



## ARTIGO ORIGINAL

**Fatores associados à enterocolite necrosante***Factors associated with necrotizing enterocolitis*Maria Teresa Campos Vieira<sup>1</sup>, José Maria de Andrade Lopes<sup>2</sup>**Resumo**

**Objetivo:** avaliar as formas de apresentação clínica da enterocolite necrosante neonatal e os fatores associados à doença.

**Métodos:** estudo retrospectivo dos casos de enterocolite necrosante neonatal (ECN) (n=56) ocorridos na UTI Neonatal Lagoa, entre dezembro de 1986 e julho de 1992. O diagnóstico e o estadiamento da doença seguiram o critério de Bell modificado. Foram avaliados o diagnóstico e a evolução de todos os casos. Posteriormente, foram selecionados os casos de enterocolite grau II e III (n=44) e comparados com um grupo controle (n=44), selecionado pelo peso de nascimento ( $\pm 250$ g) e época de internação ( $\pm 2$  semanas). Para a análise estatística, foi considerado significativo  $p < 0,05$ .

**Resultados:** dos 2.447 recém-natos internados na UTI, 56 (2,3%) evoluíram com enterocolite. O peso médio dos pacientes foi de 1.908,5g; a idade gestacional média, de 35 semanas e um dia; a idade média do diagnóstico foi de 10,7 dias; 51 (91,1%) pacientes foram alimentados anteriormente ao diagnóstico; 18 (32,1%) necessitaram de cirurgia de urgência; em 9 (16,9%) as hemoculturas foram positivas; 10 (17,8%) pacientes faleceram. Observaram-se quatro padrões evolutivos da doença: aguda fulminante, aguda com pneumatose, insidiosa e suspeita. Comparativamente ao grupo controle, três fatores associaram-se significativamente à enterocolite: apnéia ( $p=0,045$ ), a progressão rápida da dieta (acima de 20 ml/kg/dia) ( $p=0,048$ ) e a presença de agente infeccioso ( $p=0,000$ ).

**Conclusões:** os fatores associados significativamente à enterocolite foram a ocorrência de apnéia, a progressão rápida da dieta e a identificação do agente infeccioso.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):159-64: enterocolite, recém-nascido, fatores desencadeantes.*

**Introdução**

A enterocolite necrosante neonatal (ECN) é uma síndrome caracterizada por distensão abdominal, vômitos bilio-

**Abstract**

**Objective:** to evaluate the features of clinical presentation of neonatal necrotizing enterocolitis and its associated factors.

**Methods:** retrospective study of the cases of neonatal necrotizing enterocolitis (n=56) diagnosed at Neonatal Intensive Care Unit Lagoa (NICU), between December 1986 and July 1992. Diagnosis and stages of the disease followed the modified Bell's criteria. Diagnosis and follow-up of all cases were evaluated. The cases of enterocolitis – degrees II and III (n=44) – were subsequently selected and compared to a case-control group (n=44), selected according to birthweight ( $\pm 250$  g) and hospitalization period ( $\pm 2$  weeks). The statistically significant analysis was considered as  $p < 0.05$ .

**Results:** out of 2,447 newborns admitted to the NICU, 56 (2.3%) presented enterocolitis. Mean weight was 1908.5 g; mean gestational age was 35 weeks and 1 day; mean period for diagnosis was 10.7 days; 51 (91.1%) patients were fed before diagnosis; 18 (32.1%) needed urgent surgery; nine (16.9%) hemocultures were positive; 10 (17.8%) patients died. Four clinical standards were observed: fulminant, acute with pneumatosis, insidious and suspect. Comparatively to the case-control group, three factors were significantly associated with enterocolitis: apnea ( $p=0.045$ ), rapid increase of food intake ( $< 20$  ml/kg/day) – ( $p=0.048$ ) and presence of infectious agent ( $p=0.000$ ).

**Conclusions:** significant factors associated with enterocolitis were occurrence of apnea, rapid increase of food intake and identification of the infectious agent.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):159-64: enterocolitis, newborn, predicting factors.*

1. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal Fluminense. Médica do Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro – UFF.  
2. Professor do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher e da Criança do Instituto Fernandes Figueira-IFF-FIOCRUZ, RJ. Médico do Serviço de Neonatologia do IFF-FIOCRUZ, RJ.

Artigo submetido em 19.09.02, aceito em 10.01.03.

so e hematoquezia, capaz de evoluir para peritonite, pneumoperitônio e choque. Representa a mais temida e letal emergência gastrointestinal nas unidades de tratamento intensivo neonatal, com uma taxa de mortalidade variando de 1% a 8%<sup>1</sup>. Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional, acometendo 5 a 15% dos recém-nascidos prematuros e até 7% dos recém-nascidos a termo, internados em unidades de tratamento intensivo<sup>2</sup>. Pode ser considerada a *doença dos sobreviventes*, uma vez que ocorre

com maior frequência em pacientes que sobreviveram às várias intercorrências do período neonatal, como episódios de hipóxia e quadros infecciosos, e que já se encontravam num período de realimentação.

Em 1978, Bell e cols. propuseram um critério de classificação por estágios da doença com o objetivo de orientar as decisões terapêuticas<sup>3</sup>. Posteriormente, Kliegman e cols. modificaram este critério, incluindo sinais sistêmicos, intestinais e radiográficos<sup>4,5</sup>.

Diversos fatores de risco para enterocolite têm sido identificados, sobretudo a partir da década de 60. A ocorrência de asfixia, prematuridade, policitemia, cateterismo umbilical, gemelaridade, distúrbios respiratórios, persistência do canal arterial, progressão rápida da dieta e a administração de leites artificiais poderiam predispor à doença<sup>6,7</sup>.

Kliegman e cols. estudaram 123 recém-nascidos com enterocolite, abrangendo um período de 9 anos. Noventa e três por cento desses neonatos eram prematuros, e 7% a termo. Nesse estudo, foram identificados como fatores de risco a prematuridade, a realização de cateterismo umbilical, a ocorrência de distúrbio respiratório e asfixia. Em 11,4% dos casos não foi evidenciado nenhum fator de risco para a doença<sup>8</sup>.

Uma relação causal obrigatória entre os fatores de risco citados e a doença ainda é controversa<sup>9</sup>.

Realizamos este trabalho com o objetivo de estudar as várias formas de apresentação clínica e evolutiva da enterocolite necrosante neonatal, e avaliar os fatores associados à doença.

## Material e métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo de todos os casos de enterocolite necrosante neonatal (n= 56), ocorridos no período de dezembro de 1986 a julho de 1992, na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal Lagoa, RJ, correspondendo a 2,3% das internações nesse período. Obedeceu-se ao critério de Bell modificado<sup>3</sup> para o diagnóstico e a classificação da doença por estágios I, II e III.

Foram avaliados o diagnóstico e a evolução de todos os casos de enterocolite (n=56). Os casos de enterocolite graus II e III (n=44) foram selecionados e comparados com um grupo controle (n=44), pareados pelo peso de nascimento ( $\pm 250$  g) e a época de internação ( $\pm$  duas semanas), para a investigação dos fatores associados à doença. Não houve cálculo do tamanho amostral, utilizando-se a amostra disponível para o caso, igualando-se o número (frequência simples) dos dois grupos. Para formarem o grupo controle, optou-se pela escolha de recém-nascidos que mais se aproximavam em relação ao peso e a época de internação do caso estudado, pareando-se caso a caso.

Foram excluídos do estudo todos os recém-nascidos com evidências clínicas e radiológicas de malformações gastrointestinais.

As variáveis da história materna consideradas incluíram idade materna, rotura prematura de membrana amniótica e presença de infecção na gestante, diagnosticada através da ocorrência de febre e de alterações laboratoriais, como leucocitose com neutrofilia e urinocultura positiva.

Os parâmetros neonatais estudados foram Apgar de 1º e 5º minutos, sexo, peso de nascimento, idade gestacional (utilizando-se o método de Ballard modificado<sup>10</sup>), correlação do peso de nascimento com a idade gestacional (avaliados pela curva de Lubchenco et al.<sup>11</sup>), presença de policitemia (definida pela presença do hematócrito venoso acima de 65%<sup>12</sup>), realização de cateterismo umbilical, sorofereze, ocorrência de distúrbios respiratórios, uso de suporte ventilatório, cardiopatias congênitas, história alimentar (época de início da dieta, forma de progressão, considerando-se aumentos rápidos no volume da dieta acima de 20 ml/kg/dia, tipo de alimento), evolução clínica e radiológica da doença, isolamento de agente infeccioso em culturas (sangue, fezes, urina, liquor e líquido peritoneal), realização de cirurgia (indicação, local do intestino mais acometido), tempo de internação, evolução para a alta ou o óbito, e peso da alta.

Os resultados obtidos foram analisados procedendo-se o teste *t* de Student para a comparação de médias aritméticas, o teste de Wilcoxon para variáveis de distribuição não normal, e o teste do qui-quadrado para a comparação de proporções entre os grupos.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal Fluminense.

## Resultados

Os dados demográficos da população estudada (n=56) são apresentados na Tabela 1.

A idade média do diagnóstico de ECN foi de 10,7 dias  $\pm 17,74$ , sendo de 12,3 dias  $\pm 12,62$  nos prematuros, e de 9,2 dias  $\pm 12,62$  nos recém-nascidos a termo. Os sinais e sintomas mais frequentes foram distensão abdominal (n=51, 91%), hematoquezia (n=33, 58,9%), resíduo gástrico (n=33, 58,9%) e letargia (n=25, 44,6%). Treze recém-nascidos evoluíram para choque hipovolêmico ou séptico. A análise dos aspectos radiológicos evidenciou distensão abdominal em 45 pacientes (80,3%), pneumatose intestinal em 13 (23,2%), pneumoperitônio em 13 (23,2%) e ar no sistema porta em sete casos (12,5%). Em relação ao estadiamento da doença, 12 recém-nascidos (21,4%) apresentaram enterocolite grau I, 18 neonatos (32,1%) evoluíram para o grau II, e 26 (46,4%) para o grau III.

Das 177 hemoculturas colhidas, 30 (16,9%) foram positivas. Os microorganismos isolados com mais frequência foram *Klebsiella sp* em 6, *Staphylococcus epidermidis* em 5, e *Staphylococcus aureus* em 4 casos. Dos 7 pacientes que realizaram cultura de líquido peritoneal, houve crescimento bacteriano em todos os casos, com predomínio de *Klebsiella sp* em 3 culturas.

**Tabela 1** - Dados demográficos dos recém-nascidos com enterocolite grau I, II e III (n=56)

Parâmetros	n ( ) [Frequência relativa]	Média / desvio padrão
Idade materna	29,7 ±5,7	
Rotura prematura de membranas	(6) [10,7%]	
Infecção materna	(38) [67,8%]	
Apgar 1º min*	7 (1-9)*	
Apgar 5º min*	8 (2-9)*	
Sexo	M (30) [53,5%] F (26) [46,5%]	
Peso ao nascimento		1908,5 ±922,2
Idade gestacional		35s1d ±3,4
Classificação:	RNs a termo (23) [41%] RNs prematuros (33) [59%]	
Peso / IG:	AIG (46) [82,1%] PIG (8) [14,3%] GIG (2) [3,6%]	
Policitemia	(6) [10,7%]	
Cateterismo umbilical	(10) [17,8%]	
Sorofereze	(2) [3,5%]	
Distúrbio respiratório	(53) [94,6%]	
Suporte ventilatório	(31) [55,3%]	
Apnéia	(18) [32,1%]	
Cardiopatas congênicas		
PCA	(12) [21,4%]	
Hipoplasia de VE (1) [1,78%]		
Hipertrofia septal (1) [1,78%]		
CIV	(1) [1,78%]	
Alimentação prévia	(51) [91,1%]	
Idade média de introdução da dieta		2,5 dias ±2,2
Progressão rápida da dieta	(26) [46,4%]	
Leite materno exclusivo	(17) [30,3%]	
USTF	(39) [69,6%]	
Normais	(15) [44,6%]	
Alterados	(14) [25%]	

n= frequência simples, Média= média aritmética, IG= idade gestacional, \*Mediana (mínimo-máximo), PCA= persistência do canal arterial, CIV= comunicação intraventricular, USTF= ultra-sonografia transfontanela.

Vinte e quatro (44,5%) das 54 coproculturas realizadas mostraram positividade, com predomínio de *Klebsiella sp* em 10 (18,5%), seguido de *Escherichia coli* em 8 (14,8%) e de *Staphylococcus sp* em 6 (11,1%) casos. Todas as urinoculturas foram negativas. Duas das 47 culturas de liquor foram positivas (4,2%).

Dezoito recém-nascidos (32,1%) foram submetidos à cirurgia de urgência, 13 por pneumoperitônio. O local mais acometido foi o intestino delgado (10 casos). Dois pacientes foram reoperados para correção de estenose do cólon, decorrente da enterocolite.

O tempo médio de internação foi de 34,2 dias ± 24,47.

Faleceram 10 recém-nascidos: três no período pós-operatório, três portadores de cardiopatia congênita (dois com PCA e um com hipoplasia de ventrículo esquerdo) e quatro pacientes com distúrbios respiratórios (dois com membrana hialina, um com taquipnéia transitória, e um com pneumonia).

Foram evidenciados quatro padrões evolutivos da enterocolite necrosante neonatal:

- forma aguda fulminante, com rápida progressão para o choque e o óbito (n=10);
- forma aguda com pneumatose extensa em recém-nascidos a termo (n=13);
- forma insidiosa, acometendo principalmente prematuros (n=21);
- forma restrita à suspeição (n=12).

Na análise comparativa dos 44 recém-nascidos com enterocolite grau II e III com os 44 recém-nascidos do grupo controle, não mostraram diferenças estatisticamente significativas os seguintes parâmetros: idade materna, rotura prematura da membrana amniótica, infecção materna, Apgar de 1º e 5º minutos, sexo, peso de nascimento, idade gestacional, número de recém-nascidos PIG, policitemia, cateterismo umbilical, presença de PCA, idade média de introdução da dieta, uso de leite materno exclusivo e o tempo de internação (Tabela 2).

Os recém-nascidos que desenvolveram ECN apresentaram significativamente mais apnéia (p=0,045) e receberam

**Tabela 2** - Parâmetros que não mostraram associação significativa com enterocolite na comparação dos recém-nascidos com ECN estágio II e III (n=44) com o grupo controle (n=44)

Parâmetro	ECN Média / s	ECN n / [%]	Controle Média / s	Controle n / [%]	p
Idade materna (anos)	28 ± 5,7		28 ± 4,8		0,999
Rotura prematura de membranas		6 [13,6%]		8 [18,1%]	0,771
Sexo					
Masculino					
Feminino		30 [68,1%]		28 [63,6%]	0,822
Infecção materna		14 [31,8%]		16 [36,3%]	0,822
Idade gestacional (sem)	36s1d ± 3,4		36s2d ± 2,8		0,881
Apgar 1º min*	6 (1-9)*		8 (2-9)*		0,429
Apgar 5º min*	7 (3-10)*		8 (1-9)*		0,462
Peso de nascimento (g)	1897 ± 432,0		1962 ± 364,0	7 [15,9%]	0,447
PIG		5 [11,4%]		7 [15,9%]	0,755
Cateterismo umbilical		7 [15,9%]		7 [15,9%]	0,770
PCA		7 [15,9%]		7 [15,9%]	0,770
Policitemia		2 [4,5%]		5 [11,3%]	0,138
Soroferese		2 [4,5%]			0,431
Início da dieta (dias)*	2,2 (1-13)*		3,2 (1-10)*	10 [22,7%]	0,085
LM exclusivo		14 [31,8%]			0,473
Tempo de internação (dias)	13 ± 3,2		14 ± 2,3		0,999
Peso na alta (g)	1.564 ± 880,0		1.732 ± 790,0		0,349

Média = média aritmética, s = desvio padrão, n = frequência absoluta, [%] = frequência relativa, ECN = enterocolite necrosante neonatal, PIG = pequeno para a idade gestacional, PCA = persistência do canal arterial, \* Mediana (mínimo-máximo), LM = leite materno.

de forma estatisticamente significativa menos suporte ventilatório do que os neonatos do grupo controle (p=0,006) (Tabela 3).

Vinte e dois recém-nascidos (50%) com enterocolite e 13 (29,5%) do grupo controle foram alimentados sob regime de progressão rápida da dieta. Esta diferença foi significativa (p=0,048).

Os exames de ultra-sonografia transfontanela estavam alterados em 9 recém-nascidos (20,4%) com enterocolite, e em apenas 5 (11,3%) neonatos do grupo controle (p=0,042).

Das 138 hemoculturas colhidas no grupo de pacientes com enterocolite, 24 (17,4%) foram positivas. No grupo controle, das 78 hemoculturas realizadas, apenas 5 (6,4%) mostraram crescimento bacteriano (p=0,000). Não houve predominância significativa de nenhum microorganismo, comparando-se os grupos (p=0,788). No grupo com enterocolite, foram isolados com mais frequência o *Staphylococcus sp* e a *Klebsiella sp*.

A maior positividade ocorreu nas coproculturas: 36 (68%) das 54 coproculturas realizadas no grupo com enterocolite foram positivas, em comparação com 14 (29,8%) das 47 colhidas no grupo controle (p=0,000). Também não houve predominância significativa de nenhum microorganismo na comparação entre os dois grupos (p=0,948). Em ambos os grupos, *Klebsiella sp* foi o agente bacteriano mais isolado.

Os pacientes com enterocolite tiveram uma taxa de mortalidade superior em relação ao grupo controle, 8 e 2 casos, respectivamente (p=0,023).

**Tabela 3** - Parâmetros que mostraram associação significativa com enterocolite na comparação dos recém-nascidos com ECN estágio II e III com o grupo controle

Parâmetro	ECN n (%)	Controle n (%)	p
USTF alterada	9 [20,4%]	5 [11,3%]	0,042
Apnéia	15 [34,0%]	6 [13,6%]	0,045
Suporte ventilatório	24 [54,5%]	37 [84,0%]	0,006
Progressão rápida da dieta	22 [50,0%]	13 (29,5%)	0,048
Hemoculturas positivas	24 [17,4%]	5 [6,4%]	0,000
Coproculturas positivas	36 [68,0%]	14 [29,8%]	0,000
Mortalidade	8 [18,1%]	2 [4,5%]	0,023

ECN = enterocolite necrosante neonatal, n = frequência simples, [%] = frequência relativa, USTF = ultra-sonografia transfontanela

## Discussão

A enterocolite necrosante neonatal apresenta altas taxas de morbimortalidade, com graves complicações decorrentes da extensa necrose intestinal. Nos Estados Unidos, em torno de 1.500 a 2.000 recém-nascidos/ano com enterocolite evoluem para o óbito<sup>13</sup>. Em 1967, Toulakian e cols. relataram taxas de mortalidade em torno de 70%<sup>14</sup>. Atualmente, as taxas de sobrevivência situam-se acima de 80% nos Estados Unidos e em alguns países europeus<sup>1,2,15</sup>. A morbidade, porém, permanece elevada, com a ocorrência de graves seqüelas gastrintestinais, como a síndrome do intestino curto<sup>16</sup>. No nosso estudo, a incidência da enterocolite

(2,3%) foi semelhante à relatada nos Estados Unidos, e no Canadá, em torno de 1-8%<sup>1,2,8</sup>. A taxa de mortalidade foi de 17,8%, similar às taxas relatadas em outros países<sup>1,2,15</sup>.

A identificação dos fatores associados ao desenvolvimento de ECN é de fundamental importância para o planejamento de medidas de prevenção.

Na pesquisa que realizamos, nenhum dado da história materna se associou significativamente com a maior incidência da enterocolite.

Com relação aos índices de Apgar, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo com enterocolite e o grupo controle. Hackett e cols. demonstraram que episódios de hipóxia fetal crônica, inaparentes ao nascimento, associaram-se, posteriormente, à enterocolite<sup>17</sup>. Na amostra estudada, os exames de ultra-sonografia transfontanela foram mais alterados nos recém-natos com enterocolite em relação ao grupo controle, refletindo provavelmente, maior ocorrência de agressões de natureza isquêmica nesses pacientes.

A policitemia tem sido considerada um fator predisponente à enterocolite. Estudos experimentais realizados por Leake e cols. demonstraram diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico, maior tendência à hemorragia e necrose intestinal em animais policitemicos<sup>6</sup>. Se as lesões intestinais eram determinadas pela hiperviscosidade ou pelas variações de volume intravascular durante a sorofereze, permanece controverso. Em nossa amostra, nem a policitemia, nem a associação desta com o cateterismo umbilical e a sorofereze foram fatores de risco para a doença.

Episódios de apnéia ocorreram de forma significativamente mais frequente no grupo com enterocolite em relação ao grupo controle (34% *versus* 13,6%,  $p=0,045$ ). Por outro lado, o grupo controle recebeu suporte ventilatório em maior número de casos em comparação com o grupo com enterocolite (84% *versus* 54,5%,  $p=0,006$ ). Esses dados sugerem que episódios repetidos de apnéia e hipóxia podem não ter sido valorizados o suficiente, para serem corrigidos de forma eficaz no grupo de pacientes com enterocolite, deixando esses recém-natos à mercê de suas conseqüências. Santulli e cols. e, posteriormente, Mace e cols. demonstraram que somente múltiplos e repetidos episódios de hipóxia seriam capazes de determinar necrose intestinal<sup>18,19</sup>. Dessa forma, em recém-natos, especial atenção deve ser atribuída à ocorrência de apnéia, como sendo um fator associado à enterocolite necrosante neonatal.

Em função da instabilidade hemodinâmica e das baixas taxas de saturação de oxigênio, ocasionando hipóxia tecidual, as cardiopatias congênitas têm sido descritas como fatores de risco para enterocolite neonatal. Na amostra estudada, a ocorrência de PCA foi igual em ambos os grupos, não sendo um fator predisponente à doença. Da mesma forma, não o foram as demais cardiopatias encontradas.

No presente estudo, 51 (91,1%) dos 56 pacientes que desenvolveram ECN foram alimentados previamente ao

aparecimento da doença. O sintoma mais frequente foi distensão abdominal (91,1%). Existem, porém, relatos de enterocolite em pacientes que nunca receberam dieta. Marchildon e cols. estudaram 139 recém-nascidos com enterocolite. Quatorze deles não haviam sido alimentados. Esses pacientes, no entanto, eram extremamente prematuros e asfíxiados. Nos casos cirúrgicos, foram demonstradas lesões de natureza isquêmica, com acometimento principal do jejuno<sup>20</sup>.

Alguns autores têm sugerido um efeito protetor do leite materno contra a enterocolite, através da veiculação de imunoglobulinas<sup>21</sup>. A doença, entretanto, já foi descrita em crianças alimentadas com leite materno exclusivo<sup>22</sup>. Richter e cols. demonstraram que o uso oral de imunoglobulinas (IgG) não foi capaz de proteger os recém-natos da enterocolite<sup>23</sup>. Em nosso estudo, não observamos diferenças significativas da alimentação com leite materno exclusivo em ambos os grupos. O leite materno não demonstrou um efeito protetor contra a doença.

Mckeown e cols. demonstraram que aumentos diários no volume da dieta acima de 20 ml/kg/dia aumentavam significativamente o risco de enterocolite<sup>24</sup>. Em contraposição a essas observações, Raysis e cols. observaram que progressões diárias rápidas da dieta não aumentavam a incidência da doença<sup>25</sup>. Em nossa série, 22 recém-natos (50%) com enterocolite e 13 (29,5%) do grupo controle receberam aumentos rápidos no volume diário da dieta. Essa diferença foi estatisticamente significativa para o desencadeamento da doença ( $p=0,048$ ). Ao contrário, a idade média de introdução da dieta não foi um fator significativo. Assim sendo, devem ser evitadas progressões diárias acima de 20ml/kg/dia no volume da dieta de recém-nascidos, com o intuito de não colocá-los sob um risco maior de desenvolver enterocolite.

Em nossa série, 17,4% das hemoculturas dos pacientes com enterocolite foram positivas, em comparação com 6,4% do grupo controle ( $p=0,000$ ). Os microorganismos isolados não obrigatoriamente seriam os agentes primários da doença. Qualquer fator que provoque a perda da integridade da mucosa intestinal pode determinar bacteriemia. Também as coproculturas foram mais positivas nos pacientes com enterocolite (68% *versus* 29,8%) –  $p=0,000$ . O microorganismo isolado com maior frequência, em ambos os grupos, foi *Klebsiella sp.*

Embora a colonização bacteriana intestinal por microorganismos potencialmente patogênicos pareça ser um pré-requisito à ocorrência de enterocolite, não existem evidências de nenhuma bactéria específica associada à doença<sup>15</sup>. Entre os mecanismos bacterianos de lesão intestinal, encontramos a ação das endotoxinas sobre macrófagos com a liberação do fator de necrose tumoral (FNT), e o estímulo à produção do fator de ativação plaquetária (FAP), além da fermentação intraluminal de lactose, com aumento de H<sub>2</sub> e isquemia relativa da mucosa<sup>26</sup>. Caplan e cols. demonstraram que endotoxinas bacterianas aumentariam a produção do fator de ativação plaquetária, resultando em vasoconstricção

ção, isquemia e necrose intestinal, de forma idêntica ao que ocorre na enterocolite<sup>27</sup>.

Recentemente, Rabinowitz e cols. demonstraram aumento dos níveis de FAP-LL com o agravamento da enterocolite<sup>28</sup>.

Foram observados 13 casos de pneumoperitônio (23,2%), exigindo intervenções cirúrgicas de urgência. Recentemente, através de análises imunohistoquímicas, evidenciou-se um aumento significativo dos níveis de ciclooxigenase -COX-2- nos segmentos intestinais ressecados de recém-nascidos que evoluíram com pneumoperitônio. A ativação da COX-2 é induzida pelo FAP e representa um importante mediador, ao nível molecular, de lesão inflamatória intestinal, na enterocolite<sup>29</sup>.

Em conclusão, observamos, em nosso estudo, que os aspectos clínicos encontrados com maior frequência foram distensão abdominal, em 91% dos casos, e hematoquezia, em 58,9% dos pacientes. Foram evidenciadas quatro formas de evolução clínica da ECN, uma forma restrita à suspeição (n=12, 21,4%), uma forma fulminante com choque e óbito (n=10, 17,8%), uma forma aguda com a presença de pneumatose extensa em recém-natos a termo (n=13, 23,2%) e o predomínio de uma forma insidiosa, acometendo principalmente os recém-nascidos prematuros (n=21, 37,5%). Foram fatores associados à enterocolite necrosante neonatal a ocorrência de apnéia (p=0,045), a progressão rápida da dieta (acima de 20 ml/kg/dia) (p=0,048), e a identificação do agente infeccioso (p= 0,000).

### Agradecimentos

Agradecimentos especiais à Profa. Dra. Maria Inês Menescal Fabrício e ao Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira, pela inestimável ajuda na revisão e na elaboração gráfica deste trabalho.

### Referências bibliográficas

- Coit AK. Necrotizing enterocolitis. *J Perinatal Neonatal Nurs* 1999;12:53-66.
- Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonates. *J Paediatr Child Health* 2001;37:1-4.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD. Necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187:1-7.
- Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1986;310:1093-102.
- Kliegman RM. Pathophysiology and epidemiology of necrotizing enterocolitis. In: Polin A, Fox WW. *Fetal and neonatal physiology*. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 376-87.
- Leake RD, Thanopoulos B, Nieberg R. Hyperviscosity syndrome associated with necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1975;129:1192-8.
- Kanto WP, Wilson R, Breart G. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child* 1987;141: 167-9.
- Kliegman RM, Hack M, Jones P. Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1982; 100:440-4.
- Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr* 2000;9:63-72.
- Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Cip R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
- Lubchenco LO, Hansman C, Dresser M. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963;32:791-800.
- Ramamurthy RS, Brans YW. Neonatal polycythemia: criteria for diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1981; 68:168-70.
- Neu J, Weiss MD. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology and prevention. *J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:13-17.
- Toulakian RJ. Neonatal necrotizing enterocolitis: an update on etiology, diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 1967;56: 281-9.
- Peter CS, Feverhahn M, Bohnhorst B, Sclaud M, Ziesing S, Poets CF, et al. Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr* 1999;158:67-70.
- Davies BW, Abel G, Pontis JVV, Arthur RJ, Truscott JG, Oldroyd B, et al. Limited ileal resection in infancy: the long-term consequences. *J Pediatr Surg* 1999;34:583-7.
- Hackett A, Campbell S, Gamsu H. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotizing enterocolitis, hemorrhage and neonatal morbidity. *BMJ* 1987;294:13-16.
- Santulli TV, Scmullinger IN, Heird WC. Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55: 376-87.
- Mace TP, Azar GJ, Lee RD, Choe EU, Burgess RS, Cork RC, et al. Effects of severe hypoxemia on mesenteric blood flow in neonatal piglets. *J Surg Res* 1998;80:287-94.
- Marchildon MB, Buck BE, Abnedour G. Necrotizing enterocolitis in unfed infants. *J Pediatr Surg* 1982;17:620-24.
- Thilo EH, Lazarte RA, Hernandez JC. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984;73:476-80.
- Kosloske AM. A unifying hypothesis for pathogenesis and presentation of enterocolitis. *J Pediatr* 1990;117:568-74.
- Richter D, Bartman P, Pohlandt F. Prevention of necrotizing enterocolitis in extremely very low birth weight infants by IgG feeding. *Eur J Pediatr* 1998;157:924-5.
- McKeown RE, Marsh D, Amarnath V. The role of delayed feeding and feeding increment in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992;121:764-70.
- Raysis SF, Ambalavanan N, Wright L, Carlo WA. Randomized trial of "slow" versus "fast" feed advancements on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1999;134:293-7.
- Griffin MP, Hansen JVV. Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? *J Pediatr* 1999;135:587-92.
- Caplan MS, Sun SM, Hsueh W. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal enterocolitis. *J Pediatr* 1990;116:960-4.
- Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S, Leblanc P, Valencia G, Komecki E. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2001;138:81-6.
- Chung DH, Ethridge RT, Kim S, Owens-Stovall S, Hernandez A, Kelly DR, et al. Molecular mechanisms contributing to necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 2001;233:835-42.

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Teresa Campos Vieira  
Rua Moreira César, 129 – ap. 1003 – Icaraí  
CEP 24230-050 – Niterói, RJ  
E-mail: mteresavieira@uol.com.br