



## ARTIGO ORIGINAL

# There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis<sup>☆</sup>



Letícia Feldens<sup>a,\*</sup>, João C. K. de Souza<sup>b</sup> e José C. Fraga<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Hospital da Criança Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 13 de fevereiro de 2017; aceito em 8 de maio de 2017

### KEYWORDS

Necrotizing enterocolitis;  
Gestational age;  
Enterocolitis location;  
Newborn;  
Premature

### Abstract

**Objectives:** To evaluate if there are differences regarding disease location and mortality of necrotizing enterocolitis, according to the gestational age at birth, in newborns submitted to surgery due to enterocolite.

**Methods:** A historical cohort study of 198 newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis in a tertiary hospital, from November 1991 to December 2012. The newborns were divided into different categories according to gestational age (<30 weeks, 30–33 weeks and 6 days, 34–36 weeks and 6 days, and  $\geq 37$  weeks), and were followed for 60 days after surgery. The inclusion criterion was the presence of histological findings of necrotizing enterocolitis in the pathology. Patients with single intestinal perforation were excluded.

**Results:** The jejunum was the most commonly affected site in extremely premature infants ( $p=0.01$ ), whereas the ileum was the most commonly affected site in premature infants ( $p=0.002$ ), and the colon in infants born at term ( $p<0.001$ ). With the increasing gestational age, it was observed that intestinal involvement decreased for the ileum and the jejunum (decreasing from 45% to 0% and from 5% to 0%, respectively), with a progressive increase in colon involvement (0% to 84%). Total mortality rate was 45.5%, and no statistical difference was observed in the mortality at different gestational ages ( $p=0.287$ ).

**Conclusions:** In newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis, the disease in extremely preterm infants was more common in the jejunum, whereas in preterm infants, the most affected site was the ileum, and in newborns born close to term, it was the colon. No difference in mortality was observed according to the gestational age at birth.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.06.010>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Feldens L, Souza JC, Fraga JC. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. J Pediatr (Rio J). 2018;94:320–4.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [leticiafeldens@yahoo.com.br](mailto:leticiafeldens@yahoo.com.br) (L. Feldens).

**PALAVRAS-CHAVE**

Enterocolite  
necrosante;  
Idade gestacional;  
Localização  
da enterocolite;  
Recém-nascido;  
Prematuro

**Existe associação entre a localização da doença e a idade gestacional ao nascimento de recém-nascidos operados por enterocolite necrosante****Resumo**

**Objetivos:** Avaliar se há diferença de localização e de mortalidade da enterocolite necrosante de acordo com a idade gestacional ao nascimento, em neonatos operados por enterocolite.

**Métodos:** Coorte histórica de 198 neonatos operados por enterocolite necrosante em hospital terciário, de novembro de 1991 a dezembro de 2012. Os recém-nascidos operados foram divididos em diferentes categorias de acordo com a idade gestacional (< 30 semanas, 30 a 33 semanas e seis dias, 34 a 36 semanas e seis dias e  $\geq$  37 semanas) e foram seguidos por 60 dias depois da cirurgia. O critério de inclusão foi a presença de achados histológicos de enterocolite necrosante no anatomopatológico e o de exclusão foi a presença de perfuração intestinal única.

**Resultados:** O jejuno foi mais acometido pela ECN nos prematuros extremos ( $p=0,01$ ); o íleo mais afetado nos recém-nascidos prematuros ( $p=0,002$ ) e o cólon nos recém-nascidos a termo ou próximos ao termo ( $p < 0,001$ ). Com o aumento da idade gestacional, observam-se redução do acometimento do jejuno e do íleo (regrediu de 45% para 0% e de 5% para 0%, respectivamente) e aumento progressivo do acometimento do cólon (0% para 84%). A mortalidade total das crianças operadas por ECN foi de 45,5%; não existiu diferença estatística na mortalidade nas diferentes idades gestacionais ( $p=0,287$ ).

**Conclusões:** Em recém-nascidos operados por enterocolite necrosante, a doença no jejuno foi mais comum no prematuro extremo, no íleo no prematuro, e a doença no cólon nos recém-nascidos próximos ao termo. Não foi observada diferença de mortalidade de acordo com a idade gestacional ao nascimento.

© 2017 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença que afeta especialmente pacientes prematuros e crianças nascidas com baixo peso (< 2.500 g).<sup>1</sup> Estudos mostram a existência de uma relação inversa entre mortalidade e peso de nascimento.<sup>2</sup> A incidência da ECN guarda um grau de variabilidade de acordo com a área geográfica, etnia e os fatores genéticos e ambientais e, apesar da melhoria do cuidado e do aumento da sobrevivência de neonatos cada vez mais prematuros, sua incidência permanece elevada em alguns países.<sup>3</sup> A ECN é a doença gastrointestinal mais devastadora em neonatos, ocorre em 0,7 para cada 1.000 pacientes, em até 7% dos internados em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), com mortalidade de 20% a 50%.<sup>4-6</sup> Ainda há controvérsias na ECN sobre a etiologia, fisiopatologia da doença e qual a importância de todos os possíveis fatores causais.

Durante a década de 1980, antes da era do surfactante e da melhoria dos cuidados neonatais, os estudos sobre ECN mostravam que os pacientes mais acometidos pela doença seriam os prematuros entre 33 a 35 semanas de gestação.<sup>7,8</sup> Entretanto, estudos mais recentes encontraram uma maior frequência da doença entre os prematuros nascidos com 29 a 31 semanas de gestação.<sup>8</sup>

Além da sobrevivência de pacientes cada vez mais prematuros, os estudos também mostram que a etiologia da doença pode diferir em prematuros e recém-nascidos a termo. Nos últimos, as cardiopatias e as demais condições que predispõem a isquemia intestinal parecem ser mais associadas à doença do que a imaturidade intestinal e maior

permeabilidade às bactérias e substratos alimentares observados em prematuros.

Vários estudos tentam elucidar a etiologia da ECN<sup>9,10</sup> e outros investigam as potenciais estratégias de prevenção e tratamento.<sup>11,12</sup> Poucos estudos procuram relacionar a idade gestacional com o local do intestino mais afetado pela doença. Neste estudo, procura-se uma associação do local de acometimento da doença com a idade gestacional do nascimento em recém-nascidos operados por enterocolite necrosante.

**Material e métodos**

Foram avaliados os recém-nascidos operados por ECN (coorte histórica) no Hospital da Criança Conceição, Grupo Hospitalar Conceição de Porto Alegre/RS, entre novembro de 1991 e dezembro de 2012. Os critérios de inclusão foram a confirmação histológica da ECN em pacientes submetidos à laparotomia e ressecção de alças intestinais, tais como isquemia, necrose ou perfuração, bem como os achados histológicos de necrose de coagulação, inflamação, alterações reparativas teciduais ou presença de pneumatose intestinal nos exames anatomopatológicos. Casos de perfuração única associada à prematuridade foram excluídos. Os pacientes elegíveis foram seguidos por 60 dias quanto aos desfechos morte, sobrevivência e presença de complicações associadas à doença e à cirurgia.

Os pacientes foram divididos em quatro categorias de acordo com a idade gestacional: <30 semanas; 30 a 33 semanas e seis dias; 34 a 36 semanas e seis dias e  $\geq$ 37 semanas.

A idade gestacional foi mensurada de acordo com a data da última menstruação, os achados ultrassonográficos e pelos métodos de Ballard et al.<sup>13</sup> (prematuros com <32 semanas) e Capurro et al.<sup>14</sup>

Laparotomia exploradora foi indicada em casos de pneumoperitônio, deterioração do estado clínico após drenagem da cavidade peritoneal, paracentese positiva (saída de fezes ou bactérias no líquido peritoneal naqueles pacientes com duas indicações relativas de cirurgia) ou presença de três ou mais indicações relativas de laparotomia.<sup>5</sup> As indicações relativas foram: massa abdominal fixa, deterioração clínica (hipotensão, má perfusão e palidez cutânea, pioria da função respiratória, instabilidade térmica, taquicardia, pioria dos exames laboratoriais), celulite de parede abdominal, presença de alça fixa em radiografias seriadas de abdome, pneumatose intestinal difusa (presente nos quatro quadrantes) e portograma aéreo.<sup>5</sup>

Os dados foram estratificados de acordo com a idade gestacional e analisados com o programa estatístico SPSS (IBM SPSS Estatística para Windows, versão 19.0, NY, EUA). Comparações entre grupos foram feitas com os testes de qui-quadrado, exato de Fisher e análise de variância (Anova). Foi usado teste de Tukey, *post hoc*, quando usada a Anova para a avaliação de diferença estatística entre os grupos. Para comprovação de correlação entre a idade gestacional e o segmento mais acometido usamos o coeficiente de Spearman. O *p* foi considerado significativo quando < 0,05.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da instituição (número 09/079) e conduzido de acordo com as regras da Declaração de Helsinque. O consentimento informado foi obtido com os pais ou responsáveis pelos pacientes antes da cirurgia.

## Resultados

Foram avaliados 198 recém-nascidos que foram à laparotomia por ECN, com mediana de idade gestacional de 32 semanas (24 a 42). A Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal onde foi feito o estudo atende em média 670 pacientes por ano, com uma incidência de ECN que variou de 2,7% até 4,3% nos anos do estudo. Desses, entre 27% e 50% dos pacientes doentes necessitaram de tratamento cirúrgico.

O peso ao nascimento teve média de  $1.535 \pm 697$ g (variação de 555-4.160g). Os pacientes se distribuíram de acordo com a idade gestacional: 36 (18,1%) nasceram com < 30 semanas, 79 (39,9%) entre 30 a 33 semanas, 55 (27,7%) entre 34 a 36 semanas e 28 (14,4%) com  $\geq 37$  semanas.

As características demográficas e clínicas da população estudada são apresentadas na [tabela 1](#).

Observa-se que apenas as crianças prematuras extremas, com menos de 30 semanas, tinham acometimento de jejuno, numa mediana de 5% de extensão de acometimento intestinal, foi observada diferença estatisticamente significativa quando feita a comparação com as outras faixas de idade gestacional ( $p = 0,010$ ), como pode ser observado na [figura 1](#).

Em crianças prematuras observamos que o íleo foi o local mais afetado pela doença ( $p = 0,002$ ), como mostra a [figura 1](#). A extensão de íleo afetado pela doença foi de 45% em neonatos < 30 semanas, 40% nos nascidos entre 30 a 33 semanas e seis dias e 20% de extensão de doença entre os

aqueles com 34 a 36 semanas e seis dias. Quanto mais próximo do termo, notamos um maior acometimento de cólon doente ( $p < 0,001$ ), como se visualiza na [figura 1](#). Verificamos uma extensão de 84% de cólon afetado nas crianças  $\geq 37$  semanas e 32% de cólon afetado em prematuros nascidos com 34 a 36 semanas e seis dias, sem existir doença neste segmento nas outras faixas de idade gestacional. Observa-se uma correlação fraca entre a doença jejunal e a idade gestacional ao nascimento, correlação que passou a ser moderada em íleo e bastante considerável quando avaliamos a presença da doença em cólon, com a maior força de associação ([fig. 1](#)).

Do total da coorte, 90 (45,52%) pacientes foram a óbito no decorrer do estudo. Não foi observada diferença estatística com relação aos óbitos entre as diferentes idades gestacionais ( $p=0,287$ ). A ECN foi fatal em 18 (50%) neonatos com <30 semanas, 33 (41,8%) nascidos entre 30 a 33 semanas, 22 (40%) nascidos entre 34 a 36 semanas e 17 (60,7%) nascidos com  $\geq 37$  semanas.

## Discussão

A ECN continua a ser a emergência cirúrgica mais frequente na UTIN, em função da sobrevida cada vez maior dos prematuros extremos, da melhoria nos cuidados intensivos e do uso da nutrição parenteral total e de surfactante pulmonar.

Os pacientes mais afetados em nosso estudo foram os prematuros, que na literatura representam 90% dos pacientes operados de ECN.<sup>1,15</sup> Observamos diferenças entre os grupos estudados na comparação de algumas características clínicas e epidemiológicas dos recém-nascidos submetidos à cirurgia por ECN, mas elas foram decorrentes da diferença na idade gestacional dos pacientes, e não devido a ECN.

Nosso estudo mostrou que dos recém-nascidos operados por ECN, os prematuros extremos apresentaram acometimento significativo do jejuno, os prematuros do íleo, enquanto que nas crianças a termo ou próximas ao termo a doença foi mais comum no cólon. Essa diferença observada do local da ECN pode ser devida aos diferentes mecanismos da doença, em especial na importância dos fatores de risco nas crianças a termo ou próximas ao termo.<sup>16</sup>

A fisiopatologia exata da ECN não está totalmente esclarecida e ainda não podemos definir se um único evento inicial é o responsável pela ativação da cascata de eventos que culmina com a lesão intestinal, ou se a interação de uma série de fatores é a responsável pela evolução da doença. Discordâncias ainda existem se o evento hipóxico/isquêmico é primário ou secundário ou se ambos são fatores iniciais ou resultados dos insultos.

Após o nascimento, o trato intestinal é exposto aos mais variados tipos de bactérias e a dieta, seja fórmula ou leite materno. Em bebês prematuros, o intestino precisa manter seu crescimento e desenvolvimento até atingir o comprimento e a maturidade encontrados nos bebês a termo. Eles apresentam demandas metabólicas aumentadas, que tornam o intestino ainda mais vulnerável a insultos diretos à parede intestinal, bem como a invasão bacteriana, bem como em dificuldades de reparo e regeneração da parede intestinal. Essa fragilidade da parede intestinal e sua permeabilidade aumentada,<sup>17,18</sup> associadas a redução da motilidade e consequente estase e às dificuldades de

**Tabela 1** Características demográficas e clínicas dos pacientes operados por ECN de acordo com a idade gestacional

Variável	Total n = 198	Idade gestacional (semanas)				p
		< 30 n = 36	30 a 33 n = 79	34 a 36 n = 55	≥ 37 n = 28	
Sexo (M/F)	109/89 (55,1/44,9)	17/19 (47,2/52,8)	50/29 (63,3/36,7)	26/29 (47,3/52,7)	16/12 (55,1/42,9)	0,217 <sup>a</sup>
Cor (B/nB)	159/39 (80,3/19,7)	31/5 (86,1/13,9)	60/19 (75,9/24,1)	45/10 (81,8/18,2)	23/5 (82,1/17,9)	0,616 <sup>a</sup>
Parto vaginal	109(55,1)	20(57,1)	43(59,7)	31(57,4)	15(53,6)	0,9481 <sup>a</sup>
PN (g)	1.535 ± 697	905 ± 184 <sup>a</sup>	1.309 ± 445 <sup>b</sup>	1.653 ± 405 <sup>c</sup>	2.754 ± 697	< 0,001 <sup>b</sup>
PIG	72 (36,4)	10 (27,8)	30 (38,0)	25 (45,5)	7 (25,0)	0,193 <sup>a</sup>
Asfixia neonatal	58 (29,3)	9 (25,0)	29 (37,2)	17 (31,5)	3 (10,7)	0,059 <sup>a</sup>
Apgar no 5 min.	8,0 (1 a 10)	7,4 (4 a 10)	7,8 (2 a 10)	8,4 (1 a 10)	8,6 (4 a 10)	0,001 <sup>b</sup>
Cateterismo AU	77 (38,9)	32 (88,9)	40 (50,6)	4 (7,3)	1 (3,6)	< 0,001 <sup>a</sup>
Cardiopata	24 (12,1)	12 (33,3)	6 (7,6)	1 (1,8)	5 (17,9)	< 0,001 <sup>c</sup>
Doença associada	73 (36,9)	12 (57,1)	40 (58,0)	13 (26,5)	8 (32,0)	0,002 <sup>a</sup>
MH	80 (40,4)	32 (88,9)	41 (51,9)	7 (12,7)	0,0	< 0,001 <sup>a</sup>
Intestino curto	17 (8,6)	2 (5,6)	5 (6,3)	8 (14,5)	2 (7,1)	0,332 <sup>c</sup>
Óbito	90 (45,5)	18 (50,0)	33 (41,8)	22 (40,0)	17 (60,7)	0,258 <sup>a</sup>

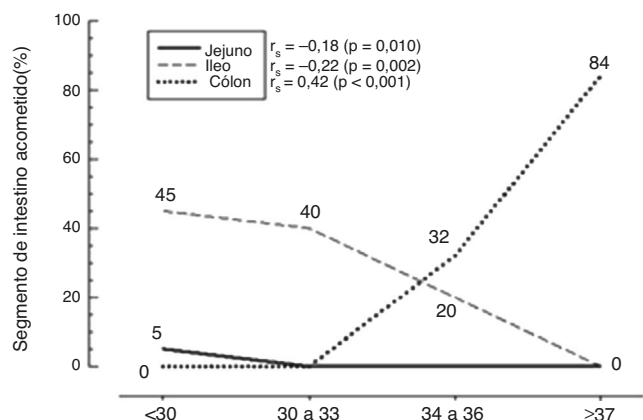
Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão, mediana (AIQ: P25 a P75) ou contagem (%).

AU, artéria umbilical; B, branco; F, feminino; M, masculino; MH, doença da membrana hialina; min., minuto; nB, não branco; P, significância estatística; PIG, pequeno para a idade gestacional; PN, peso de nascimento em gramas.

<sup>a</sup> Teste de X<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Análise de variância.

<sup>c</sup> Teste exato de Fisher.



**Figura 1** Associação entre o local de acometimento da enterocolite necrosante e a idade gestacional em categorias.

reparação após insultos na parede intestinal, fazem com que o prematuro seja mais susceptível à ECN; entretanto nenhum estudo define com clareza se existem diferenças quanto ao local preferencial de doença, íleo ou cólon.<sup>19,20</sup>

O local mais comum de ocorrência da ECN é o íleo terminal e o cólon proximal, locais com menor vascularização, sugere que exista um descompasso no sistema circulatório que poderia ser o responsável pela doença. Estudos sobre a patogenia da ECN mostram a importância da isquemia, o insulto hipóxico/isquêmico age diretamente no dano à mucosa intestinal, rompe a barreira intestinal e promove a invasão bacteriana, culmina com a ativação da cascata inflamatória. Os insultos isquêmicos são mais relevantes para o surgimento da ECN em neonatos a termo, a isquemia seria o evento inicial para disparo da cascata inflamatória. No

prematuro, ao contrário, o mecanismo provável da doença seria a imaturidade intestinal, que se torna susceptível a ECN devido à redução da proteção e da reparação da parede intestinal.<sup>17,18</sup>

Embora nossa mortalidade pós-operatória esteja de acordo com a literatura,<sup>2,5</sup> não observamos diferença de mortalidade de acordo com a idade gestacional ao nascimento. A mortalidade elevada nos neonatos com 37 semanas, embora sem diferença estatística em relação aos outros grupos, pode ter sido decorrente de outras severas comorbidades associadas ou devido a retardo de diagnóstico e de início do tratamento da ECN.

Nosso estudo tem limitações por ter sido feito em um único centro e por ter sido delineado como uma coorte histórica. Outros estudos de maior número de amostra, ou até com mais centros envolvidos, poderiam corroborar nossos resultados de que, no recém-nascido operado por ECN, a idade gestacional do neonato influi no segmento específico do intestino afetado pela doença. Isso poderia contribuir ainda para esclarecer melhor a fisiopatologia da doença e a importância dos fatores causais na gênese dela.

O presente estudo demonstrou que a localização da doença em recém-nascidos submetidos à cirurgia para ECN foi diferente de acordo com a idade gestacional. O acometimento do jejuno foi mais comum nos prematuros extremos, do íleo foi mais significativo nos prematuros e do cólon em recém-nascidos a termo ou próximos do termo. A mortalidade desses recém-nascidos operados por ECN não foi diferente de acordo com a idade gestacional ao nascimento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Henry MC, Moss RI. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med.* 2009;60:111–24.
2. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1072–5.
3. Zani A, Eaton S, Puri P, Rintala R, Lukac M, Bagolan P, et al. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25:27–33.
4. Gordon PV, Christensen RD, Weitkamp J-H, Maheswari A. Mapping the new world of necrotizing enterocolitis. *E J Neonat Res.* 2012;4:145–73.
5. de Souza JC, Fraga JC. Is mortality rate influenced by the site of involvement in neonates undergoing laparotomy for necrotizing enterocolitis? *J Pediatr Surg.* 2009;44:1534–9.
6. Ahle M, Drott P, Anderson RE. Epidemiology and trends of necrotizing enterocolitis in Sweden: 1987–2009. *Pediatrics.* 2013;132:e443–51.
7. Chandler JC, Hebra A. Necrotizing enterocolitis in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* 2000;9:63–72.
8. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2006;26:342–7.
9. Schnabl KL, Van Aerde JE, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: a multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2142–61.
10. Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:49–57.
11. Bertram L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:145–50.
12. Nair RR, Warner BB, Warner BW. Role of epidermal growth factor and other growth factors in the prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol.* 2008;32:107–13.
13. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr.* 1979;95:769–74.
14. Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978;93:120–2.
15. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1039–42.
16. Metzger AM, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study an review of the literature. *J Perinatol.* 2004;24:494–9.
17. Sharma R, Hudack ML. A clinical perspective of necrotizing enterocolitis: past, present and future. *Clin Perinatol.* 2013;40:27–51.
18. Moore SA, Nighth P, Reyes C, Rawat M, McKee J, Lemon D, et al. Intestinal barrier dysfunction in human necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2016;51:1907–13.
19. Siahianidou T, Mandyla H, Anagnostakis D, Papandreou E. Twenty-six full-term (FT) neonates with necrotizing enterocolitis (NEC). *J Pediatr Surg.* 2004;39:791.
20. Bertino E, Giuliani F, Prandi G, Coscia A, Martano C, Fabris C. Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:437–42.