

COINTER PDVS 2020

II CONGRESSO INTERNACIONAL DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE
Edição 100% virtual | 02 a 05 de dezembro

FATORES DE RISCO PARA A ENTEROCOLITE NECROSANTE NEONATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RISK FACTORS FOR NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS: A LITERATURE REVIEW

FACTORES DE RIESGO DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Apresentação: Comunicação Oral

Beatriz Regis da Cunha¹; Ana Beatriz Schmitt Silva²

DOI: <https://doi.org/10.31692/IICOINTERPDVS.0057>

RESUMO

A enterocolite necrosante (ECN) é uma condição que acomete o sistema gastrointestinal e o organismo de maneira sistêmica, por isso é reconhecida como a mais grave doença de recém nascidos, principalmente os pré-termos internados em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN). Aqueles que sobrevivem geralmente apresentam algum atraso no neurodesenvolvimento, além do elevado custo do tratamento, evidenciando a importância deste estudo. O objetivo geral deste trabalho consiste na identificação dos fatores de risco para ECN neonatal por meio de revisão sistemática do tema em pesquisa nos bancos de dados Pubmed e Scielo. As variáveis analisadas foram o ano de publicação do artigo e os fatores de risco para a doença. As evidências indicam que a prematuridade, o baixo peso ao nascer, a restrição de crescimento intrauterino, o retardo da alimentação enteral, o uso precoce de fórmula infantil, certas cepas bacterianas (principalmente as de *Clostridium*), a anestesia por sevoflurano, a hipotensão e o nascimento fora do hospital são fatores de risco para a ECN. Não foi encontrada relação entre a suplementação *Lactobacillus rhamnosus GG* e o uso de probióticos com a patologia. Os resultados foram divergentes quanto ao uso de antibióticos, à transfusão de eritrócitos e à terapia por surfactante. Por fim, o aleitamento materno é caracterizado como fator de proteção. Assim, os resultados desse estudo são capazes de contribuir positivamente com as práticas assistenciais ao neonato, uma vez que elucidam os principais fatores de risco e aumentam o conhecimento sobre essa doença que, apesar dos avanços tecnológicos, ainda é muito presente nas UTIN.

Palavras-Chave: enterocolite necrosante, fatores de risco, recém-nascido prematuro, recém-nascido de baixo peso, recém-nascido pequeno para a idade gestacional.

RESUMEN

La enterocolitis necrosante (ECN) es una afección que afecta al sistema gastrointestinal y al organismo de forma sistémica, por lo que se reconoce como la enfermedad más grave de los recién nacidos, especialmente los prematuros hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN). Aquellos que sobreviven generalmente presentan algún retraso en el neurodesarrollo, además del alto costo del tratamiento, lo que evidencia la importancia de este estudio. El objetivo general de este estudio es identificar los factores de riesgo para el ECN neonatal a través de una revisión sistemática del tema

¹ Medicina, Escola Superior de Ciências da Saúde, beatrizrcunha2000@gmail.com

² Docente, Escola Superior de Ciências da Saúde, ana.beatriz@escs.edu.br

en la investigación en las bases de datos Pubmed y Scielos. Las variables analizadas fueron el año de publicación del artículo y los factores de riesgo de la enfermedad. La evidencia indica que la prematuridad, el bajo peso al nacer, la restricción del crecimiento intrauterino, el retraso en la alimentación enteral, el uso temprano de fórmula infantil, ciertas cepas bacterianas (especialmente *Clostridium*), la anestesia de sevoflurano, la hipotensión y el nacimiento fuera del hospital son factores de riesgo para el ECN. No se encontró ninguna relación entre la suplementación de *Lactobacillus rhamnosus GG* y el uso de probióticos con la patología. Los resultados difieren con respecto al uso de antibióticos, transfusión de eritrocitos y terapia de surfactantes. Por último, la lactancia materna se caracteriza como un factor protector. Así, los resultados de este estudio son capaces de contribuir positivamente a las prácticas de cuidado del neonato, ya que aclara los principales factores de riesgo y aumenta el conocimiento sobre esta enfermedad que, a pesar de los avances tecnológicos, sigue estando muy presente en la UCIN.

Palabras Clave: enterocolitis necrotizante, factores de riesgo, recién nacido prematuro, recién nacido de bajo peso, recién nacido pequeño para la edad gestacional.

ABSTRACT

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a condition that affects the gastrointestinal system and the organism in a systemic way, so it is recognized as the most serious disease of newborns, especially the preterms hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Those who survive generally present some delay in neurodevelopment, in addition to the high cost of treatment, evidencing the importance of this study. The general objective of this study is to identify risk factors for neonatal NEC through a systematic review of the theme in research in the Pubmed and Scielo databases. The variables analyzed were the year of publication of the article and the risk factors for the disease. Evidence indicates that prematurity, low birth weight, intrauterine growth restriction, delay in enteral feeding, early use of infant formula, certain bacterial strains (especially *Clostridium*), sevoflurane anesthesia, hypotension, and birth outside the hospital are risk factors for NEC. No relationship was found between *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation and the use of probiotics with the pathology. The results differed regarding the use of antibiotics, erythrocyte transfusion and surfactant therapy. Finally, breastfeeding is characterized as a protective factor. Thus, the results of this study are able to contribute positively to the care practices of the neonate, since it elucidates the main risk factors and increases knowledge about this disease which, despite technological advances, is still very present in the NICU.

Keywords: necrotizing enterocolitis, risk factors, low birth weight infant, small for gestational age infant, premature infant.

INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante (ECN) é uma doença aguda primária do trato gastrointestinal, própria do recém-nascido pré-termo (RNPT), secundária a processo inflamatório e invasão bacteriana da parede intestinal. A prematuridade é o fator de risco mais importante para o seu desenvolvimento, sendo a incidência inversamente proporcional à idade gestacional. Além disso, o peso fetal também tem relevância, principalmente em prematuros com muito baixo peso.

A etiologia da ECN ainda não está totalmente esclarecida, mas o modelo etiológico mais aceito se refere a um processo interativo entre três fatores predisponentes: prematuridade, isquemia e infecção. Apesar deste conhecimento, a ECN ainda é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em RNPT. Entre 5 a 10% dos bebês de baixo peso ao nascer (com

menos de 1500g) desenvolverão ECN e destes, 15% a 30% não sobreviverão. (KANE, et al., 2018)

Com o avanço tecnológico das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais (UTIN's) e o consequente aumento da sobrevivência dos neonatos prematuros e maior tempo de hospitalização, outros novos fatores de risco para ECN têm surgido. (MARCONDES, 2019)

O tratamento cirúrgico é muitas vezes necessário e os sobreviventes apresentam grande risco de comprometimento do neurodesenvolvimento e um alto impacto na qualidade de vida, além dos elevados custos. (acurate).

Pacientes que desenvolvem ECN tendem a cursar com maior número de infecções, apresentam tolerância mais tardia à dieta e, com isso, evoluem com menor velocidade de crescimento quando comparados a neonatos que não tiveram ECN. Também podem manifestar atraso do desenvolvimento neuropsicomotor a curto e longo prazo, como consequência das infecções e desnutrição durante o período crítico de desenvolvimento cerebral. (ODDIE; YOUNG; MCGUIRE, 2017)

Apesar das medidas que visam minimizar as consequências do nascimento pré-termo, como a administração de glicocorticoide pré-natal, estímulo ao aleitamento materno ou leite humano pasteurizado em detrimento ao uso de fórmulas infantis, além da suplementação probiótica, a ECN ainda é uma das mais temidas doenças em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN).

No ano de 2016, as complicações advindas do parto prematuro foram a principal causa de morte em crianças com menos de 5 anos de idade (UNIGME, 2017). O ranking dos países com maior número de nascimentos prematuros é liderado pela Índia, seguido pela China e Nigéria. O Brasil ocupa a 9ª colocação, com 340 mil nascimentos pré-termos anuais. Dentre as complicações do parto prematuro, a ECN é uma das principais (MOREIRA, 2019).

Os fatores de risco pré-natais e pós-natais desempenham um papel importante na ECN que ainda precisam ser melhor elucidados. Os prematuros de maior risco devem ser acompanhados para que o diagnóstico de ECN, quando presente, seja o mais precoce possível e com menor incidência de complicações, como a perfuração intestinal (DUCI, et al., 2019).

A identificação de fatores clínicos que contribuem para o desenvolvimento da ECN pode permitir a seleção de recém-nascidos em risco e poderia contribuir para o desenvolvimento de estratégias voltadas para a prevenção e tratamento precoce (BERKHOUT; KLAASSEN; NIEMARKT, 2018). Assim, o objetivo geral deste estudo consiste em realizar uma revisão sistemática da literatura para conhecer os fatores de risco que colaboram para o desenvolvimento da enterocolite necrosante em neonatos prematuros internados nas UTIN.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1. DEFINIÇÃO E ETIOPATOGENIA

A ECN é uma condição que acomete o sistema gastrointestinal e o organismo de maneira sistêmica, por isso é reconhecida como a mais grave doença de recém nascidos, principalmente, os RNPT internados em UTIN.

A fisiopatologia é caracterizada por uma inflamação que converge para isquemia intestinal, pneumatose e necrose na superfície da mucosa do intestino, de forma rápida e extensa. Pode acometer grande parte do órgão, com necrose e subsequentes perfurações, principalmente no íleo terminal e, em menor proporção, no cólon ascendente e parte proximal do cólon transverso (BRAGA, 2017).

Além disso, após o nascimento, ocorre a quebra da esterilidade intestinal presente na vida intrauterina: as bactérias patogênicas colonizam o órgão e sua proliferação promove a indução de um processo inflamatório na mucosa intestinal, o que propicia a translocação desses patógenos para a corrente sanguínea e outros órgãos.

A etiologia da ECN é claramente multifatorial, com contribuições de predisposição genética, imaturidade intestinal, instabilidade hemodinâmica, ecologia microbiana intestinal e mucosa intestinal imuno-reativa (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência mundial da ECN vem se mantendo constante, de 1% a 8% entre as admissões gerais nas UTIN's. Os RN com menor idade gestacional e peso ao nascer, são os mais propensos a desenvolverem a doença, correspondendo a 90% ou mais dos casos confirmados da doença, enquanto os RNT somam 10% (LLANOS et al., 2012). De acordo com Gordon et al. (2017), entre os RNPT, a incidência de acometimentos se eleva para 5% a 10%, podendo chegar a 14% naqueles com peso inferior a 1.500g.

No Brasil a incidência tem se mantido mais baixa, chegando a 5,3% das admissões gerais nas UTI/N. Os achados clínicos da doença são inespecíficos, uma vez que na medida em que a doença progride os sinais se tornam mais característicos. Sendo assim, é possível perceber que o início do acometimento é inversamente proporcional à classificação do RN em relação à idade gestacional.

As manifestações da doença ocorrem, em média, nos dez primeiros dias de vida, mas podem ocorrer já nas primeiras 24 horas de vida e com três meses ou mais de idade, dependendo

das diferentes idades gestacionais de nascimento. As características e as formas de apresentação da doença são semelhantes para todas as idades gestacionais no entanto, nos RNT, ocorre mais precocemente, usualmente na primeira semana de vida, e está mais associada a fatores de risco pré-natais. Nos RNPT, ao contrário, a idade de início pode ocorrer a partir da segunda semana de vida.

Em decorrência da doença, tem sido relatado incremento de, em média, 60 dias no período de internação como também elevação de gastos, com expressivo impacto financeiro.

Pode ser considerada a doença dos sobreviventes, uma vez que ocorre com maior frequência em pacientes que sobreviveram às várias intercorrências do período neonatal, como episódios de hipóxia e quadros infecciosos, e que já se encontravam num período de realimentação (MOREIRA, 2019).

3. CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA QUANTO À GRAVIDADE

Em 1978, Bell e cols. propuseram um critério de classificação por estágios da doença com o objetivo de orientar as decisões terapêuticas. Posteriormente, Kliegman e cols. modificaram este critério, incluindo sinais sistêmicos, intestinais e radiográficos (MOREIRA, 2019).

Até os dias atuais, não foi possível definir o tempo de progressão para que ocorra a piora clínica da ECN, por isso quatro padrões básicos e gerais auxiliam na diferenciação da evolução. O primeiro é definido como suspeito e se restringe apenas à observação; o segundo é classificado pela forma aguda e fulminante, com rápida progressão para o choque e óbito; o terceiro é também uma forma aguda, com presença de pneumatose extensa em RNT; e o último se caracteriza por um acometimento insidioso em RNPT.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Sintomas iniciais de ECN, incluindo fezes sanguinolentas, distensão abdominal e sinais de sepse pode ser inespecífico e sobrepõem-se com outras condições, como perfuração intestinal, intolerância alimentar ou isquemia intestinal secundária à cardiopatia congênita ou distúrbios hematológicos. No entanto, esses sintomas devem sempre levantar preocupações sobre ECN (ISANI, et al., 2018).

É uma síndrome caracterizada por distensão abdominal, vômitos biliosos e hematoquezia, capaz de evoluir para peritonite, pneumoperitônio e choque. Cursa com sinais e sintomas gastrointestinais e sistêmicos, variando em intensidade e gravidade, devido à necrose de coagulação do trato gastrointestinal. Nos casos mais graves, pode ser fulminante, por meio

da síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

As suspeitas de ECN ocorrem através de informações sobre a história clínica e de achados evidenciados no exame físico correspondentes à doença. O diagnóstico é possível por exames de imagem como radiografia e ultrassonografia, além dos achados cirúrgicos e/ou anatomopatológicos (MOREIRA, 2019).

5. TRATAMENTO

Na prática clínica, ainda existe inseguranças quanto ao melhor momento para executar as abordagens e intervenções médicas, em face à grande variabilidade da doença e dos RN acometidos.

Na neonatologia clínica, os esquemas de antibióticos são altamente variáveis e geralmente iniciados empiricamente em bebês onde há uma suspeita clínica de sepse ou na presença de fatores de risco (RABA, et al., 2019).

O tratamento utiliza abordagem clínica na maioria dos casos de ECN em estágio precoce visando a descompressão intestinal, pausa alimentar e utilização de antibióticos de largo espectro. Nos casos mais graves, o tratamento pode evoluir para abordagem cirúrgica (MOREIRA, 2019).

6. PROGNÓSTICO

Os avanços nos cuidados intensivos neonatais têm permitido diagnóstico precoce e implantação de conduta terapêutica imediata, proporcionando, na maioria dos casos, boa evolução dos RN, no entanto nos casos de perfuração e/ou necrose do trato gastrointestinal a intervenção cirúrgica se faz necessária.

Após a remissão da doença, complicações secundárias como estenose intestinal pós-cicatrizial, fístula, abscesso, colestase, síndrome do intestino curto e síndrome disabsortiva podem ocorrer, pois ao perderem seguimentos do intestino em pontos onde ocorre maior absorção de nutrientes e vitaminas, os RN podem ter a absorção comprometida. (BRAGA, 2017).

Além disso, o risco de disfunção no sistema neurológico e/ou microcefalia são complicações que podem acarretar em longo prazo em limitações motoras e psíquicas, principalmente em RN que foram submetidos a abordagens cirúrgicas.

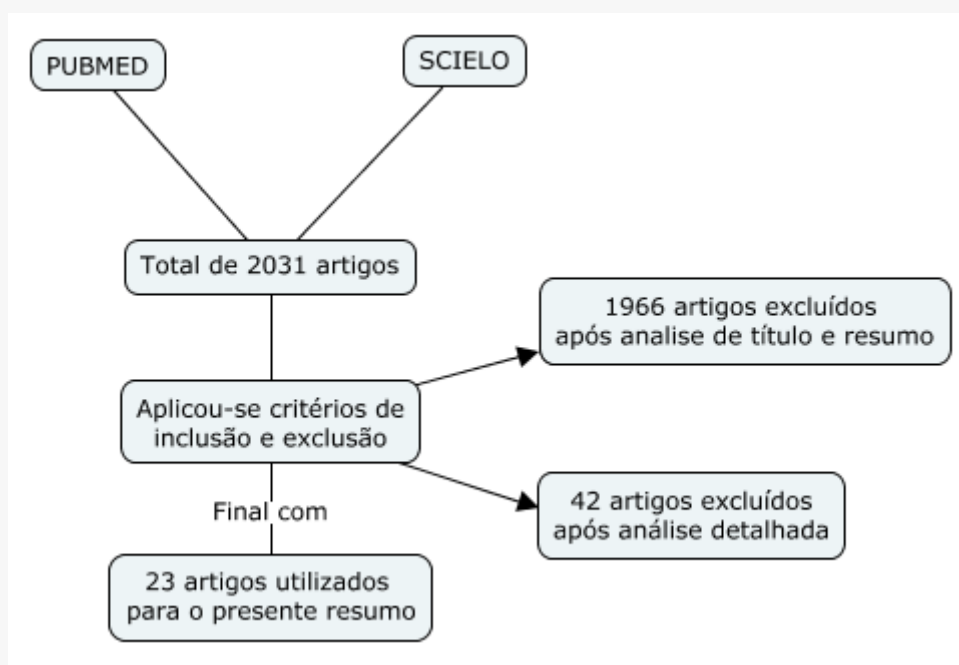
METODOLOGIA

O estudo em questão caracteriza-se por revisão sistemática realizada em agosto de 2020

com buscas nas bases de dados PUBMED e SCIELO. Utilizou-se combinações duplas e triplas dos descritores por meio do operador booleano “AND”, em português e inglês, sendo eles: neonatologia (neonatology), enterocolite necrosante (necrotizing enterocolitis), fatores de risco (risk factors), recém nascido de baixo peso (low birth weight infant), recém nascido de muito baixo peso (very low birth weight infant) e recém-nascido prematuro (premature infant).

Na revisão sistemática foram identificados 18 artigos publicados na língua inglesa, e 5 na língua portuguesa, que trouxeram os fatores de risco em recém-nascidos prematuros entre os anos de 2017 a 2019, totalizando 23 estudos (figura 1).

Figura 1 - Fluxograma dos artigos analisados durante o período visto



Fonte: Autoral, 2020.

A revisão sistemática teve como marco inicial a identificação do problema de pesquisa: Quais são os fatores de risco evidenciados na literatura para a enterocolite necrosante em neonatos? Posteriormente perpassou pela delimitação dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos. Mais adiante, procedeu-se à categorização e avaliação destes, com a consequente coleta e interpretação dos resultados. Por fim, foi realizada a síntese das informações. A busca dos artigos foi limitada ao período de publicação entre os anos de 2017 a 2019. Definiu-se este período visando encontrar estudos que contribuíssem com dados atualizados e de relevância científica sobre o tema.

Foram adotados como critérios de inclusão: pesquisas realizadas em seres humanos, especificamente em neonatos prematuros; ser estudo primário com delineamento longitudinal

(coorte retrospectivo ou prospectivo, e caso-controle) ou transversal; disponibilizados gratuitamente na íntegra e ter sido publicado no período de 2017 a 2019 nos idiomas inglês e português; e estudos com a abordagem de fatores de risco clínicos e por sinais abdominais. Os critérios de exclusão foram: pesquisas realizadas em modelos animais; artigos com abordagem de fatores de risco evidenciados por exames bioquímicos.

As pesquisas nas bases de dados retornaram 2031 estudos relacionados ao tema. A seleção dos estudos foi realizada em três etapas. A primeira etapa foi constituída pela leitura dos títulos dos estudos e exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão propostos, bem como dos estudos repetidos. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos e exclusão dos trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão. Por fim, na terceira etapa, procedeu-se à leitura na íntegra dos artigos restantes.

Após a definição dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos neste estudo realizou-se a coleta dos dados por meio de instrumento criado pela autora para esse fim. Tal instrumento continha informações a respeito de: título do artigo, título do periódico em que foi publicado, país em que o estudo foi realizado, idioma, ano de publicação, descritores, objetivos do estudo, delineamento da pesquisa, amostra, duração do estudo, forma de análise dos dados, principais resultados e conclusões. Não foi necessária a submissão ao comitê de ética por ser uma revisão sistemática, contudo, respeitou-se a autoria de todos os artigos estudados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após uma pré-análise do total de 2031 referências obtidas, foram excluídas 2007 publicações, porque não possuíam como objetivo avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento da enterocolite necrosante (Figura 1). A revista com temática de medicina pediátrica foi a mais frequente (52,9%), seguida de revistas de medicina neonatal (35,3%). Revistas que abordam temáticas de medicina clínica nutricional e ciências biomédicas contribuíram com um artigo cada (5,9%). Outros 5 estudos não foram publicados em revistas, sendo 4 deles dissertações e trabalhos de conclusão de curso.

Os estudos foram realizados em diversas regiões do Brasil, como Sudeste (8,7%), Sul (4,3%) e Nordeste (4,3%), mas também foram analisados artigos internacionais de origem europeia (30,5%), asiática (8,7%) e norte-americana, como EUA (39,2%) e México (4,3%).

A seguir, são descritos os fatores de risco e medidas de prevenção para a ECN neonatal.

1. PREMATURIDADE

A prematuridade foi unanimemente classificada como fator de risco para a ECN, muitas vezes considerada como a principal. A incidência da patologia é inversamente proporcional à idade gestacional.

A diversidade da microbiota intestinal em bebês prematuros aumenta mais lentamente do que em bebês mais maduros, com colonização de estafilococos, enterobactérias e enterococos e menor proporção de anaeróbicos (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

Ademais, as concentrações no leite materno de fatores de crescimento epitelial aumentam à medida que a idade gestacional do bebê avança. Assim, mães com bebês prematuros têm 50% menos fatores em seu leite materno em comparação com aqueles com bebês a termo, que são essenciais para a proliferação de células epiteliais, a diminuição da expressão de mediadores inflamatórios e redução da apoptose epitelial.

Por fim, nos RNPT, a instabilidade cardiovascular, as flutuações do volume sanguíneo e do aporte de oxigênio podem desencadear esse processo isquêmico inflamatório.

2. BAIXO PESO AO NASCER

Baixo peso ao nascer é o fator prognóstico mais comumente relatado para ECN entre os recém-nascidos na literatura atual (CACHO; PARKER; NEU, 2017; JANJINDAMAI, et al., 2019).

Fetos com restrição do crescimento intrauterino (RCIU) têm dificuldade para redistribuir o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais (cérebro, miocárdio e glândulas suprarrenais), enquanto o trato gastrointestinal é privado de fluxo sanguíneo suficiente. Como resultado da isquemia intestinal, acredita-se que a RCIU tem a função intestinal prejudicada após o nascimento, podendo ser uma das principais causas da ECN (DUCI, et al., 2019).

3. RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO E A PRÉ-ECLÂMPسيا

Outro fator de risco para o desenvolvimento da ECN, associado ao baixo peso ao nascer e à menor idade gestacional, é a RCIU secundária à insuficiência placentária. Estudos observacionais sugerem que o pior prognóstico da patologia ocorre quando existe a associação entre ela e a RCIU (DUCI, et al., 2019; JANJINDAMAI, et al., 2019).

Entre as principais causas de RCIU destaca-se a pré-eclâmpsia (PE), A PE é uma síndrome hipertensiva específica da gravidez e está associada, além do RCIU, à alta morbidade e mortalidade materna, morte perinatal e parto prematuro). O efeito da PE no feto decorre da redução do fluxo placentário, o que pode gerar isquemia e, em última análise, aumento da incidência de prematuridade.

Já está bem estabelecido na literatura a relação entre a redução do fluxo uteroplacentário e hipóxia fetal, o que é, em última instância, o principal causador do RCIU na PE.

A PE também está associada ao aumento da resistência vascular e da agregação plaquetária, ativação do sistema de coagulação e disfunção endotelial. Entre outras morbidades associadas à PE, destacam-se o trabalho de parto prematuro, a diminuição do volume de líquido amniótico, a deficiente oxigenação fetal e o baixo peso ao nascer.

Nos RN pré-termo, a instabilidade cardiovascular, as flutuações do volume sanguíneo e do aporte de oxigênio podem desencadear o processo isquêmico inflamatório. Porém, em fetos com RCIU esse processo poderia ser desencadeado muito mais cedo, devido à adaptação fetal ao estresse hemodinâmico imposto pela insuficiência placentária (JANJINDAMAI, et al., 2019).

4. FATORES PRÉ-NATAIS

Fatores predisponentes pré-natais e o papel das alterações placentárias no desenvolvimento da ECN ainda são inconsistentemente estudados. Um estudo de caso controle descobriu que doenças placentárias durante a vida fetal poderiam preceder a cascata de eventos que levam à patologia. Em particular, os dados mostraram que o fluxo de artérias umbilical pré-natal anormal era mais frequente no grupo das grávidas ligadas à enfermidade em comparação com a dos controles, assim como uma resistência placentária aumentada, que leva a uma hipóxia fetal, também pode ser associada a patogênese.

Este resultado está em consonância com a hipótese de que os fetos com RCIU têm dificuldade para redistribuir o fluxo sanguíneo para os órgãos vitais (cérebro, miocárdio e glândulas suprarrenais), enquanto o trato gastrointestinal é privado de fluxo sanguíneo suficiente. Como resultado da isquemia intestinal, acredita-se que o RCIU resulta em uma função intestinal prejudicada após o nascimento que pode ser uma das principais causas da ECN (DUCI, et al., 2019).

Com relação à associação clínica entre coroamnionite e ECN, um estudo retrospectivo americano mostrou que a coroamnionite clínica é um preditor da enfermidade. Isso confirma a hipótese de que a ECN pode ter causa na exposição fetal ao processo inflamatório dos tecidos fetais.

Além disso, descobrimos que a coroamnionite grave foi significativamente mais frequente na ECN que requer cirurgia em comparação com os casos respondendo ao tratamento médico. Consideramos a cirurgia como um índice de gravidade do estágio de adoecimento.

A análise multivariada não mostrou a pré-eclâmpsia como preditor independente da

ECN. No entanto, encontraram um aumento da prevalência de pré-eclâmpsia nas mães de pacientes com menor peso ao nascer em comparação com as do controle. Essas observações sugerem que a pré-eclâmpsia pode ser considerada como fator de risco para a RCIU, em vez de um fator de risco independente para a enfermidade (DUCI, et al., 2019).

5. ALIMENTAÇÃO POR FÓRMULA E ALIMENTAÇÃO ENTERAL

Evidências apoiam que a alimentação por fórmula infantil aumenta o risco de desenvolver ECN, já que não apresenta fatores de crescimento e certas bactérias presentes no leite materno que podem oferecer proteção contra a doença.

A respeito da alimentação enteral, diferenças no tempo da introdução de alimentação, no tamanho do volume diário dos incrementos e o tipo de nutrientes também podem contribuir para a variação da incidência de casos de ECN nas UTIN.

Quanto à velocidade da progressão da alimentação enteral, a evidência disponível a partir de ensaios controlados randomizados sugere que atrasar a introdução da alimentação enteral além de 4 dias após o nascimento não reduz o risco de desenvolver ECN. Além disso, sempre que tolerado, deve-se progredir o volume da dieta enteral.

A alimentação enteral em um ritmo lento resultou em vários dias de atraso na recuperação do peso ao nascer e estabelecimento de alimentação enteral completa. Um estudo de coorte de 2019 sugere ainda que a estratégia mais lenta está associada com inflamação intestinal e que um pequeno volume de alimentação tem pouco ou nenhum impacto sobre o crescimento e maturação intestinal (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017; ODDIE; YOUNG; MCGUIRE, 2017).

6. CEPAS BACTERIANAS

Até o momento, não há consenso sobre quais cepas bacterianas específicas são causalmente associadas ao desenvolvimento da ECN. Um estudo de coorte francês relatou que uma disbiose do filo das proteobactérias era muito observada antes do início do adoecimento. Além disso, a presença de *clostridium*, em particular *Clostridium perfringens*, *C. butyricum*, e *C. neonatale*, também foi relatado (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

Outras espécies de *clostridium* podem estar envolvidas. Também foi observado um aumento de espécies bacterianas pertencentes ao gênero *Clostridium* sensu stricto. Estudos anteriores de fato relataram a superrepresentação de *C. perfringens* em casos ECN. *C. butyricum*, *C. paraputrificum*, e *C. perfringens* foram isolados em amostras de tecido intestinal de recém-nascidos com a doença, com correlação significativa entre estes *clostridium* e

pneumatose intestinal histológica em casos de ECN.

O mesmo estudo referiu que aumentos na prevalência e maior colonização por *C. Perfringens* foram encontrados no mecônio de recém-nascidos que posteriormente desenvolveram ECN. Os principais sinais clínicos da infecção por clostridium são semelhantes ao quadro de enterocolite necrosante intestinal e pneumatose.

Outrossim, também foram reveladas unidades taxonômicas operacionais específicas pertencentes a Gammaproteobacteria (Enterobacteriaceae) em maiores proporções nos casos de ECN (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

7. USO DE PROBIÓTICOS E SUPLEMENTAÇÃO LGG

Um estudo de meta-análise americano não demonstrou uma diferença em efeito de tratamento para ECN por várias espécies de probióticos, incluindo *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, ou produtos multiespécies, havendo incerteza quanto à dose apropriada e tempo ideal de administração.

A utilização de *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) de rotina não foi associada a uma diminuição de risco para a patologia. Pelo contrário, a suplementação de LGG está associada a um maior risco da doença, talvez pelas diferenças não mensuradas nesse estudo das características do paciente ou da prática clínica ao longo do tempo com a suplementação LGG.

Além disso, o uso de LGG do estudo pode ter diferido do uso em ensaios clínicos publicados: a mediana de idade do início da LGG foi 6 dias mais tarde do que vários ensaios que iniciaram a suplementação com probiótico nos primeiros 3 dias pós-natal. Em conclusão, a suplementação de rotina com LGG em uma dose de $2,5$ a 5×10^9 CFU/d iniciado em uma mediana de idade de 6 dias não foi associado com um menor risco de ECN no centro único coorte de bebês de muito baixo peso (KANE, et al., 2018).

8. ALEITAMENTO MATERNO

O leite materno tem um efeito protetor contra ECN. Quanto ao uso de leite humano de banco, este resultou em aumento da prevalência de ECN, confirmando a hipótese de que o efeito protetor observado do leite da própria mãe é maior do que o observado com o leite doado e pasteurizado (BERKHOUT; KLAASSEN; NIEMARKT, 2018).

Fatores de crescimento encontrados no leite materno, como fator de crescimento epitelial e fator de crescimento epitelial ligado à heparina, que tem suas concentrações aumentadas com o avançar da idade gestacional, podem ser úteis na prevenção de doenças.

Dados de uma revisão de literatura americana confirmam que fatores de crescimento e

a colonização do trato gastrointestinal por bactérias benéficas (probióticas) podem oferecer proteção contra ECN, por liberar fatores que aumentam a maturação intestinal, previnem a adesão de bactérias patogênicas ao epitélio intestinal e que reduzem a inflamação.

Além destes, o leite materno contém fator protetor potencialmente ativador de plaquetas, acetilhidrolase, oligossacarídeos, nitratos/nitritos, L-arginina e Lactoferrina. A amamentação também pode ser propícia à colonização por bactérias probióticas, como os lactobacilos.

Estudos recentes mostram que a administração de fatores de crescimento exógenos podem reduzir os danos histológicos da ECN e, os probióticos, em grande parte lactobacilos e/ou bifidobactérias, podem diminuir a mortalidade associada à doença (ISANI, et al., 2018).

9. ANESTESIA POR SEVOFLURANO

A associação entre anestesia por sevoflurano e a ocorrência de ECN também é verdadeira, já que a hipotensão e a redistribuição do fluxo sanguíneo foram observadas com esse tipo de anestesia (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

10. USO DE ANTIBIÓTICOS

Os resultados foram inconclusivos nessa categoria: parte dos estudos relatou ausência de relação, outro demonstrou um aumento risco de desenvolver ECN com dias de tratamento crescentes e outros disseram que a administração sustentada de antibióticos iniciados logo após o nascimento parece ter efeito protetor contra a enfermidade. Notavelmente, administração de quaisquer antibióticos iniciados dentro de 24 horas após o nascimento foi associado com um risco reduzido de adoecimento (BERKHOUT; KLAASSEN; NIEMARKT, 2018).

Essas observações, em combinação com a ausência de qualquer associação entre o desenvolvimento da ECN e o número total de dias tratados com antibióticos sugere que, em particular, a colonização intestinal inicial desempenha um papel essencial na patogênese.

Com base nestes achados, pode-se supor que a manipulação microbiana, por exemplo através da administração de probióticos ou antibióticos direcionados, pode servir como uma estratégia preventiva eficaz contra a ECN (BERKHOUT; KLAASSEN; NIEMARKT, 2018).

Um estudo de caso controle irlandês relatou que o uso generalizado de agentes antimicrobianos de amplo espectro nas UTIN tem muitas desvantagens óbvias: perturbação do microbioma intestinal neonatal.

Outro achado notável nesse estudo foi que a gentamicina e meropenem apresentaram associação significativa com a incidência da doença. Bebês expostos à gentamicina ou

meropenem por uma duração prolongada de tempo estavam em maior risco de ter ECN comparado com outros antibióticos, talvez porque o efeito antibacteriano de amplo espectro da gentamicina e meropenem na flora intestinal leve a uma redução de bactérias de gêneros benéficos, como Bifidobacterium e o Lactobacilos que podem ter um papel fundamental na prevenção do desenvolvimento da ECN (RABA, et al., 2019).

11. TRANSFUSÃO COM ERITRÓCITOS

Em um estudo de coorte prospectivo holandês, identificou-se divergência a respeito da associação entre transfusões com eritrócitos e ECN (BERKHOUT; KLAASSEN; NIEMARKT, 2018).

12. TERAPIA SURFACTANTE E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

A mesma revisão holandesa relatou que a terapia surfactante provou-se um preditor positivo para ECN em um estudo, mas um negativo preditor em outro. Os autores deste último estudo explicaram isso pela melhora da função pulmonar levando a menos isquemia intestinal e que o surfactante foi administrado apenas para bebês com grave síndrome do desconforto respiratório (SDR), sugerindo que não surfactante, mas SDR grave foi um fator de risco significativo para a patologia.

Porém, outro estudo analisado pela mesma revisão concluiu que a hipóxia neonatal não está etiologicamente relacionada à ECN e que a SDR leve ou a ausência dela eram associados a um risco aumentado em contraste com RDS grave (CACHO; PARKER; NEU, 2017).

13. VENTILAÇÃO ASSISTIDA

A ventilação assistida também foi associada a um risco aumentado de ECN. A pergunta surge se isso reflete a gravidade da doença - como os pacientes mais doentes precisarão ventilação - ou a própria ventilação mecânica (CACHO; PARKER; NEU, 2017).

14. HIPOTENSÃO E TRATAMENTO INOTRÓPICO

Um estudo de 2017 sugeriu que a hipotensão e a necessidade de tratamento inotrópico estavam associadas ao aumento do risco de ECN, especificamente a hipotensão dentro de uma semana de vida. Os autores sugerem que o colapso circulatório na primeira semana de vida pode atacar o fluxo sanguíneo gastrointestinal (CACHO; PARKER; NEU, 2017).

15. LUGAR DO NASCIMENTO

Dois estudos de uma revisão de literatura mostraram que recém-nascidos que nasceram fora do hospital estavam em maior risco de desenvolvimento ECN em comparação com recém-nascidos que nasceram dentro dessas instalações (CACHO; PARKER; NEU, 2017).

16. ETNIA

A etnia branca foi associada a um menor risco para ECN em comparação com a etnia negra segundo uma revisão de literatura de 2017. No entanto, o estudo não pôde confirmar essas descobertas, provavelmente devido aos efeitos predominantes de outros fatores na análise multivariável (CACHO; PARKER; NEU, 2017).

CONCLUSÕES

Em conclusão, o risco de desenvolver ECN claramente depende de múltiplos fatores individuais. Este estudo apresenta uma oportunidade para os médicos, residentes e demais profissionais conhecerem o perfil dos RN acometidos para que as medidas preventivas e terapêuticas sejam instituídas o mais precocemente possível.

A dieta enteral precoce com leite materno além da progressão, conforme a tolerância do neonato, mostraram resultados positivos na evolução clínica dos pacientes. Além disso, a colonização bacteriana por clostridium, *C. neonatal* e *C. butyricum*, é significativamente observado em casos de ECN (ROZÉ; ANCEL; LEPAGE, 2017).

Outrossim, ações de melhorias na assistência ao RN desde o pré-natal, nascimento e cuidados pós-natais, especialmente para a redução do parto prematuro, adequado manejo respiratório e utilização de leite humano na alimentação do RN, podem contribuir para redução das formas mais graves e óbitos resultantes da ECN (MARCONDES, 2019).

Em aditivo, alguns fatores de risco parecem controversos, enquanto outros trazem novidades, que podem oportunizar novas abordagens e manejo nas práticas assistenciais dos prematuros acometidos por ECN.

Desse modo, a identificação dos fatores de risco clínico pode contribuir para seleção precoce dos neonatos susceptíveis, permitindo o desenvolvimento de estratégias direcionadas e voltadas para a prevenção da ECN. A partir disso, acredita-se que seja possível traçar protocolos de atendimento visando a redução da exposição a esses riscos e, conseqüentemente, dos desfechos negativos relacionados à doença a curto, médio e longo prazo.

REFERÊNCIAS

BERKHOUT, D.; KLAASSEN, P.; NIEMARKT, H. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. **Neonatology**. V.114, n.3, p.277-284, 2018.

BRAGA, B. Enterocolite necrosante em recém-nascidos de muito baixo peso na unidade neonatal do IMIP: prevalência e fatores associados à ocorrência de surtos em um período de 7 anos. Recife, 2017. **Relatório final do Programa de Iniciação Científica** (Curso de Medicina). Faculdade Pernambucana de Saúde, 2017.

CACHO, N.; PARKER, L.; NEU, J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. **Clin Perinatol**. V.44, n.1, p.49-67, 2017. (CACHO; PARKER; NEU, 2017)

COTTON, C. Modifiable Risk Factors in Necrotizing Enterocolitis. **Clin Perinatol**. V.46, n.1, p.129-143, 2019.

DUCI, M.; FRIGO, A.; VISENTIN, S.; VERLATO, G.; GAMBA, P.; FASCETTI-LEON, F. Maternal and placental risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis (NEC) and its severity. **J Pediatr Surg**. V.54, n.10, p. 2099-2102, 2019.

GORDON, P.V. et al. A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? **Seminars in perinatology**. Philadelphia. v. 41, n. 1, p. 7-14, Feb. 2017.

ISANI, M.; DELAPLAIN, P.; GRISHIN, A.; FORD, H. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. **Curr Opin Pediatr**. V.30, n.3, p.417-423, 2018.

JANJINDAMAI, W.; PRAPRUETTRONG, A.; THATRIMONTRICHA, A.; DISSANEEVATE, S.; MANEENIL, G.; GEATER, A. Risk of Necrotizing Enterocolitis Following Packed Red Blood Cell Transfusion in Very Low Birth Weight Infants. **Indian J Pediatr**. V.86, n.4, p.347-353, 2019.

KANE, A.; BHATIA, A.; DENNING, P.; SHANE, A.; PATEL, R. Routine Supplementation of Lactobacillus rhamnosus GG and Risk of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. **J Pediatr**. V.195, p.73-79, 2018.

LLANOS, A.R. et al. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. **Oxford**. v. 16, n. 4, p. 342-9, Oct. 2002.

LU, Q.; CHENG, S.; ZHOU, M.; YU, J. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis in Neonates: A Retrospective Case-Control Study. **Pediatr Neonatol**. V.58, n.2, p.165-170, 2017.

MARCONDES, M. Enterocolite necrosante: avaliação entre os fatores de risco e de proteção com a gravidade e o desfecho da doença. Uberlândia, 2019. **Dissertação** (Pós-graduação do curso de Medicina). Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, UFU, 2019.

MOREIRA, B. Fatores de risco para o desenvolvimento de enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. Viçosa, 2019. **Dissertação** (Pós-Graduação em Ciências da Saúde). UFV, 2019.

NAIR, J.; LONGENDYKE, R.; LAKSHMINRUSIMHA, S. Necrotizing Enterocolitis in

Moderate Preterm Infants. **Biomed Res Int.** v.2018, n.4126245, 2018.

ODDIE, S.; YOUNG, L.; MCGUIRE, W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochrane Database Syst Rev.** v.8, n.8, 2017.

PATEL, A.; KIM, J. Human milk and necrotizing enterocolitis. **Semin Pediatr Surg.** V.27, n.1, p.34-38, 2018. (PATEL; KIM, 2018)

PATEL, A.; PANAGOS, P.; SILVESTRI, J. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis. **Clin Perinatol.** V.44, n.3, p.683-700, 2017.

RABA, A.; O'SULLIVAN, A.; SEMBEROVA, J.; MARTIN, A.; MILETIN, J. Are antibiotics a risk factor for the development of necrotizing enterocolitis-case-control retrospective study. **Eur J Pediatr.** V.178, n.6, p.923-928, 2019.

ROSE, A.; PATEL, R. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. **Semin Fetal Neonatal Med.** V.23, n.6, p.374-379, 2018.

ROZÉ J.; ANCEL, P.; LEPAGE, P. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. **Am J Clin Nutr.** V.106, n.3, p.821-830, 2017.

SÁNCHEZ, C.; GARCÍA, M.; VALDÉS, B. Acute kidney injury in newborns with necrotizing enterocolitis: risk factors and mortality. Daño renal agudo en recién nacidos con enterocolitis necrotizante: factores de riesgo y mortalidad. **Bol Med Hosp Infant Mex.** V.76, n.5, p.210-214, 2019.

SOUZA, F. Efeito Protetor do Aleitamento Materno no Desenvolvimento de Enterocolite Necrosante no Recém-Nascido de Muito Baixo Peso. Coimbra, 2018. **Dissertação** (Mestrado em Medicina). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2018.

UNDERWOOD, M. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. **J Pediatr Surg.** V.54, n.3, p.405-412, 2019.

UNIGME. Unitet Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: Report 2017. New York: United Nations Children's Fund, 2017. Disponível em: <https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf>. Acesso em: 1 set. 2020.