Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 03/12/2020
Data de Aprovação: 27/12/2020

ARTIGO DE REVISÃO

Enterocolite necrosante: uma revisão da literatura

Necrotizing enterocolitis: a literature review

Andréa Souza Hachem[1], João Cesar Lyra[1], Érica Cristina Scarpa[1], Maria Regina Bentlin[1]

Palavras-chave:
Enterocolite Necrosante, Fatores de Risco, Diagnóstico, Neonatologia, Fisiopatologia, Etiologia.

Resumo

Objetivos: Realizar uma atualização do tema por meio de uma revisão da literatura. **Métodos:** Foi realizada uma busca nas plataformas MEDLINE, PubMed, SciELO, LILACS e Cochrane, utilizando-se palavras-chave sobre o tema e, após seleção dos principais artigos, procedeu-se à análise dos mesmos. **Conclusão:** A enterocolite necrosante (ECN) é uma inflamação que afeta o trato gastrointestinal (TGI) de recém-nascidos. Os critérios de Bell modificados a classifica, de acordo com achados clínicos e radiográficos, em suspeita, confirmada ou avançada. A patogênese não é completamente compreendida. Nos bebês de termo ocorre devido à má perfusão mesentérica. A forma clássica ocorre nos prematuros, com fisiopatologia multifatorial que inclui: imaturidade do TGI, predisposição genética, alterações na microbiota intestinal, bactérias patogênicas, características da nutrição enteral e lesão hipóxico-isquêmica intestinal. Todos esses fatores ativam uma cascata inflamatória intensa, que pode levar a necrose intestinal. Os fatores de risco são prematuridade, baixo peso, sepse, persistência do canal arterial, anemia e/ou transfusão, entre outros. Além dos sintomas gastrointestinais (distensão e dor abdominal, resíduo gástrico, vômitos e enterorragia), apresenta sintomas inespecíficos como instabilidade térmica, apneias, hipoglicemia ou até choque. Na radiografia encontra-se distensão de alças, espessamento de parede intestinal, pneumatose, ar no sistema porta, pneumoperitônio, líquido peritoneal ou alça fixa dilatada. A abordagem terapêutica inclui jejum, antibióticos de amplo espectro, monitoração hemodinâmica. A cirurgia é indicada quando ocorre piora clínica, perfuração ou suspeita de necrose. Entre as medidas preventivas estão: controle de infecção, aleitamento materno, protocolos para início e progressão da nutrição enteral e administração de probióticos.

[1] Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Departamento de Pediatria - Botucatu - São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:
Andréa Souza Hachem.
UNESP. Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/nº 50, - Campus de Botucatu - Botucatu - SP. Brasil. CEP: 18618-687. E-mail: andrea.hachem@hotmail.com

Residência Pediátrica; 2022: Ahead of Print. DOI: 10.25060/residpediatr-2022.v12n3-519

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Keywords:
Enterocolitis, Necrotizing, Risk Factors, Diagnosis, Neonatology, Etiolog.

Abstract

Objective: To update the topic through a literature review. Methods: A search was performed on the MEDLINE, PubMed, SciELO, LILACS and Cochrane platforms, using keywords on the topic and, after selecting the main articles, they were analyzed. **Conclusion:** Necrotizing enterocolitis (NEC) is an inflammation that affects the gastrointestinal tract (GIT) of newborns. The modified Bell stagind criteria classifies it, according to clinical and radiographic findings, into suspicion, confirmed or advanced. Pathogenesis is not completely understood. In term babies it occurs due to poor mesenteric perfusion. The classic form occurs in preterm infants, with multifactorial pathophysiology that includes: immaturity of the GIT, genetic predisposition, changes in the intestinal microbiota, pathogenic bacteria, characteristics of enteral nutrition and hypoxic-ischemic intestinal injury. All of these factors activate an intense inflammatory cascade, which can lead to intestinal necrosis. Risk factors are prematurity, low birth weight, sepsis, persistence of the ductus arteriosus, anemia and/or transfusion, among others. In addition to gastrointestinal symptoms (abdominal distention and pain, gastric residuals, vomiting and rectal bleeding), it has nonspecific symptoms such as temperature instability, apneas, hypoglycemia or even shock. On radiographic examination, bowel distention, pneumatosis, portal vein gas, pneumoperitoneum, intraperitoneal fluid or persistent dilated loops are found. The therapeutic approach includes fasting, broad-spectrum antibiotics, hemodynamic monitoring. Surgery is indicated when clinical worsening, perforation or suspicion of necrosis occurs. Among the preventive measures are: infection control, breastfeeding, protocols for the initiation and progression of enteral nutrition and administration of probiotics.

INTRODUÇÃO

Definição e epidemiologia

A enterocolite necrosante (ECN) é uma inflamação que afeta o trato gastrointestinal (TGI) quase que exclusivamente de recém-nascidos, predominantemente de prematuros. Os achados clínicos podem ser inespecíficos, dificultando o diagnóstico.

Os primeiros registros de mortes de recém-nascidos com achados patológicos de perfuração intestinal são do século XIX. Em 1888, Paltauf descreveu 5 pacientes que foram a óbito devido a uma grave peritonite. Mas foi somente no século XX, em 1953, que Schmid e Quaiser usaram pela primeira vez o termo *enterocolite necrosante*. Em 1964, Berton reportou achados clínicos e radiográficos de 21 pacientes com ECN. Em 1975, Santulli deu início à hipótese de que o desenvolvimento da ECN tem 3 componentes essenciais: lesão da mucosa intestinal, presença de bactérias e disponibilidade de um substrato metabólico (presença de alimentação enteral)[1].

A ECN é, predominantemente, uma doença de prematuros de baixo peso (BP), não necessariamente pequenos para a idade gestacional (PIG), tendo maior risco os de extremo baixo peso (EBP) e com 28 semanas de idade gestacional (IG) ou menos[2,3]. Apenas 7-13% dos casos são em bebês de termo[1].

Avanços nos cuidados com prematuros levaram a um aumento na população com risco para ECN, que tem uma morbidade e mortalidade maior que qualquer outra condição gastrointestinal que necessite de cirurgia. É a emergência cirúrgica mais comum em recém-nascidos e gera muitos custos ao sistema de saúde. Nos últimos anos o manejo da doença passou de cirurgia precoce e agressiva para terapia de suporte na maior parte dos casos[1].

A incidência entre todos os recém-nascidos é de 5 a 12%, porém aumenta quanto menor a IG e o peso de nascimento (PN). Lemon et al. (2001)[4] realizaram um grande estudo multicêntrico prospectivo da NICHD (*Neonatal Research Network*) com 4.438 pacientes entre 501 e 1.500g, sendo a incidência de ECN de 14%, 9%, 5% e 3%, nos bebês com PN de 501-750g, 751-1.000g, 1.001-1.250g e 1.251-1.500g, respectivamente. Isto foi confirmado em outros estudos, que também mostraram que a incidência aumenta com diminuição da IG[2]. Por esse motivo, especula-se que a maturidade do TGI possua um importante papel no risco de ECN. Também há uma variação na incidência de acordo com o estadiamento da doença. Quando considerada a suspeita de ECN, essa incidência aumenta consideravelmente, chegando a 22% em menores de 1.000g[2].

Outro problema relacionado ao cálculo da incidência é que ela divide o número de casos pelo total de recém-nascidos, sendo que alguns deles vão a óbito nos primeiros dias de vida, antes mesmo de serem alimentados, com baixíssimas chances de desenvolver ECN, se excluídos os óbitos precoces (até o 7º dia de vida) e incluir apenas os pacientes que receberem alimentação, essa incidência pode chegar a 15%[1].

Classificação

A ECN é classificada de acordo com achados clínicos e radiográficos. De acordo com os critérios de Bell modificados por Kliegman e Walsh, em 1987[5], o estádio 1 é a suspeita de ECN, o estádio 2 é a ECN definitiva, na qual quase sempre há evidência de pneumatose intestinal, e o estádio 3 é a ECN avançada, marcada por pneumoperitônio ou outros achados clínicos sugestivos de dano tecidual irreversível com perfuração, tendo indicação cirúrgica. De acordo com o estadiamento do paciente é possível guiar o tipo de tratamento (Tabela 1).

A ECN estádio 1 é importante pela possível evolução para enterocolite confirmada e auxilia no diagnóstico precoce, porém com o aumento da sobrevida de prematuros extremos, aumentou o número de pacientes classificados como estádio 1 que não desenvolvem a enterocolite confirmada. Não há evidência de que a ECN 1 possa progredir para ECN 2 ou 3. Muitas vezes são casos de intolerância alimentar pouco

Tabela 1. Critérios de Bell modificados para estadiamento da ECN.

ESTÁDIO	SINAIS SISTÊMICOS	SINAIS INTESTINAIS	ACHADOS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
IA	Distermia, apneia, bradicardia, letargia	Resíduo gástrico, distensão abdominal, vômito, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de alças	Jejum e antibiótico por 3 dias
IB	Igual IA	Sangue nas fezes	Igual IA	Igual IA
IIA	Igual IA	RHA diminuídos ou abolidos, pode ter dor a palpação abdominal	Pneumatose	Jejum e antibiótico por 7-10 dias
IIB	Acidose metabólica e plaquetopenia	RHA abolidos, dor a palpação, pode ter celulite de parede e massa em QID	Pode ter ar no sistema porta ou ascite	Jejum e antibiótico por 14 dias
IIIA	Acidose mista, instabilidade hemodinâmica e respiratória	Piora da dor à palpação e distensão, eritema parede abdominal	Ascite	Suporte clínico, paracentese, cirurgia se não houver melhora em 24-48h
IIIB	Igual IIIA	Igual IIIA	Pneumoperitônio	Cirurgia

A cada estádio são acrescidas as características encontradas em relação ao estádio anterior. RHA = Ruídos hidroaéreos; QID = Quadrante inferior direito. Adaptado de Kliegman e Walsh (1987)[5].

específicos e que, quando rotulados como ECN, tornam o seu manejo agressivo[6].

Etiologia e patogênese

A patogênese ainda não é completamente compreendida e é diferente de acordo com a IG. A forma clássica, e mais comum, da ECN é a que ocorre nos prematuros, que surge a partir da segunda semana de vida. A ECN de recém-nascidos de termo surge ainda nos primeiros dias de vida e tem como principal fisiopatologia a má perfusão mesentérica, levando a uma lesão hipóxico-isquêmica no TGI, a qual pode ocorrer em recém-nascidos com cardiopatia congênitas, anomalias intestinais, restrição de crescimento fetal, policitemia, sepse, asfixia perinatal e mais recentemente observada em filhos de mãe usuária de cocaína ou narcóticos opióides[7]. Nessas situações, além do baixo fluxo mesentérico, frequentemente os pacientes são alimentados com fórmula e muitas vezes com volumes maiores do que receberiam se estivessem em seio materno[7].

Cardiopatias congênitas, principalmente as que cursam com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (como síndrome do coração esquerdo hipoplásico) são um fator de risco para desenvolver ECN, especialmente em recém-nascidos de termo[6]. Os autores do estudo concluíram que a ECN relacionada a cardiopatias deveria ser considerada algo distinto da ECN tradicional, inclusive sugerindo uma mudança de nomenclatura, uma vez que a abordagem terapêutica nestes casos poderia ser através de medidas para melhorar o débito cardíaco, que seriam suficientes para o restabelecimento do fluxo mesentérico[6].

Nos filhos de mães usuárias de cocaína, a vasoconstrição mesentérica poderia ocorrer como resultado do efeito alfa adrenérgico da droga. Em um estudo comparando prematuros com ECN que tinham mães usuárias de cocaína e outro sem esse fator, o grupo de mães usuárias teve maior necessidade de intervenção cirúrgica, necrose massiva e mortalidade[8].

A ECN dos prematuros tem uma fisiopatologia multifatorial e inclui a interação de importantes fatores: imaturidade do TGI, predisposição genética, alterações na microbiota intestinal, bactérias patogênicas, características da nutrição enteral e lesão hipóxico-isquêmica intestinal.

A imaturidade do TGI se deve à dismotilidade do intestino do prematuro, barreira de mucina diminuída, maior permeabilidade do epitélio e quantidade de imunoglobulinas e imunidade reduzidas[3].

Diversos estudos, incluindo os realizados com pares de gêmeos, tem demonstrado que o risco de ECN sofre influência de fatores ambientais e genéticos, também foi observado que afro-americanos tem maior risco do que os caucasianos[1]. Variações genéticas podem levar a um aumento ou desregulação da resposta inflamatória, aumentado o risco de ECN, isso ocorre quando há, por exemplo: menor expressão ou forma com mutação do receptor da imunoglobulina única e Toll-interleucina; atuação exacerbada do gene relacionado a autofagia (ATG16L1); variantes da lectina ligada a manose; maior expressão de fator nuclear kappa-beta; polimorfismos no fator de crescimento vascular endotelial[9].

A disbiose microbiana traduz a inadequada colonização inicial do TGI, que pode ocorrer devido a algumas práticas comumente realizadas em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Entre estas práticas estão: uso de antibiótico nos primeiros dias de vida, pouca ou nenhuma alimentação enteral por períodos prolongados, uso de fórmula no lugar do leite materno e uso de bloqueadores de receptores H2 (responsáveis por diminuição da secreção ácida gástrica), já que a acidez gástrica é um fator de proteção natural, que favorece a preservação da microbiota intestinal e protege o TGI contra a ECN[1]. Caracteristicamente, os prematuros já apresentam menor acidez gástrica, sendo então necessário o uso ainda mais criterioso de bloqueadores H2 nesses pacientes.

As bactérias têm um importante papel na patogênese da ECN, isso pode ser demonstrado, por exemplo, pelo fato de que a doença pode acontecer em "ondas epidêmicas", ou seja, vários casos em um curto espaço de tempo, dentro de uma mesma unidade e com o mesmo agente infeccioso. Pode acometer pacientes sem qualquer fator de risco conhecido e a pneumatose, que é um dos principais achados radiológicos, representa gás na submucosa produzido por fermentação bacteriana[1]. Tudo isso reforça a sua relação com infecção.

Cerca de 90-95% dos casos de ECN ocorrem após o início da nutrição enteral, reforçando o papel da alimentação como substrato metabólico na patogênese da doença[3]. O receio de que a dieta possa contribuir para a ECN, fez com que, ao longo do tempo, os neonatologistas atrasassem o início da nutrição enteral. Porém, estudos vêm mostrando que esta prática não previne a ECN. Em uma revisão sistemática, Morgan et al. (2014)[10] analisaram 9 ensaios clínicos randomizados que comparavam o início da dieta precocemente com o seu início tardiamente (mais de 4 dias de vida) em prematuros de MBP, e demonstraram que atrasar o início da nutrição enteral não diminuiu a incidência de ECN. No entanto, esse estudo tinha poucos prematuros extremos ou EBP, grupo para o qual são necessários mais estudos. E quando iniciada a alimentação enteral, também não há diferença no risco de ECN entre progredir a dieta mais lentamente (10 a 20ml/kg/dia) ou mais rapidamente (30 a 40ml/kg/dia)[11]. Outro fator importante, é o tipo de nutrição utilizada. Há um aumento no risco de ECN quando são usadas fórmulas em comparação ao uso do leite humano[12]. As prováveis explicações são: que componentes da fórmula podem ser prejudiciais à barreira intestinal e a perda dos elementos protetores do leite humano (células de defesa, imunoglobulinas, probióticos, oligossacarídeos, lactoferrina, alfa-lactoalbumina, fator de crescimento epidérmico, complemento C3, ácidos graxos, mucinas antivirais entre outros)[3].

Acreditava-se que o componente de isquemia intestinal era bastante significativo. No entanto, nos últimos anos a contribuição da lesão hipóxico-isquêmica na ECN dos prematuros foi reavaliada e não é mais considerada tão importante como fator predisponente como antes[3]. Ainda assim, é provável que a diminuição do fluxo sanguíneo intestinal contribua como componente na cascata inflamatória, que causaria a lesão intestinal. O comprometimento da barreira epitelial intestinal com possibilidade de translocação bacteriana parece ser o primeiro evento que causa a liberação de mediadores inflamatórios[1].

Todos os fatores citados anteriormente contribuem apara a ativação de uma cascata inflamatória intensa, que pode levar a necrose intestinal. Entre os mediadores inflamatórios que contribuem para a patogênese da ECN, podem-se destacar: o fator de crescimento epidérmico (EGF), EGF ligado a heparina (HB-EGF) e a eritropoietina (EPO)[13]. O EGF age na diferenciação e proliferação de células epiteliais e, juntamente com o HB-EGF, age na reparação da mucosa intestinal danificada. Ambos são produzidos pelo recém-nascido e estão presentes no leite materno. A EPO tem um papel no desenvolvimento do TGI[13].

As citocinas inflamatórias parecem ter um importante papel na patogênese da ECN. As interleucinas (IL-4, IL-10 e IL-11) têm um papel protetor no TGI[13] e estão sendo estudadas como possíveis propostas terapêuticas.

O fator de ativação plaquetária (PAF), lipopolissacarídeos, o óxido nítrico (NO) e o fator de necrose tumoral (TNF-α) são mediadores envolvidos na patogênese da ECN, sendo o PAF um fosfolipídeo endógeno com potente ação pró-inflamatória, que se encontra elevado em recém-nascidos com ECN[1].

A arginina é o substrato para formar o NO, que é um potente vasodilatador e regula o fluxo sanguíneo da mucosa, ajudando a manter sua integridade, dessa forma, tem um papel protetor no TGI[9,13]. Em uma revisão sistemática foi observado diminuição de ECN em pacientes que receberam suplementação de arginina[14].

Os principais e mais bem definidos fatores de risco para desenvolver ECN são, como já citados anteriormente, prematuridade e BP. Porém, fatores pré-natais são também relevantes, como a presença de corioamnionite, confirmado em metanálise de 2013[15], e a ruptura prolongada de membranas ovulares[16].

Entre os fatores de risco perinatais, ou relacionados ao parto, estão a alteração de fluxo sanguíneo, a restrição de crescimento fetal e o nascimento com peso abaixo do percentil 10. Mostrou-se que o comprometimento do fluxo sanguíneo antes ou durante o parto, por exemplo devido ao descolamento de placenta, pode levar à isquemia para o feto, o que aumenta o risco de ECN. Pacientes PIG ou com restrição de crescimento fetal tem risco aumentado para ECN, sendo esse risco ainda maior quando há alteração de *doppler* associada. A falha nos mecanismos de transição ao nascimento, como a necessidade de reanimação, o APGAR baixo, a acidose no sangue de cordão e a necessidade precoce de ventilação mecânica foram associadas a ECN[16].

Fatores de risco pós-natais como sepse, manutenção do recém-nascido com saturação alvo mais baixa (entre 85-89%), persistência do canal arterial (PCA) e seu tratamento, anemia e/ou transfusão, aumentam o risco de ECN[16].

A relação entre a transfusão de hemácias e o risco de ECN vem sendo discutida em alguns estudos, que mostram uma relação temporal entre os eventos e propõem que a hipóxia tecidual, a inflamação e a desregulação da vascularização mesentérica associadas às transfusões poderiam levar a ECN. Porém, os estudos que avaliam essa relação são conflitantes. Enquanto uma metanálise de 2012[17], mostrou um aumento no risco de ECN até 48 horas após uma transfusão, outra metanálise, publicada em 2017, não evidenciou essa associação[18]; e uma terceira metanálise mostrou que a transfusão pode ser um fator protetor para ECN[19]. Desta forma, a relação entre ECN e a transfusão sanguínea permanece como uma questão não resolvida. Discute-se que os mecanismos de agressão intestinal podem ocorrer tanto como resultado da transfusão, como da anemia propriamente dita, agindo de forma independente ou combinada[20]. Toda essa discussão levou autores a pensarem que essa poderia ser uma entidade distinta, chamada de ECN

relacionada a transfusão[6]. Diante das incertezas, recomenda-se suspender a dieta enteral antes, durante e após a transfusão. Uma revisão sistemática com 7 estudos observacionais mostrou que manter o paciente em jejum durante a transfusão diminuiu o risco de ECN[21].

Em relação ao PCA, considera-se que essa entidade possa predispor à ECN por diminuir o fluxo sanguíneo mesentérico. O tratamento com indometacina aumentaria ainda mais o risco por aumentar a resistência vascular mesentérica, com diminuição do fluxo sanguíneo para o TGI. Porém, os resultados de estudos divergem quanto a essa associação. Em metanálise de ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, não houve aumento no risco de ECN na PCA com ou sem tratamento[22].

Entre os vários fatores, considerados como potencialmente de risco para ECN, foi observado que não aumenta o risco para ECN: a via de parto, o tempo para clampeamento do cordão, a presença ou localização do cateter umbilical e a administração de surfactante, de cafeína ou de corticoide pós-natal[16].

Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico da ECN é bastante variável, podendo ser insidioso ou de caráter fulminante. Os achados podem ser inespecíficos, como letargia, instabilidade térmica, apneias, bradicardia, hipoglicemia; ou tão graves, como o choque[1]. Quanto aos sintomas mais específicos relacionados ao acometimento do TGI, o quadro pode ter início com distensão abdominal e discreta dor à palpação, evoluindo com piora da dor, abdome reativo, alças intestinais palpáveis, resíduo gástrico, vômitos e eliminação de sangue nas fezes (macroscopicamente ou sangue oculto)[5]. A presença de edema e eritema na parede abdominal sugere peritonite, assim como a coloração azulada no abdome ou no escroto pode indicar perfuração de alças intestinais[1].

Na avaliação laboratorial, o hemograma pode mostrar leucocitose e plaquetopenia, a gasometria arterial evidencia acidose metabólica com hiperlactatemia e as provas de fase aguda (como a proteína C-reativa) encontram-se aumentadas. Na suspeita de ECN está indicada a coleta de hemocultura na tentativa de identificar o agente etiológico.

Estão sendo estudados alguns marcadores para ECN, o PAF se mostrou bom para diagnóstico e outros como "*fatty acid-binding protein*" (I-FABP) e calprotectina, se mostraram úteis como marcadores de doença grave, mas não para triagem diagnóstica[1].

Os principais achados no exame radiográfico do abdome são: distensão de alças, espessamento de parede intestinal, pneumatose (linear ou cística), ar no sistema porta, ar livre na cavidade (pneumoperitônio), líquido peritoneal, alça fixa e persistentemente dilatada[5]. No contexto da prematuridade e do quadro clínico, a presença de ar no sistema porta e de pneumatose fazem o diagnóstico de ECN. No entanto, embora classicamente descritas e utilizadas para o diagnóstico, estadiamento e estratégia de tratamento da doença, a análise da radiografia de abdome na suspeita de ECN é complexa e desafiadora, ocorrendo, frequentemente, divergências de opiniões entre os especialistas (neonatologistas, cirurgiões e radiologistas) na sua interpretação. As radiografias são realizadas sequencialmente a cada 6-8h nas primeiras 24 horas do início dos sintomas, dependendo da gravidade de cada caso[1].

Recentemente a ultrassonografia (US) abdominal tem se mostrado bastante sensível para o diagnóstico de ECN, evidenciando pneumatose, líquido na cavidade e diminuição do fluxo sanguíneo intestinal. Em estudo comparativo entre US e radiografia simples de abdome, concluiu-se que o US foi superior para mostrar ar no sistema porta e líquido na cavidade, o que seria de grande utilidade para o diagnóstico de ECN[23].

Os achados intraoperatórios são: distensão das alças, coleção de gás na submucosa, alteração da coloração de acordo com o grau de isquemia e/ou necrose, perfuração intestinal, líquido em cavidade abdominal[1]. O local mais afetado é o íleo terminal, seguido do cólon. Os achados macroscópicos das peças cirúrgicas variam de doença focal, que pode ser única ou múltipla (descontínua), a pan-necrose (ECN total), quando há necrose de pelo menos 75% do intestino, já as alterações histológicas são variadas, sendo a mais comum a necrose de coagulação na mucosa superficial[1].

Considerando as dificuldades para identificação e para a abordagem da ECN, métodos mais precisos para diagnóstico e para indicação cirúrgica têm sido objeto de pesquisas. Em 2017, Battersby et al.[24] desenvolveram um escore que, baseado na IG e nos achados clínicos e radiográficos, seria capaz de determinar a probabilidade de um determinado paciente ter ECN. Para utilizar o escore, primeiro deve-se somar os pontos de acordo com os achados clínicos e radiográficos (Tabela 2). Para analisar o risco de ECN, os pacientes são divididos em três grupos de acordo com a IG: <30 semanas, 30 semanas a 36 semanas e 6 dias e ≥37 semanas. Após calcular o total de pontos e definir o grupo de IG ao qual o paciente pertence, avalia-se no gráfico a probabilidade de confirmação da doença do paciente (Gráfico 1). Cada um dos grupos de IG possui pontos de corte diferentes, abaixo dos quais considera-se muito baixa a chance de ECN[24].

Tabela 2. Escore para pontuação de acordo com achados clínicos e radiográficos.

ACHADOS	PONTUAÇÃO
Palidez abdominal	1
Dor a palpação abdominal	1
Resíduo gástrico aumentado e/ou bilioso associado a distensão abdominal	1
Pneumoperitônio e/ou alça fixa e/ou ar no sistema porta	1
Sangue nas fezes	2
Pneumatose	3
TOTAL	1-9

Primeiro é necessário calcular a pontuação (Tabela 2), a seguir, de acordo com a idade gestacional, determina-se a probabilidade de ECN no gráfico correspondente (Gráfico 1). Adaptado de Battersby et al. (2017)[24].

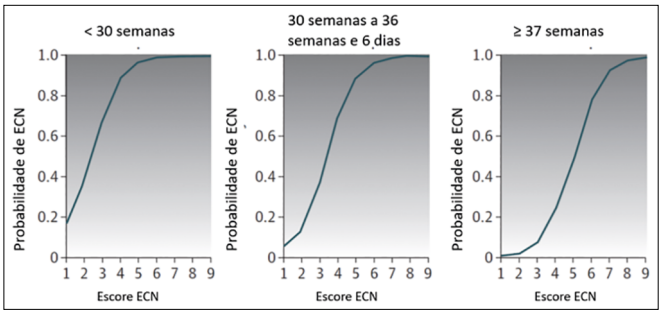


Gráfico 1. Probabilidade (%) de ECN de acordo com pontuação e a idade gestacional.

Primeiro é necessário calcular a pontuação (Tabela 2), a seguir, de acordo com a idade gestacional, determina-se a probabilidade de ECN no gráfico correspondente (Gráfico 1). Adaptado de Battersby et al. (2017)[24].

Primeiro é necessário calcular a pontuação (Tabela 2), a seguir, de acordo com a idade gestacional, determina-se a probabilidade de ECN no gráfico correspondente (Gráfico 1). Adaptado de Battersby et al. (2017)[24].

Diagnósticos diferenciais

Os principais diagnósticos diferenciais para ECN são a síndrome da enterocolite induzida por proteína alimentar (FPIES) e a perfuração intestinal espontânea.

A FPIES é uma reação de hipersensibilidade a antígenos alimentares não IgE mediada já descrita fora do período neonatal. Ela cursa com sangue nas fezes, vômitos, diarreia, letargia, distensão abdominal e até pneumatose intestinal. Os sintomas surgem 1 a 4 semanas após a exposição ao antígeno alimentar e melhoraram após sua exclusão, que seria o padrão ouro para diagnóstico. Assim como a ECN, é mais comum nos pacientes que usam fórmula. Levanta-se o questionamento se a FPIES poderia ocorrer no período neonatal, pois seria um importante diagnóstico diferencial de ECN, com uma diferente abordagem terapêutica[6].

A perfuração intestinal espontânea afeta, principalmente, os EBP nas primeiras duas semanas de vida. Se diferencia da ECN por ser uma perfuração isolada sem área de necrose ou infiltrado neutrofílico. A perfuração normalmente é acompanhada por afinamento ou ausência da muscular própria. A fisiopatologia é pouco compreendida, ainda não foi definido se o uso de corticoides ou anti-inflamatórios não hormonais pós-natal tem relação com a doença[6].

Abordagem terapêutica

Se não há evidência de necrose ou perfuração intestinal, a abordagem inicial da ECN inclui: jejum; manutenção de sonda orogástrica aberta para descompressão gástrica e monitoração do débito; coleta de exames; instituição de antibióticos de amplo espectro; monitoração da volemia e da condição hemodinâmica para avaliar a necessidade de suporte inotrópico; e considerar suporte nutricional por via parenteral. O exame físico detalhado e a radiografia de abdome deverão ser realizados de forma seriada (a cada 6 a 8 horas), com o objetivo de detecção precoce dos casos com indicação cirúrgica[1].

De uma maneira geral, o tratamento da ECN pode ser planejado de acordo com o estádio da doença (Tabela 1). Assim, na suspeita de ECN o tratamento sugerido por alguns autores é mais curto (em torno de 3 dias), prolongando-se para 7 a 10 dias quando a ECN é confirmada; no estádio 3A pode haver necessidade de tratamento cirúrgico, caso não ocorra melhora em 24 horas; já na ECN classificada como grau 3B sempre há indicação cirúrgica[5].

Apesar das indicações acima, o momento ideal da cirurgia (quando há necrose de alça, mas antes da perfuração) permanece como um grande desafio na prática clínica. O principal objetivo da cirurgia é remover a porção da alça que está necrótica, preservando o máximo possível do intestino. Habitualmente, a cirurgia é indicada quando ocorre piora clínica, perfuração (presença de pneumoperitônio ou ascite) ou suspeita de necrose[3].

A melhor abordagem cirúrgica da doença avançada com perfuração ainda é controversa e objeto de vários estudos e ensaios clínicos. As opções cirúrgicas são a laparotomia exploradora, que pode envolver ressecção de área necrótica da alça intestinal com anastomose ou, em alguns casos, a colocação de dreno peritoneal percutâneo, porém, quando a opção é pela drenagem, a maioria dos pacientes acabam sendo encaminhados para laparotomia exploradora[1].

Prognóstico

Entre as possíveis complicações da ECN, a mais comum é a estenose intestinal, principalmente nos pacientes que não passaram por cirurgia, devido à fibrose da área isquêmica[1]. Também pode ocorrer síndrome de má absorção e síndrome do intestino encurtado, que é a complicação mais grave a longo prazo dentre os pacientes tratados cirurgicamente; tempo prolongado de nutrição parenteral, que pode causar insuficiência hepática e colestase; e, mais raramente, pode ocorrer ECN recorrente e ulceração tardia da anastomose. A mortalidade relacionada à ECN é alta, variando de 15 a 30% dos casos[1].

Em longo prazo, a ECN também pode aumentar o risco para alterações neurológicas. Um estudo de seguimento de prematuros de EBP observou relação entre ECN e atraso no neurodesenvolvimento, especificamente alteração no exame físico neurológico e baixa pontuação no escore de Bayley, possivelmente devido à vasoconstrição e eventos hipóxico-isquêmicos causados pela reação inflamatória intensa[25].

Prevenção

Diante da gravidade da doença e seu impacto na morbidade e na mortalidade de prematuros, cada vez se torna mais evidente a importância da prevenção e da identificação precoce da ECN.

O uso de corticoide antenatal (CEAN) parece auxiliar na maturação do TGI. Uma metanálise com 10 ensaios clínicos

randomizados mostrou que o CEAN reduziu o risco relativo para ECN em 50%[26]. A progesterona dada à mãe com risco de trabalho de parto prematuro também diminui o risco de ECN[16].

Uma medida preventiva possível de ser adotada é controle de infecção, já que a ECN pode ocorrer em surtos epidêmicos. Nesse aspecto, o uso oral de imunoglobulinas para aumentar a imunidade dos pacientes vem sendo estudado, porém ainda sem resultados satisfatórios[1].

O leite materno confere vários fatores protetores para o recém-nascido, entre eles está o IgA, que inibe o crescimento da *Escherichia coli* e oferece imunidade ativa e passiva para o bebê[3]. O aleitamento materno diminui o risco de ECN. Ensaio clínico de 2017, com recém-nascidos com PN entre 500 a 1.250g, comparou um grupo alimentado exclusivamente com leite humano, com outro grupo alimentado com dieta mista (leite humano e fórmula). Esse estudo demonstrou uma diminuição de 50% nos casos de ECN e de quase 90% nos casos cirúrgicos de ECN no grupo alimentado exclusivamente com leite humano. Com uso exclusivo de leite humano, o número necessário para tratar (NNT) para prevenir um caso de ECN foi de 8 e para prevenir 1 caso de cirúrgico de ECN foi de 10[12].

Ainda no aspecto nutricional, o uso de protocolos para início e progressão da nutrição enteral também se mostrou efetivo para a prevenção da ECN[27]. A explicação para isso é que a nutrição enteral trófica iniciada precocemente e a progressão adequada da dieta permitem que o trânsito intestinal elimine possíveis agentes tóxicos e auxilia na maturação das defesas imunológicas do TGI[3].

Quanto aos métodos para diminuir a colonização e o supercrescimento bacteriano no TGI, uma metanálise mostrou que o uso de probióticos reduziu em 30% a incidência de ECN[28]. Apesar de parecer promissor ainda são necessários estudos para comprovar a eficácia e a segurança dessa suplementação. A lactoferrina é um glicoproteína com propriedades antimicrobianas e imunomodulatórias, uma metanálise com quatro ensaios clínicos randomizados mostrou que ela tem efeito protetor contra ECN[29]. O uso de eritropoetina pensando em diminuir a exposição a transfusão sanguínea levou a um menor risco de ECN, o que foi demonstrado em metanálise com ensaios clínicos randomizados[30].

Pensando em formas de deter a cascata inflamatória e diminuir a incidência de ECN, algumas alternativas vêm sendo estudadas. Uma metanálise de 2017 mostrou que o uso de arginina diminui o risco de ECN[14]. A administração de EGF e de antagonistas de PAF, ou de enzimas que degradam a PAF, também parece ser protetora para o TGI, porém, mais estudos são necessários para que se possa avaliar a utilização desses mediadores[1,3].

REFERÊNCIAS

1. Coran AG, Caldamone A, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger R. Pediatric surgery. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2012.
2. Battersby C, Santhalingam T, Costeloe K, Modi N. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2018 Mar;103(2):F182-9.
3. Kim JH. Necrotizing enterocolitis: the road to zero. Semin Fetal Neonatal Med. 2014 Fev;19(1):39-44.
4. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics. 2001 Jan;107(1):E1.
5. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. Curr Probl Pediatr. 1987 Abr;17(4):213-88.
6. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: historical perspectives and defining the disease. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Dez;23(6):370-3.
7. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing enterocolites in term infants. Clin Perinatol. 2013 Mar;40(1):69-78.
8. Czyrko C, Del Pin CA, O'Neill Junior JA, Peckham GJ, Ross Ill AJ. Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: outcome and survival. J Pediatr Surg. 1991 Abr;26(4):414-21.
9. Cuna A, George L, Sampath V. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: current knowledge, challenges, and future directions. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Dez;23(6):387-93.
10. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD001970.
11. Oddie S, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Ago;8(8):CD001241.
12. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr. 2010 Abr;156(4):562-7.e1.
13. Ledbetter DL, Juul SE. Necrotizing enterocolitis and hematopoietic cytokines. Clin Perinatol. 2000 Set;27(3):697-716.
14. Shah PS, Shah VS, Kelly LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Abr;4(4):CD004339.
15. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJI, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2013;162(2):236-42.e2.
16. Rose A, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2018 Dez;23(6):374-9.
17. Kirpalani H, Zupancic JA. Do transfusions cause necrotizing enterocolitis? The complementary role of randomized trials and observational studies. Semin Perinatol. 2012 Ago;36(4):269-76.
18. Hay S, Zupancic JAF, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusionassociated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. Semin Perinatol. 2017;41(1):80-91.
19. Rai SE, Sidhu AK, Krishnan RJ. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis reevaluated: a systematic review and meta-analysis. J Perinat Med. 2018 Ago;46(6):665-76.
20. Saroha V, Josephson CD, Patel RM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis: new considerations regarding the influence of red blood cell transfusions and anemia. Clin Perinatol. 2019 Mar;46(1):101-17.
21. Jasani B, Rao S, Patole S. Withholding feeds and transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: a systematic review. Adv Nutr. 2017 Set;8(5):764-9.
22. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2018 Mar;319(12):1221-38.

23. Dilli D, Oğuz SS, Erol R, Ozkan-Ulu H, Dumanlı H, Dilmen U, et al. Does abdominal sonography provide additional information over abdominal plain radiography for diagnosis of necrotizing enterocolitis in neonates? Pediatr Surg Int. 2011 Mar;27(3):321-7.
24. Battersby C, Longford N, Costeloe K, Modi N; UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis Study Group. Development of a gestational age–specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. JAMA Pediatr. 2017 Mar;171(3):256-63.
25. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low-birth-weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network 1993-1994. Pediatrics. 2000 Jun;105(6):1216-26.
26. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Mar;3(3):CD004454.
27. Jasani B, Patole S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. J Perinatol. 2017 Jul;37(7):827-33.
28. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. Pediatrics. 2010 Mai;125(5):921-30.
29. Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun;6(6):CD007137.
30. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Fev;2(2):CD004863.