Email: moreira.vanessa@hotmail.com

Número de telefone: +55 (98) 98815-3363

Divulgação: Os autores afirmam não ter conflito de interesses.