



Avanços em enterocolite necrosante

Advances in necrotizing enterocolitis

Nelson Diniz de Oliveira¹, Milton Harumi Miyoshi²

Resumo

Objetivo: Avaliar relatos recentes sobre a enterocolite necrosante, com especial interesse na etiopatogenia, manejo e prevenção.

Fonte dos dados: Os artigos utilizados nessa revisão consistem em ensaios randomizados ou semi-randomizados, estudos de caso-controle, metanálises e artigos de revisão recentemente publicados. Alguns outros artigos foram selecionados devido à sua importância para o tema.

Resultados: A enterocolite necrosante é uma importante causa de morbimortalidade neonatal em prematuros. Entre esses, os nascidos com retardo de crescimento intra-uterino apresentam um risco mais elevado. O processo fisiopatológico inicia-se intra-útero e continua após o nascimento. Entre outros fatores envolvidos na fisiopatologia, estão a ação da arginina na produção do óxido nítrico intestinal e a ação do fator de crescimento epidérmico na regeneração celular. A perfuração intestinal ainda é um problema cirúrgico, e evidências melhores quanto à sua abordagem precisam ser avaliadas. Após a cirurgia, a extensão da alça intestinal remanescente, a preservação da válvula ileocecal, assim como a utilização precoce de leite materno ou solução de aminoácidos, são determinantes na duração da nutrição parenteral e no sucesso da readaptação intestinal. Estratégias preventivas estão centradas nas práticas alimentares e, recentemente, na suplementação de aminoácidos.

Conclusão: Com um melhor entendimento do processo fisiopatológico, do manejo clínico e cirúrgico, assim como das medidas de prevenção, importantes resultados serão alcançados em termos de redução da morbimortalidade conseqüente à enterocolite necrosante.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S16-S22: Enterite necrosante, prematuridade, síndrome do intestino curto.

Introdução

A enterocolite necrosante (ECN) é uma síndrome clínico-patológica caracterizada por sinais e sintomas gastrointestinais e sistêmicos de intensidade variável e progressiva, conseqüente à necrose de coagulação do trato gastrointestinal, localizada em geral no íleo terminal, colo ascendente e parte proximal do colo transversal¹. Atinge com maior freqüência os bebês prematuros, principalmente os que nascem com peso inferior a 1.500 g, sendo que somente 5% a 10% dos casos clássicos da

Abstract

Objective: To evaluate recently reported findings on necrotizing enterocolitis, paying particular attention to pathogenesis, management and preventative strategies.

Data sources: The articles covered in this report consist of randomized and quasi-randomized trials, case control studies, meta-analyses and reviews published recently. Certain other articles were also included because of their utmost importance to the subject.

Results: Necrotizing enterocolitis remains a major cause of morbidity and mortality in preterm infants. Those who are born with intra-uterine-growth retardation are at a several-fold increased risk. Possible pathophysiologic processes beginning in utero and continuing after birth are discussed in this review. Other factors involved in the process are related to the role of arginine and the production of intestinal nitric oxide and the action of epidermal growth factor in the regulation of cell regeneration. Perforated necrotizing enterocolitis is a complex surgical problem; definitive evidence-based guidelines for the best approach are yet to be determined. After surgery, although residual small bowel length and the presence of the ileo-cecal valve remain important predictors of duration of parenteral nutrition in infants, other factors, such as the early use of breast milk or amino acid-based formula, may also play a role in intestinal re-adaptation. Prevention strategies have centered on feeding practices and emerging experiments such as amino acid supplementation, are also discussed.

Conclusion: Significant results in terms of mortality and morbidity will be achieved through better understanding of necrotizing enterocolitis pathogenesis and clinical and surgical management in addition to the employment of preventative strategies.

J Pediatr (Rio J). 2005;81(1 Supl):S16-S22: Necrotizing enterocolitis, prematurity, short bowel syndrome.

doença acontecem em recém-nascidos a termo²⁻⁴. Estima-se que a doença acometa entre 5% e 15% dos prematuros e cerca de 7% dos recém-nascidos a termo internados em unidades de terapia intensiva neonatal⁵. Observações recentes têm demonstrado um aumento na incidência da ECN. Nos EUA, essa estimativa chega à cifra de 6.000 casos anuais^{6,7}.

Em geral, as manifestações clínicas ocorrem no final da primeira semana de vida^{2,3,8}, embora alguns centros refiram o seu aparecimento mais tardio⁹. Esse padrão, habitualmente, é observado nos prematuros quando estão na fase de convalescença, recuperando-se da doença de base. Já no recém-nascido a termo, as manifestações costumam ocorrer nos primeiros dias de vida. Os sinais mostram uma ampla variação quanto à forma de apresentação, desde quadros inespecíficos, com distensão abdominal leve, aumento do resíduo gástrico, letargia e instabilidade térmica, até os mais evidentes, com distensão abdominal pronun-

1. Docente, Escola Superior de Ciências da Saúde. SES/GDF e Coordenador da Unidade de Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatal, Hospital Santa Lúcia, Brasília, DF.

2. Professor assistente da Disciplina de Pediatria Neonatal, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP/EPM) e consultor médico da UTI Neonatal, Hospital e Maternidade Santa Joana, São Paulo, SP.

Como citar este artigo: de Oliveira ND, Miyoshi MH. Avanços em enterocolite necrosante. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S16-S22.

ada, enterorragia, sinais de peritonite, sepse, choque séptico e insuficiência de múltiplos órgãos¹⁰⁻¹². O estadiamento da ECN baseado nos sinais clínicos e radiológicos tem se mostrado útil na orientação terapêutica e na avaliação prognóstica^{10,13}. No dia-a-dia, só é possível definir o estadiamento final da gravidade da doença a partir do segundo dia de acometimento. Assim, nos casos onde se observam somente os sinais sistêmicos e abdominais leves nas primeiras 48 horas de evolução, é pouco provável que apresentem um desenlace mais sério¹⁰. Entretanto, deve-se lembrar que, na prática, a velocidade com que ocorre a piora clínica é imprevisível.

A despeito dos progressos observados na assistência perinatal na última década, o prognóstico dos neonatos com ECN não se alterou. Pelo contrário, nos últimos anos observou-se uma tendência ao aumento no número de óbitos devidos a essa afecção¹⁴. A taxa de mortalidade situa-se entre 18% e 45%, dependendo do grau de prematuridade e da gravidade da infecção. Além disso, os sobreviventes apresentam um grande risco de desenvolverem estenoses do segmento acometido e síndrome do intestino curto^{9,13-17}.

Embora a causa exata ainda seja considerada um enigma, admite-se que a ECN resulte de uma agressão inicial à mucosa intestinal, proveniente da ação de uma gama de fatores sobre um sistema gastrointestinal imaturo, seguida de uma série de reações inflamatórias em cascata e proliferação e invasão bacteriana da mucosa intestinal, culminando com necrose de coagulação das áreas afetadas. Esse artigo procura rever os aspectos mais recentes envolvidos na etiopatogenia da ECN, enunciando elementos para o seu melhor manejo e prevenção.

Etiopatogenia

Papel do retardo de crescimento intra-uterino, imaturidade gastrointestinal e asfixia perinatal

Costuma ser ainda freqüente a afirmação de que os bebês nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG) apresentam maturação acelerada de seus órgãos devido ao estresse intra-uterino e, dessa forma, estariam menos propensos a expressar os problemas decorrentes da prematuridade, quando comparados com neonatos prematuros, porém, com peso apropriado para a idade gestacional. Tal afirmação, no entanto, tem sido contestada por várias observações recentes, que apontam os prematuros PIG como um grupo de maior risco para desenvolver a ECN em relação aos nascidos com peso adequado. Deste modo, Zaw et al.⁷, analisando o aparecimento da ECN em prematuros com idade gestacional inferior a 34 semanas, mostraram que o retardo de crescimento intra-uterino aumentava o risco da ocorrência da doença quando utilizavam para avaliação dos pacientes os padrões de crescimento neonatal (RR 2,47; 95% CI 1,21; 5,07), porém, não observaram o mesmo efeito quando consideraram na classificação as curvas de crescimento intra-uterino (RR 1,78; 95% CI 0,93; 3,38). Da mesma forma, Bernstein et al., ao analisarem o banco de dados da rede *Vermont-Oxford* para prematuros com idade gestacional entre 25 e 30 semanas, encontraram

maior ocorrência da doença entre os que apresentaram retardo de crescimento (RR 1,27; 95% CI 1,05; 1,53)¹⁸. Assim como Hallstrom et al.¹⁹, estudando recém-nascidos com menos de 33 semanas de idade gestacional, observaram que o retardo de crescimento foi um fator de risco importante para o desenvolvimento das formas mais graves da doença (RR 4,55; 95% CI 1,00; 19,5). Mais recentemente, Garite et al.²⁰ avaliaram durante 5 anos cerca de 30.000 recém-nascidos prematuros e observaram que, para um mesmo peso, os bebês PIG apresentavam idade gestacional mais avançada e, dessa forma, pareciam mostrar melhor prognóstico. No entanto, quando as crianças foram pareadas para uma mesma idade gestacional, o grupo com retardo de crescimento intra-uterino mostrou maior risco de morte, de desenvolvimento de ECN, de dependência de oxigênio aos 28 dias de idade e de retinopatia da prematuridade. Acredita-se que, nas situações de retardo de crescimento, a hipóxia intra-uterina promova a redistribuição do débito cardíaco, privando o intestino imaturo de oxigenação adequada e contribuindo, assim, para o desenvolvimento da ECN²¹. Os estudos de avaliação do fluxo sanguíneo através do doppler mostram redução da velocidade do fluxo na artéria mesentérica superior e no tronco celíaco nos conceitos que cursam com retardo de crescimento. Tal alteração se mantém após o nascimento, durante a primeira semana de vida, levando alguns autores a pensar que a maior resistência vascular mesentérica pós-natal já venha programada da vida intra-uterina²². Na tentativa de identificar precocemente os neonatos que sofreram um estado de asfixia crônica intra-útero e, dessa forma, obter um marcador de risco para o aparecimento da ECN, Mandel et al. estudaram retrospectivamente 23 prematuros que apresentaram a doença confirmada (estádio II de Bell). Os autores observaram que a reticulocitose foi uma variável estatisticamente significativa no grupo com ECN quando comparado ao controle, sugerindo que uma contagem elevada de reticulócitos possa permitir a definição de um subgrupo de prematuros com maior risco para o desenvolvimento da doença²³.

Papel dos aminoácidos

O crescimento e o desenvolvimento adequado do trato gastrointestinal e a sua habilidade em manter uma série de funções digestivas e absorptivas estão na dependência do fornecimento apropriado de vários nutrientes. A arginina é um aminoácido que pode ser sintetizado pelo enterócito, sendo a principal fonte de nitrogênio para a produção local de óxido nítrico²⁴. O óxido nítrico é um potente mediador que induz o relaxamento da musculatura lisa vascular e, dessa forma, regula o tônus basal das arteríolas, exercendo um papel importante no controle do fluxo sanguíneo para a mucosa intestinal. Estudos em modelos experimentais, utilizando a isquemia, hipóxia, toxinas ou fator de ativação plaquetário para induzir a lesão intestinal, mostrou que a inibição da síntese de óxido nítrico associa-se a maior dano tecidual, enquanto o seu fornecimento exógeno atenua tal efeito²⁵⁻²⁷. Alguns estudos têm demonstrado, em recém-nascidos prematuros que cursam com ECN, níveis plasmáticos de arginina e glutamina inferiores aos de bebês sem a

doença^{28,29}. Di Lorenzo et al., num modelo experimental, mostraram que a infusão contínua de arginina atenuou a lesão intestinal³⁰. Da mesma forma, Akisu et al. evidenciaram, em camundongos submetidos a hipóxia seguida de reoxigenação, que a suplementação oral de arginina e carnitina (aminoácido com propriedade antioxidante) diminuiu significativamente a lesão tissular intestinal³¹. Em humanos, Amin et al., num estudo prospectivo, randomizado e cego, analisaram o efeito da suplementação de 1,5 mmol/kg por dia de L-arginina em prematuros com idade gestacional inferior a 32 semanas e peso ao nascer abaixo de 1.250 g³². Os autores observaram que a suplementação profilática de arginina reduziu a incidência de ECN em todos os seus estágios (7% *versus* 27%). Embora sejam necessários mais estudos para elucidar o real papel da suplementação de aminoácidos como a carnitina e a arginina na gênese da ECN, o fato de que a sua administração possa diminuir a incidência da doença é um dado excitante e desperta grandes promessas para futuras ações preventivas.

Papel do fator de crescimento epidérmico

O fator de crescimento epidérmico (FCE) pertence a uma vasta família de peptídeos (fator alfa de crescimento transformador, anfiregulina, FCE ligada à heparina, epiregulina, beta-celulina, neuroregulina, entre outros), que produz uma variedade de respostas biológicas no trato gastrointestinal, a maioria das quais envolve a regulação da replicação celular e o movimento e a sobrevida das células. Esta família de peptídeos apresenta afinidade com um receptor específico, o receptor do FCE, que se encontra distribuído em todo o trato gastrointestinal do feto e do recém-nascido²⁴. A localização exata desses receptores no intestino delgado ocorre no compartimento baso-lateral das células epidérmicas e na membrana apical do epitélio viloso. As primeiras evidências relacionando o FCE e a ECN foram realizadas por Sullivan et al. Esses autores relataram o caso de uma criança de 8 meses de idade, com quadro de necrose intestinal similar à ECN, em que a administração contínua do FCE, por um período de 4 dias, levou à recuperação do quadro³³. Já Scott et al. observaram uma elevada taxa de excreção urinária do FCE em recém-nascidos que cursaram com ECN. Os autores especularam que esse fato seria conseqüente à maior absorção do FCE pelo intestino lesado³⁴. Outros estudos apontam para a associação entre os níveis baixos de FCE na saliva e no soro e o aparecimento da ECN^{35,36}, sendo que alguns autores levantam a hipótese de que a sua administração poderia atuar na prevenção e no tratamento da doença³⁶. Wong & Wright sumarizam o atual conhecimento sobre o papel do FCE no desenvolvimento e crescimento do trato gastrointestinal, ressaltando que a sua oferta intraluminal ou parenteral seria uma arma poderosa na proteção e regeneração da célula intestinal³⁷.

Manejo clínico-cirúrgico

Abordagem cirúrgica

Considerada a emergência cirúrgica mais comum no período neonatal, a abordagem operatória da ECN ainda

suscita dúvidas, seja quanto ao melhor momento da intervenção, seja quanto à melhor técnica a ser utilizada, em função dos diferentes estágios da doença e da grande variabilidade quanto ao peso e idade gestacional dos pacientes acometidos.

Na prática clínica, todos os pacientes que apresentam perfuração intestinal são candidatos potenciais para o tratamento cirúrgico. O sinal radiológico mais freqüentemente associado à perfuração de alça intestinal tem sido a presença do pneumoperitônio, observado nas radiografias de abdome na incidência antero-posterior ou, preferencialmente, em decúbito lateral esquerdo com raios horizontais. No entanto, Kosloske observou, numa coorte prospectiva de 147 crianças, que o pneumoperitônio, como sinal de perfuração intestinal, esteve presente em apenas 48% dos casos, mas com uma especificidade de 100%. Outros achados considerados diagnósticos de perfuração foram a presença de líquido com aspecto fecalóide e bilioso ou a detecção de germes na coloração pelo gram no material obtido da paracentese. Indicações relativas para a intervenção cirúrgica foram a presença de ar no sistema porta, de alça intestinal em posição fixa nas radiografias seriadas de abdome, de eritema na parede abdominal ou de massa palpável no abdome³⁸. Portanto, no dia-a-dia, a decisão da necessidade e do momento adequado da intervenção é, na maioria das vezes, individualizada, sendo baseada na análise evolutiva dos achados clínicos, laboratoriais e radiológicos. Além disso, deve-se levar em conta que estes pacientes, muitas vezes, encontram-se em estado crítico, dificultando a decisão, que deve, preferencialmente, ser tomada em conjunto pela equipe multiprofissional: cirurgião, anestesista e neonatologista.

Os dois procedimentos mais freqüentemente realizados são a drenagem peritoneal simples e a laparotomia exploradora com ressecção do segmento acometido, seguida de anastomose primária ou enterostomias. Afora as preferências individuais quanto a realizações de laparotomias com ressecções ou drenagem peritoneal simples, observa-se na literatura uma tendência a indicar o segundo procedimento nos pacientes de menor peso ou de idades gestacionais mais baixas, e acompanhados de maior número de situações agravantes. Deste modo, Erlich et al., revendo os procedimentos cirúrgicos realizados em 70 recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.000 g e que evoluíram com ECN, observaram uma sobrevida de 63% nas crianças submetidas à drenagem peritoneal e de 75% nas submetidas à laparotomia. No entanto, os pacientes submetidos à drenagem peritoneal apresentavam um número expressivamente maior de complicações. Os autores concluíram, através da análise de regressão, que a escolha cirúrgica não influenciou no resultado final³⁹. Recentemente, Moss et al. realizaram a metanálise dos estudos que utilizaram os dois procedimentos para o tratamento de crianças com ECN. A análise reuniu 475 pacientes e não mostrou diferença estatisticamente significativa entre a laparotomia e a drenagem peritoneal quanto à mortalidade. Chamou a atenção, no entanto, um importante viés de seleção das amostras, uma vez que o peso médio das crianças submetidas à laparotomia foi de 1.615 g, enquanto o das crianças subme-

tidas à drenagem foi de 931 g ($p = 0,0004$). Dessa forma, os autores concluem que não existe sustentação, usando dados não controlados, para se concluir quanto à melhor atitude cirúrgica: laparotomia ou drenagem peritoneal⁴⁰. Os resultados desse estudo constituíram a base do ensaio clínico randomizado e multicêntrico atualmente em curso, que reúne 13 instituições norte-americanas sob a supervisão do *National Institute of Health*⁴¹.

Nutrição parenteral e enteral

A síndrome do intestino curto é uma das maiores complicações secundárias à ECN onde houve necessidade de ressecção intestinal extensa. Sabe-se que, após a ressecção, o segmento intestinal restante desenvolve um processo de adaptação caracterizado por hiperplasia da mucosa, aumento da extensão das vilosidades, aprofundamento das criptas e dilatação do intestino^{42,43}. A utilização da nutrição parenteral provendo os requerimentos nutricionais é uma ferramenta importante para que possa ocorrer a recuperação da função intestinal, permitindo que a nutrição enteral, seqüencialmente instituída, substitua gradualmente essa modalidade de aporte nutricional. No entanto, o curso clínico dos pacientes com síndrome do intestino curto muitas vezes é imprevisível, fazendo com que a utilização da nutrição parenteral ocorra por períodos prolongados, e em algumas situações por tempo indeterminado, em função da não readaptação intestinal para a alimentação enteral plena. Dessa forma, aumenta o risco de complicações como processos infecciosos, colestase, mineralização óssea inadequada e óbito. Com o objetivo de analisar os fatores que influenciam a duração e a dependência da nutrição parenteral, Andorsky et al. estudaram retrospectivamente 30 crianças com síndrome do intestino curto, das quais cerca da metade conseqüente à ECN. A definição da síndrome do intestino curto foi restrita aos recém-nascidos que tiveram ressecção intestinal e/ou malformação intestinal e necessidade de pelo menos 90 dias de nutrição parenteral. A instituição da alimentação enteral foi realizada com pequenas quantidades de leite materno ou de fórmula de aminoácidos (*Neocate, SHS Inc*), aumentadas gradualmente de acordo com a tolerância do paciente. Os autores observaram que a presença de um segmento intestinal maior que 83 cm (± 67 cm) ($r = -0,475$) e a alimentação enteral com leite materno ($r = -0,821$) ou fórmula de aminoácidos ($r = -0,793$) foram associadas a menor tempo de utilização de nutrição parenteral. Além disso, notaram que o uso do leite materno foi o fator que mostrou maior correlação com menor tempo de utilização da nutrição parenteral⁴⁴. Nesta série, não houve relação entre a manutenção da válvula ileocecal e a duração da nutrição parenteral, situação que em outros trabalhos mostrou ser significativa^{45,46}. A instituição da alimentação enteral precoce parece exercer uma série de benefícios na recuperação desses pacientes, principalmente quando realizada com leite materno, em função da presença dos fatores imunológicos e do FCE^{24,44}. Assim, Bohnhorst et al. estudaram a evolução pós-operatória de crianças com ECN no estágio II e III de Bell e que foram submetidas à ressecção intestinal, levando em consideração as diferen-

ças advindas do tempo de reintrodução da alimentação enteral com fórmulas⁴⁷. O grupo 1, composto por 26 crianças, teve o reinício da alimentação num tempo médio de 4 dias (3-14 dias), e no grupo 2, composto por 18 crianças, o tempo médio da realimentação foi de 10 dias (8-22 dias). O grupo precoce mostrou menor tempo para atingir alimentação enteral plena (10 *versus* 19 dias, $p < 0,001$), menor tempo de acesso venoso central (13,5 *versus* 26 dias, $p < 0,1$), menor percentual de sepse relacionada ao cateter (18% *versus* 29%, $p < 0,1$) e menor tempo de internação hospitalar (63 *versus* 69 dias, $p < 0,5$). Mais recentemente, Quirós-Tejeira et al., num estudo não controlado, analisaram retrospectivamente os dados de 78 crianças com síndrome do intestino curto que necessitaram de nutrição parenteral por um período superior a 3 meses⁴⁸. Os autores observaram que a melhor taxa de sobrevida associou-se à presença de um segmento de intestino delgado remanescente maior que 38 cm, válvula ileocecal intacta, reconstrução intestinal após estomias e anastomose primária. A utilização de nutrição parenteral, o aparecimento precoce e a persistência da icterícia colestática, assim como a alça delgada remanescente menor que 15 cm, foram associados a maior mortalidade. A readaptação intestinal ocorreu com menor chance quando a extensão do intestino delgado remanescente era inferior a 15 cm, a válvula ileocecal ou o colo eram ressecados e a anastomose primária era impossibilitada de ser realizada. A sobrevida da amostra analisada foi de 73%, sendo que 77% dos sobreviventes tiveram a readaptação intestinal.

Medidas preventivas

Ao longo dos anos, várias estratégias têm sido desenvolvidas no sentido de prevenir o aparecimento da ECN. No entanto, até o momento, a maioria das medidas ainda está pautada em observações clínicas e em alguns dados experimentais.

Corticoterapia antenatal

Uma vez que o nascimento prematuro é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da ECN, a possibilidade da indução medicamentosa da maturidade intestinal com a utilização do corticosteróide antenatal tem sido explorada. Num estudo multicêntrico randomizado, Bauer et al. observaram uma diminuição significativa na incidência da ECN nas crianças cujas mães haviam recebido corticosteróide no pré-natal⁴⁹. O mesmo resultado foi apresentado por Halac et al. num ensaio controlado⁵⁰. Já Smith et al. analisaram retrospectivamente a evolução de crianças cujas mães haviam recebido um curso, múltiplos cursos ou nenhum corticosteróide antenatal. Os autores observaram que aquelas que haviam recebido um curso da medicação apresentaram menor incidência de ECN⁵¹. No entanto, outras experiências não têm demonstrado os mesmos resultados. Assim, Kamisuka et al., analisando prematuros com idades gestacionais inferiores a 35 semanas e peso ao nascer entre 1.250 e 2.500 g, observaram uma incidência duas vezes maior de ECN nas crianças cujas mães haviam recebido o corticosteróide antenatal⁵². Da mesma forma,

Guthrie et al., ao analisarem o banco de dados de 98 unidades de terapia intensiva neonatal norte-americana, observaram que a exposição ao esteróide antenatal aumentava o risco do aparecimento da ECN⁵³. Apesar desses achados, atualmente, a utilização do esteróide antenatal está definida como uma importante medida para a redução da morbimortalidade conseqüente da imaturidade pulmonar e da prematuridade. Dado o grande estímulo para o uso do corticosteróide antenatal nos dias atuais, nos próximos anos, mais e mais bebês prematuros serão expostos à medicação antes do nascimento, e possivelmente a relação do uso do corticosteróide com a incidência de ECN fique mais clara.

Fechamento precoce do canal arterial patente

Sabe-se que a presença de um canal arterial patente (PCA) promove um desvio do volume sanguíneo para as artérias pulmonares na fase diastólica, o que leva à diminuição da perfusão esplâncnica, aumentando, assim, o risco de aparecimento da ECN⁵⁴. Num ensaio controlado e randomizado em prematuros com peso ao nascer menor ou igual a 1.000 g, Cassady et al. observaram que a ligadura cirúrgica precoce do canal arterial diminuía a chance de aparecimento da ECN⁵⁵. A partir do início dos anos 80, a indometacina passou a ser usada profilaticamente para o fechamento do canal arterial e na prevenção da hemorragia intracraniana. Os trabalhos que se seguiram mostraram ação efetiva na redução dessas situações, porém, efeitos colaterais, como a diminuição do fluxo sanguíneo esplâncnico, colocaram em cheque a recomendação universal de seu uso⁵⁶. Desse modo, Grosfeld et al. relataram um aumento na incidência de ECN e perfuração intestinal em crianças que receberam indometacina para o tratamento da PCA⁵⁷. Nessa linha de pesquisa, Pezzati et al.⁵⁸ estudaram, em crianças com PCA, o efeito da indometacina e do ibuprofeno no fluxo sanguíneo das artérias mesentérica superior e renais. Os autores observaram que a indometacina causava uma redução significativa do fluxo sanguíneo nesses vasos após 30 minutos da sua administração. Chama ainda atenção nos resultados desse trabalho que mesmo após 120 minutos de infusão da droga, a intensidade do fluxo não havia retornado aos valores basais observados antes do tratamento. Tal situação não foi observada com uso de ibuprofeno. Por outro lado, O'Donovan et al.⁵⁹, num estudo retrospectivo, observaram que o uso da indometacina para o tratamento da PCA não se associou ao aumento de risco para o aparecimento da ECN. Mais recentemente, Cooke et al., numa análise de revisão pela *Cochrane Library*, concluíram que não existem evidências de que o uso da indometacina esteja associado ao aumento no risco de aparecimento da ECN⁶⁰.

Antibioticoterapia e imunoglobulinas por via enteral

Tomando-se como base que a colonização e a subsequente proliferação bacteriana sobre a superfície da mucosa intestinal danificada contribuem para o aparecimento da ECN, vários trabalhos, com resultados conflitantes, utilizaram antibióticos por via enteral (em geral, os aminoglicosídeos) para a prevenção do quadro⁶¹⁻⁶³. Num estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego, Siu et al. avaliaram o

uso da vancomicina na profilaxia da ECN⁶⁴. Os autores observaram uma diminuição do quadro no grupo tratado (13% *versus* 27%). Através de um estudo de revisão pela *Cochrane Library*, Bury & Tudehope avaliaram cinco trabalhos que utilizaram antibiótico por via enteral na profilaxia da ECN em prematuros de baixo peso ao nascer. A análise conjunta desses trabalhos sugere que a antibioticoterapia por via enteral reduz significativamente tanto a incidência como as mortes relacionadas com a ECN. Contudo, concluem que, pelo pronunciado risco de seleção de cepas bacterianas resistentes, as evidências existentes não autorizam a administração de antibióticos por via enteral para a prevenção da ECN⁶⁵.

Como o prematuro possui baixos níveis de imunoglobulinas, notadamente de IgA secretória, uma série de pesquisas tem sido desenvolvida para observar o papel do uso profilático de imunoglobulinas orais na prevenção da ECN. Num estudo clínico randomizado, Eibl et al. avaliaram a eficácia de um preparado oral de imunoglobulinas (73% - IgA e 26% - IgG) na prevenção de ECN em crianças que não receberam leite materno⁶⁶. Os autores observaram uma redução significativa nos casos de ECN no grupo tratado (0% *versus* 6,6%). De forma semelhante, Rubaltelli et al. notaram uma redução significativa de casos de ECN em crianças alimentadas exclusivamente com fórmulas, após a administração de um preparado de imunoglobulina oral composto de 90% de IgG⁶⁷. No entanto, Foster & Cole, realizando a metanálise pela *Cochrane Library*, concluem que as evidências existentes atualmente ainda não respaldam a utilização na prática clínica de imunoglobulina oral para a prevenção da ECN⁶⁸, assim como o uso da imunoglobulina endovenosa, mesmo mostrando evidências favoráveis em reduzir as infecções nosocomiais, não demonstrou efeitos benéficos para prevenir o aparecimento da ECN⁶⁹.

Suplementação de aminoácidos

Sabe-se que o achado histopatológico clássico da ECN é a necrose por coagulação, que pressupõe a ação progressiva de eventos isquêmicos locais ou sistêmicos. Com o conhecimento de que tais fenômenos possam estar envolvidos na patogênese da ECN^{70,71}, o papel da ação vasodilatadora do óxido nítrico tem adquirido importância especial. O óxido nítrico é produzido durante a conversão enzimática da L-arginina em L-citrulina, sob a ação da sintetase do mesmo. Como exposto anteriormente, a suplementação exógena de arginina parece mostrar elementos promissores na prevenção da ECN³⁰⁻³².

Leite materno

Estudos epidemiológicos e em modelos experimentais têm demonstrado que o uso de leite materno na alimentação de prematuros diminui a incidência de ECN^{72,73}. Assim, estudos mostram que neonatos prematuros alimentados exclusivamente com fórmula têm um risco seis a 10 vezes maior de desenvolver o quadro, quando comparados com as crianças que receberam leite humano⁷⁴. Sabe-se que o leite humano contém múltiplos fatores, como imunoglobulinas, eritropoetina, interleucina-10, FCE, acetil-hidrolase, entre

outros, que agem prevenindo o aparecimento da ECN⁷⁵. Com respeito ao fator de ativação plaquetária (FAP), a sua presença tem sido implicada na etiopatogenia da ECN⁷⁶. Concentrações elevadas do FAP têm sido encontradas em recém-nascidos com ECN, enquanto que os níveis da enzima que promove a sua hidrólise (acetil-hidrolase) estão diminuídos⁷⁷. O leite humano, e não o leite bovino, é uma fonte importante de enzimas que levam à hidrólise do FAP. Outro dado importante é que o leite humano contém níveis elevados do FCE, o que não é observado nas fórmulas comerciais⁷⁵.

Recentemente, McGuire & Anthony⁷⁸, numa revisão sistemática, analisaram quatro estudos randomizados ou semi-randomizados que compararam efeitos no uso de leite humano de banco ou de fórmula no aparecimento de ECN em prematuros com peso ao nascer inferior a 2.500 g. A metanálise mostrou que as crianças que receberam leite humano apresentaram um risco quatro vezes menor de desenvolverem a ECN estágio II de Bell. Os autores comentam que, embora o leite humano pasteurizado apresente menor teor protéico do que o leite da própria mãe, a presença de fatores anti-infecciosos, imunológicos e FCE estariam levando proteção à criança, do contrário, as fórmulas lácteas apresentariam somente os componentes nutricionais.

Pré e probióticos

Probióticos são microorganismos vivos oferecidos como suplemento alimentar (por exemplo, as bifidobactérias), que atuam no intestino do organismo hospedeiro regulando a flora bacteriana local. Dessa forma, agem melhorando a permeabilidade gastrointestinal e aumentando a resistência da mucosa contra a penetração bacteriana. Já os pré-bióticos são ingredientes alimentares não digeríveis (por exemplo, oligofrutose), que estimulam seletivamente o crescimento de espécies bacterianas benignas presentes no colo, como os lactobacilos e as bifidobactérias. Até o momento, as evidências do papel dos pré e probióticos na prevenção da ECN baseiam-se em relatos de experiências com controle histórico e em modelos experimentais. São necessários mais estudos que avaliem de forma controlada o real papel desses produtos, que parecem ser uma arma promissora no manejo da ECN⁷³.

Conclusão

Embora a ECN ainda seja um dos grandes desafios da neonatologia, muitos conhecimentos têm surgido para elucidar a sua etiopatogenia, abrindo novos olhares para o seu manejo e sua prevenção. O papel de aminoácidos como a arginina e a carnitina, a importância do FCE, a ação de enzimas que levam à hidrólise do fator de ativação plaquetária e o papel da "programação fetal" determinada pelo crescimento intra-uterino retardado são alguns dos pilares que certamente influenciarão, a curto prazo, a nova abordagem dos recém-nascidos que cursam com ECN. Especial atenção tem sido também observada na abordagem cirúrgica, procurando-se condutas mais criteriosas e que possam trazer melhores resultados a longo prazo, principal-

mente no que se refere ao manejo dos prematuros de extremo baixo peso e da síndrome do intestino curto. Nos dias atuais, cada vez mais se consolida o conhecimento da importância que o leite materno exerce na prevenção e no tratamento da ECN. Portanto, a implementação de medidas que estimulem o seu uso torna-se um marcador determinante para melhores resultados.

Referências

1. Israel EJ. Neonatal necrotizing enterocolitis, a disease of the immature intestinal mucosa barrier. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:27-32.
2. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine year experience: epidemiology and uncommon observations. *Am J Dis Child.* 1981;135:603-10.
3. Gamarra E, Helardot P, Morriete G. Necrotizing enterocolitis in full-term neonates. *Biol Neonate.* 1983;44:185-8.
4. Wilson R, del Portillo M, Schimidt E. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 g at birth: a case control study. *Pediatrics.* 1983;71:19-25.
5. Kafetzis DA, Skevaki C, Costalos C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:349-55.
6. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics.* 2001;107:E1-8.
7. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics.* 2003;111:1273-7.
8. Dykes EH, Gilmour WH, Azmy AF. Prediction of outcome following necrotizing enterocolitis in a neonatal surgical unit. *J Pediatr Surg.* 1985;20:2-6.
9. Vieira MT, Lopes JM. Fatores associados à enterocolite necrosante. *J Pediatr (Rio J).* 2003;79:159-64.
10. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-84.
11. Leonidas JC, Hall RT. Neonatal pneumatoxis coli: a mild form of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1976;89:456-9.
12. Barnard JA, Cotton RB, Lutin W. Necrotizing enterocolitis. Variables associated with severity of disease. *Am J Dis Child.* 1985;139:375-80.
13. Buch NA, Ahmad SM, Ali SW, Hassan HM. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis. *Saudi Med J.* 2001;22:231-7.
14. Schettini ST, Miyoshi MH. Enterocolite necrosante neonatal. *Pediatria Moderna.* 1999;35:145-58.
15. Stevenson DK, Kerner JA, Malachowski N, Sunshine P. Late morbidity among survivors of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 1980;66:925-7.
16. Kliegman R, Fanaroff A. Neonatal necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 1984;310:1093-103.
17. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonates. *J Paediatr Child Health.* 2001;37:1-4.
18. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction: the Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:198-206.
19. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Frequency of risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *Acta Paediatr.* 2003;92:111-13.
20. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:481-7.
21. McMillen IC, Adams MB, Ross JT, Coulter CL, Simonetta G, Owens JA, et al. Fetal growth restriction: adaptations and consequences. *Reproduction.* 2001;122:195-204.
22. Kempley ST, Gamsu HR, Vyas S, Nicolaidis K. Effects of intrauterine growth retardation on postnatal visceral and cerebral blood flow velocity. *Arch Dis Child.* 1991;66:1115-18.
23. Mandel D, Lubetzky R, Mimouni FB, Cohen S, Littner Y, Deutsch V, et al. Nucleated red blood cells in preterm infants who have necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2004;144:653-5.
24. Burrin DG, Stoll B. Key nutrients and growth factors for neonatal gastrointestinal tract. *Clin Perinatol.* 2002;29:65-96.
25. Payne D, Kubes P. Nitric oxide donors reduce the rise in reperfusion-induced intestinal mucosal permeability. *Am J Physiol.* 1993;265:G189-95.

26. Caplan MS, Hedlund E, Hill N, MacKendrick W. The role of endogenous nitric oxide and platelet activating factor in hypoxia-induced intestinal injury in rats. *Gastroenterol.* 1993;28:149-54.
27. Kubes P. Ischemia-reperfusion in feline small intestine: a role for nitric oxide. *Am J Physiol.* 1993;264:G143-9.
28. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Butzner JD, et al. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1997;131:226-32.
29. Becker RM, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL, et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 2000;137:785-93.
30. Di Lorenzo M, Bass J, Krantis A. Use of L-arginine in the treatment of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1995;30:235-40.
31. Akisu M, Ozmen D, Baka M, Habif S, Yazal M, Arslanoglu S, et al. Protective effect of dietary supplementation with L-arginine and L-carnitine on hypoxia/reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in young mice. *Biol Neonate.* 2002;81:260-5.
32. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, et al. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in premature infant. *J Pediatr.* 2002;140:425-31.
33. Sullivan PB, Brueton MJ, Tabar ZB, Goodlad RA, Lee CY, Wright NA. Epidermal growth factor in necrotizing enteritis. *Lancet.* 1991;338:53-4.
34. Scott SM, Rogers C, Angelus P, Backstrom C. Effect of necrotizing enterocolitis on urinary epidermal growth factor levels. *Am J Dis Chil.* 1991;145:804-7.
35. Helmrath MA, Shin CE, Fox JW, Erwin CR, Warner BW. Epidermal growth factor in saliva and serum of infants with necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1998;351:266-7.
36. Shin CE, Falcone Jr RA, Stuart L, Erwin CR, Warner BW. Diminished epidermal growth factor levels in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2000;35:173-6.
37. Wong W, Wright NA. Epidermal growth factor, epidermal growth factor receptors, intestinal growth and adaptation. *J Parenter Enteral Nutr.* 1999;23:S83-8.
38. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg.* 1994;29:663-6.
39. Erlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very-low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg.* 2001;67:752-6.
40. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1210-13.
41. Moss RL. A randomized trial of primary drainage versus laparotomy and bowel resection for treatment of perforated necrotizing enterocolitis in premature infants. R01 HD 38462-01A1, Bethesda (MD): NIH/NICHD; 2004.
42. Porus R. Epithelial hyperplasia following massive bowel resection in man. *Gastroenterol.* 1965;48:753-7.
43. Williamson RC. Intestinal adaptation (second of two parts). Mechanisms of control. *N Engl J Med.* 1978;298:1444-50.
44. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, DiCanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001;139:27-33.
45. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, De Potter S, Maurage C, Lortat-Jacob S, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr.* 1991;119:18-23.
46. Mayr JM, Schober PH, Weissensteiner U, Hollwarth ME. Morbidity and mortality of the short-bowel syndrome. *Eur J Pediatr Surg.* 1999;9:231-5.
47. Bohnhorst B, Muller S, Dordelmann M, Peter CS, Petersen C, Poets CF. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Pediatr.* 2003;143:484-7.
48. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, Herzog F, Merjanian M, Olivares-Serrano N, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25 year experience. *J Pediatr.* 2004;145:157-63.
49. Bauer Cr, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics.* 1984;73:682-8.
50. Halac E, Halac J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr.* 1990;117:132-8.
51. Smith LM, Qureshi N, Chao CR. Effects of single and multiple courses of antenatal glucocorticoids in preterm newborns less 30 weeks gestation. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:131-5.
52. Kamisuka MD, Horton HK, Williams MA. The incidence of necrotizing enterocolitis after introducing standardized feeding schedules for infants between 1250 and 2500g and less 35 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2000;105:379-84.
53. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol.* 2003;23:278-85.
54. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol.* 1980;112:113-23.
55. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoi G, et al. A randomized controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000g or less at birth. *N Engl J Med.* 1989;320:1511-16.
56. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F464-6.
57. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg.* 1996;224:350-5.
58. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli F. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999;135:733-8.
59. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2003;23:286-90.
60. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003745.
61. Egan EA, Mantilla G, Nelson RM, Eitzman DV. A prospective controlled trial of oral kanamycin in the prevention of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1976;89:467-70.
62. Boyle R, Nelson JS, Stonestreet BS, Peter G, Oh W. Alterations in stool flora resulting from oral kanamycin prophylaxis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1978;93:857-61.
63. Rowley MP, Dahlenburg GW. Gentamicin prophylaxis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1978;2:532.
64. Siu YK, Ng PC, Fung SC, Lee CH, Wong MY, Fok YF, et al. Double blind, randomized, placebo controlled study of oral vancomycin in prevention of necrotizing enterocolitis in preterm, very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F105-9.
65. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD000405.
66. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, Rosenkranz A. Prevention of necrotizing enterocolitis in low birth-weight infants by IgA-IgG feeding. *N Engl J Med.* 1988;319:1-7.
67. Rubaltelli FF, Benini F, Sala M. Prevention of necrotizing enterocolitis in neonates at risk by oral administration of monomeric IgG. *Dev Pharmacol Ther.* 1991;17:138-43.
68. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birthweight neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD001816.
69. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000361.
70. Crissinger KD. Regulation of hemodynamics and oxygenation in developing intestine: insight into the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl.* 1994;396:8-10.
71. Nowicki P. Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990;117:S14-19.
72. Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN. An experimental study of acute neonatal enterocolitis: the importance of breast milk. *J Pediatr Surg.* 1974;9:587-95.
73. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics.* 1999;103:1150-7.
74. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1990;336:1519-23.
75. Reber K, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventive strategies. *Clin Perinatol.* 2004;31:157-67.
76. Caplan MS, Lickerman M, Adler L, Dietsch G, Yu A. The role of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 1997;42:779-83.
77. Caplan MS, Sun XM, Hseuh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990;116:960-4.
78. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88:F11-14.

Correspondência:

Nelson Diniz de Oliveira
 SHIS QL 22 conjunto 6 casa 14
 CEP 71650-265 - Brasília, DF
 Tel.: (61) 366.4125 - Fax: (61) 245.3531
 E-mail: nelson.diniz@uol.com.br