

Enterocolite necrosante em prematuros

Necrotizing enterocolitis in premature infants

Enterocolitis necrosante en bebés prematuros

Recebido: 04/11/2025 | Revisado: 15/11/2025 | Aceitado: 16/11/2025 | Publicado: 18/11/2025

Natália Cristina Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-1816-9751>

Hospital Universitário Alzira Velano. Brasil

E-mail: natycrezende@hotmail.com

Marcela Silveira Carvalho Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1879-6166>

Hospital Universitário Alzira Velano. Brasil

E-mail: mah2110@hotmail.com

Resumo

A enterocolite necrosante (ENC), uma doença complexa caracterizada por inflamação gastrointestinal grave que afeta especialmente recém-nascidos prematuros, é notória por seu rápido início, desafios diagnósticos e alta taxa de mortalidade, representando uma grave ameaça à vida neonatal. Os bebês sobreviventes frequentemente sofrem de múltiplas complicações, levando a deficiências ao longo da vida, como estenose intestinal, síndrome do intestino curto, desnutrição e atrasos no desenvolvimento neurológico, que diminuem significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Considerando-se tais afirmativas, este trabalho tem como objetivo descrever aspectos relacionados à etiologia, diagnóstico e tratamento da enterocolite necrosante em prematuros. Para tanto, realizou-se uma revisão narrativa da literatura, para a qual foi conduzida uma busca eletrônica nos bancos de dados do MedLine (Pubmed), LILACS e Cureus, sendo analisados artigos nos idiomas português e inglês, disponíveis em textos completos e publicados entre os anos de 2012 a 2025, priorizando-se estudos clínicos, revisões sistemáticas, relatos de caso e publicações que abordassem aspectos referentes à etiologia, diagnóstico e tratamento da enterocolite necrosante em prematuros. Ao final, pôde-se concluir que a ENC continua sendo um grande desafio na unidade de terapia intensiva neonatal devido ao seu início insidioso e rápida progressão, além da ausência de uma terapia eficaz, o que torna os neonatologistas impotentes para tratar o que ainda é uma doença mortal para muitos bebês e uma condição gravemente incapacitante para os sobreviventes. Embora a prevenção seja difícil, a combinação da ingestão de leite materno com um probiótico proporciona a melhor proteção.

Palavras-chave: Enterocolite necrosante; Inflamação; Recém-nascido prematuro; Trânsito gastrointestinal.

Abstract

Necrotizing enterocolitis (NEC), a complex disease characterized by severe gastrointestinal inflammation that primarily affects premature newborns, is notorious for its rapid onset, diagnostic challenges, and high mortality rate, posing a serious threat to neonatal life. Surviving infants often suffer from multiple complications, leading to lifelong disabilities such as intestinal stenosis, short bowel syndrome, malnutrition, and neurodevelopmental delays, which significantly reduce patients' quality of life. Considering these findings, this study aims to describe aspects related to the etiology, diagnosis, and treatment of necrotizing enterocolitis in premature infants. To this end, a narrative review of the literature was conducted, including an electronic search of the MedLine (Pubmed), LILACS, and Cureus databases. Articles in Portuguese and English, available in full text and published between 2012 and 2025, were analyzed. Prioritizing clinical studies, systematic reviews, case reports, and publications addressing the etiology, diagnosis, and treatment of necrotizing enterocolitis in premature infants, was prioritized. The conclusion was that NEC remains a major challenge in the neonatal intensive care unit due to its insidious onset and rapid progression, as well as the lack of effective therapy, which leaves neonatologists powerless to treat what remains a fatal disease for many infants and a severely disabling condition for survivors. Although prevention is difficult, the combination of breast milk intake with a probiotic provides the best protection.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Inflammation; Premature newborn; Gastrointestinal transit.

Resumen

La enterocolitis necrosante (ECN), una enfermedad compleja caracterizada por una inflamación gastrointestinal grave que afecta principalmente a recién nacidos prematuros, se caracteriza por su rápida aparición, sus dificultades diagnósticas y su alta tasa de mortalidad, lo que representa una grave amenaza para la vida neonatal. Los recién

nacidos que sobreviven a menudo sufren múltiples complicaciones, que provocan discapacidades permanentes, como estenosis intestinal, síndrome del intestino corto, desnutrición y retrasos en el neurodesarrollo, lo que reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes. Considerando estos hallazgos, este estudio busca describir aspectos relacionados con la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la enterocolitis necrosante en prematuros. Para ello, se realizó una revisión narrativa de la literatura, que incluyó una búsqueda electrónica en las bases de datos MedLine (Pubmed), LILACS y Cureus. Se analizaron artículos en portugués e inglés, disponibles en texto completo y publicados entre 2012 y 2025. Se priorizó la realización de estudios clínicos, revisiones sistemáticas, informes de casos y publicaciones que abordan la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de la enterocolitis necrosante en prematuros. La conclusión fue que la enterocolitis necrosante (ECN) sigue siendo un desafío importante en la unidad de cuidados intensivos neonatales debido a su inicio insidioso y rápida progresión, así como a la falta de una terapia eficaz, lo que deja a los neonatólogos incapacitados para tratar lo que sigue siendo una enfermedad mortal para muchos lactantes y una condición gravemente incapacitante para los sobrevivientes. Si bien la prevención es difícil, la combinación de la ingesta de leche materna con un probiótico proporciona la mejor protección.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante; Inflamación; Recién nacido prematuro; Tránsito gastrointestinal.

1. Introdução

O microbioma intestinal é essencial para o desenvolvimento e a maturação funcional do sistema imunológico intestinal, incluindo tecido linfóide associado ao intestino, células T reguladoras, células B produtoras de IgA e células linfóides inatas. Além disso, ele previne a infecção por patógenos exógenos por meio da competição direta por nutrientes e nichos comuns, resultando no aprimoramento indireto dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Em condições saudáveis, o microbioma representa uma alta diversidade de bactérias em equilíbrio, apoiando o metabolismo juntamente com a defesa do hospedeiro contra patógenos. Entretanto, o nascimento prematuro interrompe o desenvolvimento do trato gastrointestinal humano, resultando em uma barreira intestinal permeável imatura, que falha em desempenhar estas funções, sendo, provavelmente um fator causal chave na enterocolite necrosante (ENC) (Mercer e Arrieta, 2023), uma necrose inflamatória grave do intestino delgado distal/cólon que afeta principalmente bebês prematuros (<32 semanas gestacionais) ou de muito baixo peso ao nascer (MBP <1500gr) e extremo baixo peso ao nascer (EMBP <1000g) e que ocorre mais comumente por volta do 14º dia de vida ou mais tarde (Patel e Shah, 2012; Alsharairi, 2023; Robertson et al., 2025). Sua incidência é inversamente proporcional à idade gestacional (quanto menor a idade gestacional, maior o risco da doença) e raramente ocorre no útero ou antes da primeira alimentação (Batterby et al., 2017; Hulscher et al., 2025).

A ENC recebe, às vezes, a denominação de espectro das unidades de terapia intensiva neonatal (UTINs), por apresentar um início rápido e frequentemente imprevisível e, uma vez que a doença se manifesta, o dano infligido ao intestino do bebê já é desastroso (Cho et al., 2016). Sepses subsequente e falência de múltiplos órgãos acarretam morbidade e mortalidade substanciais (Neu e Pammi, 2017), com taxas de 5 a 7% em recém-nascidos prematuros e em 10 a 15% dos recém-nascidos de MBP (Aziz et al., 2022; Palleri et al., 2024).

A etiologia da ENC não é clara, mas acredita-se que esteja relacionada a vários fatores, incluindo pré-eclâmpsia, ruptura prematura das membranas, descolamento prematuro da placenta, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascer, persistência do canal arterial, exposição a antibióticos e medicamentos supressores de ácidose e anemia (Rose e Patel, 2018). Além destes, outros quatro fatores de risco são destacados na patogênese da doença: prematuridade, alimentação com fórmula, colonização microbiana anormal (ou disbiose microbiana) e estados hipóxicos/isquêmicos (Cho et al., 2020; Tremblay et al., 2021).

Existem várias diferenças importantes entre o recém-nascido prematuro e o recém-nascido a termo que contribuem para o aumento da propensão dos recém-nascidos prematuros a desenvolver ENC. O trato gastrointestinal do recém-nascido prematuro demonstra função de barreira intestinal diminuída, um sistema de defesa imunológica intestinal prejudicado e uma

propensão inflamatória aumentada. Além disso, o sistema imunológico de um recém-nascido prematuro é menos desenvolvido do que um bebê nascido a termo (Ghosh et al. 2021; Mortensen et al. 2024). Em todos os recém-nascidos, tanto os componentes adaptativos quanto os inatos do sistema imunológico são imaturos devido às barreiras físicas reduzidas e à função prejudicada e retardada da maioria dos tipos de células. Comparados aos recém-nascidos a termo, os bebês prematuros têm um sistema imunológico atrofiado, possuindo uma quantidade menor de monócitos e neutrófilos. A qualidade dessas células também é prejudicada, com uma capacidade reduzida de matar patógenos. Além disso, a capacidade dos neonatos prematuros de produzir citocinas é reduzida, o que se traduz em ativação limitada das células T (Denning e Prince, 2018).

A perfuração intestinal ocorre em aproximadamente 20-50% dos bebês com ENC, necessitando de cirurgia (Cho et al., 2020) com taxas de mortalidade associadas de até 65% nas unidades de terapia intensiva neonatal (UTINs) (Flahive et al., 2020; Cho et al., 2020; Wang et al., 2024). Os sobreviventes (tratados cirurgicamente) apresentam risco aumentado de síndrome do intestino curto/insuficiência intestinal (Cho et al., 2016; Zongli et al., 2025), doença hepática associada à nutrição parenteral, hipertensão pulmonar (Morgan et al. 2021), além de complicações de crescimento e neurodesenvolvimento de longo prazo, incluindo epilepsia, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, paralisia cerebral, surdez, cegueira e comprometimento das funções mentais e psicomotoras (Cho et al., 2016; Tremblay et al., 2021), tornando novas estratégias terapêuticas para ENC uma necessidade urgente.

Considerando-se tais afirmativas, este trabalho se propõe a descrever aspectos relacionados à etiologia, diagnóstico e tratamento da enterocolite necrosante em prematuros.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa documental de fonte indireta em artigos de terceiros e reflexiva (Pereira et al., 2018) num estudo de revisão não sistemática (Rother, 2007), para a qual foi conduzida uma busca eletrônica nos bancos de dados do MedLine (Pubmed), LILACS, Google Acadêmico, Scielo, além de livros e revistas relacionados ao tema, sendo analisados artigos nos idiomas português e inglês, disponíveis em textos completos e publicados entre os anos de 2012 a 2025, priorizando-se estudos clínicos, revisões sistemáticas, relatos de caso e publicações que abordassem aspectos referentes à etiologia, diagnóstico e tratamento da enterocolite necrosante em prematuros.

3. Resultados e Discussão

3.1 Enterocolite necrosante em prematuros: definição, etiologia e fatores de risco

O segundo e terceiro trimestres da gravidez são cruciais para o desenvolvimento anatômico e funcional do trato gastrointestinal e das funções digestivas relacionadas. Após o nascimento prematuro, a imaturidade dos processos digestivos e absorptivos e da motilidade gastrointestinal representam um desafio crítico para o estabelecimento de ingestões enterais adequadas na população prematura e estão frequentemente envolvidas no desenvolvimento de complicações gastrointestinais relacionadas à prematuridade, que variam de intolerância alimentar à enteropatia enteral enteral (ECN), caracterizada por necrose intestinal em profundidades e locais variáveis, mas afeta mais frequentemente o íleo terminal e o cólon proximal. Aqui, nota-se uma disfunção da barreira intestinal devido a uma interação desequilibrada entre a produção de muco, a integridade das células epiteliais (enterócitos) e a resposta imune (Ghosh et al. 2021; Indrio et al., 2022; Mortensen et al., 2024).

A ENC possui etiologia multifatorial. Sugere-se que ela pode surgir com base nas interações entre dois sistemas pouco desenvolvidos, a saber, o intestino e o sistema imunológico. A imaturidade da motilidade intestinal e das funções da

mucosa/barreira facilita uma composição potencialmente prejudicial do microbioma e a translocação bacteriana. Assim, confrontado com bactérias, o sistema imunológico prematuro responde desencadeando uma violenta tempestade inflamatória que sobrecarrega os mecanismos contrarregulatórios endógenos existentes, levando à morte celular e subsequente liberação de componentes intracelulares, como citocinas armazenadas denominadas alarminas, perpetuando assim a tempestade inflamatória. E, uma resposta inflamatória excessiva e mal controlada é um dos principais fatores que não apenas desencadeia a cascata que, em última análise, leva à ENC, mas também mantém a atividade da doença como parte de um ciclo vicioso (Cho et al., 2016).

Segundo Indrio et al. (2022), o intestino de bebês prematuros apresenta deficiências em todas as três camadas da barreira intestinal, que são uma camada de muco luminal, uma camada epitelial e um sistema imunológico submucoso do intestino, todos os quais trabalham para fornecer proteção física e imunológica. A permeabilidade seletiva desta barreira intestinal permite a passagem de metabólitos benéficos, como nutrientes e eletrólitos, enquanto protege contra bactérias patogênicas e toxinas. Sendo que estas deficiências levam à defesa insuficiente do hospedeiro e à ativação de cascatas inflamatórias. Esse desenvolvimento interrompido pode impactar severamente a maturação estrutural e funcional do trato gastrointestinal. O sistema nervoso subdesenvolvido atrasa o trânsito intestinal, facilitando o supercrescimento bacteriano e a distensão abdominal devido ao aumento da fermentação e da produção de gases. Essa estase, em combinação com uma barreira prematura caracterizada por baixo muco protetor, diminuição da produção de imunoglobulina A secretora e redução da capacidade regenerativa, aumenta o risco de inflamação e dano tecidual. Sendo assim, um sistema imunológico intestinal imaturo e o aumento da permeabilidade da barreira intestinal predis põem os neonatos à translocação bacteriana, inflamação intestinal e ENC.

A hipótese de disbiose microbiana é apoiada pelo fato de uma associação entre o uso precoce de antibióticos e ENC, resultando em uma desregulação imunológica entre mediadores pró-inflamatórios, como o receptor Toll-like (TLR) 4, interleucina (IL) -1β , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-18, por um lado, e mediadores anti-inflamatórios protetores, como TLR9, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1Ra), IL-10 e fator de crescimento transformador (TGF) β_2 , por outro. Esse desequilíbrio leva a um ciclo vicioso no qual a sinalização pró-inflamatória excessiva e a lesão intestinal se reforçam mutuamente e perpetuam a atividade da doença (Cho et al., 2016).

Na presença de disbiose, a composição da microbiota intestinal dos bebês acometidos é caracterizada por abundâncias reduzidas de *Bifidobacterium*, *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e abundâncias aumentadas de *Prevotella*, *Clostridioides*, *Staphylococcaceae*, *Proteobacteria*, *Enterobacteriaceae*, *Rothia*, *Streptococcus* e *Blautia* (Pammi et al., 2017; Neu e Pammi, 2017; Alshairi, 2023).

Fatores de risco frequentemente associados que foram postulados na patogênese da ENC incluem colonização inadequada do trato intestinal neonatal, uma resposta inflamatória excessiva pelas células epiteliais intestinais imaturas, anemia e lesão intestinal relacionada à transfusão, exposição prolongada a antibióticos, persistência do canal arterial (Dollberg et al., 2005), avanço agressivo da alimentação enteral, alimentação com leite não humano, produção reduzida de ácido gástrico e motilidade intestinal reduzida (Patel et al., 2015).

A redução da idade gestacional e do peso ao nascer é consistentemente relatada na literatura como fatores de risco claros para ECN. Em um estudo nacional no Reino Unido, a incidência de ECN foi de 11% em recém-nascidos com 24 semanas de gestação e diminuiu para 0,5% em recém-nascidos com 31 semanas de gestação. Este estudo também demonstrou um risco aumentado para ECN em caso de redução do escore z do peso ao nascer (aOR 1,29, IC 95% 1,17-1,43 para cada unidade de redução no escore z do peso ao nascer) (Battersby et al., 2017). Também, o uso de dispositivos médicos, como oxigenoterapia, sondas de alimentação e de medicamentos supressores de ácido, aumenta o risco de colonização patogênica de

micróbios e são associados a mudanças consideráveis na diversidade do microbioma destes pacientes. A oxigenoterapia causa uma abundância relativa de bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas, sendo que a menor saturação de oxigênio (85-89%) foi associada ao aumento de morte e risco de ENC cirúrgica (Askie et al. 2018).

Um canal arterial patente (CAP) pode estar presente em até 65% dos bebês nascidos com <29 semanas de gestação e o tratamento para esta disfunção pode ocorrer antes do desenvolvimento da ENC. Em uma coorte de bebês com <34 semanas, aqueles com CAP sem tratamento com indometacina e aqueles com tratamento com indometacina tiveram um risco aumentado para ENC em comparação com bebês sem CAP (OR 1,85, IC de 95% 1,24–2,69 e OR 1,53, IC de 95% 1,15–2,02, respectivamente, 6044 bebês) (Dollberg et al., 2005).

Para Aziz et al. (2022), quanto maior a permanência do bebê na UTIN, maior o risco de exposição a patógenos adquiridos, os quais inibem a capacidade de espécies bacterianas nativas de colonizar o intestino. Essas exposições levam ao aumento da instabilidade bacteriana e à redução da diversidade microbiana, deixando o neonato vulnerável a doenças intestinais. Proteobactérias frequentemente dominam o microbioma intestinal do bebê durante as primeiras semanas de vida na UTIN e estão associadas ao início da NEC durante o curso posterior.

Também afirmou-se que tanto bactérias comensais quanto patogênicas contêm padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) que reconhecem os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) na mucosa intestinal. A composição do microbioma intestinal é altamente relevante, pois certos MAMPs presentes em bactérias específicas podem ativar vias inflamatórias, interromper a homeostase e influenciar o risco de ENC (Denning e Prince, 2018).

Acerca da relação entre ENC e sistema imunológico, esta é bem complexa. Mas sabe-se que o sistema imunológico é dividido em dois braços, imunidade inata e adaptativa. O recém-nascido depende predominantemente da imunidade inata durante a vida inicial, pois a maturação da imunidade adaptativa fica atrás da imunidade inata. Dentro do braço adaptativo, a polarização de células T tipo 2 predomina na mãe e no feto, protegendo ambos de rejeições do tipo enxerto versus hospedeiro, que são mediadas por respostas polarizadas do tipo 1. Em comparação com bebês a termo, outras diferenças incluem contagens mais baixas de células imunes e capacidade fagocitária reduzida de monócitos e neutrófilos. Os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) desempenham um papel central na imunidade inata, pois reconhecem padrões moleculares associados a patógenos invasores e iniciam cascatas de sinalização que levam a respostas inflamatórias independentes do alvo. Como são expressos pela maioria dos tipos celulares, os PRRs desempenham uma função fundamental na vigilância de linha de frente. Duas famílias de PRRs, os receptores Toll-like (TLRs) e os receptores Nod-like (NLRs), foram implicados na ENC (Cho et al., 2016).

3.2 Quadro clínico e diagnóstico

Um dos maiores desafios para neonatologistas é identificar sinais e sintomas clínicos confiáveis precocemente de ENC. Neste contexto, as manifestações clínicas são relativamente inespecíficas e, no diagnóstico, muitas vezes, a ENC já está em um estágio avançado devido à condição inicialmente insidiosa e à progressão da doença.

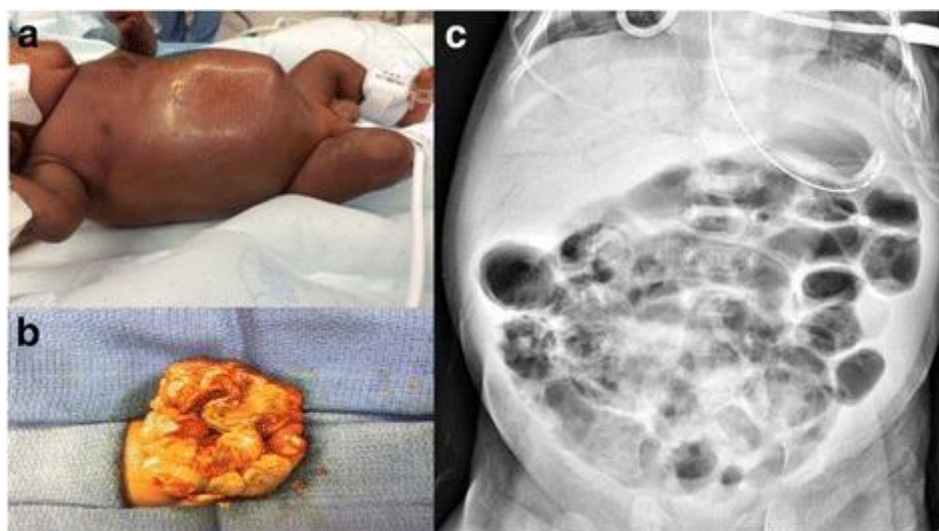
As manifestações iniciais são principalmente atípicas, principalmente os sintomas gerais, como lesão hiperosmolar e a isquemia intestinal que reduzem a integridade da barreira epitelial, evidenciada por peritonite, instabilidade hemodinâmica, sensibilidade abdominal/celulite, intolerância alimentar aguda, bacteremia, distensão abdominal, uma forma de dor visceral (Patel e Shah, 2012), além de dispneia, vômitos, diarreia, sonolência e flutuação da temperatura corporal, que geralmente ocorrem em bebês prematuros com período de pico da doença em 2 semanas após o nascimento, ou 2 meses para pacientes infantis de baixo peso (Li e Sheng, 2017).

Outros sinais incluem edema e hemorragia submucosa, infiltração da parede intestinal por neutrófilos, ruptura da

arquitetura das vilosidades intestinais e, em casos graves, necrose de espessura total ou perfuração da parede intestinal (Denning e Prince, 2018). Depois disso, os pacientes sofrerão de fezes com sangue, insuficiência respiratória, choque, coagulação intravascular disseminada e até mesmo morte (Li e Sheng, 2017).

Atualmente, a base do diagnóstico de ENC depende da sintomatologia, da radiografia abdominal, de avaliação clínica, da histopatologia pós-cirúrgica, ultrassom abdominal, leucócitos periféricos e contagem diferencial (Bhattacharjee et al., 2025). O achado característico no exame de raio-X abdominal é pneumatose intestinal e/ou gás venoso portal (Figura 1). No entanto, mesmo em condições ideais, estima-se que as técnicas radiográficas detectem apenas cerca de 55-60% dos casos de ENC (Bhattacharjee et al., 2025).

Figura 1 – Achados clínicos de ENC. A) Distensão abdominal e eritema frequentemente observados em lactentes; b) Intestino necrótico encontrado durante exploração cirúrgica para ENC; c) Radiografia abdominal demonstrando gás venoso portal e pneumatose intestinal.



Fonte: Denning e Prince (2018).

Estudos demonstraram o papel da ultrassonografia intestinal (USI) ou Doppler como uma modalidade complementar de imagem na detecção precoce, diagnóstico e tratamento de neonatos com ENC (Kallis et al. 2023; Sur e Gopinathansarasa, 2025; Bhattacharjee et al. 2025), demonstrando sensibilidade superior à radiografia na detecção de características precoces da ECN, incluindo espessamento da parede intestinal, gás venoso portal e peristaltismo alterado. Além disso, foi eficaz na identificação de déficits de perfusão preditivos do início da ECN (Bhattacharjee et al., 2025), fornecendo uma avaliação mais dinâmica do estado intestinal com informações anatômicas adicionais, como vasculatura e espessamento da parede (Sur e Gopinathansarasa, 2025).

Ressaltou-se a importância de um diagnóstico diferencial cuidadoso da ENC com sepse, pois ambas podem ser letais se não forem diagnosticadas e tratadas adequadamente. Os neonatos, particularmente bebês de muito baixo peso ao nascer, são suscetíveis à sepse devido a hospitalizações prolongadas, instrumentação invasiva, imunidade inata subdesenvolvida e respostas imunológicas alteradas, que juntamente com uma função de barreira intestinal imatura, podem dar origem à ENC. O diagnóstico diferencial é complicado por suas apresentações sobrepostas, ferramentas diagnósticas com sensibilidade limitada e até mesmo suas definições em constante evolução. Os critérios atuais são radiografia abdominal para ENC e hemocultura positiva para sepse. No entanto, ambos os critérios apresentam baixa sensibilidade e a possibilidade de causar danos por

exposição excessiva à radiação ou coleta de sangue. Por fim, os relatos de desfechos são problemáticos: interpretações de achados radiológicos sutis são subjetivas e podem variar, enquanto os resultados de cultura podem levar de 48 a 72 horas (Heath et al., 2019).

Heath et al. (2019) avaliaram o uso da enzima fosfatase alcalina intestinal (FAI) como um biomarcador diagnóstico útil para NEC e notaram que altas quantidades desta enzima nas fezes foram associadas ao diagnóstico de ENC e sugeriram que a enzima foi excepcionalmente capaz de distinguir a doença da sepse, levando-os a concluir que a FAI é um biomarcador que está associado à gravidade da doença; e sua bioquímica diferencia a ECN avançada, sinalizada por gás venoso portal ou pneumatose intestinal, da doença suspeita, para a qual não há sinais observáveis de forma confiável por radiologia.

Em ambientes de Unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), a detecção precoce de biomarcadores com alta sensibilidade e especificidade no sangue ou urina tem um importante valor de aplicação no diagnóstico e avaliação de doenças. A proteína de ligação a ácidos graxos intestinais (I-FABP) é um tipo de proteína secretada pelas células epiteliais colunares simples do intestino delgado, que tem boa especificidade de órgão. Quando as células epiteliais intestinais sofrem apoptose durante a isquemia, elas liberam I-FABP. Ou seja, sob a lesão isquêmica da mucosa intestinal, I-FABP abundante pode ser liberado no sangue e filtrado pelos glomérulos porque é a proteína solúvel em água com pequeno peso molecular; portanto, a detecção de sangue e urina pode refletir a lesão isquêmica intestinal. Entretanto, as amostras de urina exibiram maior especificidade em comparação com as amostras de sangue, levando os autores a recomendarem a utilização da I-FABP urinária como uma ferramenta diagnóstica e prognóstica para ENC (Li e Sheng, 2017).

Além disso, a resposta inflamatória também desempenha um papel importante na ocorrência e desenvolvimento de ENC. Demonstrou-se que os níveis séricos do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e da interleucina 6 (IL-6) têm uma boa correlação com o diagnóstico precoce e a avaliação do prognóstico da doença (Nino et al., 2016).

Estudos apontaram que a ENC é caracterizada por níveis diminuídos de células T_{reg} FOXP3⁺ e expressão intestinal do fator de crescimento transformador β (TGF- β). Bebês com ENC apresentam níveis elevados de óxido nítrico (NO) e altos níveis de expressão de citocinas com efeitos pró-inflamatórios (por exemplo, fator nuclear- κ B (NF- κ B), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon (IFN- γ), interleucinas (IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 β) induzidos por lipossacarídeos (LPS) e produzidos pelas células do sistema imunológico adaptativo em resposta à colonização por bactérias patogênicas (por exemplo, *Staphylococcus* spp. e *Clostridium* spp.), perturbando assim a integridade das junções estreitas epiteliais (Nino et al., 2016; Mohankumar et al., 2017; Niemarkt et al., 2019).

Dados de um experimento mostraram que a expressão de citocinas pró-inflamatórias das isoformas IL-1 β , IL-1A, IL-6, TNF- α e IL-36 IL36A foi aumentada em células epiteliais, enquanto as citocinas IL-37 e IL-22, que são consideradas protetoras, foram diminuídas (Cho et al., 2020).

Evidências de um estudo experimental mostraram que a expressão altamente modulada de genes inflamatórios relacionados à via da IL-17, incluindo citocinas pró-inflamatórias (CXCL 8), quimiocinas (CXCL5 e CXCL10) e antimicrobianos (DEF5A, DEF6A, LCN2, NOS2) no intestino de neonatos diagnosticados com ENC. Curiosamente, o aumento na expressão de IL-17 pareceu estar sob a forma IL-17F (e não na IL-17A), conforme relatado na doença de Crohn, outra doença inflamatória intestinal (Tremblay et al., 2021).

Um estudo de caso-controle demonstrou níveis mais altos de TNF- α , IL-8, IL-1 β e níveis mais baixos de TGF- β , FOXP3⁺ T_{reg} e IL-10 no íleo de pacientes com ENC cirúrgica em comparação com controles correspondentes (pacientes com perfuração intestinal espontânea/atresia intestinal congênita) (He et al., 2021).

Em um estudo experimental recente, recém-nascidos prematuros apresentaram aumento na expressão de mRNA de citocinas fecais IL-1 α/β , IL-7 e IL-12p40, sugerindo que bebês prematuros com ENC apresentam inflamação intestinal com

aumento acentuado de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, nas quais a metilação do DNA e o lncRNA como mecanismos epigenéticos estão envolvidos (Lemme-Dumit et al., 2022).

Em um estudo mapeando o cenário imunológico que sustenta a ENC, autores destacaram duas características: primeiro, há uma ligação clara entre aumentos acentuados em certos mediadores pró-inflamatórios, incluindo TLR4, TNF, IL-18, IFN γ , PAF, IL-6, IL-8, IL-1 β , NF- κ B e possivelmente IL-17A, no tecido intestinal por um lado, e o aumento da gravidade da ENC por outro. Assim, além de confirmar que a ENC ocorre no contexto de inflamação excessiva é possível identificar potenciais alvos terapêuticos. Segundo, é provável que deficiências em mediadores protetores como TLR9, IL-1R8, IL-1Ra, TGF β ₂, fator de ativação plaquetária-acetil hidrolase (PAF-AH) e IL-10, bem como em células T reguladoras (Tregs), permitam o desenvolvimento de inflamação excessiva na ENC e, assim, predisponham os bebês à doença (Cho et al., 2016).

Chen et al. (2020) demonstraram que os exossomos - um subtipo de vesículas extracelulares -, especialmente os derivados do leite materno, influenciam a patogênese da ENC, diminuindo a inflamação presente nos organoides intestinais, levando à melhora do desenvolvimento do intestino e exercendo potenciais efeitos protetores sobre a ENC. É importante ressaltar que os exossomos derivados do colostro oferecem o melhor efeito protetor entre os diferentes períodos de leite materno na proteção dos organoides intestinais contra lesões epiteliais induzidas por lipossacarídeos (LPS). Eles contêm moléculas bioativas, incluindo ácidos nucleicos, proteínas e lipídios e dada a função biológica e efeitos fisiopatológicos dessas nanovesículas, elas são implicadas como biomarcadores não invasivos de alto potencial para diagnóstico, alvos terapêuticos, reagentes biológicos e administração de medicamentos no tratamento da ENC.

No mesmo sentido, Balsamo et al. (2022) examinaram os efeitos protetores e restauradores da administração de células-tronco do líquido amniótico (CTLM) em bebês com ENC e notaram que estas células demonstraram maior função imunossupressora e capacidade de maior manutenção da pluripotência, além de maior capacidade de diferenciação e plasticidade, menor imunogenicidade e ausência de tumorigenicidade, em relação às células-tronco adultas e as células-tronco embrionárias. As CTLM injetadas em bebês com ENC integraram-se com sucesso à parede intestinal, melhorando a sobrevivência, o estado clínico e a estrutura e função intestinal.

Recentemente, Zongli et al. (2025) exploraram o valor da calprotectina fecal (CF) - uma proteína de ligação ao cálcio e ferro de 36,5 kDa que representa 60% das proteínas solúveis em neutrófilos humanos e está presente principalmente em monócitos, macrófagos e células epiteliais, servindo como marcador de inflamação no intestino - no diagnóstico da ENC em bebês prematuros. Eles notaram que os níveis de CF em bebês com ENC foram maiores do que em bebês com intolerância alimentar ou mesmo saudáveis. Os resultados da análise da curva ROC neste estudo revelaram que o valor diagnóstico ideal da CF para ENC em recém-nascidos prematuros foi de 8,40 μ g/g, a AUC foi de 0,651 e a sensibilidade e a precisão diagnósticas foram de 42,86% e 89,23%, respectivamente, indicando que a CF tem um certo valor diagnóstico para esta população. Os resultados da análise de correlação de Spearman neste estudo também revelaram que a CF foi positivamente correlacionada com a ocorrência de ENC, o que pode estar relacionado à indução de exsudação de neutrófilos na cavidade intestinal pela inflamação intestinal. Segundo os autores, a CF pode refletir o estado de ativação dos glóbulos brancos, e seu nível de expressão nas fezes é maior do que no sangue periférico. Portanto, o monitoramento dos níveis de CF tem certo valor clínico para o diagnóstico precoce de ENC em recém-nascidos prematuros.

3.3 Tratamento

Casos leves a moderados da ENC requerem tratamento médico, enquanto casos graves necessitam de intervenção cirúrgica. O tratamento médico para casos leves a moderados inclui a interrupção da alimentação enteral, antibioticoterapia empírica, cuidados de suporte e monitoramento rigoroso dos sinais vitais. Diversos autores recomendaram para o tratamento da

dor (dor visceral) experimentada por bebês com ENC, o uso de paracetamol e opioides (como fentanil ou morfina). Em casos de dor persistente, eles frequentemente intensificam a terapia analgésica adicionando sedativos como midazolam, cetamina ou dexmedetomidina, que são usados *off-label* para tratar a dor da ENC (Barge et al., 2025).

Casos graves requerem intervenção cirúrgica, laparotomia exploratória com ressecção do intestino, enterostomia com criação de um estoma e drenagem peritoneal (que envolve a inserção de um dreno de Penrose no peritônio à beira do leito, visando descomprimir o abdômen e remover efluentes tóxicos peritoneais sem exigir cirurgia aberta). Para os casos de perfuração intestinal recomenda-se laparotomia e drenagem peritoneal primária sem laparotomia (Solis-Garcia et al., 2023).

Entretanto, a cirurgia em ENC apresenta diversos fatores de risco, tais como PCR alta, distúrbios de coagulação, sepse, menor idade gestacional e hiponatremia. Além disso, bebês com ENC que não receberam alimentação enteral apresentaram risco 3,18 vezes maior de cirurgia do que aqueles que receberam alimentação enteral (Wang et al., 2024)

Recentemente, a Rede Europeia de Referência para Anomalias hereditárias e congênitas (RERAHC) (Hulscher et al., 2025) desenvolveu uma diretriz de prática clínica para auxiliar na tomada de decisões clínicas relacionadas ao tratamento cirúrgico e ao manejo da ENC em recém-nascidos prematuros. Em suma, o painel sugere:

- 1) considerar a presença de uma alça intestinal fixa em combinação com outros fatores.
- 2) escolher entre laparotomia inicial ou drenagem inicial para tratar pacientes com perfuração suspeita ou confirmada devido à ENC, com base nas preferências e experiências do centro de tratamento; Sendo a drenagem peritoneal como tratamento de ponte em casos em que a operação precoce não é possível ou não está disponível.
- 3) As famílias dos pacientes devem sempre ser informadas de que, se a drenagem for escolhida como opção primária, muitos pacientes não melhorarão ou piorarão e, posteriormente, precisarão de uma laparotomia.

Como muitos pacientes necessitarão de laparotomia subsequente se a drenagem primária for escolhida, um cirurgião pediátrico deve ser consultado e o paciente deve sempre ser transferido para um centro especializado.

- 4) Quanto à técnica cirúrgica – deve-se considerar uma anastomose primária se o bebê estiver estável e o intestino remanescente não estiver afetado ou perfundido bem o suficiente para tentar a anastomose primária, especialmente no caso de um intestino curto. Ou seja, no caso de intestino curto, considerar a anastomose primária é altamente valioso.
- 5) A decisão de continuar o tratamento cirúrgico ou oferecer cuidados de conforto cabe à equipe médica, mas não deve se basear apenas no comprimento do intestino. Todos os fatores importantes precisam ser levados em consideração, bem como a incerteza quanto aos resultados a longo prazo para esses pacientes.
- 6) O painel não definiu um grau de gravidade da afecção intestinal indicando uma suspensão do tratamento. Considerações éticas surgem para progressões da doença que variam de ENC-total ou quase total a <30 cm de intestino remanescente. As evidências de que mesmo <30 cm do intestino delgado remanescente podem permitir o desmame da nutrição parenteral estão aumentando, e sugeriu-se que pacientes pós-ENC têm um potencial de desmame maior do que aqueles com síndrome do intestino curto decorrente de outras causas. Portanto, o painel concorda que o comprimento do intestino não pode ser usado apenas para tomar uma decisão sobre continuar ou não o tratamento.
- 7) iniciar a alimentação enteral dentro de 7 dias após a cirurgia para ENC em pacientes sem sinais ativos de doença em andamento ou obstrução, com ou sem estoma.

Os membros do painel reconhecem que a alimentação enteral precoce é possivelmente benéfica para o desenvolvimento do intestino (mesmo que via sonda nasogástrica) e pode prevenir a aversão oral.

- 8) Baixo peso ao nascer extremo e/ou a (necessidade de) intervenção cirúrgica parecem ser fatores que aumentam

ainda mais o risco de deficiência do neurodesenvolvimento e comprometimento da qualidade de vida. O painel recomenda incluir informações sobre o prognóstico do neurodesenvolvimento juntamente com outros fatores relevantes para o paciente ao aconselhar sobre decisões de tratamento, como cirurgia para ENC em bebês prematuros.

3.4 Prevenção

Como a disbiose precoce tem sido associada ao desenvolvimento da doença, esforços têm se concentrado em estratégias preventivas, tais como o uso de probióticos e de sua associação com o leite materno, sendo que vários mecanismos foram propostos para explicar os efeitos dos probióticos no trato gastrointestinal. Primeiro, eles restauram a microbiota endógena colonizando o intestino, competindo por locais de adesão e nutrientes e secretando metabólitos benéficos. Segundo, os probióticos interagem com as células epiteliais intestinais, promovendo a produção de mucina, modulando marcadores pró-inflamatórios e reforçando as junções estreitas para prevenir a apoptose. Por fim, eles modulam o sistema imunológico inato (Han et al., 2025).

Terapias emergentes, especificamente a terapia com células estromais mesenquimais, demonstraram potencial para opções de prevenção e tratamento para NEC (Tomaselli et al., 2025). Também os metabólitos microbianos exercem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores centrais na doença (Meng et al., 2020; Morgan et al., 2020; Gao et al., 2020; Alsharairi, 2023; Robertson et al. 2025), podendo desempenhar um papel fundamental no diagnóstico, prevenção e tratamento precoce (Robertson et al. 2025).

A suplementação com probióticos iniciada precocemente é uma medida profilática eficaz para prevenir a doença, especialmente quando contém *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, ambas bactérias anaeróbicas produtoras de AGCC, enfatizando a importância de considerações ecológicas no desenvolvimento de formulações probióticas (Meng et al., 2020; Morgan et al., 2020; Nolan et al., 2020; Pammi e Suresh, 2020; Al-Alaiyan et al., 2021; Seghesio et al., 2021; Mercer e Arrieta, 2023; Han et al. 2025). O uso combinado desses probióticos resultou em um efeito anti-inflamatório mais pronunciado, sugerindo interações específicas da cepa que aumentam suas propriedades protetoras contra a ENC (Han et al. 2025). Foi demonstrado que as cepas probióticas, especificamente aquelas pertencentes ao gênero *Bifidobacterium*, mudam significativamente a composição do microbioma prematuro, acelerando a maturação do microbioma para um estado mais comparável ao de bebês nascidos a termo e facilitando mudanças promotoras de saúde em parâmetros imunológicos e metabólicos (Mercer e Arrieta, 2023). Além disso, os probióticos promovem o crescimento intestinal e a função de barreira em bebês prematuros, estimulando a produção de mucina e melhorando as junções estreitas entre as células epiteliais (Han et al., 2025).

Afirmou-se que o potencial de mediadores derivados do microbioma, como AGCCs ou derivados polifenólicos, para estabelecer a integridade da barreira intestinal e reduzir o estresse oxidativo ou inflamatório, pode fornecer mecanismos-alvo promissores em recém-nascidos prematuros com doença intestinal (Meng et al., 2020; Morgan et al., 2020; Gao et al., 2020; Alsharairi, 2023).

Um estudo recente descobriu que um mecanismo subjacente à ENC induzida pela microbiota pode ser a diminuição do nível de butirato derivado de micróbios, que por sua vez resulta na diminuição do número de Tregs, que desempenham um papel fundamental na regulação da inflamação, e sua redução pode contribuir para o início da ENC. Essas descobertas fornecem uma ligação clara entre a microbiota e a ENC (He et al., 2021).

Outros estudos afirmaram que o leite materno é a forma mais benéfica de nutrição para bebês prematuros e sua comunidade microbiana intestinal (Xu et al, 2017). Mas, quando ele não estiver disponível, a suplementação de prebióticos e/ou probióticos ao leite materno desnatado ou à fórmula infantil é uma opção plausível para otimizar a estrutura da

comunidade microbiana, mas os dados definitivos sobre a dose e a eficácia desses produtos ainda não foram determinados (Xu et al., 2017; Battersby et al., 2017; Meng et al., 2020; Morgan et al., 2020; Nolan et al., 2020; Seghesio et al., 2021; Mercer e Arrieta, 2023).

Foi relatado que a lactoferrina atua sinergicamente com cepas probióticas de bactérias, aumentando seu crescimento e inibindo patógenos intestinais (Pammi e Suresh, 2020; Al-Alaiyan et al., 2021). Estes potenciais efeitos benéficos a tornam um agente promissor para a prevenção da sepse neonatal e da ENC (Pammi e Suresh, 2020).

Tomados em conjunto, os resultados sugeriram que os AGCCs e as bactérias produtoras de AGCCs podem ter um potencial papel anti-inflamatório na ENC neonatal, protegendo as células epiteliais intestinais fetais contra citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias por meio da inibição de diferentes vias de sinalização celular (Meng et al., 2020; Morgan et al., 2020; Gao et al., 2020; Nolan et al., 2020; Gao et al., 2020; Alsharairi, 2023)

4. Conclusão

A ENC continua sendo um grande desafio na unidade de terapia intensiva neonatal devido ao seu início insidioso e rápida progressão, além da ausência de uma terapia eficaz, o que torna os neonatologistas impotentes para tratar o que ainda é uma doença mortal para muitos bebês e uma condição gravemente incapacitante para os sobreviventes.

Embora a prevenção seja difícil, a combinação da ingestão de leite materno ordenhado com um probiótico proporciona a melhor proteção.

Referências

- Al-Alaiyan, S., Abdulaziz, N., Alkohilani, A., Almairi, S. O., Al Hazzani, F., Binmanee, A. & Alfattani, A. (2021). Effects of probiotics and lactoferrin on necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cureus*. 13(e18256).
- Alsharairi, N. A. (2023). Therapeutic potential of gut microbiota and its metabolite short-chain fatty acids in neonatal necrotizing enterocolitis. *Life (Basel)*. 13(2), 561.
- Askie, L. M., Darlow, B. A., Finer, N., Schmidt, B., Stenson, B., Tamow-Mordi, W. et al. (2018). Association between oxygen saturation targeting and death or disability in extremely preterm infants in the neonatal oxygenation prospective meta-analysis collaboration. *JAMA*. 319(21), 2190-201.
- Azis, M., Prince, J. M. & Wang, P. (2022). Gut microbiome and necrotizing enterocolitis: understanding the connection to find a cure. *Cell Host Microbe*. 30(5), 612-16.
- Balsamo, F., Tian, Y., Pierro, A. & Li, B. (2022). Amniotic fluid stem cells: a novel treatment for necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*. 10(1020986).
- Barge, J. A. T., Bosch, G. V. D., Slater, R., Van Den Hoogen, N. J., Reiss, I. K. M. & Simons, S. H. P. (2025). Visceral pain in preterm infants with necrotizing enterocolitis: underlying mechanisms and implications for treatment. *Paediatr Drugs*, 27(2), 201-20.
- Battersby, C., Longford, N., Mandalia, S., Costeloe, K. & Modi, N. (2017). UK Neonatal Collaborative Necrotising Enterocolitis (UKNC-NEC) study group. Incidence and enteral feed antecedents of severe neonatal necrotising enterocolitis across neonatal networks in England, 2012-13: a whole-population surveillance study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2(1), 43-51.
- Bhattacharjee, I., Dolinger, M. T., Singh, R. & Singh, Y. (2025). Ultrasound for the Early detection and diagnosis of necrotizing enterocolitis: a scoping review of emerging evidence. *Diagnostics (Basel)*. 15(15), 1852.
- Chen, W., Wang, X., Yan, X., Yu, Z., Zhang, J. et al. (2020). The emerging role of exosomes in the pathogenesis, prognosis and treatment of necrotizing enterocolitis. *Am J Transl Res*. 12(11), 7020-33.
- Cho, S. X., Berger, P. J., Nold-Petry, C. A. & Nold, M.F. (2016). The immunological landscape in necrotising enterocolitis. *Expert Rev Mol Med*. 18, e12.
- Cho, S. X., Rudloff, I., Lao, J. C., Pang, M. A., Goldberg, R., Bui, C. B. et al. (2020). Characterization of the pathoimmunology of necrotizing enterocolitis reveals novel therapeutic opportunities. *Nat. Commun*. 11, 5794.
- Denning, N. L. & Prince, J. M. (2018). Neonatal intestinal dysbiosis in necrotizing enterocolitis. *Mol Med*, 24(1), 4.
- Dollberg, S., Lusky, A. & Reichman, B. (2005). Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 40(2), 184-8.
- Flahive, C., Schlegel, A. & Mezoff, E. A. (2020). Necrotizing enterocolitis: updates on morbidity and mortality outcomes. *J Pediatr*. 220, 7-9.

- Gao, Y., Davis, B., Zhu, W., Zheng, N., Meng, D. & Walker, W. A. (2020). Short-chain fatty acid butyrate, a breast milk metabolite enhances immature intestinal barrier function genes in response to inflammation in vitro and in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 320(4), G521-G530.
- Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B. & Jala, V. R. (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 11(5), 1463-82.
- Han, J., Ren, Y., Zhang, P., Fang, C., Yang, L., Zhou, S. & Ji, Z. (2025). The effectiveness of treatment with probiotics in preventing necrotizing enterocolitis and related mortality: results from an umbrella meta-analysis on meta-analyses of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 25(1), 245.
- He, Y., Du, W., Xiao, S., Zeng, B., She, X., Liu, D. et al. (2021). Colonization of fecal microbiota from patients with neonatal necrotizing enterocolitis exacerbates intestinal injury in germfree mice subjected to necrotizing enterocolitis-induction protocol via alterations in butyrate and regulatory T cells. *J. Transl. Med.* 19, 510.
- Heath, M., Buckley, R., Gerber, Z., Davis, P., Linneman, L., Gong, Q. et al. (2019). Association of intestinal alkaline phosphatase with necrotizing enterocolitis among premature infants. *JAMA Netw Open.* 2(11), e1914996.
- Hulscher, J., Irvine, W., Conforti, A., Di Cesare, A., Ichino, M., Sfeir, R. et al. (2025). European Reference network for inherited and congenital anomalies evidence-based guideline on surgical aspects of necrotizing enterocolitis in premature neonates. *Neonatology.* 122(3), 376-84.
- Indrio, F., Neu, J., Mantovani, M. P., Marchese, F., Martini, S., Salatto, A. & Aceti, A. (2022). Development of the gastrointestinal tract in newborns as a challenge for na appropriate nutrition: a narrative review. *Nutrients.* 14(7), 1405.
- Kallis, M., Roberts, B., Aronowitz, D., Shi, Y., Lipskar, A. M., Amodio, J. B. et al. (2023). Utilizing ultrasound in suspected necrotizing enterocolitis with equivocal radiographic findings. *BMC Pediatr.* 23(134).
- Lemme-Dumit, J. M., Song, Y., Lwin, H. W., Hernandez-Chavez, C., Sundararajan, S., Viscardi, R. M. et al. (2022). Altered gut microbiome and fecal immune phenotype in early preterm infants with leaky gut. *Front. Immunol.* 13, 815046.
- Li, Z. & Sheng, L. (2018). Significance of dynamic evolution of TNF- α , IL-6 and intestinal fatty acid-binding protein levels in neonatal necrotizing enterocolitis. *Exp. Ther. Med.* 15, 1289–92.
- Martins R S, Hulscher J B F, Timmer A, Kooi E M W, & Poelstra K. (2024). Necrotizing enterocolitis: a potential protective role for intestinal alkaline phosphatase as lipopolysaccharide detoxifying enzyme. *Front Pediatr.* 12(1401090).
- Meng, D., Sommella, E., Salviati, E., Campiglia, P., Ganguli, K., Djebali, K. et al. (2020). Indole-3-lactic acid, a metabolite of tryptophan, secreted by bifidobacterium longum subspecies infantis is anti-inflammatory in the immature intestine. *Pediatr Res.* 88(2), 209-17.
- Mercer, E. M. & Arrieta, M. C. (2023). Probiotics to improve the gut microbiome in premature infants: are we there yet? *Gut Microbes.* 15(1), 2201160.
- Mohankumar, K., Namachivayam, K., Ho, T. T., Torres, B. A., Ohls, R. K. & Maheshwari, A. (2017). Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin. Perinatol.* 41, 52–60.
- Morgan, R. L., Preidis, G. A., Kashyap, P., Weizman, A. V. & Sadeghirad, B. (2020). Probiotics reduce mortality and morbidity in preterm, low-birth-weight infants: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *Gastroenterology.* 159(2), 467-80.
- Mortensen, J. S., Bohr, S. S. R., Krog, L. S., Botker, J. P., Kapousidou, V., Saaby, L. et al. (2024). Neonatal intestinal mucus barrier changes in response to maturity, inflammation, and sodium decanoate supplementation. *Sci Rep.* 14(7665).
- Neu, J. & Pammi, M. (2017). Pathogenesis of NEC: impact of an altered intestinal microbiome. *Semin Perinatol.* 41(1), 29-35.
- Niemarkt, H. J., De Meij, T. G., Van Ganzewinkel, C. J., de Boer, N. K. H., Andriessen, P., Hütten, M. C. et al. (2019). Necrotizing enterocolitis, gut microbiota, and brain development: Role of the brain-gut axis. *Neonatology.* 115, 423–31.
- Nino, D. F., Sodhi, C. P. & Hackam, D. J. (2016). Necrotizing enterocolitis: New insights into pathogenesis and mechanisms. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 590–600.
- Nolan, L. S., Rimer, J. M. & Good, M. (2020). The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. *Nutrients.* 12(10), 3052.
- Nold, M. F., Petry, C. A. N., Zepp JA, Palmer B E, Bufler P, & Dinarello C A. (2020). Interleukin 37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol.* 11(11), 1014-22.
- Palleri, E., Svenningsson, A., Markasz, L. & Lilja, H. E. (2024). The incidence of necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis during the COVID-19 pandemic in Sweden: a population-based cohort study. *Neonatology.* 121(3), 336-41.
- Pammi, M. & Suresh, G. (2020). Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3(CD007137).
- Pammi, M., Cope, J., Tarr, P. I., Warner, B. B., Morrow, A. L., Mai, V. et al. (2017). Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 5(31).
- Patel, A. L., Trivedi, S., Bhandari, N. P., Ruf, A., Scala, C. M., Witowitch, G. et al. (2014). Reducing necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants using quality improvement methods. *J perinatol.* 34(11), 850-7.

- Patel, B. K. & Shah, J. S. (2012). Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a systematic review. *ISRN Gastroenterol.* 2012(562594).
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.
- Robertson, K. M., Cermack, K., Woodruff, T., Carter, S. R., Rao Jala, V. & Buonpane, C. (2025). Review: microbial metabolites – a key to address gut inflammation and barrier dysfunction in the premature infant. *Gut Microbes.* 17(1), 2551117.
- Rose, A. T. & Patel, R. M. (2018). A critical analysis of risk factors for NEC. *Semin Fetal Neonatal Med.* 23(6), 374-9.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem.* 20(2), 5-6.
- Seghesio E, De Geyter C, & Vandenplas Y. (2021). Probiotics in the prevention and treatment of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 24(3), 245-55.
- Solis-Garcia, G., Pierro, A. & Jasani, B. (2023). Laparotomy versus peritoneal drainage as primary treatment for surgical necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Children.* 10(7), 1170.
- Sur, A. & Gopinathansarasa, N. (2025). Use of point of care bowel ultrasound (BUS) for diagnosis of suspected necrotizing enterocolitis (NEC): a feasibility study. *Intensive Care Soc.* 17511437251356376.
- Tomaselli, A., Tripodi, M., Provitera, L., Raffaeli, G., Crippa, S., Raymo, L. et al. (2025). Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in necrotizing enterocolitis treatment: a narrative review. *Front Pediatr.* 13(1624236).
- Tremblay, E., Ferretti, E., Babakissa, C., Burghardt, K. M., Levy, E. & Beaulieu, J. F. (2021). IL-17-related signature genes linked to human necrotizing enterocolitis. *BMC Res. Notes.* 14:82.
- Wang, D., Zhang, F., Pan, J., Yuan, T. & Jin, X. (2024). Influencing factors for surgical treatment in neonatal necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 24(1), 512.
- Xu, W., Judge, M. P., Maas, K., Hussain, N., Mcgrath, J. M., Henderson, W. A. & Cong, X. (2018). Systematic review of the effect of enteral feeding on gut microbiota in preterm infants. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 47, 451–63.
- Zongli, C., Keyong, L., & Liang, J. (2025). Value of single-center fecal calprotectin in the Early diagnosis and assessment of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Front Pediatr.* 13(1598448).