



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA CORTEZ DE SOUSA FERREIRA

***Efeito Protetor do Aleitamento Materno no Desenvolvimento
de Enterocolite Necrosante
no Recém-Nascido de Muito Baixo Peso***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DRA. MARIA CRISTINA ROCHA RESENDE BERNARDO

PROF. DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA

NOVEMBRO/2017



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***Efeito Protetor do Aleitamento Materno no Desenvolvimento
de Enterocolite Necrosante
no Recém-Nascido de Muito Baixo Peso***

MARIANA CORTEZ DE SOUSA FERREIRA

DRA. MARIA CRISTINA ROCHA RESENDE BERNARDO¹

PROF. DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES OLIVEIRA^{2,3}

¹ Maternidade Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

² Hospital Pediátrico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

³ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: marianaferreira@fiscomatica.pt

Índice

Resumo	1
Palavras-Chave.....	1
Abstract.....	2
Keywords	2
Lista de Abreviaturas.....	3
Introdução	5
Materiais e Métodos	6
Resultados	8
Fisiopatologia	8
Fatores de risco	8
Patogénese	11
Imaturidade intestinal.....	12
Colonização intestinal patológica	14
Resposta inflamatória intestinal exagerada	15
Hipoperfusão intestinal	17
Apresentação clínica e diagnóstico	19
Manifestações clínicas.....	19
Exames complementares de diagnóstico	20
Exames laboratoriais	20
Exames imagiológicos	21
Radiografia abdominal	22

Ecografia abdominal.....	23
Classificação	24
Diagnóstico diferencial.....	26
Tratamento.....	27
Tratamento médico.....	28
Tratamento cirúrgico	30
Complicações.....	32
Prevenção	33
Leite materno	35
Componentes do leite materno	36
Leite materno, leite de dador e leite de fórmula	37
Suplementação.....	39
Protocolo de alimentação entérica.....	40
Início da alimentação entérica.....	41
Volume inicial da alimentação entérica.....	42
Grau de progressão da alimentação entérica.....	43
Modo de administração da alimentação entérica	44
Discussão e Conclusão	45
Agradecimentos.....	47
Referências Bibliográficas	48

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.....	7
Figura 2 – Fisiopatologia da ECN no recém-nascido prematuro.....	17
Figura 3 – Fisiopatologia da ECN no recém-nascido de termo.	18

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fatores de risco para o desenvolvimento da ECN.	11
Tabela 2 – Consequências da imaturidade intestinal característica do RN prematuro.....	13
Tabela 3 – Microrganismos associados ao desenvolvimento da ECN.	15
Tabela 4 – Mediadores pró-inflamatórios envolvidos na patogênese da ECN.	16
Tabela 5 – Alterações laboratoriais comumente encontradas nos RN com ECN.	21
Tabela 6 – Critérios modificados de Bell.	25
Tabela 7 – Patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial da ECN.	27
Tabela 8 – Objetivos do tratamento da ECN baseados nos critérios modificados de Bell.	28
Tabela 9 – Estratégias terapêuticas de suporte da ECN.	29
Tabela 10 – Indicações absolutas e relativas para a realização de cirurgia na ECN.....	32
Tabela 11 – Medidas para a prevenção da ECN.	35

Resumo

Introdução: A enterocolite necrosante é a doença adquirida do trato gastrointestinal mais frequente no período neonatal que afeta principalmente os recém-nascidos pré-termo e apresenta uma taxa de mortalidade elevada. Este estudo tem como objetivo principal averiguar o efeito protetor que o leite materno tem *per si* no desenvolvimento desta patologia devastadora.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma pesquisa da literatura entre 2007 e 2017 nas bases de dados PubMed/Medline, B-on e Cochrane Library utilizando as palavras-chave definidas. Adicionalmente, foram consultadas plataformas digitais nacionais e internacionais de referência. Os artigos encontrados foram selecionados tendo em conta a relevância científica para o estudo.

Resultados: O leite materno é o melhor fator protetor contra o desenvolvimento da enterocolite necrosante, apresentando eficácia e segurança comprovadas. Este apresenta propriedades imunológicas e anti-inflamatórias únicas com ação protetora sobre a mucosa gastrointestinal, minimizando o dano aos enterócitos que resulta da imaturidade inerente ao parto pré-termo. Embora seja unânime a existência de efeitos benéficos associados ao aleitamento, ainda persistem algumas questões fundamentais relativas ao protocolo ideal de alimentação entérica que carecem de consenso científico.

Discussão e Conclusão: O leite materno assume um papel determinante na prevenção da enterocolite necrosante e constitui a forma ideal de nutrição e alimentação para todos os recém-nascidos. Contudo, são necessários mais estudos controlados e randomizados que permitam retirar conclusões mais robustas e inequívocas relativamente ao protocolo de alimentação entérica que apresenta maior eficácia na prevenção desta patologia.

Palavras-Chave

Enterocolite necrosante, Leite materno, Recém-nascido de muito baixo peso, Prevenção, Fisiopatologia.

Abstract

Introduction: Necrotizing enterocolitis is the most commonly acquired gastrointestinal disease in the neonatal period, affecting mainly preterm newborns and having a high mortality rate. The main purpose of this study is to determine the protective effect of breast milk against the development of this devastating disease.

Materials and Methods: A literature search was performed in the Pubmed/Medline, B-on and Cochrane Library databases using the chosen keywords and focusing on articles published between 2007 and 2017. Additionally, we also used nationally and internationally renowned websites. The articles were selected taking into consideration their scientific relevance to the study.

Results: Breast milk is the best protective factor against the development of necrotizing enterocolitis, having proven effectiveness and safety. It has unique anti-inflammatory and immunological properties that protect the gastrointestinal mucosa, minimizing the enterocyte damage inherent to preterm immaturity. Despite the unanimous recognition of its beneficial effects, there is still no scientific consensus regarding the ideal feeding protocol.

Discussion and Conclusion: Breast milk has a crucial role in preventing against necrotizing enterocolitis and constitutes the ideal form of nutrition and feeding for all newborns. Nevertheless, a higher number of randomized controlled studies is necessary to draw more solid conclusions regarding the feeding protocol which provides the biggest benefit on the prevention of the disease.

Keywords

Necrotizing enterocolitis, Breastfeeding, Very low birth weight infants, Prevention, Pathophysiology.

Lista de Abreviaturas

AAP	Academia Americana de Pediatria
CID	Coagulação intravascular disseminada
CPS1	Carbamoil fosfato sintetase 1
ECN	Enterocolite necrosante
ET-1	Endotelina 1
IC	Intervalo de confiança
IG	Idade gestacional
IgA	Imunoglobulina A
IL	Interleucina
LD	Leite de dador
LF	Leite de fórmula
LM	Leite materno
LPS	Lipopolissacarídeos
MBP	Muito baixo peso
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
NF- κ B	Fator nuclear <i>kappa</i> B
NO	Óxido nítrico
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAF	Fator ativador das plaquetas
PCR	Proteína C reativa
PCT	Procalcitonina
PN	Peso de nascimento

QID	Quadrante inferior direito
RCF	Restrição de crescimento fetal
RHA	Ruídos hidroaéreos
RN	Recém-nascido
ROS	Espécies reativas de oxigénio
RR	Risco relativo
SPN	Sociedade Portuguesa de Neonatologia
SPP	Sociedade Portuguesa de Pediatria
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

Introdução

A enterocolite necrosante (ECN) é a doença adquirida do trato gastrointestinal mais frequente no período neonatal.¹⁻⁴ Estima-se que ocorra em 1 a 3 em cada 1000 nados-vivos.^{3,5} Afeta preferencialmente os recém-nascidos (RN) de muito baixo peso (MBP) (peso de nascimento (PN) inferior a 1500 gramas), onde atinge os 7%,^{3,6-8} e os de extremo baixo peso (PN inferior a 1000 gramas), onde a incidência é ainda superior.^{1-3,9}

A ECN é também a emergência gastrointestinal mais comum no RN, ocorrendo maioritariamente (90% dos casos) em RN pré-termo (idade gestacional (IG) inferior a 37 semanas).^{2,4,10-12} Consiste na inflamação exuberante da parede intestinal com possível isquemia e necrose de algumas porções parietais, podendo ser definida como uma inflamação ulcerativa da parede intestinal.³

Embora tenha sido descrita pela primeira vez há quase dois séculos por Charles Billard,^{7,13} a morbidade e a mortalidade decorrente da ECN permanecem significativas. A taxa de mortalidade é de cerca de 20 a 30%,^{6-8,14} sendo inversamente proporcional ao PN e à IG.¹⁰ As consequências da ECN são dramáticas, podendo os sobreviventes ficar com sequelas significativas tanto a nível gastrointestinal, como a nível do neurodesenvolvimento.^{1,3,4,6-8,13} O tratamento cirúrgico impõe-se em cerca de 20 a 40% dos casos,^{10,11,15,16} sendo a taxa de mortalidade superior nos RN submetidos a estes procedimentos (aproximadamente 50%).¹¹

A ECN é uma patologia devastadora, sendo responsável por 1 a 8% dos internamentos na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN).¹⁰ Está associada a um aumento significativo dos custos financeiros hospitalares^{6-8,15} e a um prolongamento do tempo de internamento,⁶⁻⁸ tanto de forma direta por exigir tratamento médico e por vezes cirúrgico, como indiretamente por aumentar o risco de complicações a curto e a longo prazo.

A fisiopatologia da ECN não é ainda totalmente conhecida,^{1-3,8,11,13,14} parecendo ter uma etiologia multifatorial,^{1,3,6-8,10,11,13,14} onde a prematuridade é reconhecida como sendo o principal fator de risco seguido pelo uso de fórmulas alimentares artificiais.^{3,10,17}

Tendo em conta a sua incidência no período neonatal e as previsíveis consequências, torna-se importante proceder à análise de fatores que possam vir a prevenir o aparecimento da ECN. Já foram realizados estudos com o objetivo de analisar este tema, sendo o leite materno (LM) apontado por diversos autores como o melhor fator protetor contra o desenvolvimento desta patologia.^{1,7,8,14,18-20}

A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda o uso de LM em todos os RN, defendendo que este confere benefícios nutricionais e não nutricionais únicos, otimizando o crescimento e o desenvolvimento dos RN.²¹ Este apresenta propriedades imunológicas e anti-inflamatórias que promovem a função de barreira da mucosa intestinal, favorecem a colonização intestinal por bactérias não patogénicas e atenuam a resposta inflamatória exagerada a bactérias patogénicas, conferindo assim um efeito protetor contra a ECN.^{1,10,15,17,20,22,23}

O presente estudo tem como objetivo principal averiguar o efeito protetor que o LM tem *per se* no desenvolvimento da ECN e como objetivo secundário rever a fisiopatologia, a apresentação clínica e as estratégias terapêuticas desta doença.

Materiais e Métodos

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados entre 2007 e 2017 em diferentes bases de dados, nomeadamente: *PubMed/Medline*, *B-on* e *Cochrane Library*. De acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH), foram utilizadas as palavras-chave: *necrotizing enterocolitis* (enterocolite necrosante), *very low birth weight infant* (recém-nascido de muito

baixo peso), *breastfeeding* (amamentação), *human milk* (leite materno), *prevention and control* (prevenção) e *physiopathology* (fisiopatologia).

A pesquisa foi limitada a artigos com texto integral, tendo sido identificados 145. Destes, foram excluídos os artigos repetidos, os que não se encontravam escritos em português, inglês ou espanhol e aqueles que após leitura do título e resumo demonstraram não ter pertinência e qualidade científica de acordo com os objetivos propostos para este estudo. Foram selecionados 27 artigos, tendo sido posteriormente adicionados mais 15 que continham informação científica relevante referenciados na bibliografia dos artigos iniciais. Adicionalmente, foram consultadas plataformas digitais nacionais e internacionais de referência, entre os quais se destacam a Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), a Sociedade Portuguesa de Neonatologia (SPN) e a Academia Americana de Pediatria (AAP), tendo sido encontrados 4 artigos com interesse científico para este estudo (Figura 1).

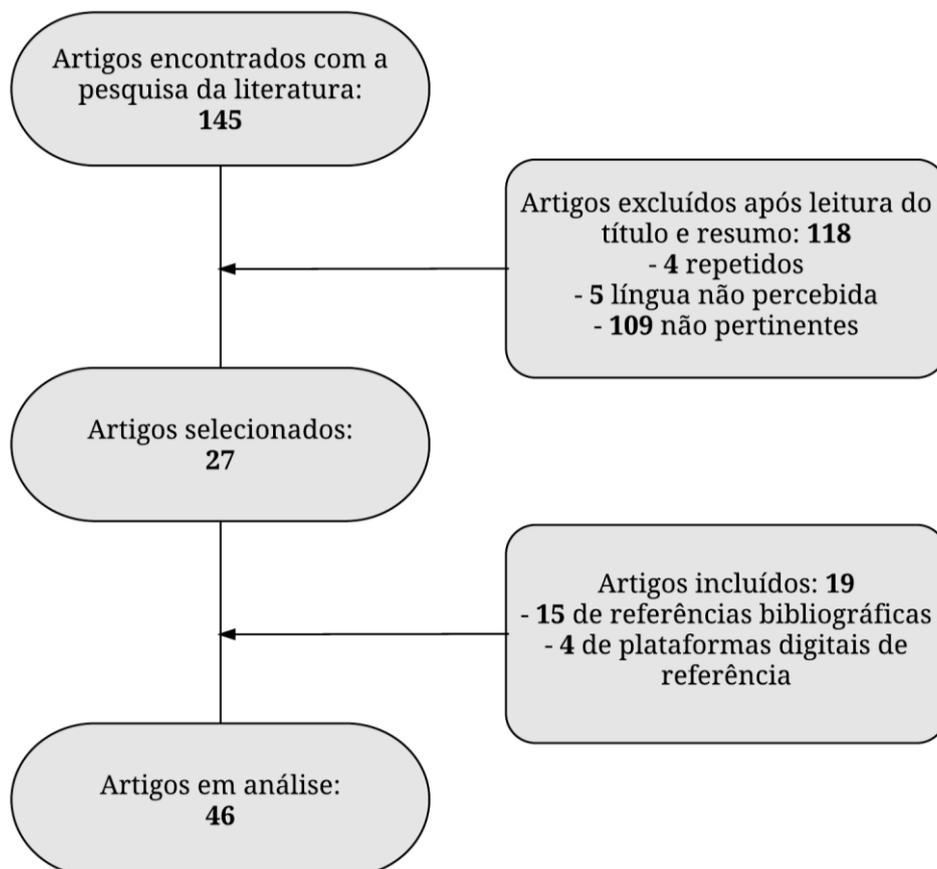


Figura 1 – Fluxograma de seleção de artigos.

Resultados

Fisiopatologia

Desde a sua descrição inicial, em 1823,¹³ que têm sido realizados diversos estudos que visam testar teorias para explicar a fisiopatologia que está na base da ECN. Apesar de todos os esforços, este processo ainda não está completamente esclarecido.^{1-3,8,13,14}

Fatores de risco

Vários estudos atribuem a origem da ECN a um processo multifatorial,^{1,3,6-8,10,11,13,14} onde diversos são os fatores de risco (Tabela 1) que contribuem para a sua patogênese.

A ECN é essencialmente uma patologia do RN prematuro, havendo estudos que apontam a prematuridade como um importante fator de risco para o desenvolvimento desta patologia.^{1,3,6,8,10,12,17,19,20} Considerado por alguns autores como o fator de risco mais preponderante,^{3,10,12,17} o seu impacto tem por base a imaturidade imunológica e gastrointestinal inerente à baixa IG.^{2-4,8,10,11,17}

O uso de fórmulas alimentares artificiais tem sido apontado como sendo o segundo fator de risco mais decisivo para o aparecimento de ECN, havendo estudos que referem que 90% dos RN que desenvolveram a patologia foram alimentados com leite de fórmula (LF) no primeiro dia de vida.^{3,5,10,11,17} A relação exata entre a alimentação entérica e a ECN ainda não foi completamente esclarecida,¹⁷ contudo pensa-se que possa estar relacionada com a falta de fatores imunomoduladores no LF e com a colonização intestinal anormal associada ao uso de fórmulas alimentares artificiais.¹¹

Cerca de 10% dos casos de ECN surgem no RN de termo, havendo geralmente uma condição clínica de base associada que determina uma redução da perfusão intestinal. Defeitos cardíacos congénitos,^{1,3,5,8,10-13,16,19,24,25} insuficiência respiratória,^{1,3,5,9,12,16} asfixia perinatal,^{5,10-12,16,24,25} restrição de crescimento fetal (RCF),^{3,12} gastroquiasis,^{3,8,13} policitemia,^{3,5,11,12,24,25} hipoglicémia,^{3,5,12} convulsões neonatais³ e exsanguineotransusão¹² são

exemplos de situações clínicas que, ao interferirem na circulação entérica, tornam estes RN mais suscetíveis para desenvolver ECN. A persistência do canal arterial^{5,12,17,19} é um exemplo de uma alteração cardíaca que, por um fenômeno de roubo diastólico, conduz a hipoperfusão intestinal¹⁷ com consequente lesão epitelial que pode ser a base para o desenvolvimento desta patologia do trato gastrointestinal.

A RCF resulta de situações de hipóxia *in utero* por insuficiência placentária. Como estratégia adaptativa, ocorre uma redistribuição do débito cardíaco com aumento do aporte sanguíneo aos órgãos nobres (coração e sistema nervoso central) em detrimento da circulação esplâncnica.^{5,26} A avaliação do fluxo sanguíneo nas ecografias pré-natais através do método *doppler* demonstrou que a insuficiência placentária determina redução do fluxo diastólico final nas artérias umbilicais, com possível progressão para ausência ou inversão do fluxo à medida que a insuficiência evolui.²⁶ Há estudos que defendem que esta alteração do fluxo sanguíneo, por estar associada a uma diminuição da perfusão mesentérica, constitui um fator de risco para o desenvolvimento da ECN em RN com RCF.^{11,12,19,26}

Também a hipotensão tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver ECN por se considerar que o colapso circulatório na primeira semana de vida possa causar uma diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico.^{9,24,25}

Existe alguma controvérsia relativamente à associação entre a transfusão de concentrado de eritrócitos e o aparecimento da ECN.^{1,7,8,13} Alguns autores sugerem que a transfusão de concentrado de eritrócitos está temporalmente relacionada com a ECN, havendo um aumento do risco de desenvolver a patologia nas 48 horas seguintes à transfusão devido à diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico em RN prematuros e consequente indução de uma lesão intestinal isquêmica.^{2,11,27-29} Contudo, esta afirmação não é replicada noutros estudos, não tendo sido comprovada uma clara associação entre as duas.¹³ Adicionalmente, existem autores que defendem que o aumento do risco de desenvolver ECN está associado a anemia grave e não à

transusão *per si*,^{9,27} havendo estudos em modelo animal que demonstraram que esta conduz a alterações na circulação mesentérica com conseqüente metabolismo anaeróbio e predisposição para lesões isquêmicas no trato gastrointestinal.²⁷

Outro fator que tem sido apontado como sendo um possível potenciador do desenvolvimento da ECN é a administração de certos fármacos, nomeadamente de antagonistas dos recetores tipo II da histamina que, ao neutralizarem o ácido gástrico, aumentam a suscetibilidade do trato gastrointestinal à colonização por bactérias patogénicas.^{1,3,12,17,30} Esta predisposição é igualmente aumentada pelo uso excessivo e prolongado de antibióticos de largo espectro com conseqüente desequilíbrio da flora intestinal e aumento do risco de desenvolver ECN.^{1,6,11,13}

A indometacina é um inibidor das prostaglandinas utilizado para o encerramento do canal arterial e na prevenção da hemorragia intracraniana^{5,8} que tem sido apontado como um fator de risco para o desenvolvimento de ECN.^{5,6,8,10,12,17,19} Embora existam alguns autores que afirmam que a indometacina está associada a uma diminuição do fluxo sanguíneo mesentérico com conseqüente aumento da incidência de ECN,^{5,8} esta associação é ainda controversa.⁸ O ibuprofeno é também um inibidor das prostaglandinas que tem sido indicado como a melhor opção farmacológica para o encerramento do canal arterial uma vez que está associado a uma diminuição menos marcada do fluxo sanguíneo mesentérico e, desta forma, a um menor risco de ECN.¹² A corticoterapia pós-natal precoce, nomeadamente com dexametasona, tem sido igualmente considerada um fator de risco de ECN.^{6,9}

Também a corioamniotite tem sido associada a um aumento do risco de ECN.^{1,11,15,31} Contudo os mecanismos desta associação ainda não foram completamente esclarecidos.³¹

Alguns estudos sugerem a existência de uma predisposição genética para o desenvolvimento de ECN.^{6,8,11,14,17} Esta patologia tem sido associada a polimorfismos genéticos do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e da enzima carbamoil fosfato sintetase 1 (CPS1),

que conferem um risco aumentado de ECN por facilitar uma resposta inflamatória exagerada e indução de lesão intestinal isquêmica, respetivamente.¹¹

Tabela 1 – Fatores de risco para o desenvolvimento da ECN.

Fatores de risco
Prematuridade ^{1,3,6,8,10,12,17,19,20}
Uso de fórmulas alimentares artificiais ^{3,5,10,11,17}
Fatores que interferem na circulação entérica ^{1,3,10}
RCF e alterações pré-natais do fluxo sanguíneo nas artérias umbilicais ^{11,12,19,26}
Hipotensão ^{9,24,25}
Transusão de concentrado de eritrócitos ^{2,11,27–29}
Anemia grave ^{9,27}
Administração de antagonistas dos recetores tipo II da histamina ^{1,3,12,17,30}
Uso excessivo e prolongado de antibióticos de largo espectro ^{1,6,11,13}
Administração de indometacina ^{5,6,8,10,12,17,19} ou de dexametasona ^{6,9}
Corioamniotite ^{1,11,15,31}
Predisposição genética ^{6,8,11,14,17}

ECN, enterocolite necrosante; RCF, restrição de crescimento fetal.

Patogénese

Avanços recentes na investigação da patogénese da ECN no RN prematuro sugerem que o que está na sua base é a estreita interação entre três grandes fatores: a imaturidade intestinal inerente à prematuridade, a colonização anormal do trato gastrointestinal e a resposta inflamatória exacerbada das células epiteliais intestinais (Figura 2).^{13,17} Em contrapartida, no RN de termo a diminuição da circulação mesentérica com conseqüente isquemia intestinal parece desempenhar o papel principal no aparecimento e desenvolvimento da ECN (Figura 3).^{3,8,11,13,17,24,25}

Imaturidade intestinal

A imaturidade intestinal do RN está inversamente relacionada com a sua IG. A imaturidade da capacidade de regulação circulatória e da motilidade, digestão e absorção intestinais aumenta o risco de lesão da mucosa intestinal, particularmente no RN prematuro, onde a função de barreira mecânica do trato gastrointestinal e a imunidade inata estão significativamente diminuídas (Tabela 2).¹⁷

A dismotilidade gastrointestinal induz a estase de leite no lúmen intestinal com consequente acumulação de hidratos de carbono que não são digeridos. Estes, por sua vez, servem de substrato às bactérias que colonizam o trato gastrointestinal, sendo fermentados em ácidos gordos de cadeia curta que se acumulam no lúmen intestinal, particularmente a nível do cólon ascendente ou do íleo terminal, podendo induzir lesão nos enterócitos.^{2,5,17}

Uma peristalse eficiente restringe a quantidade de tempo disponível para que os antigénios presentes nos alimentos contactem e interajam com o lúmen intestinal.⁴ Contudo, só depois das 32 semanas de gestação é que esta função está completamente desenvolvida.³² Assim, no RN prematuro, o trato gastrointestinal fica exposto por tempo prolongado aos antigénios, induzindo uma resposta inflamatória intestinal exacerbada, com consequente lesão de enterócitos.²

A função de barreira mecânica do intestino é assegurada pela presença de uma camada de enterócitos conectados por um sistema de proteínas transmembranares que permitem, de forma seletiva, a passagem de nutrientes e solutos desde o lúmen intestinal, impedindo simultaneamente a passagem de bactérias patogénicas (permeabilidade seletiva).⁷ No RN prematuro, existe frequentemente um subdesenvolvimento do trato gastrointestinal associado a uma deficiência de alguns componentes do muco e de fatores imunomoduladores como a imunoglobulina A (IgA).^{2,4,14} Consequentemente há um aumento da permeabilidade e uma perda da integridade da barreira mecânica, tornando possível a translocação bacteriana e a passagem para a corrente sanguínea de eventuais toxinas e vírus presentes no lúmen intestinal.^{4,7}

Também a disfunção da microcirculação e a diminuição da imunidade inata contribuem para o dano epitelial. Em condições fisiológicas o processo de reparação epitelial tem início imediatamente após a lesão com a migração de enterócitos maduros das zonas saudáveis adjacentes até ao local da lesão e consequente proliferação de novos enterócitos.¹⁷ Terrin et al. afirmam que a ECN está associada a uma inibição marcada da migração e proliferação dos enterócitos, predispondo o RN a lesão do epitélio.³³ Este fenómeno está relacionado com a disfunção da imunidade inata, particularmente com o *toll-like receptor* (TLR) 4, um recetor de superfície para os lipopolissacarídeos (LPS), que se julga ter um papel crucial no desenvolvimento da ECN.¹⁷ *In utero* existe uma expressão elevada de TLR4, que se reduz ao longo da gestação.⁷ Contudo, os RN prematuros mantêm níveis elevados de expressão de TLR4, cuja ativação por uma potencial flora patogénica rica em LPS conduz à inibição da migração e da proliferação de enterócitos com indução da sua apoptose e, consequentemente, ausência de reparação do epitélio lesado.¹⁷

Tabela 2 – Consequências da imaturidade intestinal característica do RN prematuro.

Consequências da imaturidade intestinal	
<u>Dismotilidade intestinal</u>	Estase de leite no lúmen intestinal Hiperproliferação bacteriana Exposição prolongada aos antígenos
<u>Perda da integridade da barreira mecânica</u>	Aumento da permeabilidade da mucosa intestinal Acesso facilitado de bactérias e toxinas aos tecidos
<u>Défice de secreção de IgA</u>	Alteração do mecanismo de defesa contra antígenos bacterianos
<u>Aumento da expressão de TLR4</u>	Inibição do processo de reparação epitelial
<u>Défice de secreção gástrica e hipocloridria</u>	Colonização bacteriana anormal do trato gastrointestinal Digestão proteica incompleta

Digestão proteica incompleta

IgA, imunoglobulina A; TLR4, toll-like receptor 4. Adaptado de Alves R, Amaral JMV. Enterocolite necrosante. In: Amaral JMV, editors. Tratado de Clínica Pediátrica. 2nd ed. *Abbott Laboratórios, Lda*; 2013. p. 1652-1660.⁵

Colonização intestinal patológica

A disbiose (colonização anômala do trato gastrointestinal com um desequilíbrio entre as bactérias comensais e as patogênicas) tem sido apontada como um dos fatores mais importantes na patogênese da ECN.²

O trato gastrointestinal é estéril ao nascimento, havendo uma colonização por bactérias comensais na primeira semana de vida.¹⁷ Nos RN de termo alimentados com LM, a colonização é feita predominantemente por *Bifidobacterium*^{4,17} e *Lactobacillus*^{13,17} que têm a capacidade de regular a expressão de genes importantes para a função de barreira do intestino e de diminuir a resposta inflamatória.² Contudo, nos RN prematuros esta colonização está alterada pelo contacto com a flora nosocomial da UCIN e pela frequente exposição a antibióticos,^{1,2} sendo feita mais tarde e por estirpes de bactérias que tendem a ser mais patogênicas.^{1,4}

Nenhum tipo específico de bactéria foi implicado como sendo o microrganismo responsável pelo desenvolvimento da ECN,^{1,2,7,8,11,17} existindo contudo vários microrganismos (bactérias, vírus e fungos) associados a esta patologia (Tabela 3).³³ São mais frequentemente isoladas a *Klebsiella sp.*,^{4,10,17} o *Enterobacter*,^{4,10,17} a *Escherichia coli*,^{10,17} o *Clostridium sp.*^{4,17} e os *Staphylococcus coagulase negativos*.^{10,17}

Estudos recentes sugerem que a ECN apenas se desenvolve após a colonização do trato gastrointestinal por bactérias anaeróbias^{6,17} e que a presença de bactérias *Gram* negativas, por apresentarem LPS na sua parede celular (um dos antígenos bacterianos mais potentes) ativa a expressão de TLR4 e induz uma resposta inflamatória exagerada,^{4,17} potenciando a translocação bacteriana através do epitélio intestinal.³³

Tabela 3 – Microrganismos associados ao desenvolvimento da ECN.

Bactérias	Vírus	Fungos
<i>Klebsiella sp.</i> ^{4,10,14,17,33}	<i>Rotavirus</i> ^{13,33}	<i>Candida sp.</i> ^{10,13,33}
<i>Enterobacter</i> ^{4,10,11,13,17,33}	<i>Adenovirus</i> ³³	<i>Aspergillus fumigatus</i> ³³
<i>Escherichia coli</i> ^{10,17,33}	<i>Norovirus</i> ^{13,33}	
<i>Clostridium sp.</i> ^{4,11,13,17,33}	<i>Astrovirus</i> ^{13,33}	
<i>Staphylococcus coagulase negativos</i> ^{10,13,17,33}	<i>Echovirus</i> ^{13,33}	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ³³	<i>Cytomegalovirus</i> ³³	
<i>Cronobacter sakazakii</i> ^{11,33}	<i>Coxsachie</i> ³³	
<i>Shigella boydii</i> ³³	<i>Torovirus</i> ^{13,33}	
<i>Campylobacter</i> ³³	<i>Coronavirus</i> ^{13,33}	
<i>Salmonella</i> ³³		

ECN, enterocolite necrosante. Adaptado de Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in pathogenesis and prospective in treatment of necrotizing enterocolitis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:543765.³³

Resposta inflamatória intestinal exagerada

O intestino imaturo e colonizado por bactérias patogênicas responde à lesão epitelial com uma resposta inflamatória exagerada e descontrolada,^{8,11} onde o TLR4 exerce uma ação preponderante ao iniciar a inflamação intestinal e, posteriormente, ao induzir uma resposta inflamatória sistêmica.¹⁷

O TLR4, quando ativado pelos LPS, induz a ativação de um importante fator nuclear de transcrição - *kappa* B (NF- κ B),¹¹ que ativa a expressão de genes que codificam diversos mediadores pró-inflamatórios.² Estes mediadores associados à propagação da lesão da mucosa intestinal e à perpetuação da cascata inflamatória responsável pela resposta inflamatória sistêmica incluem (Tabela 4): fator ativador das plaquetas (PAF),^{1,2,7,11,17} fator de necrose tumoral α (TNF- α),^{2,7,11} prostaglandinas,^{1,2} leucotrienos,^{2,17} tromboxanos^{7,17} e interleucinas (IL) 1,^{11,17} 6,^{11,17} 8,^{1,6,11,17} 10,^{11,17} 12¹¹ e 18.^{11,17}

A resposta inflamatória exagerada à lesão epitelial predispõe à necrose intestinal característica da ECN.⁶

Tabela 4 – Mediadores pró-inflamatórios envolvidos na patogênese da ECN.

Mediadores pró-inflamatórios

NF- κ B^{11,17}

PAF^{1,2,7,11,17}

TNF- α ^{2,7,11}

Prostaglandinas^{1,2}

Leucotrienos^{2,17}

Tromboxanos^{7,17}

IL-1,^{11,17} IL-6,^{11,17} IL-8,^{1,6,11,17} IL-10,^{11,17} IL-12¹¹ e IL-18^{11,17}

ECN, enterocolite necrosante; NF- κ B, fator nuclear kappa B; PAF, fator ativador das plaquetas; TNF- α , fator de necrose tumoral α ; IL, interleucina.

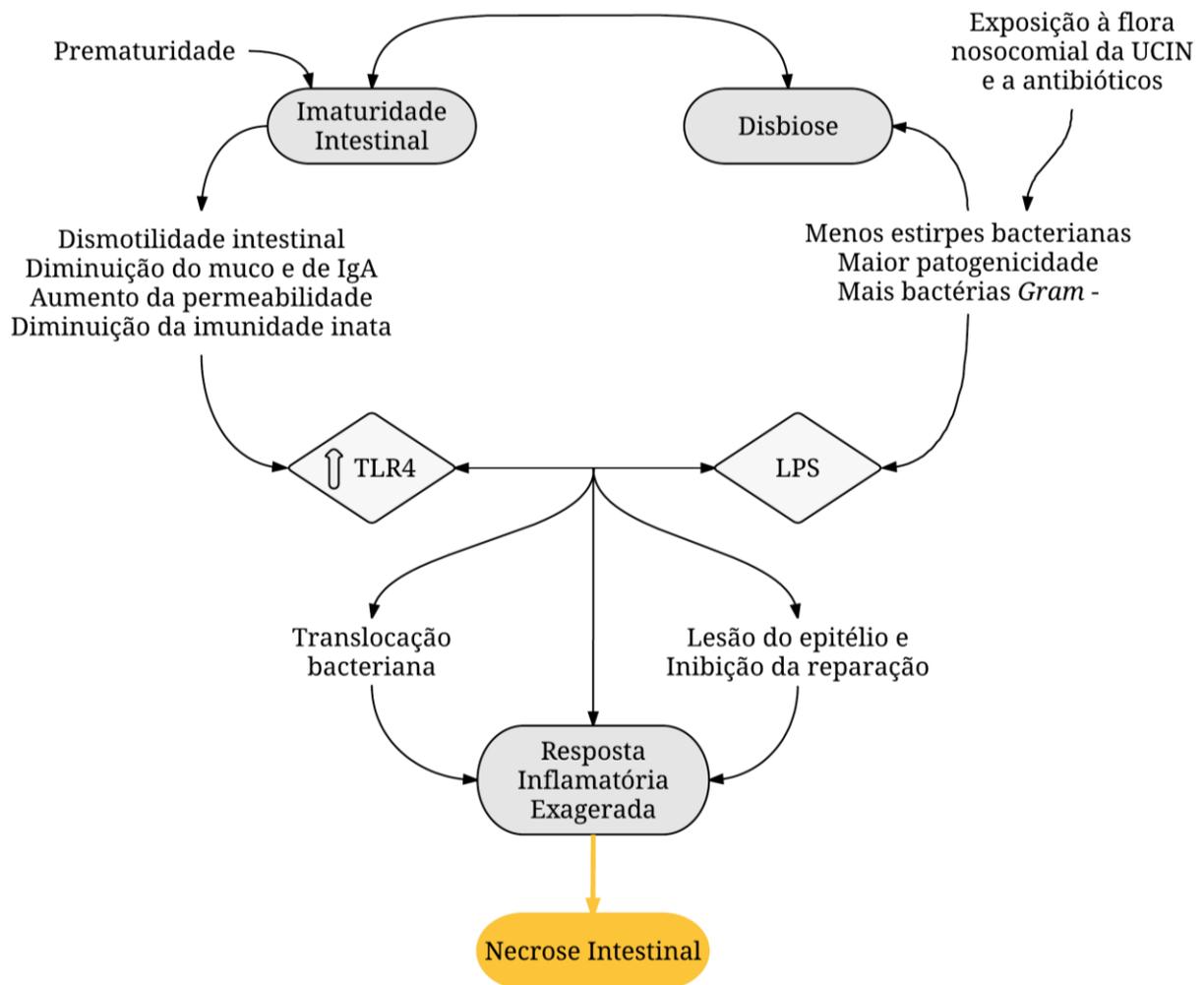


Figura 2 – Fisiopatologia da ECN no recém-nascido prematuro.

ECN, enterocolite necrosante; IgA, imunoglobulina A; LPS, lipopolissacarídeos; TLR4, toll-like receptor 4; UCIN, Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Hipoperfusão intestinal

Como já foi referido, nos RN de termo existem geralmente condições patológicas de base que reduzem o fluxo sanguíneo entérico e que predisõem ao desenvolvimento de ECN.^{11,13,24,25} A diminuição da perfusão intestinal desempenha um papel fundamental na patogénese desta patologia nos RN de termo, promovendo a ocorrência de isquemia mesentérica com consequente progressão para necrose.⁸

Crê-se que a hipoperfusão intestinal perturba a regulação do tónus da microcirculação ao interferir na produção de fatores com ação vasoconstritora e vasodilatadora.¹⁷ A endotelina 1 (ET-1), responsável pela vasoconstrição, e o óxido nítrico (NO), responsável pela

vasodilatação, são fatores que modulam a microcirculação do trato gastrointestinal.¹ Estes participam na patogênese da ECN ao causarem lesão isquêmica da mucosa intestinal e consequente dano durante a fase de reperfusão mediada por espécies reativas de oxigênio (ROS) através de processo de peroxidação lipídica da membrana intestinal.^{1,5} A isquemia do trato gastrointestinal desencadeia então reações inflamatórias da parede intestinal favorecendo o desenvolvimento de ECN.³

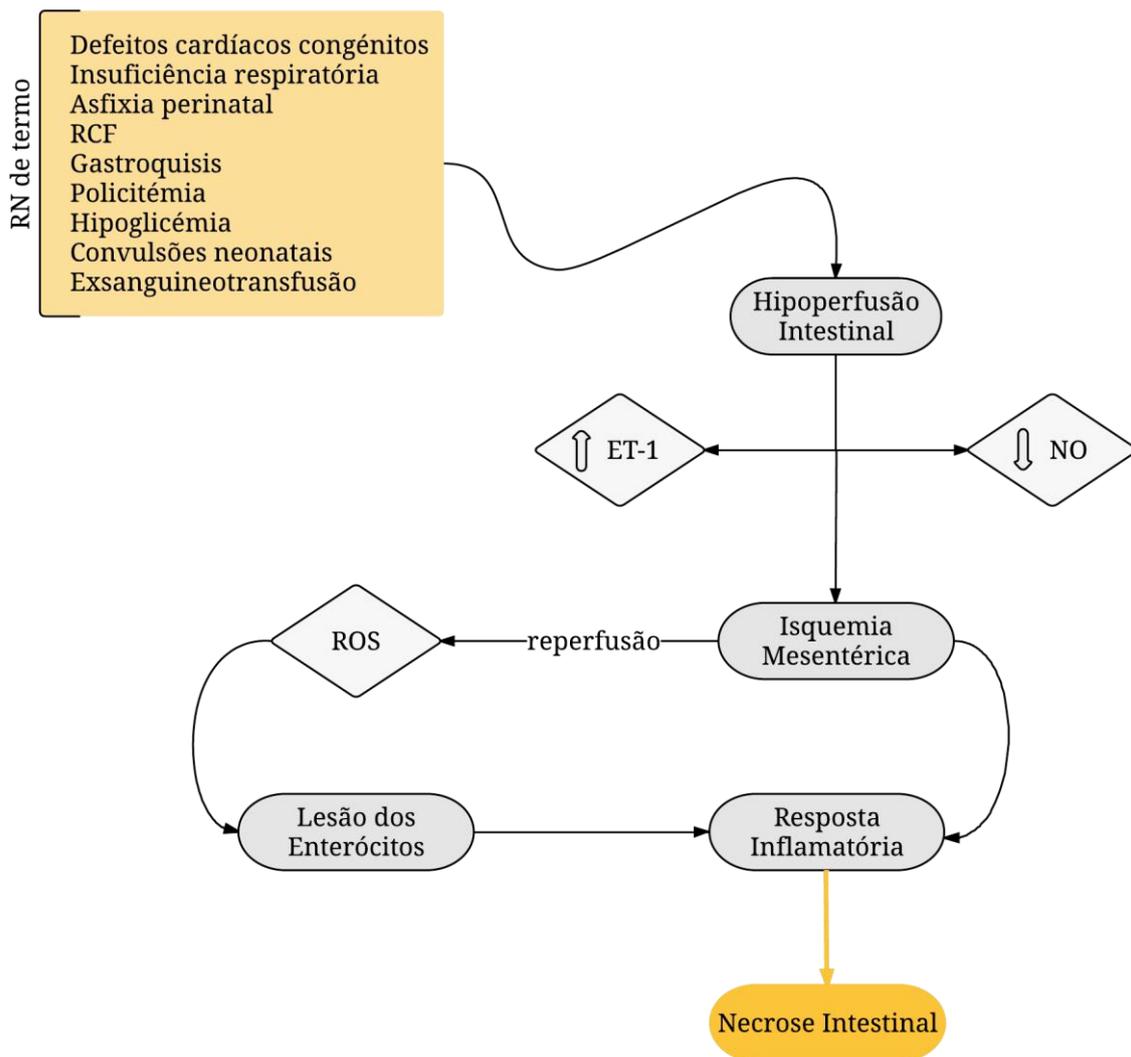


Figura 3 – Fisiopatologia da ECN no recém-nascido de termo.

ECN, enterocolite necrosante; ET-1, endotelina 1; NO, óxido nítrico; RCF, restrição de crescimento fetal; ROS, espécies reativas de oxigênio.

Apresentação clínica e diagnóstico

O espectro clínico da ECN é amplo,¹⁰ com manifestações frequentemente inespecíficas que podem evoluir de forma insidiosa ao longo de vários dias ou de forma fulminante com rápida progressão para choque em poucas horas.^{8,13} Na maioria dos RN prematuros, a ECN desenvolve-se de forma aguda.³

A idade de apresentação está inversamente relacionada com a IG do RN,^{10,11} surgindo nos primeiros dias de vida nos RN de termo e durante as primeiras semanas nos grandes prematuros.¹⁰ Embora possa envolver todo o trato gastrointestinal, do estômago ao cólon descendente (ECN total),¹³ a ECN acomete sobretudo a região íleo-cólica (íleo terminal, cego e cólon ascendente),^{10,11,13} sendo o cólon mais frequentemente atingido nos RN de termo.¹¹

Apesar de não existirem marcadores diagnósticos específicos, o exame físico em associação com os exames complementares (laboratoriais e de imagem) contribuem para um diagnóstico de certeza.¹

Manifestações clínicas

As manifestações da ECN podem ser gastrointestinais ou sistêmicas.

Os sinais e sintomas gastrointestinais iniciais mais comuns podem ser discretos e compreendem a distensão abdominal, a intolerância alimentar e a presença de sangue oculto nas fezes.^{1,6} A intolerância alimentar ocorre frequentemente em RN prematuros sob alimentação entérica e pode ser um sinal benigno de diminuição da motilidade do trato gastrointestinal ou uma manifestação inicial da ECN.³⁴ Clinicamente, traduz-se pelo aumento da quantidade do resíduo gástrico ou pela alteração da sua natureza (aspirado gástrico bilioso ou vômito biliar).³⁴

A nível sistêmico, pode verificar-se instabilidade térmica, apneia, letargia, bradicardia ou taquicardia (em resposta à dor).^{8,11,13,18} À medida que a doença progride, pode ainda tornar-se evidente a presença de palidez ou hipotensão.^{8,13}

Ao exame físico, as alterações encontradas podem variar desde uma ligeira distensão abdominal associada a ausência de ruídos hidroaéreos (RHA) até uma massa palpável no quadrante inferior direito (QID) ou sinais de peritonite generalizada com defesa abdominal marcada. Em fases mais avançadas da doença, pode estar presente uma equimose ou eritema da parede abdominal que traduz a existência de peritonite e perfuração intestinal.¹ Na ECN grave, o RN tende a adotar uma posição de conforto, colocando os membros inferiores em flexão sobre o abdômen (“posição de rã”), encontrando-se geralmente hiporreativo.¹³

A lesão do trato gastrointestinal pode ser muito variada: desde intensa congestão vascular da mucosa superficial com necrose focal das vilosidades intestinais em fases ligeiras da doença até necrose transmural com perfuração intestinal nos casos mais graves.¹³ Embora seja uma patologia do trato gastrointestinal, a ECN pode ter repercussões sistêmicas, nomeadamente complicar-se com sépsis e morte.^{2,33}

Exames complementares de diagnóstico

As manifestações clínicas da ECN são inespecíficas, não permitindo fazer *per si* o diagnóstico diferencial com outras patologias. Desta forma, os exames complementares, laboratoriais e imagiológicos, desempenham um papel essencial no estabelecimento do diagnóstico.

Exames laboratoriais

Atualmente, não existem marcadores bioquímicos com elevada sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da ECN (Tabela 5).¹⁴ Os RN com esta patologia podem apresentar trombocitopenia^{1,3,4,7,8,11,13,14} e neutropenia^{1,3,4,7,8,11,13,14} com desvio para a esquerda da curva dos neutrófilos.^{1,7,8,13} A acidose metabólica,^{1,3,7,8,13} que resulta do deslocamento de fluido para as regiões lesadas do trato gastrointestinal com consequente má perfusão dos restantes tecidos,³ é outra anomalia laboratorial que pode ser encontrada nestes RN.

Está também descrito um aumento significativo dos níveis séricos de mediadores e parâmetros inflamatórios,^{3,6} nomeadamente da proteína C reativa (PCR),^{1,3,8,14} procalcitonina (PCT),³ IL-6³ e IL-8.³ A anemia,^{11,13} a hiponatremia,^{3,7,8,13} ou a hiperglicémia^{1,3} são outras alterações laboratoriais inespecíficas que podem estar presentes.

Aproximadamente 20 a 30% dos RN com ECN apresentam bacteriémia associada,^{3,10} havendo frequentemente hemoculturas com isolamento de bactérias *Gram* negativas.^{1,11}

Estudos recentes sugerem a existência de biomarcadores com alta sensibilidade, especificidade e valor preditivo para o diagnóstico de ECN: proteínas intestinais que ligam ácidos gordos, claudina 3 e calprotectina fecal. Contudo a sua utilidade clínica, embora promissora, ainda não está completamente esclarecida^{8,14}

Tabela 5 – Alterações laboratoriais comumente encontradas nos RN com ECN.

Anomalias laboratoriais

Trombocitopenia^{1,3,4,7,8,11,13,14}

Neutropenia^{1,3,4,7,8,11,13,14}

Desvio para a esquerda da curva dos neutrófilos^{1,7,8,13}

Acidose metabólica^{1,3,7,8,13}

Aumento da PCR,^{1,3,8,14} PCT,³ IL-6³ e IL-8³

Anemia^{11,13}

Hiponatremia^{3,7,8,13}

Hiperglicémia^{1,3}

ECN, enterocolite necrosante; IL, interleucina; PCR, proteína C reativa; PCT, procalcitonina.

Exames imagiológicos

A suspeita clínica de ECN pode ser confirmada com recurso à imagiologia.^{1,4} Atualmente, a radiografia e a ecografia abdominais são os exames de imagem usados para avaliação dos RN

com ECN,¹⁹ não estando a tomografia computadorizada e a ressonância magnética recomendadas.^{1,7,8,13}

Radiografia abdominal

A radiografia simples do abdómen permanece o exame complementar de referência para o diagnóstico, monitorização e seguimento dos RN com ECN.^{3,19} Epelman et al. afirmam que os sinais radiológicos podem preceder o aparecimento das manifestações clínicas, defendendo que na altura do diagnóstico deve ser preconizada a realização de uma radiografia simples do abdómen de incidência vertical com o RN em decúbito dorsal complementada por uma incidência horizontal, de preferência sem manipulação da posição do RN que muitas vezes se encontra bastante debilitado.¹⁹

O padrão radiológico encontrado varia de acordo com a gravidade da ECN,¹⁰ sendo que a pneumatose intestinal (presença de gás intramural) e a presença de gás na veia porta permanecem os achados patognomónicos desta patologia.^{1,7,8,11,13} No entanto, estes sinais radiológicos clássicos nem sempre estão presentes, especialmente nos grandes prematuros.⁴ Sharma et al. demonstraram que nos RN com IG compreendida entre as 23 e as 26 semanas a quem tinha sido feito o diagnóstico de ECN, a pneumatose intestinal estava patente em apenas 29% e a presença de gás na veia porta em 10%.³⁵ Desta forma, estes autores corroboram que a ausência dos achados radiológicos patognomónicos não exclui o diagnóstico de ECN.

A radiografia simples do abdómen de um RN com ECN pode ser normal³ ou apresentar alterações inespecíficas, tais como, espessamento da parede intestinal,^{1,13,14,19} distensão de ansas intestinais^{3,13,14} ou *ileus* (traduzido radiograficamente pela distensão gasosa persistente das ansas intestinais).^{1,3,13,14} Permite também diagnosticar a existência de pneumoperitoneu,^{1,3,8,14,19} que indica perfuração intestinal. Contudo, quando este é de pequenas dimensões, pode ser difícil identificá-lo recorrendo apenas a uma incidência vertical com o RN posicionado em decúbito dorsal. Nestes casos, a realização de uma radiografia abdominal em

decúbito lateral esquerdo pode ajudar no diagnóstico, uma vez que permite a passagem do ar livre presente na cavidade peritoneal até ao topo facilitando a sua visualização.⁸

Apesar de permanecer o exame de referência no diagnóstico da ECN, a radiografia simples do abdómen apresenta algumas desvantagens, nomeadamente no que concerne à necessidade de efetuar várias radiografias para monitorizar a evolução⁷ e a quantidade de radiação a que o RN é exposto. Adicionalmente apresenta algumas limitações, sendo por vezes difícil fazer a distinção entre pneumatose intestinal e a presença de ar intraluminal⁷ ou detetar a existência de pneumoperitoneu numa radiografia abdominal de um RN, mesmo recorrendo a diferentes incidências.¹

Ecografia abdominal

Recomenda-se a realização de uma ecografia abdominal sobretudo quando o resultado da radiografia é inconclusivo.^{7,8,13}

A ecografia apresenta algumas vantagens relativamente à radiografia do abdómen, nomeadamente por permitir observar em tempo real as estruturas intra-abdominais,¹⁹ possibilitar a determinação da espessura, ecogenicidade e perfusão da parede intestinal (com recurso a *eco-doppler*),^{3,8,13,19} avaliar qualitativamente a peristalse^{3,8,13,19} e por ter a capacidade de identificar a presença de líquido no interior da cavidade peritoneal (ascite).^{3,8,13,19} Este exame permite ainda, com maior acuidade que a radiografia, identificar a presença de pneumatose intestinal e de gás na veia porta.^{8,13} Adicionalmente, não expõe o RN a radiação.

Embora a ecografia abdominal possa ser bastante útil também apresenta algumas limitações, uma vez que a presença de uma grande quantidade de gás intra-abdominal impede a correta avaliação das diferentes estruturas e que a existência de defesa abdominal pode levar a um exame doloroso.¹⁹

Classificação

Inicialmente propostos por Bell³⁶ em 1978 e posteriormente modificados por Walsh e Kliegman³⁷ em 1986, os critérios modificados de Bell permanecem ainda hoje como sendo a referência para o diagnóstico e estadiamento da ECN.⁷ Tendo por base o exame físico e os exames complementares de diagnóstico laboratoriais e imagiológicos, estes critérios classificam a ECN em suspeita, ligeira, moderada ou grave com ou sem perfuração intestinal (Tabela 6).

Tabela 6 – Critérios modificados de Bell.

Fase da ECN	Sinais Sistêmicos	Sinais Gastrointestinais	Sinais Radiográficos
IA (ECN suspeita)	Instabilidade térmica, apneia, bradicardia, letargia	Estase gástrica, distensão abdominal ligeira, êmese, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de ansas intestinais, <i>ileus</i> ligeiro
IB (ECN suspeita)	Igual a IA	Sangue vivo pelo reto	Igual a IA
IIA (ECN ligeira)	Igual a IA	Igual a IB mais ausência de RHA com ou sem defesa abdominal	Distensão de ansas intestinais, <i>ileus</i> , pneumatose intestinal
IIB (ECN moderada)	Igual a IA mais acidose metabólica ligeira, trombocitopenia ligeira	Igual a IIA mais ausência de RHA com defesa abdominal com ou sem celulite abdominal ou massa no QID	Igual a IIA mais gás na veia porta com ou sem ascite
IIIA (ECN grave sem perfuração intestinal)	Igual a IIB mais hipotensão, bradicardia, apneia severa, acidose respiratória e metabólica, CID, neutropenia	Igual a IIB mais sinais de peritonite generalizada, defesa abdominal marcada e distensão abdominal	Igual a IIB mais ascite
IIIB (ECN grave com perfuração intestinal)	Igual a IIIA	Igual a IIIA	Igual a IIB mais pneumoperitoneu

CID, coagulação intravascular disseminada; *ECN*, enterocolite necrosante; *QID*, quadrante inferior direito; *RHA*, ruídos hidroaéreos. *Ileus* diz respeito à ausência de peristalse intestinal. Adaptado de Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.³⁷

Diagnóstico diferencial

A inespecificidade dos sinais clínicos e imagiológicos da ECN faz com que seja difícil estabelecer um diagnóstico *a priori*, sendo sempre necessário considerar outras patologias que embora apresentem manifestações clínicas semelhantes, possam ter orientações terapêuticas diferentes ou específicas (Tabela 7).

A perfuração intestinal isolada ou espontânea exige diagnóstico diferencial com a ECN.^{7,13,14} Ocorre geralmente na primeira semana de vida, de forma súbita e na ausência de inflamação intestinal, em RN clinicamente mais estáveis do que aqueles que desenvolveram ECN.¹³

Patologias que causem doença intestinal isquêmica, como as anomalias cardíacas,^{7,13,14} o volvo intestinal,^{7,13,14} as anomalias intestinais congênitas, nomeadamente doença de Hirschsprung ou divertículo de Meckel,^{7,14} e alterações anatómicas ou funcionais que causem obstrução intestinal, como por exemplo má rotação intestinal, atresia intestinal, intussusceção ou aganglionose,^{10,13} são exemplos de outros diagnósticos diferenciais que têm de ser considerados perante uma suspeita de ECN.

A enterocolite induzida por proteínas alimentares é uma hipersensibilidade gastrointestinal alimentar cujo mecanismo fisiopatológico exato ainda não é conhecido.³⁸ Contudo, por ocorrer geralmente em lactentes e apresentar sintomas gastrointestinais e uma resposta inflamatória semelhantes aos da ECN,^{14,38} é uma patologia que tem de ser incluída no diagnóstico diferencial.^{7,14,38}

Como referido anteriormente, a distinção entre pneumatose intestinal e a presença de ar nas fezes que se encontram no lúmen intestinal pode ser difícil.⁷ À radiografia abdominal, a pneumatose intestinal pode aparecer linear ou circular se o gás se encontrar na camada subserosa da parede intestinal ou sob a forma de bolhas caso o ar se encontre na submucosa intestinal.^{8,13} No entanto, a presença de bolhas na radiografia abdominal pode também indicar

a existência de ar nas fezes que se encontram no lúmen intestinal,^{8,13} dificultando o diagnóstico diferencial e facilitando a ocorrência de erros de interpretação.^{7,14}

A sépsis deve também ser considerada aquando do diagnóstico de ECN.¹³ Embora possa ser uma complicação desta patologia pode igualmente ocorrer de forma primária.¹³

Tabela 7 – Patologias que fazem parte do diagnóstico diferencial da ECN.

Diagnósticos diferenciais
Perfuração intestinal isolada ou espontânea ^{7,13,14}
Doença intestinal isquémica secundária a outras patologias (anomalias cardíacas congénitas ou volvo intestinal) ^{7,13,14}
Anomalias intestinais congénitas (doença de Hirschsprung ou divertículo de Meckel) ^{7,14}
Alterações anatómicas ou funcionais que causem obstrução intestinal (má rotação intestinal, atresia intestinal, intussusceção, aganglionose) ^{10,13}
Enterocolite induzida por proteínas alimentares ^{7,14}
Erro no diagnóstico diferencial entre ar nas fezes e pneumatose intestinal ^{7,14}
Sépsis de outra causa ¹³

ECN, enterocolite necrosante.

Tratamento

Perante a suspeita ou confirmação de um diagnóstico de ECN é imperativo iniciar prontamente o seu tratamento que assenta em estratégias terapêuticas de suporte e na prevenção da progressão da doença.¹¹

Dependendo da fase da doença ao tratamento médico pode juntar-se o tratamento cirúrgico. Os critérios modificados de Bell auxiliam nas decisões terapêuticas, definindo os objetivos do tratamento médico e cirúrgico tendo por base as diferentes fases da ECN e a sua gravidade (Tabela 8).^{11,37}

Tabela 8 – Objetivos do tratamento da ECN baseados nos critérios modificados de Bell.

Fase da ECN	Tratamento
IA (ECN suspeita)	Pausa alimentar, antibioterapia durante 3 dias dependendo da cultura
IB (ECN suspeita)	Igual a IA
IIA (ECN ligeira)	Pausa alimentar, antibioterapia durante 7 a 10 dias, se culturas negativas dentro de 24 a 48 horas
IIB (ECN moderada)	Pausa alimentar, antibioterapia durante 14 dias, bicarbonado de sódio para a acidose metabólica
IIIA (ECN grave sem perfuração intestinal)	Igual a IIB mais fluidoterapia (200 mL/kg), agentes inotrópicos, ventilação assistida, paracentese
IIIB (ECN grave com perfuração intestinal)	Igual a IIIA mais intervenção cirúrgica

ECN, *enterocolite necrosante*. Adaptado de Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.³⁷

Tratamento médico

Nas fases iniciais da ECN, o tratamento médico de suporte pode ser suficiente para a estabilização e melhoria da condição clínica do RN (Tabela 9).⁴

As medidas gerais de suporte incluem a descontinuação da alimentação entérica assim que se suspeita da possibilidade de ECN e implementação de nutrição parentérica total,^{1,3-8,11,13,18} colocação de uma sonda nasogástrica para descompressão do trato gastrointestinal,^{1,3-8,11,13,18} e início de antibioterapia.^{1,3-8,11,13,18,33} Os antibióticos parentéricos são amplamente utilizados no tratamento da ECN e embora não haja consenso relativamente à escolha do antibiótico e à duração da antibioterapia,¹¹ esta deve ser feita tendo em conta os principais agentes patogénicos presentes na UCIN e respetivas resistências.¹³ Habitualmente, recorrem-se a associações de antibióticos de largo espetro dirigidos a bactérias *Gram* positivas,

Gram negativas e anaeróbias,^{1,5,7} tais como ampicilina/gentamicina/metronidazol ou ampicilina/cefotaxima/metronidazol ou meropenem, sendo que perante a suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina ou de microrganismos resistentes à ampicilina, esta deve ser substituída pela vancomicina.¹

Minimizar as flutuações da glicémia³ e corrigir os desequilíbrios eletrolíticos^{3,5,7} são alguns dos objetivos do tratamento médico de suporte. Assegurar uma analgesia eficaz^{3,13} constitui outra medida sintomática no tratamento da ECN. No entanto, tendo em conta o efeito inibitório que a morfina e seus derivados têm na motilidade gastrointestinal, estes devem ser evitados.

O tratamento sintomático deve ainda garantir a estabilidade hemodinâmica.^{1,5,8} Para assegurar uma adequada perfusão dos tecidos periféricos está indicada a perfusão endovenosa de fluidos,^{3,11,13} sendo que em associação à reposição da volémia é frequentemente necessário administrar inotrópicos^{1,3,5,8} de forma a estabilizar a pressão arterial. Em RN hemodinamicamente instáveis com alterações cardiorrespiratórias é necessário recorrer à intubação endotraqueal e ventilação mecânica.^{1,3,5,7,13}

Com base nas evidências científicas mais recentes de compreensão da fisiopatologia da ECN, novas estratégias terapêuticas baseadas em mecanismos imunológicos estão a ser consideradas, incluindo a inibição farmacológica do TLR, a modificação da flora intestinal e a administração de nutrientes específicos.^{17,33}

Tabela 9 – Estratégias terapêuticas de suporte da ECN.

Tratamento médico
Pausa alimentar e nutrição parentérica total ^{1,3-8,11,13,18}
Descompressão do trato gastrointestinal ^{1,3-8,11,13,18}
Associação de antibióticos de largo espectro ^{1,3-8,11,13,18,33}
Correção da glicémia ³
Correção dos desequilíbrios eletrolíticos ^{3,5,7}

Fluidoterapia^{3,11,13}

Inotrópicos^{1,3,5,8}

Intubação endotraqueal e ventilação mecânica^{1,3,5,7,13}

ECN, enterocolite necrosante.

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica é necessária em cerca de 20 a 40% dos casos de ECN,^{10,11,15,16} sendo por isso essencial contar com a presença de cirurgiões pediátricos na equipa que acompanha estes RN.¹³

A presença de pneumoperitoneu^{1,3,6,8,11,13} e/ou a existência de necrose intestinal¹³ constituem indicações absolutas para a realização de intervenção cirúrgica. Entre as indicações relativas destacam-se um agravamento do quadro clínico apesar do tratamento médico de suporte^{3,7,11} (tal como presença de choque ou de trombocitopenia ou neutropenia progressivas),⁶ a existência de distensão de ansas intestinais,³ um diagnóstico radiológico de *ileus*^{3,11} e a presença de gás na veia porta,³ de eritema da parede abdominal^{3,11} ou de uma massa abdominal palpável¹¹ (Tabela 10).

A ECN pode evoluir rapidamente e embora alguns RN necessitem de cirurgia dada a progressão da doença independentemente do tratamento médico de suporte, outros apresentam-se de forma aguda numa fase grave da doença que requer cirurgia imediata.¹⁶ Segundo Agnoni et al., RN com menor IG e PN e um baixo índice de Apgar necessitam mais frequentemente de intervenção cirúrgica.¹

O tratamento cirúrgico da ECN consiste na realização de uma drenagem peritoneal através da colocação de um dreno e/ou realização de uma laparotomia para desbridamento e ressecção dos segmentos de intestino afetados seguida de anastomose no mesmo tempo cirúrgico ou criação de um estoma para futura anastomose.^{1,4,6,7}

Originalmente, o tratamento cirúrgico consistia na realização de uma laparotomia,¹⁶ tendo a drenagem peritoneal surgido posteriormente como uma alternativa em RN clinicamente instáveis.^{3,8,10,11,13,16} Contudo, o seu uso em detrimento da laparotomia permanece controverso,^{6-8,10,11,13} podendo ambos os métodos cirúrgicos ser considerados o procedimento padrão para o tratamento da ECN dependendo da experiência da instituição.¹⁶

Independentemente da técnica cirúrgica, os RN que necessitam de ser submetidos a cirurgia têm uma mortalidade superior quando comparada com os que apenas necessitam de tratamento médico de suporte.^{1,6} Hull et al. reportaram no seu estudo uma mortalidade de 35% nos RN submetidos a cirurgia em oposição aos 21% registados nos RN que apenas receberam tratamento médico.³⁹ Estes dados indicam que a necessidade de cirurgia prediz um pior prognóstico.⁶

Uma meta-análise recente da Cochrane sobre qual a técnica cirúrgica com melhor prognóstico concluiu que não existem vantagens ou desvantagens significativas da drenagem peritoneal sobre a laparotomia.⁴⁰ Estes dados corroboram os resultados de dois ensaios clínicos controlados e randomizados que concluíram que o tipo de procedimento cirúrgico não afeta significativamente a mortalidade, a necessidade de nutrição parentérica ou o tempo de internamento hospitalar.^{41,42} Contudo estes autores realçam também a necessidade de realizar futuras investigações que permitam concluir de forma inequívoca qual a melhor técnica cirúrgica.⁴⁰⁻⁴²

Tabela 10 – Indicações absolutas e relativas para a realização de cirurgia na ECN.

Indicações absolutas	Pneumoperitoneu ^{1,3,6,8,11,13}
	Necrose intestinal ¹³
Indicações relativas	Agravamento do quadro clínico apesar do tratamento médico de suporte: ^{3,7,11} presença de choque ou de trombocitopenia ou neutropenia progressivas ⁶
	Distensão de ansas intestinais ³
	Diagnóstico radiológico de <i>ileus</i> ^{3,11}
	Presença de gás na veia porta ³
	Eritema da parede abdominal ^{3,11}
	Massa abdominal palpável ¹¹

ECN, enterocolite necrosante.

Complicações

O prognóstico do RN com ECN está em grande parte dependente da sua IG, da precocidade do diagnóstico e da necessidade ou não de recorrer a técnicas cirúrgicas.^{7,16} Embora a morbidade seja mais frequente naqueles que foram submetidos a tratamento cirúrgico,¹⁶ todos os RN com ECN podem sofrer complicações a curto e a longo prazo,^{1,3} que podem variar desde sequelas locais do trato gastrointestinal até alterações do neurodesenvolvimento ou, em casos mais graves, morte.^{7,14,16}

Entre as complicações que acometem o trato gastrointestinal destacam-se a estenose intestinal^{1,3,5,7,8,10,11,13,16} e a síndrome do intestino curto.^{1,3,5,6,8,10,11,13,15,16} Os quadros de estenose intestinal (fibrose estenosante pós-inflamatória)⁵ ocorrem em cerca de 10 a 35% dos casos de ECN^{1,7,16} e envolvem geralmente o cólon,^{5,7,8,13,16} embora possam também atingir o íleo ou o jejuno.^{8,13} Estes podem ocorrer independentemente do tratamento médico ou cirúrgico^{1,7,16} e apesar de tipicamente se desenvolverem 3 a 8 semanas após um episódio agudo de ECN, podem apresentar-se meses mais tarde.^{8,13} A síndrome de intestino curto constitui outra complicação a

longo prazo ocorrendo em cerca de 9% dos casos.^{3,10} Surge como consequência de ressecções intestinais muito alargadas por necrose intestinal extensa,⁵ levando a uma absorção insuficiente para satisfazer as necessidades de crescimento do RN.¹⁶ Desta forma, o comprimento da recessão intestinal, a sua localização e o envolvimento da válvula ileocecal são alguns fatores inerentes à cirurgia que podem influenciar os resultados gastrointestinais pós-cirúrgicos,¹⁶ correlacionando-se com o prognóstico da doença nomeadamente no que concerne à dependência de nutrição parentérica e suas complicações tal como a sépsis.^{4,6,16} O íleo terminal, um dos segmentos intestinais mais frequentemente acometido pela ECN, é o local de absorção de vitamina B12 e sais biliares, pelo que a sua ressecção cirúrgica pode condicionar a necessidade de administração parenteral de vitamina B12 *ad eternum*.⁴³ A importância da válvula ileocecal no subsequente funcionamento gastrointestinal continua a ser controversa, sendo que alguns estudos sugerem que a sua presença diminui o tempo de dependência da nutrição parentérica, enquanto outros não corroboram esta conclusão.¹⁶

O processo inflamatório exagerado que tem origem no trato gastrointestinal apresenta implicações também a nível sistémico afetando órgãos à distância, nomeadamente o cérebro⁶ com consequente aumento do risco de alterações do neurodesenvolvimento.^{1,3,6-8,11,13,14,16,22}

Um RN com ECN tem cerca de 25% de probabilidade de desenvolver microcefalia ou atraso do neurodesenvolvimento,⁶ que se define pela presença de pelo menos um dos seguintes: atraso cognitivo grave, paralisia cerebral, surdez ou cegueira.^{1,3,16} Entre as complicações sistémicas da ECN ainda se destaca o aumento do risco de atraso do crescimento^{3,11,16,22} que pode persistir durante vários anos.¹¹

Prevenção

Dada a significativa morbilidade e mortalidade associadas à ECN,¹ torna-se imprescindível prevenir esta patologia. Neste sentido, têm sido realizados múltiplos estudos que visam encontrar potenciais estratégias preventivas e comprovar a sua eficácia (Tabela 11).

Diversos autores defendem que o melhor fator protetor contra o desenvolvimento de ECN, com eficácia e segurança comprovadas, é o LM,^{1,7,8,14,18-20} cujas particularidades serão posteriormente aprofundadas.

Uma vez que a prematuridade constitui o fator de risco mais relevante para a ECN,⁵ a corticoterapia pré-natal tem sido apontada como uma possível estratégia preventiva capaz de reduzir a incidência desta patologia dado o seu impacto positivo na maturidade do trato gastrointestinal.^{2,3,5,7,11} Embora exista alguma controvérsia relativamente ao seu uso, esta é encarada como uma importante medida para a redução da mortalidade e morbidade relacionadas com a prematuridade,⁵ sendo recomendada a administração materna de um único curso de corticoide se for expectável a ocorrência de parto pré-termo.¹²

Os probióticos são, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro.⁴⁴ A capacidade de prevenir a disbiose inibindo a proliferação de bactérias patogénicas,^{1-3,7,12,17,33} a sua ação sobre a barreira mecânica do intestino aumentando a proteção e impedindo a translocação bacteriana através da mucosa intestinal,^{1,17} e a sua aptidão para controlar a produção de citocinas pró-inflamatórias^{12,17,33} e estimular a produção de imunoglobulinas secretoras³³ melhorando a função do sistema imunitário^{17,33} são alguns dos seus benefícios. Embora diversos autores defendam a eficácia do seu uso profilático, assegurando que existe uma redução da incidência e mortalidade da ECN,^{1,3,5,11,12} ainda subsiste uma grande controvérsia relativamente à sua utilização.¹⁴ Desta forma, antes da implementação de protocolos de profilaxia com probióticos é recomendada a realização de mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança.^{1,6,12,14,17}

Os prebióticos, nutrientes que estimulam o crescimento intestinal de microrganismos endógenos potencialmente benéficos como as *Bifidobacterium*, têm sido propostos como outra

estratégia preventiva.^{6,7,11,17} Contudo a sua eficácia na prevenção da ECN ainda não foi comprovada.^{6,7,11,17}

A lactoferrina, graças à sua atividade antimicrobiana e imunomoduladora,² tem sido apontada como uma possível futura medida preventiva.³ No entanto, ainda não existem dados suficientes para a sua implementação, sendo necessária mais investigação.^{2,3,11}

Adicionalmente, devido ao seu efeito prejudicial como fator de risco para o desenvolvimento da ECN, o uso de antibioterapia de largo espectro de forma empírica e por longos períodos de tempo e a administração de antagonistas dos recetores tipo II da histamina devem ser controlados.^{1,3} Desta forma, é essencial ponderar sempre os seus riscos e benefícios antes da instituição da terapêutica.¹

Tabela 11 – Medidas para a prevenção da ECN.

Medidas preventivas com evidência de eficácia e segurança	Leite materno
	Alimentação entérica não agressiva
	Corticoterapia pré-natal
Medidas preventivas questionáveis	Probióticos
	Prebióticos
	Lactoferrina

ECN, enterocolite necrosante. Adaptado de Neu J. Necrotizing Enterocolitis. World Rev Nutr Diet. 2014;110:253-263.⁸

Leite materno

Na ECN o LM assume um papel determinante. Este apresenta propriedades imunológicas e anti-inflamatórias que promovem a função de barreira da mucosa intestinal, favorecem a colonização intestinal por bactérias não patogénicas e atenuam a resposta inflamatória exagerada a bactérias patogénicas, conferindo assim um efeito protetor contra esta patologia.^{1,10,15,17,20,22,23}

Componentes do leite materno

Embora as propriedades exatas do LM que são responsáveis pela diminuição do risco de desenvolver ECN ainda não sejam totalmente conhecidas,^{17,22,23} o seu efeito protetor tem sido atribuído a vários componentes que estão presentes no leite. Os oligossacarídeos,^{1,7,17,18,33} a lactoferrina,^{7,17,18,33} as imunoglobulinas,^{2,5,12,15} as citocinas^{1,17,33} e os fatores de crescimento^{12,17,18,33} são alguns dos fatores imunomoduladores presentes no LM que têm sido apontados como tendo um efeito protetor contra o desenvolvimento de ECN. Este impacto deve-se à sua capacidade de promover uma adequada adaptação e maturação intestinal, de proteção contra agentes patogénicos, de promoção de uma colonização intestinal por bactérias protetoras (*Bifidobacterium*^{4,17} e *Lactobacillus*)^{13,17} e de regulação de processos inflamatórios. Os oligossacarídeos são hidratos de carbono que constituem um dos maiores componentes do LM.¹⁸ Estão presentes em maior quantidade e complexidade neste leite comparativamente ao LF e apresentam propriedades anti-inflamatórias diminuindo a ativação e infiltração leucocitárias^{3,18} e modulando a atividade das células imunitárias.¹⁸ Para além disso, atuam como substrato para a proliferação de bactérias protetoras promovendo desta forma uma adequada colonização intestinal.¹⁸

A lactoferrina é uma glicoproteína presente no LM que possui propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, tendo a capacidade de atenuar a libertação, mediada pelo LPS, de citocinas pró-inflamatórias.¹⁸ Em simultâneo promove a proliferação dos enterócitos, um requisito essencial para a manutenção da integridade da mucosa intestinal.¹⁸

As imunoglobulinas, outro componente presente no LM, apresentam propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias e atuam no trato gastrointestinal promovendo uma adequada maturação dos enterócitos.²³ De entre as diferentes imunoglobulinas, destaca-se a IgA secretora,^{1,3,14,33} um fator imunomodulador essencial para manutenção da integridade da

barreira mecânica^{4,14} e, conseqüentemente, no mecanismo de defesa contra antígenos bacterianos.⁵

O LM é conhecido por ser rico em fatores de crescimento que em conjunto promovem um desenvolvimento intestinal saudável ao estimular uma adequada migração, proliferação e maturação dos enterócitos.¹⁸ De entre os diferentes fatores de crescimento destaca-se o fator de crescimento epidérmico,^{1,2,5,12} um componente apenas presente no LM que inibe a apoptose dos enterócitos¹⁸ e limita a lesão epitelial provocada pela acumulação de ácidos biliares resultante da intolerância alimentar, uma das manifestações gastrointestinais iniciais da ECN.¹²

Leite materno, leite de dador e leite de fórmula

Por oposição ao LM que é apontado como o melhor fator protetor, o LF tem sido considerado um fator de risco para o desenvolvimento de ECN. Alshaikh et al conduziram um estudo observacional retrospectivo com 645 RN que concluiu que a alimentação exclusiva com LF está associada a um aumento significativo do risco de ECN (*odds ratio* (OR) = 5.28; intervalo de confiança (IC) 95%, 1.21 a 22.9).²⁰ Um estudo de coorte prospectivo que incluiu 202 RN de MBP realizado por Sisk et al demonstrou que uma alimentação entérica que contenha pelo menos 50% de LM nos primeiros 14 dias de vida está associada a uma diminuição da incidência de ECN (OR = 0.62; IC 95%, 0.51 a 0.77; $p = 0.02$).²² O mesmo foi replicado mais recentemente por Chowning et al verificando que os RN alimentados com LM em pelo menos 50% dos dias de internamento tiveram menor incidência de ECN (3.4% *versus* 13.5%; $p < 0.001$) e menor mortalidade (1.0% *versus* 4.2%; $p = 0.017$).⁴⁵

Sullivan et al também obtiveram resultados semelhantes num estudo controlado e randomizado que incluiu 207 RN no qual houve uma redução de 50% da incidência de ECN e de 90% da necessidade de recorrer a intervenção cirúrgica em RN alimentados exclusivamente com LM comparativamente a RN submetidos a regimes alimentares com produtos derivados de leite de vaca.⁴⁶ Os autores estimaram que, recorrendo a uma alimentação exclusiva com LM, o número

de RN necessário para tratar (NNT) para prevenir um caso de ECN é 10 e que o NNT para prevenir um caso de ECN com necessidade de intervenção cirúrgica ou morte é de 8.⁴⁶ Estes resultados foram corroborados por um estudo de coorte retrospectivo com 1587 RN conduzido por Hair et al, onde se demonstrou uma incidência de ECN significativamente mais baixa (16.7% *versus* 6.9%; $p < 0.00001$) e uma mortalidade inferior (17.2% *versus* 13.6%; $p = 0.04$) em RN com um regime alimentar exclusivo em LM quando comparado com uma alimentação que incluía produtos derivados de leite de vaca.⁴⁷ Também Colaizy et al encontraram resultados semelhantes, tendo concluído que, comparativamente a RN alimentados predominantemente com LM, existe um aumento do risco de ECN quando o regime alimentar é baseado em LF (OR ajustado = 12.1; IC 95%, 1.5 a 94.2) ou em LM associado a LF (OR ajustado = 8.7; IC 95%, 1.2 a 65.2).⁴⁸

Vários estudos científicos demonstram que existe uma clara vantagem do LM em relação ao LF no que diz respeito à prevenção da ECN que tem sido atribuída aos vários componentes que estão presentes no primeiro leite, mas ausentes ou presentes em quantidades muito inferiores no LF.^{1,11,12,16}

Quando o LM é insuficiente ou está contraindicado, para além do LF, existe ainda uma outra fonte alternativa de nutrição entérica para os RN: o leite de dador (LD) pasteurizado disponível no banco de leite humano.²³ À semelhança do LM, o LD tem sido associado a uma diminuição significativa da incidência de ECN,² havendo autores que defendem que contém os mesmos benefícios e efeitos protetores da amamentação.^{18,23} Sisk et al conduziram um estudo retrospectivo com uma amostra de 551 RN onde demonstraram que o risco de desenvolver ECN é semelhante, desde o nascimento até às 34 semanas de vida, nos RN alimentados predominantemente com LM e naqueles com um regime alimentar baseado em LD (OR ajustado = 0.82; IC 95%, 0.31 a 2.16; $p = 0.69$).¹⁵ Embora a pasteurização do LD seja essencial para minimizar o risco de transmissão de doenças e inativar a maioria dos agentes passíveis de

o contaminar,³ esta conduz a uma diminuição da quantidade e/ou da atividade biológica ou mesmo à destruição de alguns dos componentes benéficos presentes no LM.^{3,15} Contudo, existem cada vez mais dados que indicam que a pasteurização preserva muitos dos componentes conhecidos por promoverem o sistema imunitário e o desenvolvimento intestinal, sendo possível encontrá-los no LD em quantidades similares às que estão presentes no LM.¹⁵

Uma meta-análise recente da Cochrane que englobou 6 ensaios clínicos concluiu que, em RN prematuros, o LF quando comparado com o LD mais do que duplica o risco de desenvolver ECN (risco relativo (RR) = 2.77; IC 95%, 1.40 a 5.46), estimando que por cada 25 RN que recebem LF existe mais 1 caso de ECN.²³ Por outro lado, o LD está associado a um crescimento mais lento a curto prazo, não tendo sido identificadas diferenças com significado estatístico no crescimento a longo prazo ou no neurodesenvolvimento.²³ Apesar da relevância estatística dos dados encontrados, os estudos incluídos na meta-análise da Cochrane eram limitados em número e qualidade. Desta forma, os autores recomendam a realização de mais estudos controlados e randomizados que permitam tirar conclusões mais robustas acerca desta temática.²³

A AAP recomenda o uso de LM em todos os RN prematuros, aconselhando a utilização de LD em detrimento do LF nos casos em que o LM está contraindicado ou indisponível,²¹ uma medida que ajuda na prevenção do desenvolvimento de ECN. No entanto, existem atualmente vários obstáculos ao fornecimento de LD a RN prematuros, nomeadamente dificuldade no acesso e custos demasiado elevados na sua aquisição.⁷

Suplementação

Apesar do efeito protetor estatisticamente significativo e comprovado do LM e do LD no desenvolvimento da ECN, estes leites não contêm *per si* todos os nutrientes necessários para promover um crescimento e desenvolvimento ótimos.^{7,14} Desta forma, a AAP recomenda a

suplementação do LM com proteínas, minerais e vitaminas em RN de MBP, de forma a assegurar o aporte necessário de nutrientes.²¹

O fortificante de LM pode ser à base de leite humano ou de leite de vaca.³⁴ Sullivan et al realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado envolvendo 207 RN de MBP, dividindo-os em 3 grupos: 1) RN cuja dieta foi exclusivamente com LM, tendo sido alimentados com LM ou LD associados a suplementos à base de leite humano; 2) RN alimentados com LM ou LD suplementados com fortificante à base de leite de vaca; 3) grupo de controlo que recebeu LM com suplementação à base de leite de vaca, tendo recebido LF quando o primeiro não estava disponível. Os resultados encontrados demonstraram que o grupo 1 teve taxas inferiores de ECN ($p = 0,02$) e de ECN com necessidade de intervenção cirúrgica ($p = 0,007$) quando comparado com o grupo 2, tendo sido concluído que a suplementação do LM pode melhorar o crescimento a curto-prazo sem aumentar significativamente o risco de ECN.⁴⁶ Apesar dos resultados encontrados, os autores reforçam a necessidade de estudos posteriores que comprovem estes dados.⁴⁶

Adicionalmente, uma meta-análise recente da Cochrane, cujo objetivo principal foi a comparação do LF com o LD, englobou 2 ensaios clínicos que usaram leite humano suplementado com nutrientes.²³ Contudo, tendo em conta o número limitado de ensaios clínicos randomizados que compararam LF com LD suplementado, não foi possível tirar nenhuma conclusão estatisticamente significativa. Desta forma, os autores recomendam a realização de mais estudos clínicos que abordem esta comparação.²³

Protocolo de alimentação entérica

No RN, a alimentação entérica assume um papel fundamental na prevenção da ECN, tendo sido sugerida como um fator de risco modificável no desenvolvimento desta patologia.^{4,17,18} Nesse sentido, diversos autores defendem que é essencial criar um protocolo que defina inequivocamente quais as estratégias de alimentação entérica a adotar nestes casos, afirmando

que a implementação de medidas padronizadas tem demonstrado reduzir, de forma consistente, a incidência e a gravidade desta patologia.^{1,4,11,12,14}

Embora a adoção de um protocolo de alimentação entérica pareça promissora para a prevenção da ECN, a comunidade médica ainda não chegou a nenhum consenso relativamente ao melhor regime a instituir.^{3,7,18,34} O momento ideal para iniciar a alimentação entérica,^{3,10,18,34} o volume ótimo com o qual se deve instituir a nutrição^{3,10,18,34} o grau de progressão do aleitamento^{2,3,7,10,17,18,34} e o modo como a alimentação entérica deve ser administrada são algumas das questões fundamentais que têm sido debatidas por diversos autores.

Início da alimentação entérica

A introdução da alimentação entérica em RN de MBP é frequentemente adiada pelo receio de que o início precoce possa aumentar o risco de desenvolver ECN.⁴⁹ Contudo, existem autores que defendem que a instituição tardia do aleitamento pode aumentar a gravidade desta patologia,⁶ uma vez que a ausência de alimentação entérica atrasa os efeitos benéficos do LM,¹ podendo conduzir a atrofia intestinal⁸ e diminuição da motilidade³⁴ com redução da adaptação funcional do trato gastrointestinal imaturo.⁴⁹ Adicionalmente, esta atitude pode expor o RN a outros riscos, tais como prolongamento do número de dias de nutrição parentérica⁴⁹ e de cateter venoso central^{1,12} com conseqüente aumento do risco infeccioso e metabólico.⁴⁹

Atualmente existe evidência crescente de que uma instituição precoce de alimentação entérica, definida como o início do aleitamento nos primeiros 4 dias de vida,⁴ é segura e pode baixar a incidência de outras comorbilidades associadas à prematuridade^{4,11} sem aumentar o risco de desenvolver ECN.⁴ Uma meta-análise da Cochrane que englobou 9 ensaios clínicos e um total de 754 RN prematuros ou de MBP concluiu que o início precoce da alimentação entérica comparativamente com uma introdução mais tardia não afeta de forma estatisticamente significativa a incidência de ECN (RR = 1.07; IC 95%, 0.67 a 1.70), realçando contudo a necessidade de realizar mais estudos para que se possa chegar a uma conclusão mais robusta.⁴⁹

Kimak et al demonstraram resultados semelhantes num estudo de caso-controlo que envolveu 1028 RN de MBP, tendo observado que o início de alimentação entérica nas primeiras 24 horas de vida não está associado a probabilidade mais elevada de desenvolver ECN.⁵⁰ Estes autores concluíram também que, apesar da ocorrência desta patologia não se ter correlacionado com o período em que se iniciou o aleitamento, nos RN cuja alimentação entérica foi introduzida mais tardiamente a probabilidade de desenvolver ECN foi superior.⁵⁰

Contrariamente ao que se conhecia anteriormente, o início de alimentação entérica após os primeiros 4 dias de vida não tem efeito protetor no desenvolvimento da ECN.¹¹ Uma meta-análise da Cochrane de 2014, que incluiu 8 ensaios clínicos controlados e randomizados englobando um total de 1092 RN, demonstrou que uma introdução tardia da alimentação entérica (após os primeiros 4 dias de vida) em RN prematuros ou de MBP não reduz o risco de desenvolver ECN (RR = 0.93; IC 95%, 0.64 a 1.34).⁵¹

Assim, de acordo com os dados mais recentes da literatura, uma introdução precoce da alimentação entérica parece ser mais benéfica, não tendo impacto estatisticamente significativo no risco de desenvolver ECN.³ Desta forma a maioria dos autores sugere uma instituição do aleitamento nos primeiros 4 dias de vida.^{3,12}

Volume inicial da alimentação entérica

O volume com o qual se deve iniciar a alimentação entérica nos RN prematuros tendo em vista a minimização do risco de desenvolver ECN tem sido um tópico de debate na comunidade científica. Dados recentes sugerem que, em alternativa ao jejum completo que se mostrou ineficaz na prevenção desta patologia, a alimentação trófica é uma estratégia de utilidade crescente, segura e sem impacto significativo na incidência da ECN.^{8,11,14,34}

A alimentação trófica, também designada nutrição entérica mínima, consiste na administração de quantidades muito pequenas (nutricionalmente insignificantes)⁴ de LM ou LF sem progressão de volume durante um período predefinido.¹⁶ Tipicamente, o volume inicial é de

cerca de 15 a 20 mL/kg/dia a cada 2 a 3 horas durante a primeira semana de vida, procedendo-se posteriormente a incrementos da dose.^{3,18,34}

Diversos autores atribuem inúmeras vantagens à alimentação trófica, nomeadamente no que diz respeito à capacidade de estimular o desenvolvimento do trato gastrointestinal, aumentando a atividade de enzimas digestivas, a libertação de hormonas entéricas, a motilidade intestinal e o aporte sanguíneo entérico.^{2,4} Adicionalmente, diminui o tempo necessário para atingir a nutrição entérica exclusiva,^{11,16} promovendo altas hospitalares mais precoces.¹¹

Grau de progressão da alimentação entérica

O volume ideal e a velocidade dos incrementos da dose da alimentação entérica necessários para proporcionar uma diminuição da probabilidade de desenvolver ECN têm sido objeto de debate e de investigação por diversos autores, sendo os resultados controversos relativamente ao grau de progressão da alimentação entérica.^{10,16,18}

Alguns estudos sugerem haver uma relação entre a velocidade de progressão do aleitamento e a incidência da ECN, afirmando que incrementos rápidos e de grande volume aumentam a probabilidade de desenvolver esta patologia,^{4,6,8,13,16} enquanto que um grau de progressão lento da alimentação entérica permite uma redução deste risco.⁵² Contudo, aumentos lentos e de pequeno volume estão associados a um atraso no estabelecimento da nutrição entérica exclusiva podendo promover complicações infecciosas e metabólicas decorrentes da exposição prolongada a nutrição parentérica.^{6,8,52}

Estudos recentes concluem que o grau de progressão da alimentação entérica não tem influência estatisticamente significativa na incidência da ECN.^{3,10,11} A mais recente meta-análise da Cochrane sobre o grau de progressão da alimentação entérica englobou 10 ensaios clínicos controlados e randomizados com um total de 3735 RN.⁵² Concluiu-se que pequenos incrementos diários de alimentação entérica (15 a 20 mL/kg), comparativamente a incrementos maiores (30 a 40 mL/kg) não têm influência no risco de desenvolver ECN (RR = 1.07; IC 95%,

0.83 a 1.39) ou na taxa de mortalidade (RR = 1.15; IC 95%, 0.93 a 1.42).⁵² Foi ainda possível observar um aumento do risco infeccioso nos RN submetidos incrementos menores da alimentação (RR = 1.15; IC 95%, 1.00 a 1.32).⁵² Maas et al também obtiveram resultados semelhantes num estudo retrospectivo de coorte com 224 RN pré-termo de MBP, onde concluíram que não houve diferença significativa na incidência de ECN no grupo de RN com incrementos rápidos do aleitamento comparativamente ao grupo com um grau de progressão inferior (incidência de 3,3% *versus* 2,7%), realçando contudo que a pequena amostra não permite tirar conclusões robustas.⁵³

Desta forma, recomendam-se incrementos maiores de alimentação entérica (cerca de 30 a 40 mL/kg/dia) após o período de nutrição entérica mínima, uma vez que se associam a menor tempo para atingir nutrição entérica exclusiva e promovem altas hospitalares mais céleres com consequente diminuição do risco infeccioso, sem aumento da incidência de ECN.

Modo de administração da alimentação entérica

A alimentação entérica pode ser administrada por sonda nasogástrica de forma intermitente (geralmente durante 10 a 20 minutos a cada 2 ou 3 horas) ou de forma contínua recorrendo a uma bomba de perfusão.⁵⁴ Contudo, o modo mais adequado de fornecer a alimentação entérica continua a ser controverso, havendo vantagens e desvantagens em ambos os métodos.^{16,34,54}

A administração intermitente é mais sobreponível à forma fisiológica, facilitando a libertação cíclica de hormonas entéricas.^{7,34} Por outro lado, a administração contínua pode reduzir a quantidade de energia requerida para os processos de digestão e absorção dos nutrientes, diminuindo a intolerância alimentar.³⁴

Uma meta-análise da Cochrane na qual foram incluídos 7 estudos e 511 RN de MBP demonstrou que não existiu diferença na incidência da ECN (RR = 1.1; IC 95%, 0.6 a 2.1) ou no tempo necessário até atingir a nutrição entérica exclusiva nos RN alimentados de forma intermitente e naqueles com administração contínua de alimentação entérica.⁵⁴ Contudo, os

autores afirmam não existir evidência suficiente para determinar de forma inequívoca qual o melhor modo de administração de alimentação entérica, reforçando serem necessários mais estudos que abordem este tema.⁵⁴

Discussão e Conclusão

A ECN é a doença adquirida do trato gastrointestinal mais frequente no período neonatal, ocorrendo maioritariamente em RN pré-termo. A sua morbidade e mortalidade permanecem significativas, sendo inversamente proporcionais ao PN e à IG.

A ECN é uma patologia devastadora cuja fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida. De presumível etiologia multifatorial, a prematuridade e o uso de fórmulas alimentares artificiais são reconhecidos, respetivamente, como o primeiro e o segundo fatores de risco mais preponderantes para o seu aparecimento.

Os critérios modificados de Bell permanecem como referência para o diagnóstico e estadiamento da ECN. O espectro clínico da ECN é amplo com manifestações clínicas frequentemente inespecíficas que evoluem na maior parte dos casos de forma aguda. É uma patologia que envolve sobretudo a região íleo-cólica, sendo a idade de apresentação inversamente relacionada com a IG. A radiografia simples do abdómen permanece o exame complementar de diagnóstico imagiológico de referência, sendo a pneumatose intestinal e a presença de gás na veia porta os achados patognomónicos.

O diagnóstico de ECN implica tratamento médico e eventualmente cirúrgico dependendo da fase da doença. Contudo, ainda não existe um tratamento definitivo para esta patologia, pelo que as estratégias terapêuticas atuais assentam no tratamento de suporte e na prevenção da sua progressão.

O LM assume um papel determinante na prevenção da enterocolite necrosante, sendo reconhecido como o principal fator protetor contra o seu desenvolvimento, com eficácia e

segurança comprovadas. Constitui a forma ideal de nutrição e alimentação para todos os RN, apresentando benefícios nutricionais e não nutricionais únicos que otimizam o seu crescimento e desenvolvimento e conferem proteção da mucosa gastrointestinal, minimizando o dano aos enterócitos decorrente da imaturidade inerente ao parto pré-termo.

Embora seja unânime a existência de efeitos benéficos associados ao LM, ainda persistem algumas questões fundamentais, relativas ao protocolo ideal de alimentação entérica, que carecem de consenso científico. Os resultados mais recentes são a favor de que a introdução precoce da alimentação entérica (nos primeiros 4 dias de vida), iniciando com alimentação trófica (volume de leite de 15 a 20 mL/kg/dia durante a primeira semana de vida) e posteriormente fazendo incrementos de 30 a 40 mL/kg/dia parece ser mais benéfica. Contudo, o melhor modo de administração de alimentação entérica (intermitente *versus* contínua) ainda não está completamente esclarecido, sendo necessários mais estudos controlados e randomizados que abordem esta temática.

Em suma, apesar do LM constituir o melhor fator protetor contra o desenvolvimento da ECN, são necessários mais estudos que permitam retirar conclusões mais robustas e inequívocas relativamente ao protocolo de alimentação entérica que apresenta maior eficácia na prevenção desta patologia.

Agradecimentos

Agradeço à Dra. Cristina Resende, na qualidade de orientadora, o acompanhamento constante e a dedicação demonstrada ao longo da realização deste projeto.

Agradeço à Prof. Doutora Guiomar Oliveira, na qualidade de coorientadora, o papel fundamental na elaboração desta revisão.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã pelo apoio incondicional e imprescindível durante a realização deste projeto e ao longo de todos estes anos, pela boa disposição e por sempre acreditarem que era possível.

Agradeço às minhas amigas, Aihoor e Marta, pelo apoio e palavras de incentivo constantes.

Agradeço a ti, Diogo, por toda a tua disponibilidade, paciência, suporte e força que me deste ao longo deste percurso; por estares sempre presente e por sempre acreditares.

Referências Bibliográficas

1. Agnoni A, Amendola CL. Necrotizing enterocolitis: Current concepts in practice. *American Academy of Physician Assistants*. 2017;30(8):16-21.
2. Lin H-Y, Chang JH, Chung M-Y, Lin H-C. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: Is it feasible?. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2014;113,490-497.
3. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2016;9(3):233–242.
4. Schurr P, Perkins EM. The Relationship Between Feeding and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *Neonatal Network*. 2008;27(6):397-407.
5. Alves R, Amaral JMV. Enterocolite necrosante. In: Amaral JMV, editors. Tratado de Clínica Pediátrica. 2nd ed. *Abbott Laboratórios, Lda*; 2013. p. 1652-1660.
6. Neu J, Walker A. Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:255-264.
7. Reid BM, Thompson-Branch A. Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review of Updated Therapeutic and Preventive Interventions. *J Pediatr Rev*. 2016;4(2):e6093.
8. Neu J. Necrotizing Enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253-263.
9. Samuels N, van de Graaf RA, Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*. 2017;17:105.
10. Paul A, Ferreira S, Resende C, Faria D. Enterocolite necrosante: experiência de catorze anos. *Acta Pediátrica Portuguesa*. 2012;43(4):145-149.
11. Kasivajjula H, Maheshwari A. Pathophysiology and Current Management of Necrotizing Enterocolitis. *Indian J Pediatr*. 2014;81(9):489-497.

12. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing Enterocolitis Risk. *Adv Neonatal Care*. 2012;12(2):77–89.
13. Sharma R, Hudak ML. A Clinical Perspective of Necrotizing Enterocolitis: Past, Present and Future. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):27-51.
14. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Mystery Goes On. *Neonatology*. 2014;106:289–295.
15. Sisk PM, Lambeth TM, Rojas MA, Lightbourne T, Barahona M, Anthony E, et al. Necrotizing Enterocolitis and Growth in Preterm Infants Fed Predominantly Maternal Milk, Pasteurized Donor Milk, or Preterm Formula: A Retrospective Study. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):676-683.
16. Henry MCW, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2008;17:98-109.
17. Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(12):505-513.
18. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2014;10(7):875-884.
19. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, et al. Necrotizing Enterocolitis: Review of State-of-the-Art Imaging Findings with Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2007;27(2):285-305.
20. Alshaikh B, Kostecky L, Blachly N, Yee W. Effect of a Quality Improvement Project to Use Exclusive Mother’s Own Milk on Rate of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Breastfeeding Medicine*. 2015;10(7):355-361.
21. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-841.

22. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. 2007;27,428–433.
23. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breastmilk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD002971.
24. Christensen RD, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV. Necrotizing Enterocolitis in Term Infants. *Clin Perinatol*. 2013;40(1):69-78.
25. Lambert DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, et al. Necrotizing enterocolitis in term neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2007;27(7):437-43.
26. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow B, Draper ES, Field DJ. Antenatal umbilical Doppler abnormalities: An independent risk factor for early onset neonatal necrotizing enterocolitis in premature infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(3):327-331.
27. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:85–89.
28. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012;129(3):529–540.
29. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller RR, Jr RM, et al. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20151119.
30. Bilali A, Galanis P, Bartsocas C, Sparos L, Velonakis E. H2-blocker Therapy and Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Case-control Study. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(2):141-142.

31. Been JV, Lievense S, Zimmermann LJ, Kramer BW, Wolfs TGAM. Chorioamnionitis as a risk factor for necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr.* 2013;162:236–242.e2.
32. Berseth CL. Developmental anatomy and physiology of the gastrointestinal tract. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, editors. *Avery's diseases of the newborn.* 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1071-1085.
33. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in pathogenesis and prospective in treatment of necrotizing enterocolitis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:543765.
34. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding Practices and Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2013;40:1-10.
35. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *Journal of Perinatology.* 2006;26(6):342-347.
36. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187(1):1-7.
37. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.
38. Cruz C, Didenko I, Ferreira F, Inácio F. Enterocolite induzida por proteínas alimentares. *Rev Port Imunoalergologia.* 2014;22(1):11-21.
39. Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, Jones BA, Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* 2014;218(6):1148-1155.
40. Rao SC, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or

- spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6):CD006182.
41. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *New England Journal of Medicine.* 2006;354(21):2225-2234.
 42. Pierro A, Eaton S, Rees CM, De Coppi P, Kiely EM. Is there a benefit of peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis in newborn infants?. *J Pediatr Surg.* 2010;45(11):2117–2118.
 43. Lerner NB. Megaloblastic Anemias. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. *Philadelphia: Elsevier;* 2016. p. 2319-2323.
 44. FAO/WHO J. Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London. 2002.
 45. Chowning R, Radmacher P, Lewis S, Serke L, Pettit N, Adamkin DH. A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *J Perinatol.* 2016;36(3):221-224.
 46. 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;156(4):562-567.e1.
 47. Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al. Beyond Necrotizing Enterocolitis Prevention: Improving Outcomes with an Exclusive Human Milk–Based Diet. *Breastfeeding Medicine.* 2016;11(2):70-74.

48. Colaizy TT, Bartick MC, Jegier BJ, Green BD, Reinhold AG, Schaefer AJ, et al. Impact of suboptimal breastfeeding on the healthcare and mortality costs of necrotizing enterocolitis in extremely low birthweight infants. *J Pediatr*. 2016;175:100-105.e2.
49. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD000504.
50. Kimak KS, Antunes MMC, Braga TD, Brandt KG, Lima MC. Influence of Enteral Nutrition on Occurrences of Necrotizing Enterocolitis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(4):445-450.
51. 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;(12):CD001970.
52. Oddie SJ, 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;(8):CD001241.
53. Maas C, Mitt S, Full A, Arand J, Bernhard W, Poets CF, et al. A Historic Cohort Study on Accelerated Advancement of Enteral Feeding Volumes in Very Premature Infants. *Neonatology*. 2013;103:67-73.
54. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD001819.