

Portal de Boas Práticas em
Saúde da Mulher, da Criança
e do Adolescente



ATENÇÃO AO
RECÉM-NASCIDO

ENTEROCOLITE NECROSANTE: NOVA DEFINIÇÃO E PREVENÇÃO



Definir a enterocolite necrosante permite adotar medidas preventivas e terapêuticas precoces, levando a uma menor morbimortalidade pela doença, tanto no período neonatal, como na vida futura desta criança.



Objetivos dessa apresentação:

- Discutir de forma crítica as diferentes definições da enterocolite necrosante.
- Apresentar as principais perspectivas de prevenção.



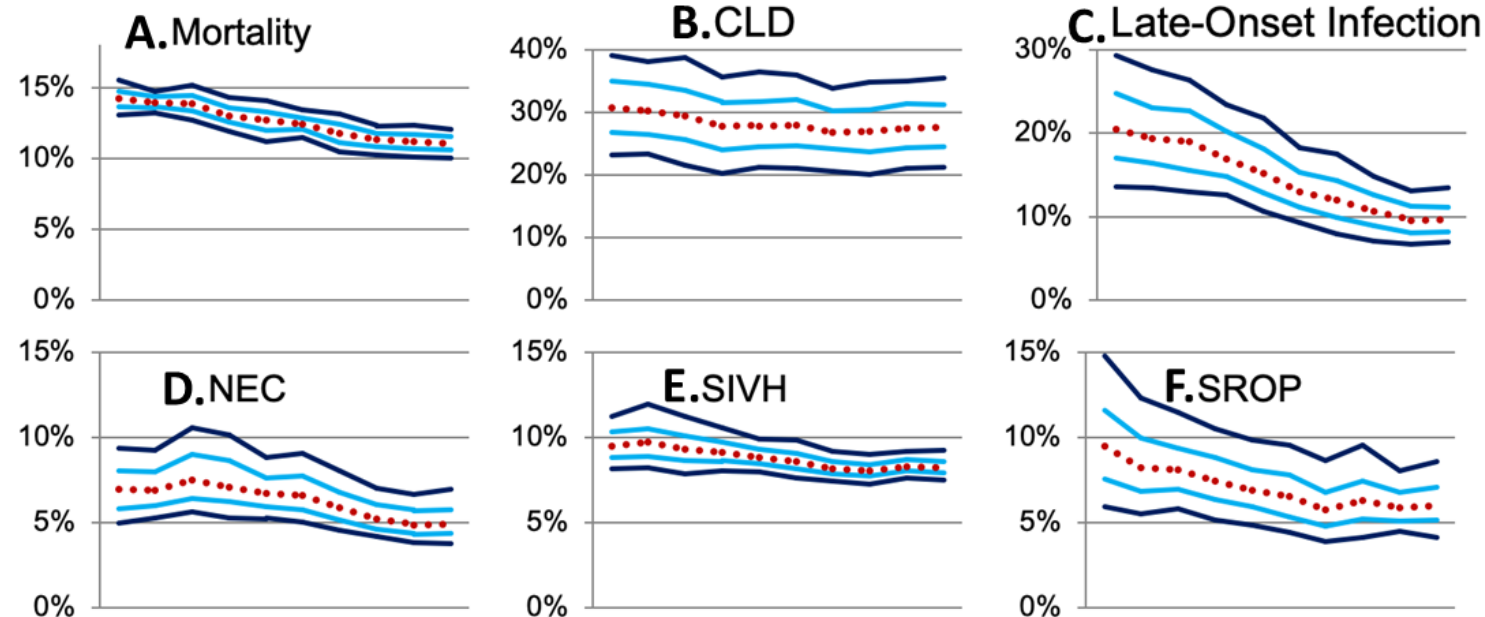
Incidência de Enterocolite Necrosante

Estes gráficos ilustram os percentis das taxas ajustadas ao risco para mortalidade e morbidades neonatais por ano:

- A. Mortalidade
- B. Doença Pulmonar Crônica
- C. Infecção de início tardio
- D. Enterocolite necrosante
- E. Hemorragia intraventricular severa
- F. Retinopatia da prematuridade grave.

EUA - 5% (2005 - 2014) | Brasil - 7% (2012 - 2013)

Risk-Adjusted Rates of Outcomes in the NICU at the 10th, 25th, 50th, 75th, and 90th Percentiles, 2005-2014, With the Dark Blue, Light Blue, and Dotted Red Curves Indicating 10th/90th, 25th/75th, and 50th Percentiles, Respectively





Definição de Enterocolite Necrosante

- **História:**

- Billard, 1825: primeira descrição de um caso clínico consistente com ECN.
- Heinrich, 1944 e Schmidt, 1952: descrição de séries de casos.
- Steinen, 1951: radiologista descreveu pela primeira vez a presença de pneumatose intestinal (presença de gás na parede do tubo **gastrointestinal**).
- Bell, 1978: proposta de definição e classificou em estágios I, II e III



Definição de Enterocolite Necrosante

Bell, M. J. et al., 1978.

Critérios de Bell

Estágio I: suspeita de ECN

- Temperatura instável, apneia, bradicardia, letargia e bradicardia.
- Resíduos, distensão abdominal leve, vômitos, sangue oculto nas fezes.
- Intestino normal ou dilatado, íleo leve.

Estágio II: ECN definida

- Sangramento gastrointestinal persistente oculto ou não e distensão mais severa.
- Dilatação intestinal, íleo, edema, pneumatose, com ou sem ascite e ar na veia porta.

Estágio III: ECN avançada

- Deterioração dos sinais vitais com hipotensão, apneias e bradicardia graves, e acidose.
- Pneumoperitônio.



Critérios de Bell modificados

Walsh, 1984: Bell modificado, dividiu os estágios em A e B.

Walsh & Kliegman, 1986.

Estágio	Sinais sistêmicos	Sinais intestinais	Sinais radiológicos
IA Suspeita de ECN	Temperatura instável, apneia, bradicardia, letargia.	Muitos resíduos, distensão abdominal leve, vômitos, sangue oculto nas fezes.	Intestino normal ou dilatado, íleo leve.
IB Suspeita de ECN	O mesmo que acima.	Sangue vivo nas fezes.	O mesmo que acima.
IIA ECN definida: moderadamente enfermo	O mesmo que acima.	O mesmo que acima mais ausência de ruídos abdominais, com ou sem dor abdominal.	Dilatação intestinal, íleo, pneumatose intestinal.
IIB ECN definida: moderadamente enfermo (manifestações sistêmicas e piora do quadro abdominal)	O mesmo que acima, mais acidose metabólica e trombocitopenia leve.	O mesmo que acima, mais dor abdominal definida , com ou sem celulite abdominal ou massa no quadrante inferior direito.	O mesmo que o estágio IIA com ou sem ascite.



Critérios de Bell modificados

Walsh, 1984: Bell modificado, dividiu os estágios em A e B.

Estágio	Sinais sistêmicos	Sinais intestinais	Sinais radiológicos
IIIA ECN avançada: gravemente enfermo, intestino não perfurado.	O mesmo que IIB, mais hipotensão, apneias e bradicardia graves , acidose respiratória e metabólicas combinadas, coagulação intravascular disseminada (CIVD), neutropenia.	O mesmo que acima, mais sinais de peritonite, dor e distensão acentuadas.	O mesmo que o estágio IIB, ascite definida.
IIIB ECN avançada: gravemente enfermo, com perfuração	O mesmo que o estágio IIIA.	O mesmo que o estágio IIIA.	O mesmo que o estágio IIB, mais pneumoperitônio.



Limitações dos estágios de Bell

- Não define critérios de diagnóstico claros, mas sim graus de severidade da doença.
- Riscos de não contabilizados (IG, IGC e peso de nascimento).
- Alta incidência de casos duvidosos e pode levar ao diagnóstico tardio.
 - Intolerância alimentar comum em prematuros extremos
 - Dúvidas frequentes de interpretação de pneumatose no raio X
- Não diferencia de perfuração intestinal espontânea e ECN no termo.



Perfuração intestinal espontânea

Quadro clínico e radiológico:

- Distensão abdominal aguda em um prematuro entre 1 - 2 semanas de vida, sem sinais sistêmicos evidentes em um bebê que estava evoluindo bem.
- Presença pneumoperitônio, com ausência de pneumatose.

Fatores de risco:

- Peso \leq 1000g, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), Persistência do Canal Arterial (PCA) com uso de indometacina e de corticosteroide sistêmico

Quadro cirúrgico:

- Intestino saudável, a não ser pela perfuração isolada e ausência de inflamação ou necrose ao exame histopatológico

Fisiopatologia:

- Hipoxemia, hipoperfusão regional e isquemia intestinal transitória



ECN no recém-nascido de termo

- Doença rara (1:20.000 nascidos vivos)
- 5 a 25% casos de ECN, com mortalidade menor 5% dos casos
- Associação com outras doenças:
 - Cardiopatias congênitas, desconforto respiratório, RCIU, policitemia, asfixia, sepse, hipotermia e hipoglicemia
- Acometimento mais frequente do cólon e associada a redução da perfusão da mesentérica



Novas definições de ECN

Última década: busca de uma definição mais adequada.

- Maior precisão e acurácia, com um melhor valor preditivo positivo.
- Diagnóstico e tratamento mais precoces.
- Uniformização entre os centros.

Propostas na literatura atual:

- Definição de caso específica por idade gestacional (Reino Unido)
- Rede de Vermont Oxford
- Definição do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
- Regra 2 de 3
- Scores de ECN (Stanford)
- Nova proposta de definição do Consórcio Internacional Neonatal (INC)



Novas definições de ECN



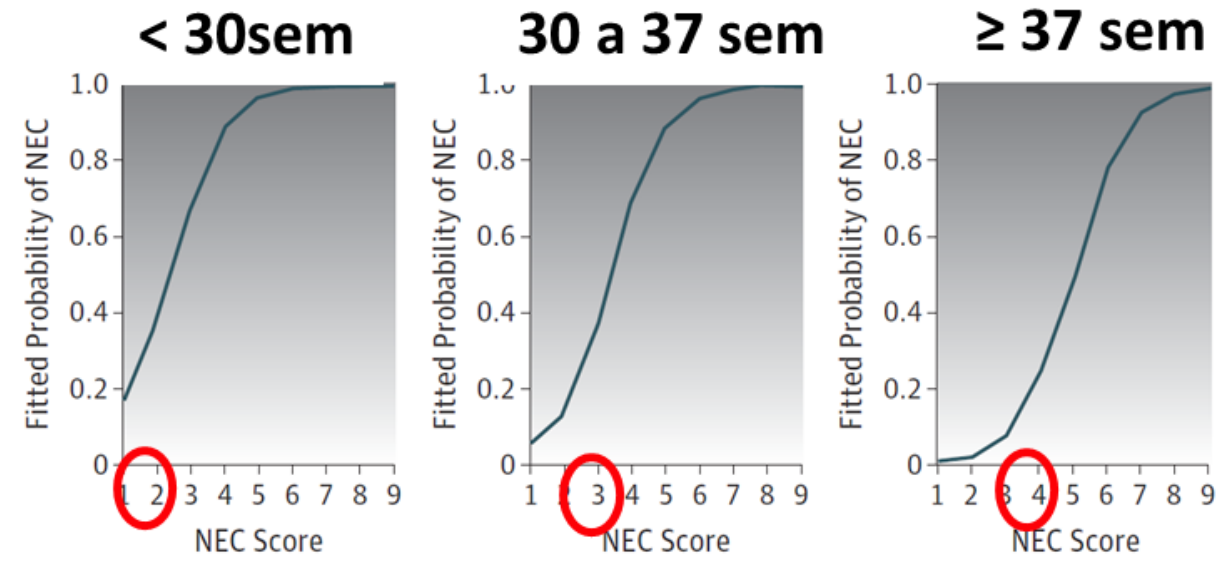
Definição de caso específica por idade gestacional (Reino Unido)

Estudo conclui que o risco de NEC e apresentação clínica estão associados à idade gestacional

Figure 3. Ordinal Necrotizing Enterocolitis (NEC) Score, Gestational Age (GA)-Specific Case Definition, and Corresponding Probabilities for NEC by GA Group

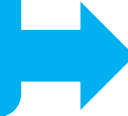
NEC score		GA-specific case definition	
Finding	Point	GA	Cutoff score for NEC
Abdominal discoloration	1	<30 wk (GA groups 1 and 2)	≥2
Abdominal tenderness	1		
Both increased and/or bilious aspirates and abdominal distension	1		
One or more of pneumoperitoneum, fixed loop, and portal venous gas	1	30 to <37 wk (GA group 3)	≥3
Blood in the stool	2	≥37 wk (GA group 4)	≥4
Pneumatosis	3		
Total	1-9		

GA-specific probability of NEC





Novas definições de ECN



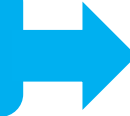
Rede Vermont Oxford

- **ECN diagnosticada na cirurgia OU na autópsia**
 - **OU diagnóstico clínico e radiológico usando os seguintes critérios:**
 - Pelo menos um dos seguintes sinais clínicos presentes:
 - Aspirado gástrico bilioso ou vômito
 - Distensão abdominal
 - Sangue oculto ou nas fezes (sem fissura)
 - Pelo menos um dos seguintes achados radiográficos presentes:
 - Pneumatose intestinal
 - Gás hepato-biliar
 - Pneumoperitônio

Obs: excluídos perfuração espontânea diagnosticada na cirurgia ou *post-mortem*.



Novas definições de ECN



Definição do CDC

ECN em lactentes (≤ 1 ano de idade) deve atender a um dos seguintes critérios:

1. Pelo menos um dos achados clínicos E um dos achados de exames de imagem das listas abaixo:

Pelo menos um sinal clínico:

- a. Aspirado bilioso ** (exclusão de aspirado do tubo transpilórico)
- b. Vômito
- c. Distensão abdominal
- d. Sangue oculto ou bruto nas fezes (sem fissura retal)

E, pelo menos, um exame de imagem que, se duvidoso, é apoiado por correlação clínica:

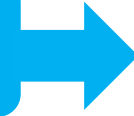
- a. Pneumatose intestinal
- b. Gás venoso portal
- c. Pneumoperitônio

2. ECN Cirúrgica: pelo menos um dos seguintes achados cirúrgicos:

- a. Necrose intestinal extensa (> 2 cm de intestino afetado)
- b. Pneumatose intestinal com ou sem perfuração



Novas definições de ECN



Regra 2 de 3

Diagnóstico de ECN à beira do leito

Prematuros com distensão abdominal, íleo e/ou fezes com sangue E apresentarem **pelo menos dois dos três critérios abaixo:**

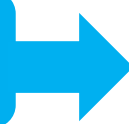
1. Pneumatose e / ou ar portal por ultrassonografia ou radiografia abdominal
2. Consumo persistente de plaquetas ($\leq 150.000 \times 3$ dias)
3. A idade gestacional corrigida no início da doença é mais compatível com ECN do que perfuração intestinal espontânea

Pacientes excluídos:

1. Perfuração intestinal espontânea
2. Presença de anomalias congênitas complexas
3. Recebendo dieta ≥ 80 ml/ kg/ dia
4. Idade gestacional ≥ 36 semanas de gestação



Novas definições de ECN



Score de Stanford

Ji, J. et al., 2014

translationalmedicine.stanford.edu/cgi-bin/NEC/index.pl

Necrotizing Enterocolitis:

Patient -- Postnatal age: weeks Gender: Ethnicity:

Historic factors -- *Feeding intolerance?

physical exam -- Abdominal wall discoloration?

Medical history -- Was on a ventilator on the day he/she met the protocol definition of NEC
Thrombocytopenia(Platelet count < 100)?

Radiographic findings -- Pneumatosis intestinalis? Portal venous gas?

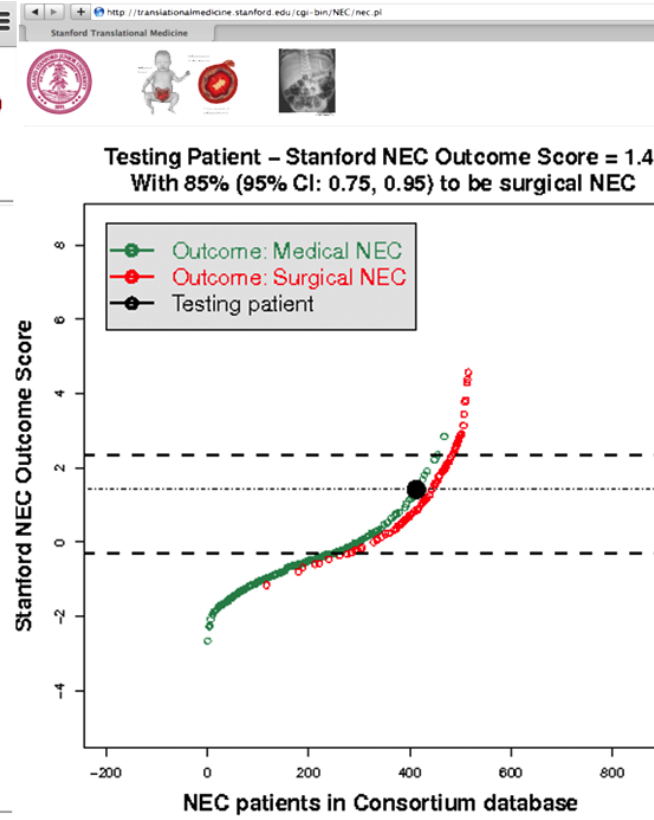
Labs -- pH value

Enter Your Contact Email to Start

Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a major source of neonatal morbidity and mortality. Since there is no specific diagnostic test or risk of progression model available for NEC, the diagnosis and outcome prediction of NEC is made on clinical grounds. We hypothesized that statistical learning of clinical patterns would lead to an improved algorithm for NEC diagnostic function and prognostic forecasting.

Study design: A six-center consortium of university based pediatric teaching hospitals prospectively collected data on infants under suspicion of having NEC over a 7-year period. A database comprised of 520 infants was utilized to develop the NEC diagnostic and prognostic models by dividing the entire dataset into training and testing cohorts of demographically matched subjects. Developed on the training cohort and validated on the blind testing cohort, our multivariate analyses led to NEC scoring metrics integrating clinical data.

A



© 2014 Bruce Ling, Ph.D.

For publication, please reference the Stanford NEC diagnostic and prognostic algorithms.

Email [Bruce Ling](mailto:Bruce.Ling) and let him know if you have any suggestions.

Last Modified: 1/18/2014

B

Carrier 10:42 PM

Necrotizing Enterocolitis Diag

STANFORD SCHOOL OF MEDICINE © Ling Lab

● Bell staging diagnosis ● Outcome prediction

Historic factors

- Feeding intolerance?
- Apneic/bradycardic episode?
- Oxygen desaturation episode?
- Grossly bloody stools?

Physical exam

- Was on a ventilator on the day he/she met the protocol definition of NEC Diag?
- Was on vasopressors on the day he/she met the protocol definition of NEC Diag?

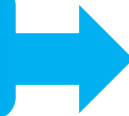
Radiographic findings

- Pneumatosis intestinalis?
- Portal venous gas?

C



Novas definições de ECN



Score de Stanford

Ji, J. et al., 2014

translationalmedicine.stanford.edu/cgi-bin/NEC/index.pl

STANFORD SCHOOL OF MEDICINE

Necrotizing Enterocolitis:

Patient -- Postnatal age: 0-5 weeks Gender: male Ethnicity: Mixed

Historic factors -- *Feeding intolerance? NO

physical exam -- Abdominal wall discoloration? NO

Medical history -- Was on a ventilator on the day he/she met the protocol definition of NEC NO

Radiographic findings -- Pneumatosis intestinalis? NO Portal venous gas? NO

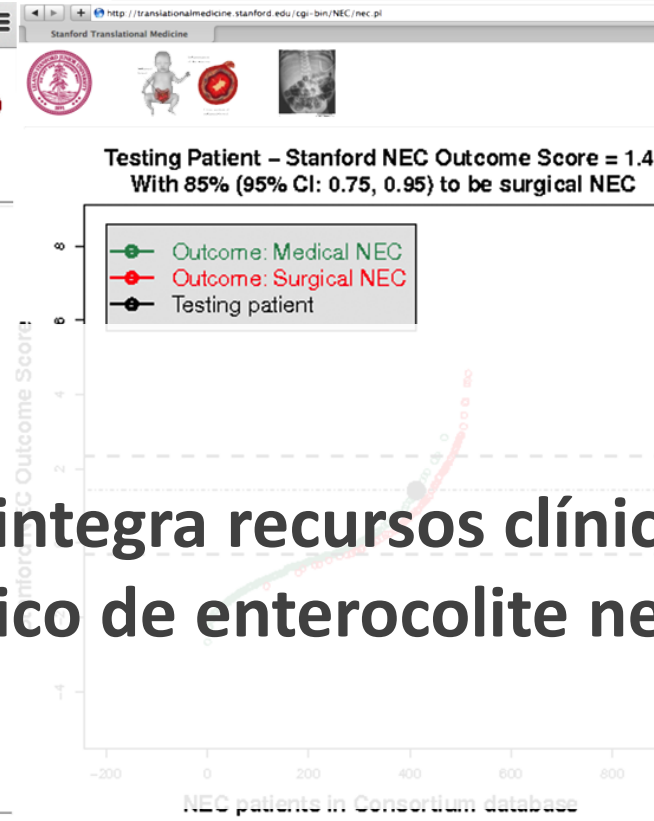
Labs -- pH value

Enter Your Contact Email to Start

bxling@stanford.edu

Submit Erase Everything ...

Um algoritmo baseado em dados que integra recursos clínicos e laboratoriais para o diagnóstico e prognóstico de enterocolite necrosante



© 2014 Bruce Ling, Ph.D.

For publication, please reference the Stanford NEC diagnostic and prognostic algorithms.

Email [Bruce Ling](mailto:Bruce.Ling) and let him know if you have any suggestions.

Last Modified: 1/18/2014



Background: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a major source of neonatal morbidity and mortality. Since there is no specific diagnostic test or risk of progression model available for NEC, the diagnosis and outcome prediction of NEC is made on clinical grounds. We hypothesized that statistical learning of clinical patterns would lead to an improved algorithm for NEC diagnostic function and prognostic forecasting.

Study design: A six-center consortium of university based pediatric teaching hospitals prospectively collected data on infants under suspicion of having NEC over a 7-year period. A database comprised of 520 infants was utilized to develop the NEC diagnostic and prognostic models by dividing the entire dataset into training and testing cohorts of demographically matched subjects. Developed on the training cohort and validated on the blind testing cohort, our multivariate analyses led to NEC scoring metrics integrating clinical data.

A

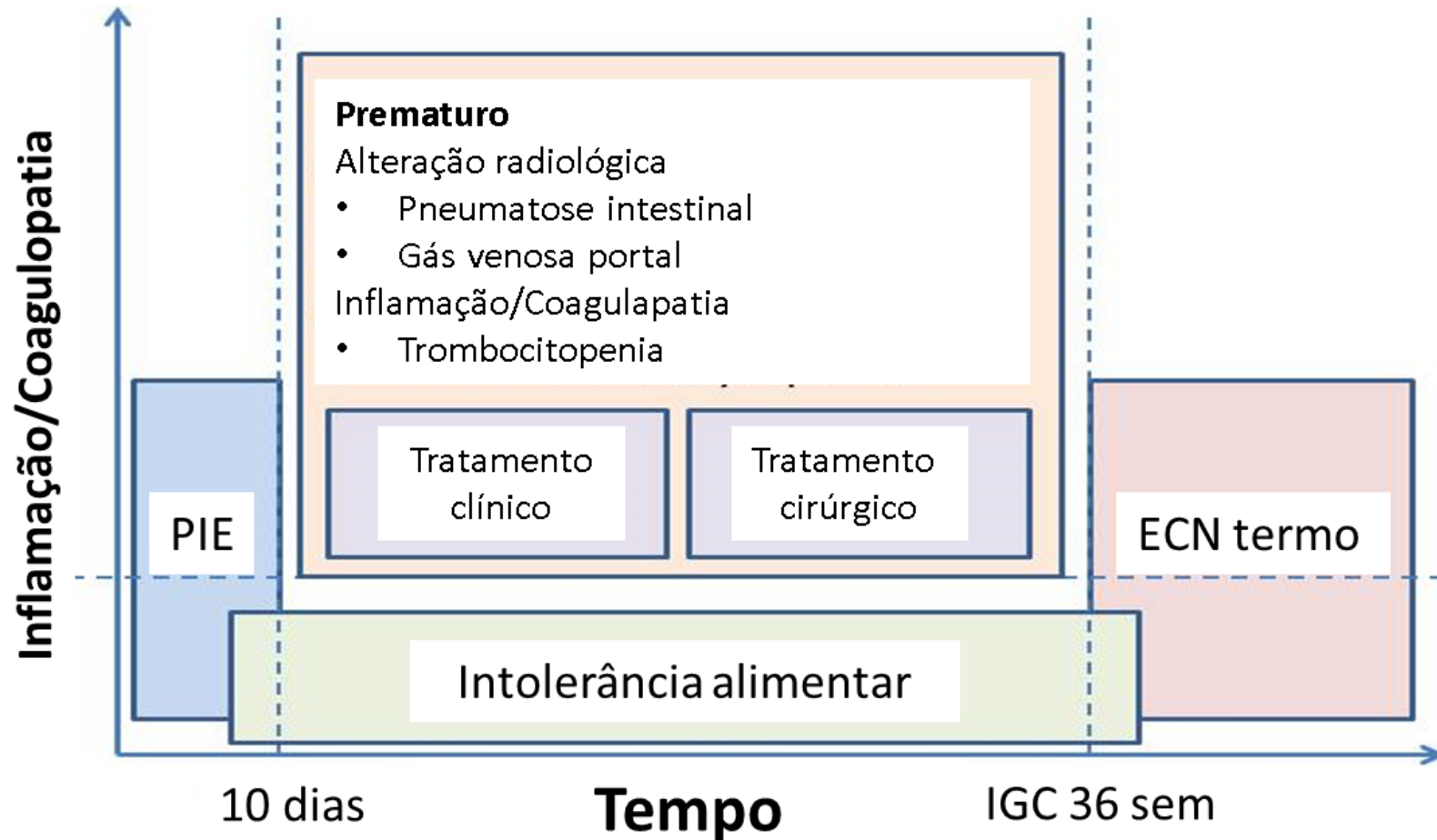
B

C



Novas definições de ECN

Consórcio Internacional Neonatal (INC)



- Separa a perfuração espontânea e a ECN no termo em períodos diferentes
- Doença relacionada a prematuridade
- Limita o tempo do aparecimento correlacionando com a fisiopatologia do doença
- Simplifica os achados em sinais clínicos, laboratoriais e radiológicos da doença



Perspectivas de prevenção da ECN

	INTERVENÇÃO	EFETIVIDADE (QUALIDADE DA EVIDÊNCIA)
Estratégias de alimentação	<ul style="list-style-type: none">• Priorizando alimentações de leite humano Ordenha precoce* <ul style="list-style-type: none">• Protocolos de alimentação padronizados Colostroterapia, resíduo gástrico, início da dieta, aumento do volume da dieta, uso de fortificantes*	<ul style="list-style-type: none">• Consiste em fatores de crescimento, oligossacarídeos, imunoglobulinas (alta)• Limites de variabilidade (moderada)



Perspectivas de prevenção da ECN

	INTERVENÇÃO	EFETIVIDADE (QUALIDADE DA EVIDÊNCIA)
Administração de medicamentos	<ul style="list-style-type: none">• Limitar o uso de bloqueadores de receptores de histamina• Limitar a administração desnecessária e prolongada de antibióticos	<ul style="list-style-type: none">• pH gástrico ácido limita o supercrescimento bacteriano (moderada)• Administração antibiótica; menos de 5 dias para culturas negativas (moderada)
Prevenção de anemia	<ul style="list-style-type: none">• Clampeamento de cordão tardio• Evitar anemia grave <p>Aleimentação durante a transfusão de sangue</p>	<ul style="list-style-type: none">• Manter perfusão intestinal adequada (baixa para o clampeamento tardio do cordão e moderada para evitar anemia grave).



Proposta da melhoria da qualidade para reduzir a ECN nos hospitais

Objetivo

Objetivo global

Diminuir morbidade e mortalidade de ECN < 1500g

Objetivo específico

Diminuir XX% de casos de ECN nos RN < 1500g admitidos na UTI no período YY.

Pré-requisitos:

- Conhecer as taxas de ECN local
- Multiprofissional: neonatologista, cirurgião, enfermagem, nutricionistas, lactário, farmacêuticos, gestores e familiares.
- Definição de ECN
- Treinamento da equipe
- Controle dos dados

Pontos chaves

Estratégias de alimentação e equilíbrio do microbioma:

- Priorizar leite humano
- Protocolos de alimentação padronizados: colostroterapia, resíduo gástrico, início da dieta precoce, aumento da dieta padronizado, uso de fortificantes
- Uso de probióticos e pele-a-pele

Racionalização do uso de medicamentos:

- Protocolos de uso de antibióticos: evitar uso desnecessário e tempo prolongado
- Limitar o uso de protetores gástricos
- Protocolos de tratamento da PCA

Prevenção da anemia e otimização da perfusão intestinal:

- Padronização do tempo de clampeamento do cordão
- Protocolos de transfusão de sangue: evitar anemia grave e padronização da alimentação
- Controle da saturação alvo

Intervenções locais

Banco de leite

Protocolos: alimentação, ATB, transfusão

Controle do uso Medicamentos

Treinamento da equipe

Controle dos dados

Envolvimento da família



O que precisamos fazer?

- **Conhecer a incidência da ECN nos hospitais brasileiros, levando em conta as diferenças regionais e as características locais dos serviços.**
- **Criar recomendações sobre boas práticas relacionadas a ECN.**
- **Educação continuada sobre ECN: prevenção, diagnóstico, tratamento e sequelas futuras de forma multiprofissional.**
- **Acolher, escutar e trabalhar junto com os pais e familiares que vivenciaram a ECN.**



1. Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 6;171(3):e164396. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4396.
2. Guinsburg R, de Almeida MF, de Castro JS, Silveira RC, Caldas JP, Fiori HH, do Vale MS, Abdallah VO, Cardoso LE, Alves Filho N, Moreira ME, Acquesta AL, Ferrari LS, Bentlin MR, Venzon PS, Gonçalves Ferri WA, Meneses Jdo A, Diniz EM, Zanardi DM, Dos Santos CN, Bandeira Duarte JL, Rego MA. Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Mar;29(6):1005-9. doi: 10.3109/14767058.2015.1031740. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25812674.
3. Bell, M. J. et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* 187, 1–7 (1978).
4. Walsh, M. C. & Kliegman, R. M. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin. N. Am.* 33, 179–201 (1986).
5. Patel RM, Ferguson J, McElroy SJ, Khashu M, Caplan MS. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. *Pediatr Res.* 2020 Aug;88(Suppl 1):10-15. doi: 10.1038/s41390-020-1074-4. PMID: 32855506.
6. Tiwari C, Sandlas G, Jayaswal S, Shah H. Spontaneous intestinal perforation in neonates. *J Neonatal Surg.* 2015 Apr 1;4(2):14. PMID: 26034708; PMCID: PMC4447467.
7. Li QY, An Y, Liu L, Wang XQ, Chen S, Wang ZL, Li LQ. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Necrotizing Enterocolitis in Full-Term Infants: A Retrospective Case-Control Study. *Sci Rep.* 2017 Feb 17;7:43042. doi: 10.1038/srep43042. PMID: 28211488; PMCID: PMC5314368.
8. Ng S. Necrotizing enterocolitis in the full-term neonate. *J Paediatr Child Health.* 2001 Feb;37(1):1-4. doi: 10.1046/j.1440-1754.2001.00584.x. PMID: 11168859.
9. Battersby, C., Longford, N., Costeloe, K. & Modi, N., Group UKNCNES. Development of a gestational age-specific case definition for neonatal necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 171, 256–263 (2017).
10. Vermont Oxford Network. 2019 Manual of operations, Part 2, release 23.2. <https://vtoxford.zendesk.com/hc/en-us/articles/360013115393-2019-Manual-of-Operations-Part-2-Release-23-2-PDF-> (2019).
11. Centers for Disease Control and Prevention. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf (2019).
12. Gordon, P. V., Swanson, J. R., MacQueen, B. C. & Christensen, R. D. A critical question for NEC researchers: can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin. Perinatol.* 41, 7–14 (2017).
13. Ji, J. et al. A data-driven algorithm integrating clinical and laboratory features for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 9, e89860 (2014).
14. Caplan, M. S. et al. Necrotizing enterocolitis: using regulatory science and drug development to improve outcomes. *J. Pediatr.* 212, 208–215.e1 (2019).
15. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: From laboratory observation to personalized prevention and treatment. *J Pediatr Surg.* 2019 Mar;54(3):398-404. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.012. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29980346; PMCID: PMC6344311
16. Talavera MM, Bixler G, Cozzi C, Dail J, Miller RR, McClead R Jr, Reber K. Quality Improvement Initiative to Reduce the Necrotizing Enterocolitis Rate in Premature Infants. *Pediatrics.* 2016 May;137(5):e20151119. doi: 10.1542/peds.2015-1119. PMID: 27244778.
17. Nathan AT, Ward L, Schibler K, Moyer L, South A, Kaplan HC. A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems. *J Perinatol.* 2018 Jun;38(6):742-750. doi: 10.1038/s41372-018-0104-0. Epub 2018 Apr 20. PMID: 29679047.
18. Crews J, Rueda-de-Leon E, Remus D, Sayles R, Mateus J, Shakeel F. Total Parenteral Nutrition Standardization and Transition to Electronic Ordering to Reduce Errors: A Multifaceted Quality Improvement Initiative. *Pediatr Qual Saf* 2019;5:e201.

Portal de Boas Práticas em
Saúde da Mulher, da Criança
e do Adolescente



ATENÇÃO AO
RECÉM-NASCIDO

ENTEROCOLITE NECROSANTE: NOVA DEFINIÇÃO E PREVENÇÃO

Material de 12 de outubro de 2020

Disponível em: portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br

Eixo: Atenção ao Recém-nascido

Aprofunde seus conhecimentos acessando artigos disponíveis na biblioteca do Portal.