

Enterocolite Necrosante num Serviço de Cardiologia Pediátrica

S. AFONSO *, S. FERREIRA **, A. J. MACEDO **, S. KAKU **

Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta

Resumo

Introdução: Os autores procuram determinar factores de risco de enterocolite necrosante, em recém-nascidos de termo com cardiopatia congénita.

Métodos: Revisão retrospectiva de recém-nascidos de termo, com cardiopatia congénita, internados num serviço de Cardiologia Pediátrica, nos anos de 1998 e 1999. Classificação das enterocolites de acordo com os critérios modificados de Bell.

Resultados: Foram revistos 71 recém-nascidos. Dezassete doentes tiveram NEC (24%) sendo 11 de grau I (15%) e seis de grau II (8%). Os diagnósticos que se associaram foram: transposição das grandes artérias, estenose valvular pulmonar, síndrome do coração esquerdo hipoplásico e estenose aórtica.

Todos os doentes com enterocolite fizeram previamente prostaglandinas ($p=0,0004$). O risco relativo é de pelo menos 10 vezes. A correlação com o uso de prostaglandinas é mais forte quando se aumenta a dose: **R** de Pearson passa de 0,3638 ($p=0,0018$) para 0,3973 ($p=0,0006$).

Dezassete doentes fizeram cateterismo cardíaco de intervenção e 12 deles tiveram enterocolite ($p=0,0000...$). O risco relativo é de 7,62 (IC=3,13 – 18,56).

Todos os doentes receberam apenas terapêutica médica para tratamento da enterocolite.

Discussão: A enterocolite necrosante é frequente nos recém-nascidos com cardiopatia congénita. A transposição das grandes artérias foi o diagnóstico que mais se associou.

Encontrou-se uma relação significativa entre o uso de prostaglandinas e o aparecimento de enterocolite e esta correlação parece aumentar com o aumento da dose.

Os cateterismos cardíacos de intervenção, constituem também um factor de risco importante.

Conclusões: Sugere-se vigilância dos sinais precoces de enterocolite em todos os doentes com cardiopatia congénita medicados com prostaglandinas e que necessitem de cateterismo de intervenção.

Palavras-Chave: Enterocolite Necrosante, Cardiologia Pediátrica, Cardiopatias Congénitas, Transposição das Grandes Artérias, Prostaglandinas, Cateterismo Cardíaco.

Summary

Necrotising Enterocolitis in a Paediatric Cardiology Service

Objective: In this work, the authors try to evaluate the risk factors of necrotising enterocolitis (NEC) in full-term newborns with congenital heart disease.

Methods: Hospital records of all full-term newborns with congenital heart disease admitted to a Paediatric Cardiology Service from January 1998 to December 1999 were reviewed. The authors used the modified Bell's staging criteria for the classification of NEC.

Results: Records of 71 patients were analysed and 17 of them developed NEC (24%) being 11 patients in stage I (15%) and 6 patients in stage II (8%).

Congenital heart disease associated to NEC were: transposition of the great arteries (TGA) in 11 patients, severe pulmonary stenosis in 3, hypoplastic left heart syndrome in 2 and aortic stenosis in 1.

All patients with NEC received prostaglandin (PGE) infusion ($p=0,0000...$). The relative risk was at least ten times greater and correlation with the use of PGE was more significant with higher doses: Pearson's **R** rose from 0.3638 ($p=0,0018$) to 0.3873 ($p=0,0006$).

Seventeen patients were submitted to interventional cardiac catheterisation and 12 of them developed NEC. The relative risk was 7.62 (CI 3.13 to 18.56).

Medical therapy was sufficient for the treatment of NEC in all patients.

Discussion: NEC is frequent in infants with congenital heart disease. In this study the most frequent diagnosis associated to NEC was TGA. We found a significant association between the use of

Correspondência: Prof. Doutor Sashicanta Kaku
Serviço de Cardiologia Pediátrica
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta
1169-024 Lisboa
Telefone: 21 359 40 00
Email: cardioped@hsmarta.min-saude.pt

* Serviço de Pediatria Médica do Hospital de Dona Estefânia.

** Serviço de Cardiologia Pediátrica do Hospital de Santa Marta.

Aceite para publicação em 19/10/2001.

Entregue para publicação em 01/10/2001.

PGE and NEC. This association was more significant when higher doses of PGE were used.

Interventional cardiac catheterisation was an important risk factor associated to NEC.

Conclusion: All infants with congenital heart disease on PGE therapy or interventional cardiac catheterisation should be monitored for early signs of NEC.

Key-Words: Necrotising Enterocolitis, Paediatric Cardiology, Congenital Heart Disease, Transposition of the Great Arteries, Prostaglandin, Cardiac Catheterisation.

Introdução

A enterocolite necrosante (NEC) é uma doença gastro-intestinal grave do recém-nascido, na qual a barreira mucosa do intestino se encontra alterada e invadida por bactérias entéricas patogénicas, originando lesão intestinal que pode levar a necrose intestinal, sépsis e morte nos casos mais severos ⁽¹⁻³⁾.

Os recém-nascidos prematuros são o principal grupo de risco. Factores epidemiológicos demonstram um aumento do risco em recém-nascidos com menor idade gestacional o que sugere que certos elementos celulares ou moleculares da mucosa intestinal imatura sejam factores predisponentes importantes ⁽⁴⁾. No entanto, outros

factores parecem contribuir para esta situação, nomeadamente a infecção, a alimentação entérica e o compromisso da vascularização intestinal ⁽¹⁻⁵⁾.

Dentro dos recém-nascidos de termo, aqueles com cardiopatia congénita têm um risco aumentado para desenvolver NEC ⁽⁶⁻⁹⁾. O uso de prostaglandinas em perfusão tem sido descrito como factor de risco nestes recém-nascidos ⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Alguns autores descrevem também o cate-terismo cardíaco como um factor importante, desconhecendo-se no entanto o seu papel na fisiopatologia da NEC ⁽¹¹⁻¹³⁾.

Neste trabalho os autores procuram determinar os factores de risco de NEC em doentes com cardiopatia congénita, através de uma revisão dos processos de recém-nascidos internados num serviço de cardiologia pediátrica.

Métodos

Efectuou-se um estudo retrospectivo de recém-nascidos de termo com cardiopatia congénita, internados num Serviço de Cardiologia Pediátrica durante os anos de 1998 e 1999.

Para classificação das NEC foram usados os critérios modificados de Bell (Tabela I).

TABELA I
Critérios modificados de Bell para classificação de NEC

Estádio	Classificação	Sinais sistémicos	Sinais intestinais	Sinais radiológicos
1 a	Suspeita de NEC	Instabilidade térmica, apneia, bradicardia, letargia	Resíduos gástricos, distensão abdominal moderada, vômitos, hemateste positivo	Normal ou dilatação intestinal Ileus moderado
1 b	Suspeita de NEC	Igual a 1 a	Sangue vivo nas fezes	Igual a 1 a
2 a	NEC – doença ligeira	Igual a 1 b	Igual a 1 b, mais ausência de ruídos intestinais, com ou sem defesa intestinal	Dilatação intestinal, ileus, pneumatose intestinal
2 b	NEC – doença moderada	Igual a 2 a, mais acidose metabólica ligeira, mais trombocitopénia ligeira	Igual a 2 a, mais defesa abdominal, com ou sem celulite abdominal ou massa no quadrante inferior direito abdominal	Igual a 2 a mais gás na veia porta com ou sem ascite
3 a	NEC – doença grave com intestino íntegro	Igual a 2 b, mais hipotensão bradicardia, apneia severa e acidose respiratória e metabólica combinadas, coagulação intravascular disseminada e neutropenia	Igual a 2 b mais sinais de peritonite generalizada, defesa e distensão abdominal marcadas	Igual a 2 b mais ascite definitiva
3 b	NEC – doença grave, perfuração intestinal	Igual a 3 a	Igual a 3 a	Igual a 3 a mais pneumoperitoneu

Os dados foram analisados utilizando testes não paramétricos, conforme o adequado, com um nível de significância de 0,05.

Resultados

Foram revistos os processos de 71 recém-nascidos com cardiopatia congênita. Quarenta e seis (65%) eram do sexo masculino e vinte e cinco (35%) do sexo feminino. Todos eram de termo e com peso adequado para a idade gestacional. A idade de internamento variou entre o 2.^o e o 18.^o dias de vida. No que diz respeito aos diagnósticos de internamento, dividimos os doentes em três grandes grupos: cardiopatias com shunt esquerdo direito: 10 casos; cardiopatias com obstáculo esquerdo: 29 casos; cardiopatias congênitas cianóticas: 31 casos. O último grupo foi ainda subdividido em transposição das grandes artérias: 12 casos; tetralogia de Fallot: 5 casos; outros obstáculos de saída direitos graves: 14 casos (Fig. 1).

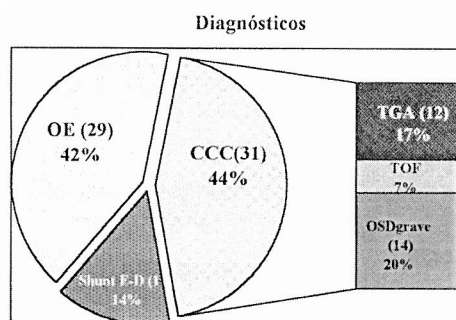


FIG. 1

CCC – cardiopatia congênita cianótica; OE – obstáculo esquerdo; OSD grave – obstáculo saída ao ventrículo direito grave; Shunt E-D – shunt esquerdo-direito; TGA – transposição das grandes artérias; TOF – tetralogia de Fallot.

Tiveram sinais de NEC 17 recém-nascidos (24%) que se classificaram, de acordo com os critérios modificados de Bell, em: NEC Ia (10 casos = 14%), NEC Ib (1 caso = 1%) e NEC IIa (6 casos = 8%). A distribuição por sexos revelou um predomínio do sexo masculino (10 casos = 59%). Os diagnósticos que se relacionaram com NEC foram: transposição das grandes artérias (11 casos), estenose valvular pulmonar (3 casos), coração esquerdo hipoplásico (2 casos) e estenose aórtica (1 caso) (Fig. 2).

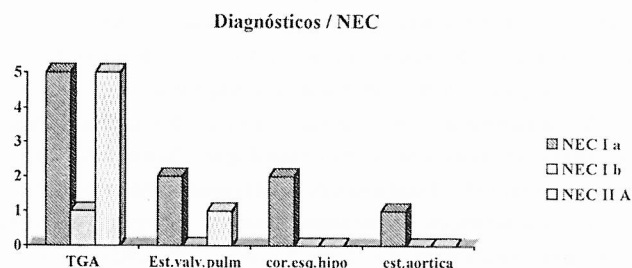


FIG. 2

Cor. esq. hipo – coração esquerdo hipoplásico; Est. aórtica – estenose aórtica; Est. val. pulm. – estenose valvular pulmonar; NEC – enterocolite necrosante; TGA – transposição das grandes artérias.

Relacionando a medicação com prostaglandinas e o aparecimento de sinais de NEC observamos que todos os 17 doentes que apresentaram sintomatologia estiveram medicados com prostaglandinas ($A_2=12,73$ $p=0,0004$). O risco relativo, obtido por simulação, de um recém-nascido medicado com prostaglandinas vir a contrair NEC é pelo menos 10 vezes superior ao de outro que não tenha feito essa medicação.

Três doentes foram medicados com prostaglandinas em doses superiores a $0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$, tendo dois destes tido sinais de NEC.

A correlação entre NEC e o uso de prostaglandinas encontra-se aumentada quando entramos em linha de conta com a dose administrada. O *R de Pearson* passa de 0,3638 ($p=0,0018$) para 0,3973 ($p=0,0006$) à medida em que se aumenta a dose deste fármaco.

Do nosso grupo, 17 doentes foram submetidos a cateterismo de intervenção terapêutica (septostomias de *Rashkind* e dilatações valvulares). Doze destes doentes tiveram sintomas de NEC. Quando aplicado o teste *t de Fisher* encontrou-se uma relação com significado ($p=0,0000\dots$). O cálculo do risco relativo é de 7,62 (IC-3,13-18,56).

Todos os doentes que apresentaram sinais de NEC encontravam-se a fazer alimentação entérica.

Os doentes com NEC necessitaram apenas de terapêutica médica e tiveram boa evolução clínica durante o internamento. A enterocolite necrosante não foi causa de morte em nenhum doente.

Discussão

A NEC é frequente nos recém-nascidos com cardiopatia congênita (24% sendo 8% em estadio Ia), Na

patogenia da NEC nos recém-nascidos de termo, a isquémia intestinal parece ter um contributo importante na lesão da mucosa intestinal ⁽¹⁴⁾. Em estudos em animais, a hipóxia causa uma redução na circulação mesentérica levando deste modo a isquémia intestinal ⁽¹⁵⁾. Este parece ser o factor predominante do risco aumentado de enterocolite nos recém-nascidos com cardiopatia congénita ⁽¹⁶⁾.

A transposição das grandes artérias foi o diagnóstico que mais se associou a esta patologia. Num total de 12 doentes com este diagnóstico, 11 tiveram enterocolite. Os outros diagnósticos associados foram: estenose valvular pulmonar, síndrome do coração esquerdo hipoplásico e estenose valvular aórtica. A gravidade da cardiopatia e a cianose que condiciona, poderá por si só constituir um factor de risco importante. O grau de hipóxia secundário à cianose poderá condicionar um certo grau de vasoconstrição esplâncica e desta forma conduzir a uma insuficiência circulatória ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Encontrou-se uma relação significativa entre o uso de prostaglandinas (para manter patente o canal arterial) e o aparecimento de sinais de enterocolite. Esta relação, já descrita por alguns autores ⁽¹⁰⁻¹¹⁾, parece estar associada ao facto de os recém-nascidos com persistência do canal arterial terem uma redução da circulação mesentérica o que por sua vez condiciona um risco aumentado para o desenvolvimento de NEC ^(16, 18). O risco relativo de um recém-nascido medicado com prostaglandinas vir a desencadear enterocolite é pelos menos dez vezes superior ao de outro que não tenha feito essa medicação. A associação entre o uso de prostaglandinas e aparecimento de NEC poderá estar relacionada com a dose de prostaglandinas administradas ⁽¹⁷⁾.

O cateterismo cardíaco de intervenção, nomeadamente a septostomia de *Rashkind* constitui também um factor de risco importante. O risco relativo de um RN vir a desencadear enterocolite após cateterismo de intervenção é oito vezes superior ao de outro que não seja submetido a esta técnica. As catecolaminas libertadas pelo «stress» durante o cateterismo cardíaco podem reduzir a circulação intestinal ⁽¹¹⁾. Após cateterismo de intervenção verifica-se uma rápida revascularização da porção do intestino lesionada pela isquémia anterior, o que poderá condicionar uma rápida libertação de mediadores de inflamação, agravando o risco de enterocolite ⁽⁴⁾.

A alimentação entérica precede o aparecimento de enterocolite em 90% dos casos ⁽¹⁹⁾. Isto pode ser explicado pelo facto de esta favorecer o crescimento bacteriano e por outro lado, a alimentação entérica, aumentando as necessidades do intestino de oxigénio, pode alterar o metabolismo de mediadores da inflamação, como o factor de activação das plaquetas ⁽⁴⁾. Na nossa população todos os doentes que apresentaram sinais de enterocolite encontravam-se com alimentação entérica.

Conclusões

Os recém-nascidos com cardiopatia congénita, nomeadamente cardiopatia cianótica e aqueles que necessitam de medicação com prostaglandinas ou de cateterismo cardíaco de intervenção, constituem um grupo de risco importante para desenvolver enterocolite necrosante pelo que se sugere vigilância rigorosa dos sinais precoces de enterocolite em todos estes casos.

Nestes doentes, a introdução da alimentação entérica deve ser gradual, de acordo com a tolerância, usando de preferência leite materno ou leite semi-elementar ⁽²⁰⁻²¹⁾.

Agradecimentos: Agradece-se a colaboração do Dr. Daniel Virella, na análise epidemiológica deste trabalho.

Bibliografia

1. Stoll BJ. Epidemiology of necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 205-18.
2. Vasan U, Gotoff SP. Prevention of neonatal necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 425-35.
3. Kanto WP, Hunter JE, Stoll BJ. Recognition and medical management of necrotising enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 335-46.
4. Caplan MS, Mackendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994; 21: 235-46.
5. Carbonell X, Esqué Ruiz MT, Ojuel Solsona J, Acaso Terrén C, Figueras Aloy J, Moliner Calderón E, et al. Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 398-402.
6. Martinez - Tallo E, Claire N, Bancalari E. Necrotising enterocolitis in full-term or near term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997; 71: 292-8.
7. Andrews DA, Sawin RS, Ledbetter DJ, Schaller RT, Hatch EI. Necrotising enterocolitis in term neonates. *Am J Surg* 1990; 159: 507-9.
8. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV, et al: Necrotising enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976; 89: 460.
9. Leung MP, Chau KT, Hui PW, Tam A, Chan FL, Lai C et al Necrotising enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *J Pediatr* 1988; 113: 1044.
10. Sing GK, Fong LV, Salmon AP, Keetom BR: Study of low dosages prostaglandin-usages and complications. *Eur Heart J* 1994; 21: 205.
11. Sweet DG, Craig B, Halliday HL, Mulholland C: Gastrointestinal complications following neonatal cardiac catheterisation. *J Perinat Med* 1998; 26: 196-200.
12. Cook RW, Meradji M, Villeneuve VH: Necrotising enterocolitis after cardiac catheterisation in infants. *Arch Dis Child* 1980; 55: 60.
13. Dickinson DF, Galloway RW, Wilkinson JL, Arnold R: Necrotising enterocolitis after neonatal cardiac catheterisation. *Arch Dis Child* 1992; 52: 431-3.
14. Beeby PJ, Jeffrey H: Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 432.
15. Szabo JS, Stonestreet BS, Oh W: Effects of hypoxaemia on gastrointestinal blood flow and gastric emptying in the newborn piglet. *Pediatr Res* 1985; 19: 466.

16. Coombs RC, Morgam ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS: Abnormal gut blood flow velocities in neonates at risk of necrotising enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 13.
17. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotising enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcome. *Pediatr* 2000; 5: 1080-7.
18. Coombs RC, Morgam ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS: Gut blood flow velocities in the newborn: effect of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1067.
19. McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison Z, Addy CL, Thompson SJ, et al. Role of clayed feeding and of feeding increments in necrotising enterocolitis. *J Pediatr* 1992; 121: 764.
20. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990; 330: 1519-23.
21. Spritzer R, Koolen AMP, Baerts W, Fetter WPF, Lafeber HN, Saver PJJ. A prolonged decline in the incidence of necrotising enterocolitis after the introduction of a cautious feeding regime. *Acta Paediatric Scand* 1988; 77: 909-11.