

## Enterocolite Necrosante - Registo Nacional dos Recém-nascidos de Muito Baixo Peso, 1996 - 2000

GUSTAVO ROCHA, GORETT SILVA, DANIEL VIRELLA\*, HERCÍLIA GUIMARÃES  
GRUPO DO REGISTO NACIONAL DOS RECÉM-NASCIDOS DE MUITO BAIXO PESO

*Serviço de Neonatologia, Departamento de Pediatria, Hospital de São João, \*Serviço de Pediatria, Hospital de São Bernardo, Setúbal, e Grupo do Registo Nacional dos Recém-nascidos de Muito Baixo Peso: M. Júlio Dinis (A Alegria, V Pombeiro), H. M<sup>ª</sup> Pia (F Araújo, C Carvalho), H. São João (A Martins, G Silva), H. G S<sup>º</sup> António (L Carreira, S.P. Frutuoso), H. V.N. Gaia (N Miranda), H. D. Estefânia (G. Henriques), M. Bissaya Barreto (G. Mimoso, C. Lemos), M. Daniel Matos (Eulália A., V. Martins), H. P. Coimbra (F. Neves, L. Carvalho), H. Garcia de Orta (M. Primo, L. Oliveira), H. S. F. Xavier (A. Nunes, M. Anjos Bispo), H. S<sup>ª</sup>. Maria (M. Abrantes, J. Saldanha), M. Alfredo Costa (T. Costa, G. Carvalhosa), H. Fernando Fonseca (R. Abreu, C. Matos), H. Guimarães (A. Freitas), H. Viana Castelo (A. Laranjeira), H. Vale de Sousa (B. Cunha), H. Vila Feira (F. Fonseca), H. Braga (I.F. Cunha, A. Pereira), H. Matosinhos (I. Martins, A. Souto), H. Vila Real (E. Gaspar), H. Viseu (I. Andrade), H. Aveiro (P. Rocha, L. Damas), H. Leiria (L. Winkler), H. Santarém (J.M. Onofre), H. V. F. Xira (C.M. Avelar), H. Setúbal (L. Caturra, V. Neves), H. Évora (H. Ornelas), H. Beja (F. Ferreira, F. Furtado), H. Faro (M.J. Castro), H. Funchal (Filomena G., O. Magro), H. Angra Heroísmo (F. Fagundes), H. Ponta Delgada (F. Gomes), SAMS (D. Fino, N. Simões), H. Póvoa Varzim (J.T. Moreira). Coordenador: J.C. Peixoto (S.N.N., SPP). Secretariado: H. Sacadura (A.S.I.C.-H.P.C.). Epidemiologista: D. Virella.*

### Resumo

**Introdução** - A enterocolite necrosante (EN) é a patologia gastrointestinal adquirida mais preocupante no período neonatal. O Registo Nacional dos Recém-nascidos de Muito Baixo Peso [RNMBP, recém-nascidos (RN) com peso à nascença (PN) entre 500 e 1499g] inclui dados epidemiológicos relativos a esta entidade clínica, desde 1996.

**Objectivos** - Analisar a epidemiologia da EN nos RNMBP portugueses ao longo de cinco anos, a associação aos factores de risco conhecidos e a repercussão clínica dos casos mais graves.

**Métodos** - Seleccionaram-se da base de dados do Registo Nacional dos RNMBP de 1996-2000 os RN com diagnóstico de EN, classificada por graus de Bell. Utilizaram-se testes de proporções, de associação linear e o cálculo de riscos relativos (com intervalos de confiança de 95%).

**Resultados** - Nesta série de 4355 RN, o diagnóstico de EN foi efectuado em 437 (10%). O diagnóstico de EN grau II e III de Bell (EN confirmada) foi feito em 191 (4,4%) RN. Verificou-se uma diminuição temporal da incidência, com significância estatística (associação linear;  $p = 0,03$ ), particularmente na EN perfurada (grau IIIB). Verificámos associação significativa do aparecimento de EN confirmada com alguns dos factores de risco descritos: idade gestacional abaixo de 30 semanas, PN abaixo de 1000g, colocação de catéter arterial umbilical e uso de indometacina. Foram submetidos a cirurgia abdominal 78 RN (40,8% do total de RN com diagnóstico de EN grau II ou superior). A letalidade nos RN com EN perfurada (grau IIIB) foi de 64,3% quando não submetidos a cirurgia e de 29,5% quando operados (RR 0,46; 0,29-0,74). A EN foi uma causa de morte importante (7,7% dos óbitos): 1,7% dos RNMBP e de 2,6% dos RN de extremo baixo peso (EBP, PN < 1000g). A letalidade da EN foi elevada, tendo falecido 30,9% dos casos de EN grau II ou superior. Quando ocorreu perfuração intestinal (EN grau IIIB), a letalidade global atingiu 40,4%. Não se verificou diferença estatisticamente significativa na letalidade por EN nos RN com PN maior ou menor de 1000g.

**Comentários** - Os dados do Registo Nacional dos RNMBP diferem dos encontrados na literatura apenas na diminuição temporal da incidência de EN nesta população. Os nossos dados referem-se a RNMBP tratados em unidades de nível II e III. A inclusão de novas unidades no Registo Nacional dos RNMBP ao longo do período do estudo, a par da melhoria dos cuidados perinatais, pode ser responsável por esta diferença.

**Palavras-chave:** enterocolite necrosante; recém-nascido de muito baixo peso; Registo Nacional dos Recém-nascido de Muito Baixo Peso.

---

Correspondência: Gustavo Rocha  
Serviço de Neonatologia / Departamento de Pediatria  
Hospital de São João - Piso 2  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4202-451 Porto  
Telefone: 225095816  
Fax: 225505919  
E-mail: gusrocha@oninet.pt

## Summary

### Necrotizing Enterocolitis National Registry of Very Low Birth Weight Newborns, 1996 - 2000

**Introduction** - Necrotizing enterocolitis (NEC) is the most worrisome neonatal acquired gastrointestinal disease. The National Registry of Very Low Birth Weight Newborns (VLBW, birth weight 500 - 1499 g) includes epidemiological data on this clinical entity since 1996.

**Aims** - To analyse the epidemiology of the different stages of NEC amongst the portuguese VLBW newborn infants over a five years period, and in particular, to study the risk factors and the clinical outcome associated with the more severe cases.

**Methods** - VLBW infants with the diagnosis of NEC, defined by Bell's classification, were selected from the National Registry of Very Low Birth Weight Database 1996-2000. Statistics included proportions, linear association and relative risks tests (confidence intervals of 95%).

**Results** - The diagnosis of NEC was made in 437 (10%) of 4355 newborns. One hundred and ninety one (4,4%) presented with Bell's stage II and III. A statistically significant annual reduction of the incidence was observed throughout the five years period (linear association;  $p = 0,03$ ), particularly with regard to NEC with perforation (stage IIIB). The association of confirmed NEC to some risk factors was significant: gestational age below 30 weeks, birth weight below 1000g, umbilical arterial catheter and indomethacine administration. Seventy eight (40,8% of NEC II and III) newborns were submitted to a surgical intervention. The lethality observed in the newborns with intestinal perforation (stage IIIB) was 64,3% when surgery was not carried out, and, 29,5% for those submitted to surgery (RR 0,46; 0,29-0,74). NEC was the cause of death in 7,7% of the infants: 1,7% of the VLBW and 2,6% of the extremely low birth weight (ELBW, BW < 1000g) infants. Lethality of NEC in stages II and III was 30,9%, and, 40,4% in stage IIIB. No statistically significant difference was observed in lethality rate between the two groups of weight, < 1000g and > 1000g.

**Comments** - These results are similar to those found in literature except with regard to the decrease in incidence of NEC throughout the study period. This study includes data of VLBW infants treated in level II and III neonatal intensive care units (NICU). The inclusion of new NICU to the National Registry of VLBW Newborns, for the time of the study, together with improvement in perinatal care, is probably the explanation for this difference.

**Key-words:** necrotizing enterocolitis; very low birth weight infant; National Registry of Very Low Birth Weight Newborns.

#### Abreviaturas:

EN - enterocolite necrosante  
IG - idade gestacional  
PN - peso à nascença  
RN - recém-nascido

RNEBP - recém-nascido de extremo baixo peso (PN<1000g)  
RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso (PN< 1500g)  
RNRNMBP - Registo Nacional dos Recém-nascidos de Muito Baixo Peso  
UCI - unidade de cuidados intensivos

## Introdução

A EN é a patologia gastrointestinal adquirida mais preocupante no período neonatal. A maioria dos casos ocorre em RNMBP internados em UCI. A literatura indica que a incidência de EN tem aumentado nos últimos anos, acompanhando a diminuição da taxa de mortalidade dos RNMBP, com diferenças significativas entre diversos centros, variando entre 1% e 10%<sup>(1)</sup>. No entanto, alguns estudos referem taxas de incidência constantes ou até mesmo diminuição nos últimos anos<sup>(2,3)</sup>.

A etiologia da EN ainda não está completamente esclarecida e múltiplos factores parecem estar envolvidos. Actualmente aceita-se uma sequência fisiopatológica de acontecimentos, que se inicia com a perda da integridade da mucosa intestinal, secundária a lesão isquémica e/ou tóxica, que, na presença de substrato alimentar e proliferação bacteriana, permitiria a invasão da parede intestinal por bactérias produtoras de gás (hidrogénio) causando pneumotose intestinal, podendo progredir para necrose transmural e, finalmente, perfuração e peritonite<sup>(4,5)</sup>.

Os principais factores de risco associados a EN são a imaturidade gastrointestinal, circulatória e imunológica do pré-termo, situações que levam a diminuição da circulação mesentérica (asfixia, hipotensão, hipotermia, doenças cardiopulmonares agudas, canal arterial patente com *shunt* esquerdo-direito significativo, síndromas associados a hiperviscosidade sanguínea, exsanguíneo-transfusão e presença de catéter arterial umbilical), alimentação entérica, uso de fórmulas alimentares artificiais (sendo de maior risco as hiperosmolares), administração de medicação (ex: indometacina) e presença de microrganismos patogénicos no intestino<sup>(4,5)</sup>.

A clínica varia desde sinais gastrintestinais inespecíficos, como a distensão abdominal, íleo paralítico, aumento dos resíduos gástricos e/ou alteração das suas características físicas, até sinais de choque, hemorragia digestiva, perfuração intestinal e peritonite<sup>(1,4,5)</sup>. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica em crianças com factores de risco, estudos laboratoriais (alterações hematológicas como anemia, leucopenia e trombocitopenia, hidro-electrolíticas, do equilíbrio ácido-base e culturas de sangue para aeróbios e anaeróbios) e imagiológicos (telerradiografias seriadas do abdómen para detecção de padrão anormal de arejamento intestinal, íleo paralítico, ar intramural e pneumoperitoneu)<sup>(1,4,5)</sup>. Habitualmente são utilizados os critérios modificados de Bell para o diagnóstico e classificação clínica de EN<sup>(6)</sup>.

O tratamento é o de um abdómen agudo com risco de perfuração intestinal. Inclui a correcção possível dos factores de risco, pausa alimentar, alimentação parentérica total, uso de antibióticos, monitorização e reposição de perdas hemáticas, suporte respiratório, hemodinâmico, hidro-electrolítico e ácido-base. O tratamento cirúrgico está indicado na presença de perfuração <sup>(1,4)</sup>. A EN estabelecida (grau II ou superior) contribui para aumentar a estadia dos RNMBP nas UCI.

O prognóstico depende do estadio da doença e da IG, sendo pior nos RN com IG inferior a 28 semanas e PN inferior a 1000 gramas. Na presença de perfuração intestinal (grau IIIB) a mortalidade varia de 10% a 30% <sup>(2)</sup>.

O RNRNMBP, criado em 1994 <sup>(7)</sup> e com registos anuais completos desde 1996, fornece dados para estudos epidemiológicos, provenientes de 35 hospitais de todo o país.

Este trabalho teve por objectivos analisar a epidemiologia da EN nos RNMBP portugueses, verificando a evolução temporal da incidência da EN de diferente gravidade ao longo dos cinco anos, a associação dos graus mais graves aos factores de risco conhecidos e a repercussão clínica dos casos graves (complicações, medidas terapêuticas efectuadas e letalidade).

### Material e Métodos

Seleccionaram-se da base de dados do RNRNMBP 1996-2000 os RN com PN entre 500 e 1499 gramas, admitidos e tratados em unidades neonatais. Identificaram-se os casos de EN por graus de Bell.

Utilizaram-se, para análise estatística dos dados, o cálculo de riscos relativos (com intervalos de confiança de 95%) de sucessos de morbilidade e mortalidade, testes de proporções (para comparação da frequência desses sucessos entre grupos) e de associação linear (para verificar a relação de sucessos com sequências temporais).

Utilizou-se o termo "mortalidade" para referir a frequência da morte por EN na globalidade dos RNMBP ou nos seus subgrupos de IG ou PN (estimativa do risco de um RNMBP vir a falecer por EN) e o termo "letalidade" para a frequência da morte por EN apenas nos RNMBP que sofreram EN, globalmente e por subgrupos (estimativa do risco de um RNMBP com EN vir a falecer devido a EN ou suas complicações) <sup>(8)</sup>. Esta diferenciação permite distinguir entre as doenças que provocam muitos óbitos numa população porque são entidades nosológicas frequentes e aquelas que sendo mais raras provocam frequentemente a morte nos que a padecem.

### Resultados

Nesta série de 4355 RNMBP com as características referidas, foi efectuado o diagnóstico de EN em 437 (10%) RN. As características da população encontram-se representadas no Quadro I.

**Quadro I**  
Características da população.

População	RNMBP com EN confirmada (graus II e III) n=191	RNMBP sem EN n=4031
PN (média) (g)	950,8	1125,6
IG (mediana) (semanas)	27,0	29,0
Corticóides ante-natal		
Ciclo completo (%)	32,7%	42,2%
Ciclo incompleto (%)	20,4%	16,0%
Sem corticóides (%)	46,9%	41,6%
Ventilação mecânica (%)	82,2%	60,3%
Duração da ventilação (média) (dias)	17,2	7,6
Duração da necessidade de oxigénio (média) (dias)	22,2	12,1
Duração do internamento (média) (dias)	49,5	38,0
Mortalidade global (%)	51,8%	20,5%

EN - enterocolite necrosante; IG - idade gestacional; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso; PN - peso à nascença.

O diagnóstico de EN graus II e III de Bell foi feito em 191 (4,4%) RN. Nota-se uma diminuição temporal significativa da incidência (associação linear;  $p = 0,03$ ). A diminuição da incidência de EN perfurada (grau IIIB), 89 (2%) RN, é particularmente significativa (Quadro II).

**Quadro II**  
Evolução da incidência de EN nos RNMBP portugueses (500-1499g).

Ano	1996	1997	1998	1999	2000	p
RNMBP	790	789	845	938	990	
EN global	12,4%	11,0%	8,9%	8,2%	10,1%	0,03
EN graus II e III	5,3%	5,6%	3,8%	3,2%	4,3%	0,06
EN grau IIIB	2,4%	2,8%	2,4%	1,3%	1,6%	0,04

EN - enterocolite necrosante; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso.

Verificámos associação significativa do aparecimento de EN confirmada com alguns dos factores de risco descritos: IG abaixo de 30 semanas, PN inferior a 1000g, colocação de cateter arterial umbilical e uso de indometacina (Quadro III). Não se encontrou associação independente com o método de administração, natureza do leite utilizado ou a idade de início da alimentação entérica (estes dados apenas foram colhidos nos primeiros anos do registo).

**Quadro III**  
Factores associados à incidência de EN nos RNMBP portugueses (500-1499g). (O peso de cada factor é expresso pelo seu risco relativo e intervalo de confiança).

RR (IC95%)	IG < 30 s	PN < 1000g	Indometacina	CAU
EN grau II e III	2,0 (1,4-2,9)	3,13 (2,4-4,2)	1,9 (1,4-2,5)	1,3 (0,95-1,7)
EN grau IIIB	3,25 (1,8-5,9)	4,19 (2,7-6,5)	3,5 (2,3-5,3)	1,6 (1,1-2,4)

EN - enterocolite necrosante; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso.

Durante o período em estudo, foram submetidos a cirurgia abdominal por EN 78 RN (40,8% do total de RN com diagnóstico de EN grau II ou superior): 7/67 (10,4%) dos RN com EN grau II, 70/124 (56,4%) dos RN com grau III e 61/89 (68,5%) dos com grau IIIB.

#### Quadro IV

Letalidade da EN nos RNMBP portugueses (500-1499g) entre 1996 e 2000.

Letalidade RR(IC95%)	RNMBP	PN ≥ 1000g	PN < 1000g	
EN graus II e III	30,9%	26,7%	33,6%	NS
EN grau IIIB	40,4%	34,5%	43,3%	RR (IC)
	1,8 (1,2-2,8)	-	1,9 (1,1-3,3)	
EN operada	30,4%	37,1%	25,0%	RR (IC)
	-	2,1 (0,95-4,7)	0,65 (0,4-1,2)	

EN - enterocolite necrosante; IC - intervalo de confiança; IG - idade gestacional; RNMBP - recém-nascido de muito baixo peso; NS - não significativo; PN - peso à nascença; RR - risco relativo. Letalidade - probabilidade (risco) de uma doença causar a morte a quem a sofre.

A EN foi a causa de 7,7% dos óbitos verificados no RNRNMBP (mortalidade por EN), provocando a morte de 1,7% (74/4355) dos RNMBP e de 2,6% (40/1517) dos RNEBP. A letalidade da EN (morte por EN entre os casos de EN) foi de 30,9% dos RNMBP com EN de grau II ou superior (Quadro IV). Quando ocorreu perfuração intestinal (EN grau IIIB), a letalidade global atingiu 40,4%. A letalidade nos RN com EN perfurada (grau IIIB) foi de 64,3% quando não submetidos a cirurgia e de 29,5% quando operados (RR 0,46; 0,29 - 0,74), indicador da importância do diagnóstico e intervenção atempados nesta patologia. Não se verificou diferença significativa na letalidade por EN nos RN com PN maior ou menor de 1000g, mas sim que o risco de morrer por EN duplicou nos RN com PN inferior a 1000g quando foi atingido o grau IIIB, diminuindo quando submetidos a intervenção cirúrgica.

#### Discussão

Embora a EN seja um problema neonatal sério em muitos países do mundo, a sua incidência é baixa no Japão, Suíça e países Escandinavos, que são países com algumas características em comum: população homogénea, elevado nível de vida, coerência administrativa, acesso quase universal aos cuidados de saúde e bom nível de cuidados perinatais. <sup>(9)</sup>

Os dados do RNRNMBP, referentes aos anos compreendidos entre 1996 e 2000, diferem da maioria dos encontrados na literatura, apenas na diminuição temporal da incidência de EN nesta população. Esta diminuição ocorre apesar da redução do limiar de viabilidade, verificado nos últimos anos, na população de RNMBP. <sup>(10, 11)</sup>

No estudo conduzido pela *Vermont Oxford Network*, incluindo 118448 RN com PN entre 401g e 1500g, pertencentes a 362 UCIN, nascidos entre 1991 e 1999, a incidência de EN (estádios II e III de Bell) foi constante ao longo dos anos, variando entre os 6,0% (1995) e os 7,1% (1997). Esta incidência variou entre os 6,2% (1995) e os 8,4% (1997), no grupo constituído por 31219 RNMBP pertencentes a 39 unidades que participaram no estudo durante os nove anos. <sup>(2)</sup>

Num estudo realizado por *Hack M* e colaboradores em RN com PN compreendidos entre 500g e 750g a incidência de EN diminuiu de 13% (período de 1982-1988) para 4% (período de 1990-1992). <sup>(3)</sup>

Enquanto a maioria dos estudos publicados são baseados em séries de instituições de nível III, os nossos dados são nacionais e de base populacional, o que levaria a esperar taxas de incidência menores, por incluir também os RNMBP tratados apenas em unidades de nível II, portanto menos gravemente doentes e submetidos a intervenções menos invasivas. A inclusão de novas unidades no RNRNMBP ao longo destes cinco anos, aumentando a cobertura nacional, pode ser responsável por esta diferença. A avaliação contínua dos dados do RNRNMBP nos próximos anos, com a estabilização do número de unidades participantes, permitirá verificar se a diminuição da incidência se mantém, sugerindo a melhoria dos cuidados perinatais como a sua causa, ou se a tendência se altera, dando razão à interpretação do efeito populacional da inclusão conjunta de RNMBP submetidos apenas a cuidados intermédios neonatais e cuidados intensivos.

A importância do diagnóstico e intervenção atempados é expressa pela diminuição da letalidade dos casos de EN perfurada nos RNEBP quando submetidos a cirurgia.

Por fim, merece ser feito um comentário em relação ao RNRNMBP, uma vez que este registo não está desenhado para o estudo de patologias concretas. Reconhecemos que possa existir falta de uniformidade na classificação dos casos de EN e critérios de referência para cirurgia. A relação temporal de factores associados é, por vezes, inductiva. O controlo da qualidade dos dados do RNRNMBP torna-se de fundamental importância para a fiabilidade dos mesmos, cabendo a responsabilidade da veracidade do registo à Unidade participante e à ASIC (Associação de Saúde Infantil de Coimbra).

#### Bibliografia

1. Vanderhoof JA, Zach TL, Adrian TE. Gastrointestinal disease. In: Neonatology, Pathophysiology & Management of the Newborn. Gordon B Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G McDonald. 5<sup>th</sup> ed, 1999. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 748-50.
2. Hobar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, and col, for the Members of the Vermont Oxford

- Network. Trends in Mortality and Morbidity for Very Low Birth Weight Infants, 1991 - 1999. *Pediatrics* 2002; 110 (1): 143-51.
3. Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 1996; 98 (5): 931 - 6.
  4. Levene MI, Field DJ, Russell GAB, Ryan SW. Necrotizing Enterocolitis. *Semin Neonatol*, November 1997. *London W B Saunders Company*, 221-305.
  5. Newell SJ. Gastrointestinal disorders. In: *Textbook of Neonatology*. Rennie JM, Robertson NRC. 3<sup>rd</sup> ed, 1999. Edinburgh, Churchill Livingstone, 747-55.
  6. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
  7. Grupo Nacional do Muito Baixo Peso. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Registo Nacional dos Recém-nascidos de Muito Baixo Peso. Rede de Investigação neonatal Nacional. *Acta Pediatr Port* 1999, 6 (30): 485-91.
  8. Last JM. *Um Dicionário de Epidemiologia*. Oxford University Press 1998. Lisboa: Edição do Ministério da Saúde, Departamento de Estudos e Planeamento da Saúde, 1995.
  9. Kosloske AM. The epidemiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 1997; 2: 231-8.
  10. Perinatal Care at the Threshold of Viability. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2002; 110 (5): 1024-7.
  11. Serelha M, Henriques G, Neto MT, Tavares MN, Virella D, and the National VLBW Collaborative Work Group. National VLBW Infants Mortality Rate in Portugal - 1996 - 1999. Portuguese VLBW Network Database. *J Perinatal Med* 2001; 29 Suppl I Part 2: Posters: 343.