



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA  
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA

JEICEANE PELAES ALENCAR

**MANEJO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE NO NEONATO PREMATURO**

ALTAMIRA - PA  
2023

JEICEANE PELAES ALENCAR

**MANEJO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE NO NEONATO PREMATURO**

Trabalho apresentado como requisito para a conclusão do curso bacharelado em Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus de Altamira.  
Orientação: Prof<sup>ª</sup>. Ms. Bruna Grazielle Carvalho Jacomel

ALTAMIRA - PA  
2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD  
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará  
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)  
autor(a)**

---

A368m Alencar, Jeiceane Pelaes.  
Manejo da Enterocolite Necrotizante no Neonato  
Prematuro / Jeiceane Pelaes Alencar. – 2023.  
71 f. : il. color.

Orientador(a): Prof<sup>a</sup>. MSc. Bruna Grazielle  
CarvalhoJacomel  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal do Pará, Campus Universitário  
deAltamira, Faculdade de Medicina, Altamira, 2023.

1. Enterocolite necrotizante; prematuridade; manejo.  
I. Título.

CDD 618.9233

---

JEICEANE PELAES ALENCAR

**MANEJO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE NO NEONATO PREMATURO**

Trabalho apresentado como requisito para a conclusão do curso bacharelado em Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus de Altamira.

Aprovado em: 22/06/2023

Conceito: Excelente

Nota: 10

**Banca examinadora:**

---

Orientadora: Profa. Ms. Bruna Grazielle Carvalho Jacomel - UFPA

---

Membro titular: Profa. Ms. Diana Albuquerque Sato - UFPA

---

Membro titular: Prof. Ms. Rodrigo Januário Jacomel - UFPA

ALTAMIRA - PA  
2023

Aos meus pais, Doracy Pelaes, a minha fonte de inspiração e motivação diária e Jairo Alencar (In memoriam), o melhor homem que já existiu. Tudo é por vocês.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus e à Nossa Senhora de Nazaré por me conduzirem até aqui e por todas as bênçãos e proteção ao longo deste caminho.

Ao meu pai, Jairo Carvalho de Alencar, que me deixou saudosa há 2 anos. A trajetória se tornou mais difícil sem você, mas sonhamos juntos tudo o que conquistei e sou hoje, então não poderia deixar de lutar. Cada passo é meu por você. Sempre nós.

À minha mãe, Doracy da Silva Pelaes, a mulher mais forte desse mundo. Minha fonte de admiração, inspiração e motivação diária. Vivo e respiro por você, obrigada por ser minha base de vida.

À minha irmã, Joice, que me faz falta há 13 anos e que sei que vibraria comigo se estivesse aqui.

À minha irmã Katiane e meus sobrinhos, Janaína, Marina, Erick e Emanuely, vocês são a minha força, e a minha saudade diária.

À todos da minha família Pelaes, que sempre torceram e vibraram com cada conquista minha. Que bom que tenho vocês.

Ao meu namorado, Geovanni Eduardo, que me apoia e não mede esforços por mim. Que sorte a minha ter te encontrado neste caminho. Você é minha paz.

À minha orientadora e amiga, Bruna Jacomel, que me ensinou tanto. Obrigada por toda compreensão, dedicação e amizade de sempre!

Aos meus amigos, em especial o querido grupo Larissa, Mylena, Michel e Sarah, por tornarem o processo mais leve. Obrigada por compartilharem sonhos comigo.

Aos mestres desta instituição por toda a dedicação apesar das adversidades.

## RESUMO

A enterocolite necrotizante (ECN) é uma síndrome clínica-patológica que progride com sinais e sintomas gastrointestinais, resultante de uma inflamação progressiva e necrose da parede intestinal. A ECN possui evolução variável, o que torna indisponível atualmente um biomarcador amplamente confiável ou outro teste clínico para determinar o risco de ECN de um paciente individual. O padrão atual é observar atentamente todos os bebês prematuros quanto a sinais clínicos de ECN. É uma das emergências cirúrgicas mais comum em neonatos e corresponde a 1-3% das internações neonatais em unidades de terapia intensiva, sendo 90 a 95% desses, prematuros. Descobertas recentes baseadas em uma melhor compreensão da fisiopatogênese da ECN têm o potencial de servirem como base para novas estratégias preventivas e de tratamento. A ECN é um dos principais fatores de morbimortalidade em prematuros, por isso, o conhecimento a respeito do melhor manejo da ECN é um grande campo de pesquisa atualmente. Com o estudo, objetivou-se realizar um levantamento bibliográfico através de revisão integrativa sobre o manejo da enterocolite necrotizante no neonato prematuro. O estudo é uma revisão integrativa de literatura baseada na análise de artigos publicados em revistas científicas com o intuito de explorar o manejo da enterocolite necrotizante no prematuro. As bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, Web Of Science e ScienceDirect foram consultadas retrospectivamente nos últimos 5 anos - 2018-2022 (período escolhido arbitrariamente), usando os seguintes descritores em ciências de saúde: enterocolite necrotizante, combinada com prematuridade, sem restrição de idiomas. Foram incluídos neste estudo, 85 artigos. Logo, o aleitamento materno na prevenção da ECN e sua reintrodução de forma precoce no tratamento da doença destacam-se, assim como o uso de probióticos de forma preventiva. A laparotomia permanece sendo o principal tratamento cirúrgico nos casos de ECN grave, e não há um esquema de antibióticos preconizado para o tratamento. A ECN é um desafio para a neonatologia e ainda não há um manejo ideal que seja padrão para os acometidos pela doença, o que aumenta a morbimortalidade.

**Palavras-chaves:** enterocolite necrotizante; prematuridade; manejo.

## **ABSTRACT**

The Necrotizing Enterocolitis (NEC) is a clinical-pathological syndrome which progresses with gastrointestinal signs and symptoms, resulting from progressive inflammation and necrosis of the intestinal wall. NEC has variable evolution, which currently makes a widely trusted biomarker unavailable or other clinical test to determine an individual patient's risk of NEC. The current standard is to closely observe all preterm infants for clinical signs of NEC. It is one of the most common surgical emergencies in neonates and accounts for 1-3% of neonatal admissions to intensive care units being 90 to 95% of these are premature. Recent findings based on a better understanding of the physiopathogenesis of NEC have the potential to serve as a basis for new preventive and treatment strategies. The NEC is one of the main factors of morbimortality in preterm infants, therefore, the knowledge about the best management of NEC is a major field of research nowadays. With the study, the objective was to carry out a bibliographical survey through an integrative review on the management of necrotizing enterocolitis in premature neonates. The study is an integrative literature review based on the analysis of articles published in scientific journals in order to explore the management of necrotizing enterocolitis in preterm infants. The electronic databases PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, Web Of Science and ScienceDirect were consulted retrospectively in the last 5 years 2018- 2022 (period chosen arbitrarily), using the following health sciences descriptors: necrotizing enterocolitis, combined with prematurity, with no language restriction. 85 articles were included in this study. Therefore, breastfeeding in the prevention of NEC and its early reintroduction in the treatment of the disease stands out, as well as the use of probiotics in a preventive way. Laparotomy remains the main surgical treatment in cases of severe NEC, and there is no recommended antibiotic regimen for the treatment. The NEC is a challenge for neonatology and there is still no ideal standard management for those affected by the disease, which increases the morbimortality.

**Keywords:** necrotizing enterocolitis; prematurity; management.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Figuras

Figura 1 - Critérios de Bell modificados para estadiamento de ENC .....	17
Figura 2 - Opacificação completa do abdome.....	18
Figura 3 - Clássica imagem de Pneumoperitônio .....	19
Figura 4 - Bolhas de ar acima do fígado .....	19
Figura 5 - Sinal de bola de futebol.....	20
Figura 6 - Imagens de ar que não tem a forma de uma viscera oca ou em posição anormal.....	21
Figura 7 - Outros achados radiológicos de Pneumoperitônio .....	21
Figura 8 - Etapas da pesquisa integrativa .....	34

### Quadros

Quadro 1 - Resultados da amostra do estudo (continua) .....	36
Quadro 2 - Resultados da amostra do estudo (continuação) .....	37
Quadro 3 - Resultados da amostra do estudo (conclusão).....	38

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. GERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. ESPECÍFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
<b>4.1. ENTEROCOLITE NECROTIZANTE .....</b>	<b>16</b>
4.1.1. Prevenção.....	23
<b>4.2. NEONATO .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3. PREMATURO .....</b>	<b>25</b>
<b>4.4. MANEJO .....</b>	<b>26</b>
4.4.1. Nutricional.....	26
4.4.2. Cirúrgico .....	28
4.4.3. Medicamentoso .....	29
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>31</b>
<b>5.1. TIPO DE ESTUDO.....</b>	<b>31</b>
<b>5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....</b>	<b>31</b>
<b>5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>5.4. AMOSTRA .....</b>	<b>32</b>
<b>5.5. CONSELHO DE ÉTICA E PESQUISA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>34</b>
<b>7. DISCUSSÃO .....</b>	<b>39</b>

<b>7.1. ALEITAMENTO MATERNO NA PREVENÇÃO E NO TRATAMENTO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE .....</b>	<b>39</b>
<b>7.2. TIPOS DE PREVENÇÃO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE .....</b>	<b>40</b>
<b>7.3. TIPOS DE TRATAMENTO DA ENTEROCOLITE NECROTIZANTE NO RECÉM-NASCIDO PREMATURO.....</b>	<b>47</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:</b>	
<b>AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS DOS ESTUDOS .....</b>	<b>70</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A enterocolite necrotizante (ECN) é uma síndrome clínica-patológica que progride com sinais e sintomas gastrointestinais, de intensidade variável e localizadas, resultante de uma inflamação progressiva e necrose da parede intestinal, em geral no íleo terminal, colo ascendente e parte proximal do colo transversal (BERNABÉ-GARCIA, et al., 2021; LIN, SALLEB-AOUISSI, HOOVEN, 2022).

Possui evolução variável, progressão constante e repentina o que torna indisponível atualmente um biomarcador amplamente confiável ou outro teste clínico para determinar o risco de ENC de um paciente individual. O padrão atual é observar atentamente todos os bebês prematuros quanto a sinais clínicos de ECN, que podem incluir distensão abdominal, vômitos, enterorragia, aumento dos resíduos gástricos (RG), e instabilidade dos sinais vitais, evoluindo à peritonite que requer intervenção cirúrgica (HACKAMA, SODHI, GOOD, 2019; LIN, SALLEB-AOUISSI, HOOVEN, 2022; NESTERENKO, et al., 2021).

É uma das emergências cirúrgicas mais comum em neonatos e corresponde a 1-3% das internações neonatais em unidades de terapia intensiva, sendo 90 a 95% desses, prematuros. A ECN é a principal causa de morte por doença gastrointestinal em prematuros e afeta até 10% de todos os prematuros.

A mortalidade por ECN varia de 15% a 30% nos pacientes tratados clinicamente e a fatalidade pode aumentar em até 50% para bebês tratados cirurgicamente (HACKAMA, SODHI, GOOD, 2019; ALVES, et al., 2018; DE LANGE, et al., 2021).

A incidência da ECN é inversamente proporcional à idade gestacional, variando de 10% em prematuros extremos (até 28 semanas de nascimento) a 1% em prematuros tardios (34 semanas de nascimento). Assim como ao peso ao nascer, variando de 12% de incidência abaixo de 500 g e 3% acima de 1250 g (DE JONG, IJSSENNAGGER, VAN MIL, 2021).

A fisiologia deste quadro clínico é pouco conhecida, e sua etiologia é multifatorial comumente relacionada ao desequilíbrio da flora intestinal por patógenos e a expressão gênica, associado a prematuridade e ao baixo peso ao nascer, o que

favorece uma progressão de fatores que colaboram para o desenvolvimento e evolução da ECN (SANDOVAL, et al., 2020).

Descobertas recentes baseadas em uma melhor compreensão da fisiopatogênese da ENC têm o potencial de servirem como base para novas estratégias preventivas ou de tratamento (HACKAMA, SODHI, GOOD, 2019).

O bebê é considerado neonato durante o período que vai do nascimento até completar 28 dias de vida. Os neonatos têm necessidades diferentes dependendo do peso de nascimento e a idade gestacional (IG). O peso de nascimento e IG são dois indicadores importantes na classificação e identificação dos neonatos de maior ou menor risco para doenças e morte neonatais (BRASIL, 2017).

O termo recém-nascido (RN) pré-termo, é atualmente empregado para denominar o prematuro, e se refere a todo Neonato com menos de 37 semanas de idade gestacional ao nascer e não leva em consideração o peso de nascimento. Os prematuros tem maior morbimortalidade comparados aos nascidos a termo, pois são fisiologicamente mais imaturos e possuem maior risco de desenvolvimento de doenças. A enterocolite necrosante é notavelmente a doença gastrointestinal mais letal que acomete os neonatos, quase exclusivamente prematuros (TRATADO DE PEDIATRIA, 2017; DE ALMEIDA, COUTO, JUNIOR, 2019).

Há uma consonância sobre a importância protetora do leite materno e seu papel na prevenção do desenvolvimento da ECN. O leite materno humano, possui em sua composição moléculas que proporcionam aos bebês imunidade passiva ao trato gastrointestinal. Esses compostos, agem de forma antimicrobiana e possuem bioativos que são multifuncionais e anti-inflamatórios, com papel protetor, estabelecido contra o desenvolvimento de ECN (NOLAN, PARKS, GOOD, 2019).

O leite humano, então, deve ser e é o padrão de tratamento para o prematuro infantil. Para pacientes que não têm leite materno disponível, estudos sugerem que leite humano de doadora pode ser vantajoso em comparação com a alimentação com fórmula (NOLAN, PARKS, GOOD, 2019).

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado que o uso da alimentação de leite materno tem diminuído a incidência da ECN, visto que o leite humano contém vários fatores, como imunoglobulinas, eritropoetina, interleucina-10, FCE, acetil-hidrolase, que agem prevenindo e tratando outros aparecimentos da ECN (BERNABÉ-GARCIA, et al., 2021).

O desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida dos bebês recém-nascidos influencia a saúde a longo prazo e a amamentação está entre os fatores mais importantes que modificam esse processo (FEHR, et al., 2020).

A amamentação tenha um papel crucial no desenvolvimento adequado da microbiota e prevenção da ENC especialmente nos recém-nascidos pré-termo porque a composição do leite materno é especificamente adaptada às necessidades do pré-termo, contendo diferentes níveis de gordura, carboidratos como lactose e proteína, mas também da imunoglobulina IgA. O colostro produzido no caso de um recém-nascido prematuro contém quantidades muito altas de proteína em comparação com o colostro de bebês a termo (DE JONG, IJSSENNAGGER, VAN MIL, 2021).

A ingesta de leite materno nos primeiros dias de vida demonstrou estar associada à diminuição da infecção, morbidade e mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso (PN). Os prematuros alimentados exclusivamente com leite humano foram até 6-10 vezes menos propensos a sofrer de ECN do que bebês alimentados com leite de vaca ou fórmula (LAPIDAIRE, et al., 2022).

A ECN é inicialmente manejada clinicamente, mas a intervenção cirúrgica é necessária ao se evidenciar pneumoperitônio, que indica perfuração intestinal ou necrose. A drenagem peritoneal primária ou a laparotomia exploradora com ressecção da(s) região(ões) intestinal(is) afetada(s), são os principais procedimentos cirúrgicos realizados, dependendo da escolha do médico e das áreas afetadas (CANESIN, et al., 2021; VASQUES, SANTOS, ALEIXO, 2020).

Atualmente, mais de 30% dos bebês com ECN podem precisar de cirurgia, o que apresenta riscos substanciais, especialmente em prematuros gravemente doentes. A abordagem cirúrgica comum é a ressecção do intestino envolvido com a confecção de estomas intestinais ou

anastomose direta; a taxa de complicações chega a 60%, incluindo infecção local, estenose intestinal, obstrução e hérnia incisional (GENG, et al., 2018).

De acordo com estudos sistemáticos, a mortalidade é muito elevada, de 23,5% para casos confirmados (Estágio 2 de Bell) aumentando para mais de 50% para RNs com peso extremamente baixo ao nascimento, quando são submetidos à cirurgia, no estágio 3 de Bell. Para os RNs sobreviventes a um longo período de internação em UTI neonatal com sepse e cirurgias, há uma morbidade muito elevada e significativa com taxas de retardo do desenvolvimento neurológico, com paralisia cerebral em graus variados, entre 25% e 61% dos casos e insuficiência intestinal com síndrome do intestino curto entre 15% e 35% dos RN (CARR, GADEPALLI, 2019; JONES, HALL 2020).

## 2. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho é uma revisão de literatura que busca demonstrar por meio do estudo de vários autores os avanços no manejo da Enterocolite Necrotizante. A etiopatogenia da doença é complexa e por isso, buscou-se a sua compreensão para o desenvolvimento de métodos que permitam o manejo adequado e a prevenção do mau prognóstico da doença. A patogênese da ECN é atribuída à inflamação do trato gastrointestinal neonatal por fatores como fórmulas comerciais, disbiose intestinal e imaturidade da imunidade da mucosa intestinal, relacionada à administração de antibióticos, tipo de alimentação, entre outros fatores, logo, entender a fisiopatologia e a identificação de fatores que contribuem para a prevenção da ECN continua sendo uma alta prioridade na pesquisa neonatal.

Sabe-se que a doença surge de um quadro inflamatório no trato gastrointestinal favorecido por fatores ambientais associado a expressão gênica, logo medidas que diminuam a incidência desse quadro devem ser estudadas constantemente. A ECN é um dos principais fatores de morbimortalidade em prematuros, por isso, o conhecimento a respeito do melhor manejo e consequente tratamento da ECN devem ser um grande campo de pesquisa atualmente. Logo, por meio deste trabalho, foram analisados os recentes avanços na discussão da temática sobre o manejo e o aleitamento materno e seus benefícios para o prognóstico dos recém-nascidos, em especial, aos prematuros. Diante do exposto, “Qual o manejo mais indicado da enterocolite necrotizante no neonato prematuro?”

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Geral**

- Realizar um levantamento bibliográfico através de revisão integrativa sobre o manejo da enterocolite necrotizante no neonato prematuro.

#### **3.2. Específicos**

- Verificar a eficácia do aleitamento materno na prevenção e no tratamento da enterocolite.
- Descrever os tipos de prevenção da enterocolite necrotizante.
- Avaliar os tipos de tratamento da enterocolite necrotizante no recém-nascido prematuro.

## 4. REFERENCIAL TEÓRICO

### 4.1. Enterocolite Necrotizante

A enterocolite necrotizante (ENC) é uma doença de grande gravidade correspondendo a emergência gastrointestinal mais comum observada em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN). A patogênese e a fisiopatologia não são totalmente esclarecidas, porém evidências determinam o seu aspecto multifatorial, o que torna o diagnóstico, na maioria das vezes, difícil e o tratamento desafiador. Nos últimos anos, as pesquisas têm se concentrado em identificar o desequilíbrio da microflora intestinal e a disbiose, e a ECN parece ser o resultado de uma resposta à hiperinflamação da microbiota intestinal (SANDOVAL, et al., 2020).

É uma condição complexa, desencadeada, principalmente, pela soma dos seguintes fenômenos: sequestro de sangue intestinal devido à hipóxia, subdesenvolvimento do sistema imunológico do trato gastrointestinal, o que favorece o aparecimento da doença, disbiose intestinal e crescimento anormal de bactérias patogênicas; favorecidos por fatores como a prematuridade, baixo peso ao nascer e patógenos que afetam o trato gastrointestinal (ROBERTSON, et al., 2019).

Em 1978, Bell criou o primeiro sistema de classificação para enterocolite necrotizante (ECN). O sistema de estadiamento de Bell incluiu um conjunto de características usadas para classificar bebês em um dos três estágios de ENC, e é usado para estratificar bebês por gravidade da doença, orientar o tratamento e apoiar comparações válidas do manejo de ENC. Atualmente, o estadiamento de Bell continua sendo a definição de caso de ENC mais comumente utilizada em todo o mundo. Esta classificação foi modificada por Walsh e Kliegman em 1986 como IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB de acordo com a presença de sinais sistêmicos, intestinais e radiológicos (Figura 1) (CAPRIATI, DIAMANTI, DE VILLE, 2019).

Figura 1 - Critérios de Bell modificados para estadiamento de ENC

ESTAGIO	SINAIS SISTÊMICOS	SINAIS INTESTINAIS	ACHADOS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
IA	Distermia, apneia, bradicardia, letargia	Resíduo gástrico, distensão abdominal, vômito, sangue oculto nas fezes	Normal ou distensão de alças	Jejum e antibiótico por 3 dias
IB	Igual IA	Sangue nas fezes	Igual IA	Igual IA
IIA	Igual IA	RHA diminuídos ou abolidos, pode ter dor a palpação abdominal	Pneumatose	Jejum e antibiótico por 7-10 dias
IIB	Acidose metabólica e plaquetopenia	RHA abolidos, dor a palpação, pode ter celulite de parede e massa em QID	Pode ter ar no sistema porta ou ascite	Jejum e antibiótico por 14 dias
IIIA	Acidose mista, instabilidade hemodinâmica e respiratória	Piora da dor a palpação e distensão, eritema parede abdominal	Ascite	Suporte clínico, paracentese, cirurgia se não houver melhora em 24-48h
IIIB	Igual IIIA	Igual IIIA	Pneumoperitônio	Cirurgia

Fonte: HACHEM, SCARPA, BENTLIN, 2020.

A Definição Vermont Oxford Network (VON) é uma colaboração, atualmente incluindo mais de 1.200 hospitais em todo o mundo. Os critérios VON definem ENC como um diagnóstico na cirurgia ou em exame post-mortem ou com base em critérios clínicos e radiográficos (compreende características do estadiamento de Bell). Os bebês devem ter pelo menos um dos seguintes sinais clínicos: aspirado ou vômito gástrico bilioso, distensão abdominal ou sangue oculto/grosso nas fezes (sem fissura). Além disso, os bebês devem apresentar pelo menos um dos seguintes achados radiográficos: pneumatose intestinal, gás hepatobiliar (gás venoso portal) ou pneumoperitônio (PATEL, MEIER, CANVASSER, 2020).

De acordo com Centers For Disease Control And Prevention, a ENC em lactentes deve atender a um dos seguintes critérios: A criança apresenta pelo menos um dos achados clínicos e um dos exames de imagem das listas abaixo: Pelo menos um sinal clínico: aspirado bilioso; vômito; distensão abdominal; sangue oculto ou grosseiro nas fezes (sem fissura retal). E pelo menos um achado de exame de imagem que, se for ambíguo, é apoiado por correlação clínica: pneumatose intestinal; gás venoso portal (gás hepatobiliar); pneumoperitônio. A ECN cirúrgica: O lactente apresenta pelo menos um dos seguintes achados cirúrgicos: evidência cirúrgica de

extensa necrose intestinal (>2 cm de intestino afetado); evidência cirúrgica de pneumatose intestinal com ou sem perfuração intestinal (CDC/NHSN, 2018).

O diagnóstico da ECN é baseado em sinais clínicos, exame físico minucioso e achados nas radiografias abdominais. Quando há suspeita de ENC, o paciente passa por uma rotina regular de radiografias abdominais, para acompanhar a progressão da doença e orientar o tratamento. A realização da radiografia simples do abdome, deve ser feita em posição supina, em anteroposterior e perfil. O tempo de seguimento das radiografias abdominais depende da gravidade da ECN, variando de 6 a 24 h. O RX continua sendo o exame de imagem padrão para avaliar os sinais radiológicos da ENC que incluem distensão intestinal generalizada, distensão localizada da alça intestinal, espessamento da parede intestinal e separação das alças intestinais, pneumatose intestinal (PI), gás intramural, gás venoso portal e pneumoperitônio (ALVES, et al, 2018) (KNELL, et al., 2019).

O pneumoperitônio na ECN é o resultado da perfuração de uma víscera oca e manifesta-se com mais frequência com sinais de peritonite e choque séptico. Pode ser detectado radiologicamente em somente 50% das crianças com ECN que evoluem com perfuração intestinal (CARR, GADEPALLI, 2019).

Em 21% dos casos, a perfuração não gera a presença de ar livre peritoneal e sim, o acúmulo de líquido no abdome, que aparece como uma opacificação completa no RX simples (Figura 2) (GEPHART, et al., 2018; JONES, HALL 2020).

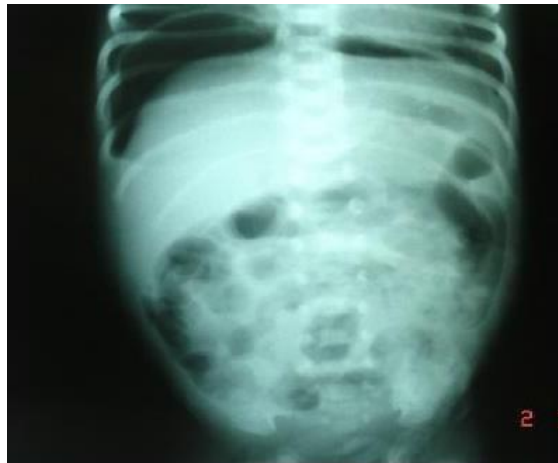
Figura 2 - Opacificação completa do abdome



Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

A radiografia simples do abdome constitui-se da técnica mais frequentemente empregada, uma vez que se trata de um método de fácil acesso, não invasivo e que permite identificar os sinais radiológicos característicos, como o Pneumoperitônio e alguns sinais de complicações (Figura 3) (CHEN, et al., 2018; KNELL, et al., 2019).

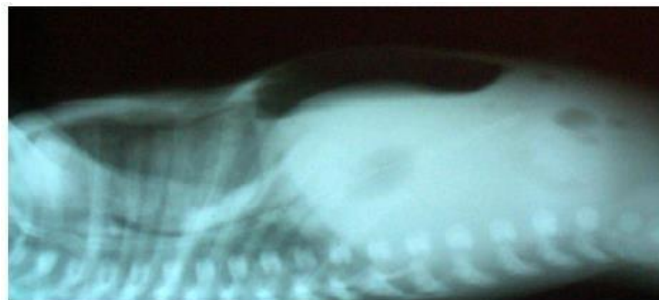
Figura 3 - Clássica imagem de Pneumoperitônio



Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

A radiografia simples do abdome pode ser realizada em posição supina com raios em AP ou horizontais. A posição supina com raios horizontais pode demonstrar uma pequena quantidade de ar, formando triângulos entre as alças intestinais ou como pequenas bolhas de ar acima do fígado (Figura 4) (BETHELL, et al., 2021; CHEN, et al., 2018).

Figura 4 - Bolhas de ar acima do fígado



Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

Na posição lateral esquerda com raios horizontais, pequenas quantidades de ar podem aparecer entre o lobo direito do fígado e a parede abdominal. Na posição supina com raios em AP, volumosos pneumoperitônios podem dar origem ao sinal da bola de futebol como no quarto paciente (Figura 5) (CHEN, et al., 2018).

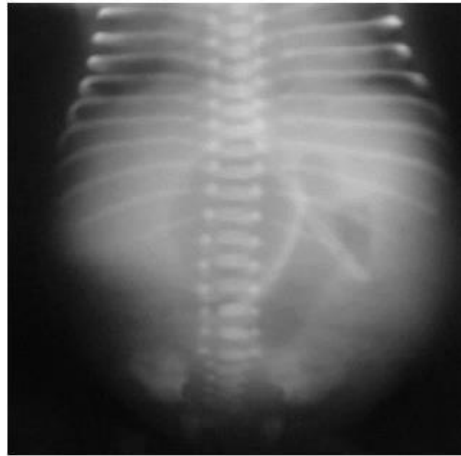
Figura 5 - Sinal de bola de futebol



Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

É importante observar que qualquer imagem hipertransparente (de ar) que não possua a forma de uma víscera oca ou que se encontre em uma posição anormal do trato digestório, deve ser interpretada como um pneumoperitônio (Figura 6) (AHLE, et al., 2018).

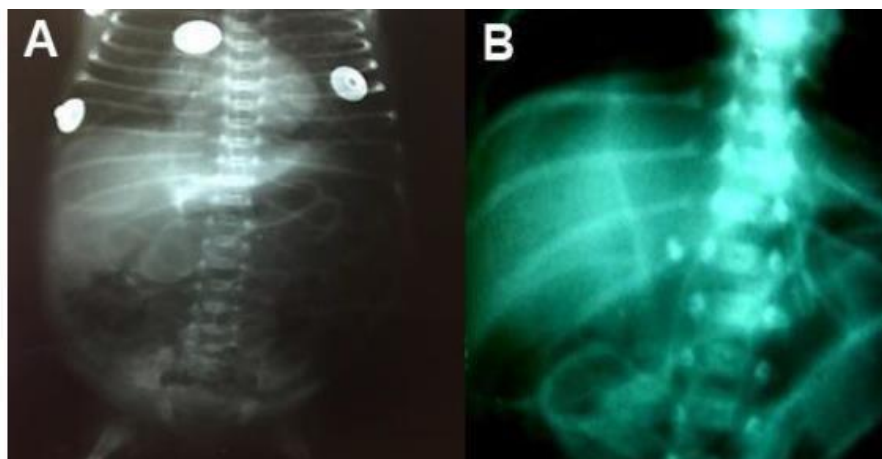
Figura 6 - Imagens de ar que não tem a forma de uma viscera oca ou em posição anormal



Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

A presença de ar em ambos os lados da alça intestinal edemaciada configura o Sinal de Rigler, ou também denominado de sinal da parede dupla. Ademais, em recém-nascidos com ECN, o pneumoperitônio também pode ser detectado como ar peritoneal livre que destaca estruturas intraperitoneais, como o ligamento falciforme, o úraco e o ligamento redondo do fígado. O pneumoperitônio também pode estar localizado no espaço hepatorenal (espaço de Morrison) e pode ser percebido como uma bolha de ar triangular abaixo do fígado (Figura 7) ( AHLE M, et al., 2018).

Figura 7 - Outros achados radiológicos de Pneumoperitônio



Legenda: presença do sinal de Rigler na imagem A e ar peritoneal livre realçando o ligamento redondo do fígado em B.

Fonte: Dutra RA, et al., 2020.

Os exames laboratoriais não são utilizados para confirmação do diagnóstico, mas podem ser usados com o intuito de determinar a gravidade e auxiliar na decisão terapêutica. No hemograma são achados que indicam maior gravidade: contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1500 células/ $\mu\text{L}$  e trombocitopenia com contagem decrescente de plaquetas ao longo do tempo. Com relação aos biomarcadores, os mais usados são as citocinas pró inflamatórias e reagentes de fase aguda, como fator de necrose tumoral alfa (TNFa), interleucinas 6 e 8 e proteína-C-reativa (KNELL, et al., 2019).

A patologia da ECN é alvo de pesquisas constantes visto que não é totalmente esclarecida, e não se pode afirmar que fatores são responsáveis pela ativação da cascata de eventos que culmina com uma lesão intestinal, ou se uma interação de uma série de fatores é um responsável pela evolução. Discordâncias ainda existem se o evento hipóxico/isquêmico é primário ou secundário ou ambos são fatores iniciais ou resultados dos insultos. Após o nascimento, o trato intestinal é exposto aos mais variados tipos de bactérias e dieta, seja fórmula ou materno, o que expõe o intestino às mais diversas alterações (FELDENS, SOUZA, FRAGAA, 2018).

A ENC é multicausal, entre as quais a disbiose intestinal é apenas um contribuinte. Outros fatores que contribuem para a fisiopatologia da ECN incluem imaturidade intestinal, estase intestinal, desequilíbrio no tônus microvascular e uma mucosa intestinal altamente imunorreativa em bebês prematuros. A ENC, portanto, se desenvolve dentro de um contexto de múltiplas e distintas alterações na microbiota que agem simultaneamente (LIN, SALLES-AOUISSI, HOOVEN, 2022).

Ocorre em resposta a vários fatores de risco como a prematuridade, alimentação enteral, isquemia intestinal e efeitos bacterianos. Sugere-se que esses fatores de risco estimulam uma resposta inflamatória localizada no intestino que pode se tornar mais sistêmica em casos mais graves de ECN (DE JONG, IJSSENNAGGER, VAN MIL, 2021).

Os prematuros têm enterócitos propensos a respostas inflamatórias. Isso foi explicado como sendo devido à expressão exagerada do receptor toll like (TLR) 4 e sinalização inflamatória que pode regular a produção do fator ativador de plaquetas

(PAF), que desempenha um papel importante na patogênese da ENC. Os prematuros também exibem subexpressão da subunidade inibitória do fator de transcrição nuclear o que resulta na síntese mais fácil de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios. As citocinas pró-inflamatórias podem enfraquecer a função da barreira intestinal, aumentando a inflamação, lesões e danos intestinais e permitindo bactérias do intestino para entrar na circulação. Além disso, monócitos de prematuros produzem níveis mais baixos de IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória crítica para a homeostase intestinal aumentando o risco de inflamação intestinal exagerada (BERNABÉ-GARCIA, et al., 2021; SAMPAH, HACKAM, 2021).

Devido à expressão elevada de TLR4 no intestino prematuro em comparação com o intestino a termo, o epitélio intestinal prematuro possui risco aumentado para o desenvolvimento de ENC, o que é uma consequência do papel recentemente identificado do TLR4 no desenvolvimento normal do intestino e sua expressão nas células-tronco intestinais dentro do intestino prematuro. (HACKMAN, CAPLAN; 2018)

Quando o intestino prematuro é colonizado por bactérias no período pós-natal (particularmente Proteobactérias Gram negativas), a ativação de TLR4 leva à lesão da mucosa, redução do reparo da mucosa e translocação bacteriana através do revestimento endotelial de vasos sanguíneos que causa vasoconstrição devido a redução mediada por TLR4 na liberação de óxido nítrico, levando à isquemia intestinal, que caracteriza o ENC. (HACKMAN, CAPLAN; 2018)

#### 4.1.1. Prevenção

Os nutrientes no leite materno são capazes de inibir os efeitos da expressão de TLR4 no desenvolvimento da camada epitelial, através da concentração de EGF que é secretada pela glândula mamária no leite materno, particularmente nas primeiras semanas de vida, o que permite o efeito preventivo do leite materno (DE JONG, IJSSENNAGGER, VAN MIL, 2021).

O microbioma intestinal do bebê prematuro está associado a taxas de infecções, ENC e mortalidade contribuído pelo uso de antibióticos sistêmicos precocemente.

Diante disso, estudos atuais investigam a administração de bactérias vivas (probióticos) como meio de estabelecer um microbioma intestinal mais saudável ao bebê de forma a prevenir o desenvolvimento de ENC, o que tem gerado resultados positivos, especialmente em bebês alimentados com leite materno (BUEHRER, FISCHER, WELLMANN, 2020).

A ênfase das pesquisas atuais em ENC está na prevenção, incluindo o uso prático de leite materno da mãe e de doadores, probióticos e o desenvolvimento de uma fórmula adaptativa dotada dos benefícios preventivos do leite materno, como por meio da incorporação de oligossacarídeos do leite humano que têm sido associados à redução de NEC em modelos pré-clínicos (HACKAMA, SODHI, GOOD, 2019).

A evidência do papel da sinalização celular na patogênese da ENC permite a elaboração de estratégias que reduzam o grau de sinalização de TLR4 e previnam a ENC. Nesse sentido, a administração de líquido amniótico pode limitar a ENC por conta dos efeitos na inibição do grau de sinalização do TLR4. Por conta do desenvolvimento da mucosa intestinal do feto ser desenvolvida em líquido amniótico, o feto é protegido da ativação inesperada do TLR4 por bactérias ascendentes no útero, o que previne a lesão intestinal e parto prematuro. Os efeitos protetores do líquido amniótico foram atribuídos às altas concentrações de fator de crescimento epidérmico (EGF) que limitam a sinalização de TLR4 (HACKMAN;CAPLAN; 2018).

#### **4.2. Neonato**

O recém-nascido (RN) é aquele considerado desde a data do nascimento até 28 dias de vida. Os neonatos são diferenciados através do peso de nascimento e a idade gestacional. A idade gestacional é o tempo decorrido desde a data da última menstruação da mãe até a data de nascimento do bebê. Esse tempo é quantificado em meses, semanas e dias (BRASIL, 2017).

Classifica-se os bebês em: RN pré-termo: nascido com menos de 37 semanas de gestação; RN a termo: nascido entre 37 e 41 semanas de gestação e RN pós-termo: nascido com 42 semanas ou mais de gestação. Em relação ao peso ao nascer,

os recém-nascidos são classificados em: Baixo peso ao nascer: menor que 2.500 g; Muito baixo peso ao nascer: menor que 1.500 g; Extremo baixo peso ao nascer: menor que 1.000 g (BRASIL, 2017).

### **4.3. Prematuro**

A prematuridade é um processo iniciado desde o período pré-natal e possui variáveis de saúde que influenciam diretamente nessa condição como fatores socioeconômicos, estilo de vida e de trabalho, que relacionados aos fatores biológicos determinam o nascimento prematuro. O grau de prematuridade é determinado pela idade gestacional e frequentemente se associa a quadros de desnutrição fetal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2019).

Os bebês prematuros são aqueles nascido com idade gestacional < 37 semanas e são classificados em: extremo prematuro (< 28 sem), muito prematuro (28 a < 32 sem), prematuro moderado (32 a 33 sem) e prematuro tardio (34 a 36 sem). Estima-se que anualmente nasçam 15 milhões de prematuros no mundo, sendo a prematuridade uma das principais causas de morbimortalidade de crianças menores de cinco anos de idade (LOTTO, LINHARES, 2018).

Os RN prematuros, também são classificados de acordo com o peso de nascimento, sendo considerados de baixo peso quando o peso < 2.500 g; muito baixo peso ao nascer para aqueles com peso < 1.500 g e extremo baixo peso para os que nascem com peso < 1.000 g (TRATADO DE PEDIATRIA, 2018).

A relação da idade gestacional com o peso ao nascer, denomina os prematuros em adequados para a idade gestacional (AIG), quando o peso se encontra entre os percentis 10 e 90 das curvas de crescimento intrauterino; pequenos para a idade gestacional (PIG), quando o peso está abaixo do percentil 10 para a referida idade gestacional, e grandes para a idade gestacional (GIG) (TRATADO DE PEDIATRIA, 2018).

Recém nascidos com baixo peso ao nascer são mais vulneráveis e tem maior morbimortalidade, e são mais propensos a doenças neonatais, em comparação aos

nascidos com peso adequado. Atualmente no Brasil, o baixo peso ao nascer (BPN) representa, o principal fator associado ao risco de óbito no período neonatal, estando presente em 65% dos óbitos ocorridos nos primeiros 28 dias de vida (GAÍVA, et al., 2018).

A ENC é uma doença fatal que afeta de forma predominante os bebês prematuros, especialmente aqueles com muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g), em comparação aos bebês a termo que são 13% afetados (MECARINI, et al., 2020).

#### **4.4. Manejo**

##### 4.4.1. Nutricional

O leite humano é a fonte ideal de nutrição os recém-nascidos, especialmente os prematuros e deve ser usado como base enteral para os prematuros de muito baixo peso, visto que seu uso pode trazer benefícios relacionados à defesa do hospedeiro, redução da taxa de infecção, maturação gastrointestinal, melhora do neurodesenvolvimento e prevenção de doenças metabólicas e cardiovasculares em longo prazo (HAIR, et al., 2018).

O leite humano é o único fator de risco modificável que tem demonstrado consistentemente proteger contra o desenvolvimento de ECN. Desde a década de 1990, a incidência de ECN tem sido descrita como 6 a 10 vezes maior em bebês alimentados exclusivamente com fórmula em comparação com bebês amamentados exclusivamente de leite materno. Diversos fatores componentes do leite materno contribuem para esses resultados como a IgA secretora, hormônios de crescimento (fator de crescimento epidérmico, insulina e fator de crescimento semelhante à insulina), ácidos graxos poliinsaturados e oligossacarídeos (OU, et al., 2020).

A redução da ECN está fortemente associada a bebês que recebem alimentação em altas doses ou Leite da Própria Mãe (LPM) exclusiva durante os primeiros 14 dias após o nascimento, um período crucial durante o qual o trato gastrointestinal imaturo

é vulnerável à inflamação e disbiose, que são atenuados pela alimentação da LPM (PATEL, et al., 2020).

Porém, nem todas as mães produzem leite suficiente para o seu neonato, e o leite humano de doadora (DM) tem sido considerado uma alternativa ao leite materno (MM). O leite humano inibe o crescimento de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida sp* (ALTOBELLI, et al., 2020).

O leite materno – um poderoso agente protetor para ECN – é dotado de moléculas que inibem a sinalização de TLR4, incluindo fatores de crescimento como EGF, mas também novos oligossacarídeos semelhantes ao inibidor de TLR4 recentemente identificado, C34 (HACKAM;CAPLAN; 2018).

A fortificação do leite humano materno tem sido uma estratégia para ajudar no crescimento do prematuro e atender às necessidades nutricionais, de forma a aumentar a osmolalidade do leite. O leite humano tem cerca de 300 mOsm/l, com a fortificação com múltiplos nutrientes, adiciona-se proteínas, vitaminas e outros minerais que aumentam a osmolalidade do leite materno para 400 mOsm/l. as evidências sugerem que o leite humano fortificado (FHM) reduz a incidência de ECN (OU, et al., 2020; CAPRIATI, DIAMANTI, VILLE, 2019).

Evidências atuais também são favoráveis a utilização de Probióticos em recém-nascidos de MBP, por possuírem um efeito sinérgico com o leite humano no tratamento e prevenção da ECN, já que os probióticos podem superar em número micróbios patogênicos do intestino, produzindo bacteriocinas e regulando a disbiose intestinal neonatal. A disbiose neonatal é influenciada por baixa idade gestacional, alimentação, antimicrobianos, modo de parto e duração de permanência hospitalar causando a diminuição da quantidade de lactobacilos e bifidobactérias e quantidades aumentadas de clostrídios, o que aumenta significativamente a incidência e mortalidade de ECN (CHANDRAN, et al, 2021).

Os probióticos orais são eficazes na redução da ECN e da mortalidade visto que as cepas de *B. bifidum* e *B. infantis* são colonizadores pioneiros do intestino infantil e sua capacidade inata de digerir componentes do leite materno preferencialmente, por exemplo, oligossacarídeos do leite humano (HMOs), aumenta seu estabelecimento

no intestino infantil, ajudando no desenvolvimento dos sistemas imunológicos das mucosas e sistêmicas, características benéficas essenciais para melhorar o desenvolvimento do intestino prematuro. A administração de probióticos combinados de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* multiespécies foi associada a um risco significativamente diminuído de ECN e sepse tardia em nossa UTIN (ROBERTSON, et al, 2019).

#### 4.4.2. Cirúrgico

A peritonite por perfuração do intestino é a principal indicação de cirurgia na ECN e é evidenciada geralmente por radiografias de abdome ou pela análise do líquido peritoneal obtido por paracentese. Também se considera a cirurgia baseado na deterioração clínica do paciente, apesar do tratamento clínico, mesmo na ausência de evidência direta de peritonite. Nesses casos, a cirurgia pode ser indicada pela identificação de alça intestinal dilatada que se mantém nos exames repetidos, de uma porção do intestino causando efeito de massa à palpação, ou de uma área da parede abdominal apresentando aumentando o edema e a descoloração (CAPRIATI, DIAMANTI, VILLE, 2019).

O tratamento nas fases iniciais da ENC se baseia em medidas de suporte clínico, porém aos sinais de isquemia ou perfuração intestinal, a abordagem deve ser invasiva: a drenagem peritoneal primária, como objetivo paliativo, diminui a pressão intra-abdominal e produz aumento secundário da circulação intestinal mediana para punção e liberação de líquido ascítico e gás. A laparotomia geralmente envolve a ressecção do corte do segmento intestinal e sua anastomose ou formação de um estoma que permita a evacuação (com posterior reanastomose) quando a lesão for extensa (LOYOLA-NIETO, et al, 2021).

A forma clássica de tratamento cirúrgico para a ECN é a laparotomia, com excisão do conteúdo intestinal necrosado, buscando preservar o maior segmento intestinal possível e reduzir a probabilidade de ocorrência de sepse. A Drenagem Peritoneal, que foi inicialmente proposta como um método de estabilização para a

realização de laparotomia posterior, com o intuito de remover fluidos da cavidade peritoneal, promover uma descompressão do abdome e melhorar o status cardiovascular, passou a ser proposta como um tratamento definitivo, visando reduzir as possíveis complicações cirúrgicas, como estenose e síndrome do intestino curto, e a necessidade de anestesia geral (KUBASKI, FREITAS, NETO, 2018).

Dos recém-nascidos operados por ECN, os prematuros extremos apresentaram acometimento significativo do jejuno, os prematuros do íleo, enquanto que nas crianças a termo ou próximas ao termo a doença foi mais comum no cólon. Essa diferença observada do local da ECN pode ser devida aos diferentes mecanismos da doença, em especial na importância dos fatores de risco nas crianças a termo ou próximas ao termo. O local mais comum de ocorrência da ECN é o íleo terminal e o cólon proximal, locais com menor vascularização, sugere que exista um descompasso no sistema circulatório que poderia ser o responsável pela doença (FELDENS, SOUZA, FRAGA, 2018).

#### 4.4.3. Medicamentoso

O esquema utilizado varia entre as UTIN, e há poucas evidências para apoiar um esquema em detrimento de outro, pois faltam dados para fazer recomendações formais. Padrões locais de resistência microbiana devem guiar a escolha de dois antimicrobianos. Uma revisão Cochrane de 2014, encontrou associação entre clindamicina e risco aumentado de estenose intestinal pós-ECN, motivo pelo qual atualmente não se recomenda o uso de clindamicina como parte do esquema antibiótico. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o uso de ampicilina, gentamicina e metronidazol por 10 dias após o diagnóstico médico de ECN (SANDOVAL, et al, 2020).

Alguns estudos mostraram que os esteróides pré-natais podem diminuir a incidência de ECN. Os esteróides pós-natais, no entanto, não têm efeito sobre o desenvolvimento da ECN e podem estar associados a perfurações intestinais, especialmente se combinados com indometacina. Já os antibióticos orais podem

reduzir a incidência de ECN, embora seu uso profilático em UTINs não seja recomendado. A Pentoxifilina em infusão intraperitoneal reduz incidência e gravidade da ENC (CAPRIATI, DIAMANTI, VILLE, 2019).

O uso de ibuprofeno e indometacina em recém-nascidos de baixo peso foi associado a uma maior incidência de ECN, assim como o aumento do risco de ECN em prematuros não infectados em uso de antibiótico prolongado (CHANDRAN, et al, 2020).

O uso de antimicrobianos é considerado um fator de risco para ECN, pois seu uso indevido e desnecessário provoca um desequilíbrio da microflora endógena, a partir da supressão de bactérias anaeróbicas do local (CAXIAS, et al, 2022).

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. Tipo de estudo**

O estudo é uma revisão integrativa de literatura baseada na análise de artigos publicados em revistas científicas com o intuito de explorar o manejo da enterocolite necrotizante no neonato prematuro.

As etapas de seleção foram as seguintes: busca nas bases de dados, análise dos critérios de inclusão e exclusão, seleção do material utilizado e análise da literatura incluída.

### **5.2. Critérios de inclusão**

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial através da busca nas bases de dados eletrônicas PubMed, SciELO, LILACS, Cochrane Library, Web Of Science e ScienceDirect foram consultadas retrospectivamente nos últimos 5 anos - 2018-2022 (período escolhido arbitrariamente), usando os seguintes descritores em ciências de saúde: enterocolite necrotizante (“Enterocolitis, Necrotizing”) combinada com prematuridade (“Premature”) sem restrição de idiomas, avaliados independentemente pela autora, e que responderam a pergunta norteadora do estudo “Qual o manejo mais indicado da enterocolite necrotizante no neonato prematuro?”.

Depois com a análise preliminar dos estudos que se adequaram, obteve-se os dados relevantes para a revisão. A análise inicial foi realizada por meio da leitura de reconhecimento do título e resumo. Após isso, usou-se os critérios que constam no Apêndice A – adequação do estudo ao problema proposto, período do estudo, dados suficientes para a revisão, artigo duplicado e tipos de manejo abordado no artigo de acordo com os objetivos específicos deste trabalho -, sendo os artigos lidos em sua totalidade, ponderação quanto ao objetivo, interpretação e composição a partir das informações obtidas. Em seguida, com o auxílio do software Zotero, ferramenta a qual permite filtrar os artigos, foram excluídas as duplicatas.

Os artigos inclusos foram avaliados baseados nos objetivos específicos deste trabalho que são critérios que constam no Apêndice B – aleitamento precoce como prevenção e tratamento, tipos de prevenção e tipos de tratamento da enterocolite.

### **5.3. Critérios de exclusão**

Foram considerados como critérios de exclusão: textos com dados insuficientes para o estudo, estudos não relacionados ao objetivo da pesquisa, textos duplicados e estudos publicados fora do período relacionado ao objetivo da pesquisa.

### **5.4. Amostra**

Ao se buscar os descritores em saúde combinados no período estabelecido do estudo, foram lidos títulos e resumos para verificar se respondiam à pergunta norteadora. Após a seleção inicial, os artigos foram lidos de forma integral para enquadrá-los no Apêndice A que consta neste trabalho, de forma a verificar se tais artigos teriam critérios de inclusão para esse estudo.

Foram excluídos os artigos que possuíam dados insuficientes para esta revisão e estudos não relacionados ao objetivo da pesquisa, como aqueles que retratavam o aleitamento materno de forma geral não relacionado à enterocolite, textos que demonstravam a fisiopatologia e fatores de risco da doença sem associação com algum tipo de manejo e estudos que abordavam doenças perinatais de forma ampla, sem evidenciar a enterocolite. Além disso, com o auxílio do software Zotero, ferramenta a qual permite filtrar os artigos, foram excluídos as duplicatas.

Na plataforma PUBMED, foram encontrados 1.007 resultados. Destes, foram selecionados 165 artigos. Dos 165 artigos, 34,54%, que correspondem a 57 artigos, foram incluídos neste estudo. Na plataforma SCIELO, foram encontrados 17 resultados, e destes selecionados 8 artigos. Dos 8 artigos, 25%, que correspondem a 2 artigos foram incluídos neste estudo. Na base de dados LILACS, foram encontrados 43 artigos e 27 artigos foram selecionados. Dos 27 artigos, 18,5%, que correspondem a 5 artigos foram incluídos neste estudo. Na base de dados COCHRANE LIBRARY, foram encontrados 56 artigos e 19 artigos foram selecionados. Dos 19 artigos, 36,8%,

que correspondem a 7 artigos foram incluídos neste estudo. Na plataforma WEB OF SCIENCE foram encontrados 50 artigos e destes selecionados 35 artigos. Dos 35 artigos, 22,8% que correspondem a 8 artigos foram incluídos neste estudo. Na plataforma SCIENCEDIRECT, foram encontrados 32 artigos e selecionados 32 artigos. Dos 32 artigos, 18,75%, que correspondem a 6 artigos foram incluídos neste estudo. No total de buscas nas plataformas de dados, a amostra desse estudo foram 85 artigos.

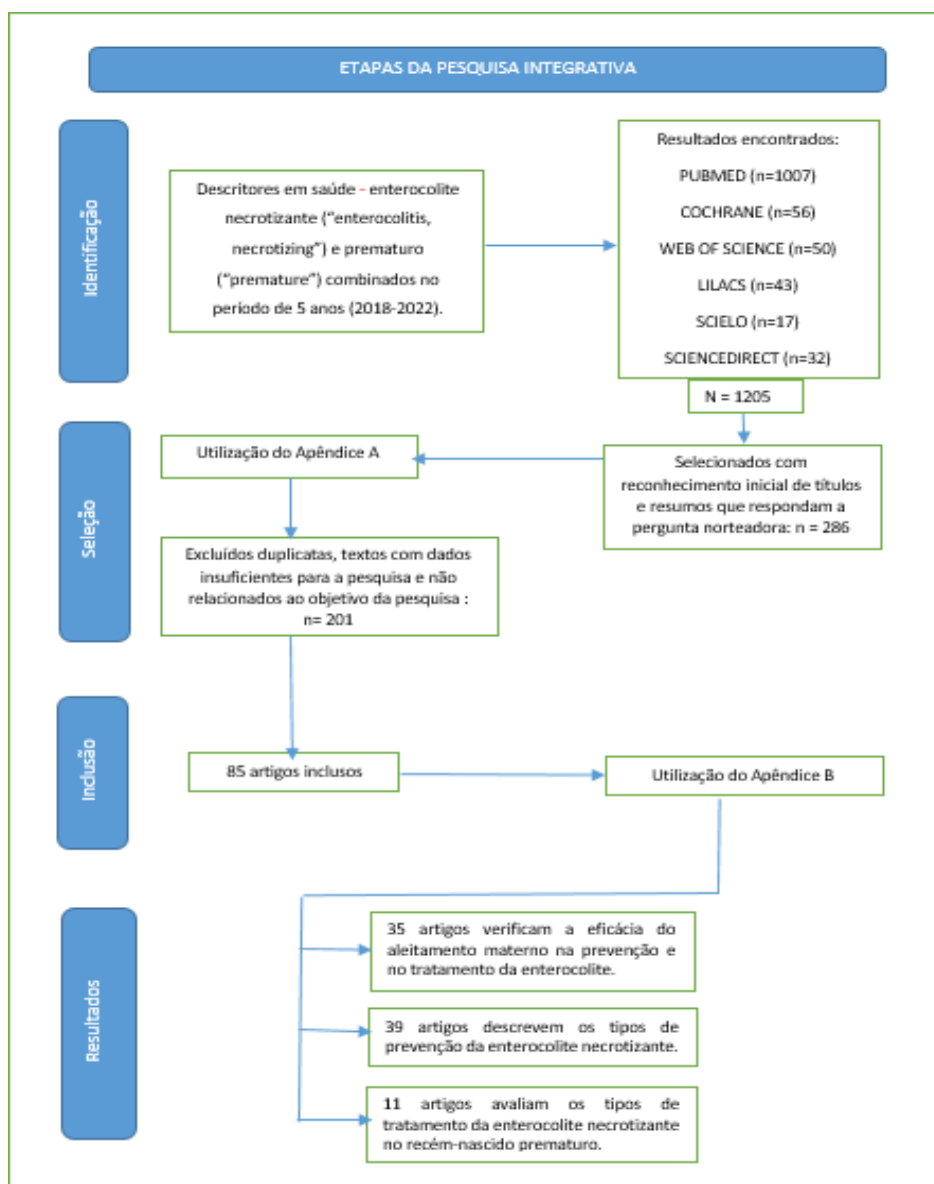
### **5.5. Conselho De Ética E Pesquisa**

Segundo a resolução N° 510, de 7 de abril de 2016, artigo primeiro, parágrafo único, não houve a necessidade de submissão desse projeto no Conselho de Ética e Pesquisa (CEP).

## 6. RESULTADOS

Foram incluídos neste estudo, 85 artigos, criteriosamente elegíveis de acordo com os critérios de inclusão com base no Apêndice A. Após a elegibilidade dos artigos, utilizou-se a segunda ferramenta de estudo, o Apêndice B, a qual permitiu filtrar os resultados deste trabalho de acordo com os objetivos específicos deste estudo e que respondiam quais os principais tipos de manejo da ECN.

Figura 8 - Etapas da pesquisa integrativa



Fonte: De autoria própria, 2023.

Em relação ao aleitamento materno precoce, 28 artigos, correspondendo a 32,25%, retratam sua importância na prevenção da doença e 7 artigos, 7,52%, demonstram que o aleitamento pode ser introduzido precocemente mesmo com o diagnóstico de ECN para o tratamento. No que diz respeito aos tipos de prevenção da enterocolite, 20 artigos, sendo 23,52%, retratam o uso de probióticos; 3 artigos, 3,22%, estudam a suplementação da lactoferrina em prematuros como forma de prevenir a ECN; 3 artigos, 3,22%, demonstram que o uso empírico de antibióticos previne a incidência de ECN; 3 artigos, 3,22%, expõem que a identificação dos biomarcadores laboratoriais; contagem de neutrófilos, plaquetas, gasometria arterial, proteína C reativa (PCR), contagem de leucócitos, procalcitonina e outras citocinas em prematuros de forma precoce, previne e prediz o desenvolvimento da doença; 6 artigos, 6,45%, explicam que a investigação precoce da ECN através de ultrassonografias e radiografias abdominais, conseguem prever o desenvolvimento da doença e sua gravidade. Dos estudos mais atuais, 4 estudos, 4,30%, retratam métodos de prevenção experimentais da ECN; 1 artigo expõe a influência da eritropoietina como forma de prevenir a ECN em prematuros; 1 artigo destaca que uma dieta pré-concepcional paterna de óleo de peixe modula o intestino e atenua a enterocolite necrotizante; 2 artigos revelam que o transplante de filtrado fecal é uma terapia promissora na prevenção da ECN. Quanto aos tipos de tratamento da ECN, 4 artigos, 6,45%, mostram o procedimento cirúrgico como sendo o tratamento principal nos casos mais graves de ECN, em que ocorre perfuração intestinal ou necrose; 1 Artigo, 1,07%, aponta a influência do tratamento medicamentoso no desfecho da doença. Dos estudos mais atuais, 6 artigos, 7,52%, retratam tipos experimentais promissores de tratamento na ECN; 4 artigos destacam o uso de células tronco; 1 artigo demonstra o uso da melatonina como um método terapêutico eficaz no tratamento da doença e 1 artigo retrata o uso da Ulinastatina como tratamento promissor da ECN.

Quadro 1 - Resultados da amostra do estudo (continua)

<b>ALEITAMENTO MATERNO PRECOCE COMO PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ECN</b>
A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis
A randomized controlled trial protocol comparing the feeds of fresh versus frozen mother's own milk for preterm infants in the NICU
A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis
Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants
Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing
Clinical NEC prevention practices drive different microbiome profiles and functional responses in the preterm intestine
Development of the gut microbiome in early life
Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants
Early fortification of enteral feedings for infants <1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier
Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs
Gut and immune effects of bioactive milk factors in preterm pigs exposed to prenatal inflammation
Growth outcomes of small for gestational age preterm infants before and after implementation of an exclusive human milk-based die
Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis
Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review
Human Milk Growth Factors and Their Role in NEC Prevention: A Narrative Review
Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates
Is Mother's Own Milk Lactoferrin Intake Associated with Reduced Neonatal Sepsis, Necrotizing Enterocolitis, and Death?
Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU
Metabolomic signatures distinguish the impact of formula carbohydrates on disease outcome in a preterm piglet model of NEC
Necrotizing Enterocolitis and the Microbiome: Current Status and Future Directions
Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study
Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants
Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis
Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age $\leq 32$ weeks: a pilot single-center randomized controlled trial
Optimizing Nutritional Strategies to Prevent Necrotizing Enterocolitis and Growth Failure after Bowel Resection
Percepción del equipo de salud sobre los beneficios del calostro como factor protector de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros
Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis
Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España
Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotising enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis
Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis
Time to Full Enteral Feeding for Very Low-Birth-Weight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study
The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future
The assessment of microbiome changes and fecal volatile organic compounds during experimental necrotizing enterocolitis

Quadro 2 - Resultados da amostra do estudo (continuação)

<b>ALEITAMENTO MATERNO PRECOCE COMO PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA ECN</b>
The human milk oligosaccharides 2'-Fucosyllactose and 6'-Sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting Toll-Like Receptor 4 signaling.
The Role of Human Milk Oligosaccharides and Probiotics on the Neonatal Microbiome and Risk of Necrotizing Enterocolitis: A Narrative Review
<b>TIPOS DE PREVENÇÃO DA ECN</b>
Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention
A Paternal Fish Oil Diet Preconception Modulates the Gut Microbiome and Attenuates Necrotizing Enterocolitis in Neonatal Mice
Application of abdominal sonography in diagnosis of infants with necrotizing enterocolitis
Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 Administration Is Associated with a Significant Reduction in the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants
Bifidobacterium longum Subspecies infantis Strain EVC001 Decreases Neonatal Murine Necrotizing Enterocolitis
Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis
Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis
Current and future methods of probiotic therapy for necrotizing enterocolitis
Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis
Early Use of Antibiotics Is Associated with a Lower Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm, Very Low Birth Weight Infants: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study
Early Empirical Antibiotics and Adverse Clinical Outcomes in Infants Born Very Preterm: A Population-Based Cohort
Effects of artificially introduced Enterococcus faecalis strains in experimental necrotizing enterocolitis
Effect of a Multi-Strain Probiotic on the Incidence and Severity of Necrotizing Enterocolitis and Feeding Intolerances in Preterm Neonates
Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis
Effects of Probiotics and Lactoferrin on Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants
Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants
Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates
Empirical Antimicrobial Therapy of Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review
Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial
Effect of fecal microbiota transplantation route of administration on gut colonization and host response in preterm pigs
Estimation of Neonatal Intestinal Perforation Associated with Necrotizing Enterocolitis by Machine Learning Reveals New Key Factors
Fecal filtrate transplantation protects against necrotizing enterocolitis
Feasibility and acceptability of a diagnostic randomized clinical trial of bowel ultrasound in infants with suspected necrotizing enterocolitis
Implementation of bowel ultrasound practice for the diagnosis and management of necrotising enterocolitis
Incidence of necrotizing enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics
Introducing multi-modal enteral medication reduced morbidity and mortality associated with necrotising enterocolitis
Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas
Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants
Para-probiotics for Preterm Neonates—The Next Frontier
Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis
Probiotics and necrotizing enterocolitis
Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis
Radiological findings associated with the death of newborns with necrotizing enterocolitis

Quadro 3 - Resultados da amostra do estudo (conclusão)

<b>TIPOS DE PREVENÇÃO DA ECN</b>
Recent advances in necrotizing enterocolitis research: strategies for implementation in clinical practice.
Safety and efficacy of Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants
Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants
Value of abdominal ultrasonography in predicting intestinal resection for premature infants with necrotizing enterocolitis
Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety
<b>TIPOS DE TRATAMENTO DA ECN</b>
Amniotic fluid stem cells: A novel treatment for necrotizing enterocolitis
Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review
Early postoperative outcomes of surgery for intestinal perforation in NEC based on intestinal location of disease
Initial Laparotomy Versus Peritoneal Drainage in Extremely Low Birthweight Infants With Surgical Necrotizing Enterocolitis or Isolated Intestinal Perforation: A Multicenter Randomized Clinical Trial
Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway
Obturation intestinal obstruction in the course of necrotizing enterocolitis in newborn children
Primary peritoneal drainage in neonates with necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a single experience in a Brazilian tertiary center
Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions
Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: Current understanding and challenges
Stem cell therapy as a promising strategy in necrotizing enterocolitis
Ulinastatin Reduces the Severity of Intestinal Damage in the Neonatal Rat Model of Necrotizing Enterocolitis

Fonte: De autoria própria, 2023.

## 7. DISCUSSÃO

### 7.1. Aleitamento materno na prevenção e no tratamento da enterocolite necrotizante

De acordo com os autores Thäenert *et al.* (2020) e Zhang *et al.* (2020) que constam nos resultados deste trabalho, o leite humano pode prevenir o aparecimento de ECN, por conta de sua composição, visto que o leite humano possui oligossacarídeos, lactoferrina, IgA secretora, antioxidantes e fatores de crescimento epidérmicos que reduzem o risco da criança desenvolver ECN. Além disso, esses componentes possuem função reguladora no sistema imunológico, inibindo e reparando a lesão da mucosa intestinal, assim como aumentam a barreira natural da mucosa intestinal.

Consequentemente, o leite materno é amplamente administrado para bebês prematuros, seja Leite da Própria Mãe (LPM) ou Leite Humano Doado (LD) quando o LPM não está disponível (THAENERT, *et al.* 2020; ZHANG, *et al.* 2020).

Os autores Ou *et al.* (2020) e Meier, Patel e Canvasser (2020), corroboram com os autores deste estudo supracitados, considerando o leite humano como o único fator de risco modificável que tem demonstrado consistentemente prevenir contra o desenvolvimento de ECN.

Além disso, a redução da ECN está fortemente associada a bebês que recebem alimentação em altas doses do LPM durante os primeiros 14 dias após o nascimento, um período crucial no qual o trato gastrointestinal imaturo é vulnerável à inflamação e disbiose, que são atenuados pela alimentação da LPM, ou o LD quando necessário. O LD deve ser de preferência de mães de bebês prematuros visto que a composição do leite materno é amplamente influenciada pela idade gestacional. (OU, *et al.* 2020; MEIER, PATEL E CANVASSER, 2020)

Em uma revisão Cochrane, Nasuf *et al.* (2019) e Young, *et al.* (2022), ambos autores contidos neste estudo, discorrem que bebês que recebem o colostro orofaríngeo de forma precoce, estabeleceram alimentação enteral completa mais

cedo. Além disso, a introdução tardia de dietas enterais progressivas mostrou um risco maior de infecção de início tardio entre lactentes.

Nesterenko, et al. (2022), concorda com os autores deste estudo, demonstrando que os componentes do colostro reforçam o valor imunológico do leite materno na nutrição infantil, no desenvolvimento do trato gastrointestinal e proteção contra doenças inflamatórias, em especial, se introduzido precocemente.

Conforme Moschino et al, (2021) e Savarino, et al. (2021) presentes nesta revisão, após o diagnóstico da ECN, apesar de a maioria dos protocolos tratarem a ECN com um período inicial de jejum para descompressão gástrica, os estudos atuais demonstram que a reintrodução alimentar precoce estimula a adaptação intestinal, auxiliando no alcance pleno da dieta, redução de procedimentos invasivos e menor tempo de internação. Logo, deve-se reiniciar o aleitamento após a diminuição dos sintomas agudos da infecção.

Em contrapartida, Ou, et al. (2020), contrapõe os autores deste trabalho, expondo que após um período de Nil per os (NPO) – Nada pela Via Oral, os médicos podem hesitar em reiniciar a alimentação pois necessita-se de mais evidências que reflitam o momento ideal para reiniciar a alimentação. Diante disto, geralmente inicia-se uma dieta parenteral (DP) porém foi demonstrado que a DP no início da ECN não parece melhorar significativamente os resultados da doença.

Logo, em consonância com Fleig, et al. (2021), contido neste estudo, os dados atuais apoiam consistentemente o benefício do leite materno associado a uma menor taxa de ECN e diminuição dos dias de nutrição parenteral, otimizando o microbioma e contribuindo para a recuperação da doença.

## **7.2. Tipos de prevenção da enterocolite necrotizante.**

Em uma revisão Cochrane, que consta neste estudo, Sharif, et al. (2020), demonstra que a suplementação enteral com probióticos pode reduzir o risco de ECN e a mortalidade pela doença nos prematuros. Os tipos mais comumente usados de probióticos são *Bifidobacterium* spp. ou *Lactobacillus* spp. porém, apesar de inúmeros

estudos a respeito dos benefícios do uso de probióticos, a principal barreira para implementar as descobertas é que as análises existentes não são capazes de determinar com segurança a constituição ideal dos probióticos (cepas, doses, tempo de introdução, duração do uso) para uso profilático de rotina.

Atualmente, há uma variedade de preparações probióticas disponíveis de forma comercial, porém uma minoria de unidades neonatais internacionalmente utiliza esse método, visto que a maioria dos centros de saúde são limitados pela disponibilidade e questões regulatórias. (SHARIF, *et al.* 2020)

Zhu, *et al* (2019), que faz parte da amostra deste trabalho, contribui expondo que as bifidobactérias podem desempenhar um papel na prevenção da ECN em bebês prematuros, porém seu estudo também expõe a necessidade de maior elucidação da dosagem adequada e tempo de duração do uso de probióticos.

Já para Liu, *et al* (2020), contido nesta revisão, a suplementação com probióticos deve ser com lactobacilos, que demonstraram, em seu estudo, reduzir a incidência de ECN. Além disso, para avaliar a segurança do uso de lactobacilos, foram avaliados a incidência de sepse e morte. O uso de *Lactobacillus* não aumentou o risco de sepse, mas reduziu o risco de morte em bebês com ECN. Porém, o autor também concorda com a necessidade de ajuste de doses e tempo de uso dos probióticos.

Chandran, *et al*, (2020), contribui com os autores deste estudo ao propor que os probióticos podem superar em número os micróbios patogênicos do intestino, produzindo bacteriocinas e regulando a disbiose intestinal.

De acordo com Lueschow, *et al.* (2022) e Tobias, *et al.* (2022), ambos presentes nesta revisão, embora o uso de probióticos seja estudado continuamente, há preocupações sobre a qualidade e a heterogeneidade dos estudos, incluindo as cepas usadas, a dosagem, o veículo do excipiente, o momento da administração e a duração de administração, assim como há a necessidade de melhor regulamentação do uso visto que há na literatura relatos de sepse induzida por probióticos.

Essas preocupações, associado a uma declaração recente da Academia Americana de Pediatria (AAP) – 2021-, pedindo cautela no uso de probióticos em recém-nascidos prematuros, levou ao desenvolvimento de um produto probiótico

recente, o *Bifidobacterium longum* subespécie *infantis* – *B. infantis* EVC001 –, que por ser um colonizador mutualista do intestino humano infantil, funciona como um simbionte natural no intestino do bebê, conferindo resistência à colonização de patógenos e produção de metabólitos bioativos, que tem o potencial de modular positivamente o microbioma e reduzir a inflamação entérica em bebês prematuros. (LUESCHOW, et al. 2022; TOBIAS, et al. 2022)

Em contrapartida, Wang, et al. (2019), contrapõe os estudos deste trabalho ao demonstrar em sua pesquisa que os probióticos, independente da cepa utilizada, não contribuíram para a prevenção e evolução da ECN, colaborado pela demonstração de que os microorganismos do leite da mãe são otimizados para a saúde do seu próprio bebê, logo, a administração de probióticos produzidos industrialmente pode não influenciar no desenvolvimento da doença.

Em consonância com He, Cao e Yu, (2019), e uma revisão Cochrane de Pammi e Gautham (2020), presentes nesta revisão, a lactoferrina, uma das proteínas mais importantes do leite materno, é a responsável pela diminuição da infecção em prematuros, devido às suas propriedades antimicrobianas, antioxidantes, antifúngicas, antiinflamatórias e imunomoduladoras. Portanto, é considerado uma suplementação promissora para promover o desenvolvimento da função intestinal normal, reduzir a incidência de ECN em prematuros, diminuir a duração das hospitalizações e o tempo para atingir a alimentação enteral.

Uma revisão Cochrane de Adams e Pammi (2019), contida neste estudo, corrobora com os supracitados autores ao evidenciar que a lactoferrina oferece benefícios de prevenção da ECN para bebês prematuros, por conta de seus efeitos antimicrobianos e imunomoduladores, que associada a cepas probióticas de bactérias, melhora o microbioma intestinal e diminui a incidência de infecções. Porém, este mesmo estudo expõe que apesar da promissora vertente preventiva da Lactoferrina, esta não possui evidências de auxiliar no tratamento da ECN, quando associada ao uso de antibióticos.

Por outro lado, Gao, et al. (2020), indicou em suas meta-análises que a suplementação enteral de lactoferrina não diminuiu a incidência de ECN e das demais

doenças que acometem os prematuros: displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade, infecções fúngicas invasivas, hemorragia intraventricular, infecção do trato urinário e sepse. Porém, a suplementação enteral com lactoferrina reduziu significativamente a incidência de sepse de início tardio em recém-nascidos de muito baixo peso e extremo baixo peso, necessitando de mais estudos para entender o papel da lactoferrina nos prematuros.

Para Li, et al. (2020), que faz parte deste trabalho, o uso de antibióticos de forma empírica e precoce, nos primeiros 3 dias de vida, em bebês prematuros pode reduzir a incidência de ECN por retardar a colonização bacteriana após o nascimento no intestino prematuro imaturo. Esse atraso, pode fornecer tempo para a adaptação intestinal pós-natal dos mecanismos de defesa imune, como a função de barreira da mucosa, que sofre maturação significativa nos primeiros dias após o nascimento em bebês prematuros.

Donà, et al. (2021) e Vatne, et al. (2022), ambos nesta revisão, contrapõem o estudo de Li, et al.(2020), ao demonstrarem que lactentes expostos a qualquer antibiótico durante a primeira semana de vida, tiveram aumento no número de mortes. Além disso, os ciclos de antibióticos por mais de 5 dias em bebês não infectados nascidos prematuros são fortemente associados a chances aumentadas de ENC grave.

Hou, et al. (2021), concorda com os autores supracitados neste trabalho, ao demonstrar que o uso de antibióticos de forma indiscriminada nos primeiros dias de vida mesmo em prematuros sem sepse ou ECN confirmadas por cultura foi associada a desfechos negativos e ao desenvolvimento de doenças perinatais. O uso de antibióticos, reduz a diversidade da microbiota intestinal e a expressão de um grande número de genes relacionados ao sistema imunológico, o que interfere na resposta antiinflamatória e propicia o desenvolvimento de doenças.

Conforme Irles, et al. (2018) e De Plaen, Pammi e Maheshwari (2020), que constam neste estudo, pode-se prever e predizer o prognóstico da ECN através de achados laboratoriais, como contagem neutrófilos, plaquetas, gasometria arterial, proteína C reativa (PCR), contagem de leucócitos, procalcitonina e outras citocinas.

A trombocitopenia e a plaquetopenia juntamente com a acidose metabólica tem previsto a perfuração intestinal associada à ECN em vários estudos. Além disso, níveis aumentados de PCR e procalcitonina foram relatados como altamente sugestivos de ECN, logo, idealmente no primeiro dia de vida, deve-se proceder com a investigação destes biomarcadores nos prematuros suscetíveis à ECN, para a possível prevenção da doença (IRLES, et al. 2018; DE PLAEN, PAMMI E MAHESHWARI, 2020).

Knell, et al. (2018), concorda com os autores da amostra desta revisão, ao evidenciar que os exames laboratoriais podem ser úteis em prever o desenvolvimento da doença, assim como as citocinas e a proteína c reativa. Porém, vale ressaltar, que todos os autores demonstram que se necessita de mais estudos para determinar os biomarcadores ideais para prever o desenvolvimento da doença de forma mais específica e sensível.

Segundo Santos, et al. (2018), que faz parte deste estudo, a radiografia de abdômen é o principal meio de prever e acompanhar a ECN nos prematuros, visto que achados de pneumoperitônio e a presença de ar no sistema porta são fatores que, se identificados de forma precoce, podem determinar o desfecho da doença.

Já para Yuanjun, et al. (2019), o qual integra esta amostra, apesar da radiografia ainda ser comumente associada ao seguimento da enterocolite, o uso da ultrassonografia abdominal é mais seguro e capaz de identificar o potencial da doença, sendo possível prevenir a evolução para a forma cirúrgica.

Chen, et al. (2022), contido neste estudo, demonstra que a ultrassonografia abdominal permite a detecção precoce de sinais típicos da ECN, como coleções de fluidos focais, ascite complexa, peristalse ausente, pneumoperitônio, ecogenicidade da parede intestinal, adelgaçamento da parede intestinal, perfusão ausente, espessamento da parede intestinal e intestino dilatado, de forma a permitir o manejo mais rápido da doença. Além disso, o ultrassom permite prever o momento ideal de reintrodução e avanço alimentar. Porém, achados como pneumoperitônio e gás venoso portal, comuns na ECN, são melhor visualizados nas radiografias.

Para Kallis, et al. (2023), a ultrassonografia está emergindo como um importante complemento na investigação da ECN. Seu uso é especialmente útil para os casos de incerteza clínica, com características que podem levantar a suspeita de ECN, mas a radiografia é duvidosa. Achados como a pneumatose intestinal e gás venoso portal são patognomônicos para ECN, porém, ao contrário do que é defendido pela maioria dos estudos, a radiografia tem baixa sensibilidade para tais achados, sendo a ultrassonografia mais sensível, capaz de identificar várias características preditoras de ECN de forma precoce, prevenindo a evolução da doença.

Wang, et al. (2020), autor presente neste estudo, evidenciou experimentalmente com modelos humanos que o uso repetido com baixa dose de eritropoietina diminuiu significativamente a incidência de ECN, demonstrando um potencial para a prevenção da doença. A eritropoietina possui ações anti-inflamatórias que permitem manter a integridade da barreira intestinal, inibir a apoptose e o estresse oxidativo, prevenindo a lesão da mucosa intestinal pela ECN.

Em uma revisão Cochrane, Ohlsson e Aher (2020), corroboram com os resultados desta revisão, ao ressaltar a importância da eritropoietina como um fator protetor da ECN. Foi observado uma redução significativa na incidência de ECN, assim como, no tempo médio para o alcance integral da alimentação enteral, nos prematuros que iniciaram o uso precoce de doses baixas ou altas de eritropoietina administradas com menos de oito dias de idade.

O autor Rumph, et al. (2022), presente nesta revisão, demonstrou em seus estudos experimentais com camundongos que uma dieta pré-concepcional paterna com óleo de peixe, influenciou parâmetros do esperma, o que impactou positivamente na função placentária, nos resultados da gravidez e o desenvolvimento da prole. Relatou-se que essa dieta aumentou a abundância das bactérias colonizadoras no intestino de sua prole, principalmente de Firmicutes, que são tipicamente reduzidas em bebês humanos com ECN. Além disso, melhorou a histologia a intestinal e reduziu o risco de ECN em indivíduos expostos a substâncias tóxicas.

Pascoal, et al. (2022), contribui com este estudo ao apontar a epigenética como um mecanismo promissor para explicar como as experiências do pai podem afetar o

desenvolvimento da prole. Estudos mostram que marcas epigenéticas são relativamente estáveis e podem ser transmitidas à prole, por isso, o uso de compostos alimentares antioxidantes bioativos como os ácidos graxos poliinsaturados, pode alterar o epigenoma espermático e influenciar no desenvolvimento fetal. Isso indica que a dieta pré-concepcional do pai é uma oportunidade para iniciar intervenções nutricionais que possam maximizar a integridade epigenética do esperma e promover o crescimento e desenvolvimento fetal e a prevenção de doenças.

Segundo Brunse, et al. (2019), integrante deste trabalho, os experimentos com porcos prematuros demonstraram que o uso de transplante da microbiota fecal (TMF), afetou a colonização bacteriana dos prematuros, melhorou a estrutura da barreira mucosa e protegeu contra a ECN. Porém, o grau de variação temporal e geográfica indica que não existe uma microbiota uniforme em bebês prematuros, logo a terapia conta com uma microbiota balanceada e diversificada, estimulada em um doador saudável. Entretanto, a via de administração deste tipo de prevenção é preferencialmente retal, visto que demonstrou-se que a via oral aumenta o risco de sepse.

Em novos estudos experimentais com porcos prematuros, Brunse, et al. (2022), contido nesta revisão, afirmou que o transplante de microbiota fecal permanece eficaz na prevenção da enterocolite porém evidenciou novos achados que demonstram o transplante de filtrado fecal (TFF) como mais promissor na prevenção, com menos efeitos colaterais e possível de ser utilizado via oral. Além disso, o TFF diminui as bactérias causadoras da ECN, alcançando tal objetivo sem necessitar da indução significativa da imunidade da mucosa do hospedeiro como no TMF.

Hui, et al. (2022), em seus estudos experimentais com porcos prematuros, concorda com os resultados deste trabalho ao demonstrar que o TMF é promissor na prevenção de ECN. Assim como, ressalta que a via de administração deve ser retal por conta do risco de transmissão de agentes infecciosos durante o TMF, principalmente via oral, o que aumenta os casos de sepse. Ademais, o transplante de filtrado fecal também pode proteger contra a ECN, reduzindo a colonização de patógenos oportunistas e restaurando o equilíbrio de bactérias intestinais.

### **7.3. Tipos de tratamento da enterocolite necrotizante no recém-nascido prematuro**

O autor, Blakely, et al (2021), que consta nesta revisão, demonstra que o tratamento cirúrgico inicial para ECN tem sido a laparotomia com ressecção intestinal ou drenagem peritoneal à beira do leito com laparotomia subsequente, se necessário. Porém, afirma que é mais plausível que a laparotomia inicial seja realizada pois beneficia os bebês com ECN, especialmente aqueles com múltiplas perfurações e extensa necrose intestinal e peritonite, o que, na maioria dos casos é o tratamento de escolha.

Gorbatyuk, et al, (2021), presente neste estudo, corrobora com Blakely et al, (2021), expondo que em caso de falha terapêutica e piora da condição clínica, a cirurgia indicada é a laparotomia. Esta é seguida de ressecção do intestino necrótico, e formação de uma enterostomia dupla, que deve ser corrigida após 4 semanas com uma anastomose intestinal em forma de T. Além disso, discorre sobre a importância do tratamento conservador antes do procedimento cirúrgico e ressalta que a o aleitamento precoce é a melhor forma de prevenir o desenvolvimento da doença.

Em consonância, Capriati, Diamanti e De Ville (2019), contribui com os resultados deste estudo, ao discorrer sobre a laparotomia ser a principal escolha nos casos de ECN grave. Porém, é necessário que o médico seja capaz de identificar os bebês que não tolerariam um procedimento invasivo como a laparotomia exploradora com ressecção intestinal, de forma a optar pela drenagem peritoneal como uma terapia inicial até que a laparotomia possa ser realizada.

No estudo de Gill, et al. (2022), que faz parte desta revisão, foi demonstrado que não há evidências suficientes para determinar qual o melhor antibiótico, a via de administração e a duração do tratamento nos prematuros com ECN. Há uma grande variação nas combinações e duração de antibióticos a depender das diferentes instituições.

O esquema mais comumente utilizado nos centros de saúde é ampicilina com gentamicina e metronidazol, via intravenosa, de 10 a 14 dias, visto que ampicilina e gentamicina trabalham sinergicamente e criaram a base para muitos regimes de tratamento para ECN. Porém, alguns estudos demonstraram que bebês com ECN tratados com clindamicina ou metronidazol desenvolveram mais estenoses (GILL, ET AL. 2022).

Sandoval, et al. (2020), valida o estudo do autor supracitado nesta revisão, ao expor que os esquemas antibióticos variam entre as UTIN e há poucas evidências para apoiar um esquema em detrimento de outro. Ressalta que a clindamicina aumenta o risco de estenose intestinal, motivo pelo qual atualmente não se recomenda o seu uso e afirma que a Organização Mundial da Saúde (OMS), preconiza o uso de ampicilina, gentamicina e metronidazol por 10 dias após o diagnóstico médico de ECN.

Drucker, et al. (2018), contido na amostra deste trabalho, explanou em seus estudos experimentais com camundongos que o uso de células tronco possui efeitos terapêuticos promissores na ECN. A lesão da ECN ativa vias moleculares, liberando mediadores inflamatórios, quimiocinas teciduais e receptores de quimiocinas, que podem atrair as células-tronco para o intestino danificado, onde podem se alojar e se diferenciar, auxiliando na regeneração de células danificadas. Porém, a preocupação do uso de células tronco é o risco de tumorigenicidade, logo, recomenda-se o uso de células-tronco mais diferenciadas pois têm menor risco dessa complicação.

Conforme Di, et al. (2022), autor nesta revisão, suas pesquisas experimentais com camundongos também demonstraram grandes avanços na terapêutica com células tronco. Porém, é necessário determinar qual o tipo ideal e a via de administração, visto que a transformação clínica de células-tronco está associada a vários desafios técnicos, efeitos adversos e considerações éticas. Além do mais, o uso de células tronco indiferenciadas pode levar a formação de um teratoma in vivo, logo, assim como Drucker, et al. (2018), neste estudo se evidenciou que o ideal é o uso de células tronco com crescimento rápido e alta capacidade de diferenciação para evitar a formação de tumores.

Hu, et al. (2023), em suas pesquisas experimentais com camundongos, colabora com esta revisão ao pormenorizar que o uso de células tronco, principalmente as mesenquimais derivadas de líquido amniótico e as células tronco neurais auxiliam no tratamento da ECN. Além disso, constatou-se que sua terapia funciona principalmente de forma parácrina, por isso, o ideal é o uso dos exossomos secretados por células-tronco para o tratamento de doença.

Segundo Ma, et al. (2020), presente nesta pesquisa, em seus estudos experimentais com camundongos, foi descoberto que a suplementação de melatonina poderia melhorar a ECN de uma maneira dependente de células Th17/Treg intestinal visto que um desequilíbrio entre Th17/Treg é um fator crucial para o desenvolvimento da ECN. Logo, a melatonina pode aliviar as lesões intestinais, prevenindo o desequilíbrio dessas células inflamatórias, intensificando sua atividade antioxidante e reduzindo o estresse oxidativo.

D'Angelo, et al. (2020), contribui com o estudo desta revisão ao expor que a melatonina pode ser considerada uma abordagem potencialmente segura para tratar a ECN em bebês prematuros. Os estresses oxidativo e nitrosativo são componentes críticos de lesões da ECN e a melatonina diminuiu significativamente a gravidade dessas lesões. Além disso, verificou-se que 10 mg/kg de melatonina administrados diariamente durante três dias após o diagnóstico da ECN levaram a uma redução significativa na gravidade da doença, diminuindo as citocinas inflamatórias e aumentando as atividades das enzimas antioxidantes.

No artigo de Liang, et al. (2019), contido na amostra deste estudo, em suas pesquisas experimentais com camundongos, verificou a eficácia da ulinastatina como um tratamento promissor da ECN. A ulinastatina é uma glicoproteína que originalmente foi obtida por separação e purificação da urina humana e tem sido bem reconhecida pelas suas propriedades antiinflamatórias e antiapoptóticas, que auxiliam no tratamento de sepse, choque e pancreatite aguda. Nesse estudo foi revelado que a ulinastatina reduziu a perda de peso induzida por ENC, assim como, demonstrou melhorar a inflamação intestinal, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias e a

apoptose, que é a principal causa de deterioração da barreira mucosa intestinal pela ECN.

Qi, et al. (2020), em seus estudos experimentais com camundongos, corrobora com esta revisão ao evidenciar que a ulinastatina é promissora no tratamento de diversas doenças inflamatórias. Tem forte efeito na eliminação de radicais livres, inibe a liberação de mediadores inflamatórios, ativa neutrófilos, protege as células da apoptose e melhora a função da circulação, bem como a coagulação. Ressalta-se que, como a ulinastatina natural é derivada da urina, existe o risco de contaminação por microrganismos patogênicos, por isso, estudos adicionais são necessários para a sua extensa aplicação clínica no mundo.

## 8. CONCLUSÃO

Com este trabalho conclui-se que o aleitamento materno precoce é a principal forma de prevenção da doença, e que o tratamento da ECN deve ser associado ao aleitamento reiniciado da forma mais precoce possível. Além disso, entre os demais tipos de prevenção da enterocolite, um dos mais importantes é o uso de probióticos, capaz de modular o microbioma intestinal.

Em relação aos tipos de tratamento, o cirúrgico com a laparotomia e confecção de estomas intestinais ainda é uma das principais terapêuticas nos casos de ECN grave, uma vez que a maioria dos casos da doença são diagnosticados em fases avançadas, sendo necessário uma abordagem cirúrgica mais invasiva. Ademais, não há evidências que comprovem qual o melhor esquema antibiótico para manejar a enterocolite, variando de acordo com cada centro de saúde.

Logo, a enterocolite necrotizante é um dos grandes desafios da neonatologia, por isso, a importância dos estudos. É nítido que ainda não há um manejo ideal para a ECN, já que é uma doença de etiologia e patogênese incertas, e com diferentes desfechos. Por isso, pesquisas sobre o melhor tipo de prevenção e tratamentos clínico e cirúrgicos são cruciais, uma vez que hoje ainda não há nenhum protocolo que seja reconhecido como o padrão para o manejo dos acometidos pela doença, o que contribui para o aumento da morbimortalidade dos neonatos prematuros.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, Mark et al. Preventive strategies and factors associated with surgically treated necrotising enterocolitis in extremely preterm infants: an international unit survey linked with retrospective cohort data analysis. **BMJ open**, v. 9, n. 10, p. e031086, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797308/>. Acesso em 10 mar.2023.
- AHEARN-FORD, Sinead; BERRINGTON, Janet E.; STEWART, Christopher J. Development of the gut microbiome in early life. **Experimental Physiology**, v. 107, n. 5, p. 415-421, 2022. Disponível em: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/EP089919> . Acesso em 15 mar. 2023.
- AHLE, Margareta; RINGERTZ, Hans G.; RUBESOVA, Erika. The role of imaging in the management of necrotising enterocolitis: a multispecialist survey and a review of the literature. **European radiology**, v. 28, n. 9, p. 3621-3631, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-018-5362-x>. Acesso em 10 out. 2022.
- AL-ALAIYAN, Saleh et al. Effects of probiotics and lactoferrin on necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cureus**, v. 13, n. 9, 2021. Disponível em: [https://assets.cureus.com/uploads/original\\_article/pdf/69515/20211024-16836-f9bc60.pdf](https://assets.cureus.com/uploads/original_article/pdf/69515/20211024-16836-f9bc60.pdf). Acesso em 08 abr.2023.
- ALEXANDER, Karen M. et al. Implementation of bowel ultrasound practice for the diagnosis and management of necrotising enterocolitis. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 106, n. 1, p. 96-103, 2021. Disponível em: <https://fn.bmj.com/content/106/1/96.abstract>. Acesso em 10 abr.2023.
- ALGANABI, Mashriq et al. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. **F1000Research**, v. 8, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348433/>. Acesso em 21 mar.2023.
- ALTOBELLI, Emma et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1322, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1322>. Acesso em 25 out. 2022.
- ALVES, Allan Felipe Fattori et al. Radiographic predictors determined with na objective assessment tool for neonatal patients with necrotizing enterocolitis. **Jornal de Pediatria**, v. 95, p. 674-681, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755718302675?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out.2022.
- BALSAMO, Felicia et al. Amniotic fluid stem cells: A novel treatment for necrotizing enterocolitis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, p. 2180, 2022. Disponível em:

[https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1020986/full?utm\\_source=F-AAE&utm\\_medium=EMLF&utm\\_campaign=MRK\\_1987921\\_a0P58000000G0YnEAK\\_Pediat\\_20221206\\_arts\\_A&id\\_mc=317172666&utm\\_source=sfmc&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Article+Alerts+V4.1-Frontiers&utm\\_id=1987921](https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.1020986/full?utm_source=F-AAE&utm_medium=EMLF&utm_campaign=MRK_1987921_a0P58000000G0YnEAK_Pediat_20221206_arts_A&id_mc=317172666&utm_source=sfmc&utm_medium=email&utm_campaign=Article+Alerts+V4.1-Frontiers&utm_id=1987921). Acesso em 15 abr. 2023.

BERING, Stine Brandt. Human milk oligosaccharides to prevent gut dysfunction and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1461, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30297668/>. Acesso em 10 mar.2023.

BERNABE-GARCÍA, Mariela et al. Efficacy of docosahexaenoic acid for the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a randomized clinical trial. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 648, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/648>. Acesso em: 10 out.2022.

BETHELL, George S. et al. Surgical necrotizing enterocolitis: association between surgical indication, timing, and outcomes. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 56, n. 10, p. 1785-1790, 2021. Disponível em: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(21\)00368-7/fulltext](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(21)00368-7/fulltext). Acesso em 04 out. 2022.

BI, Le-wee et al. Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. **Medicine**, v. 98, n. 41, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6799420/>. Acesso em 15 abr.2023.

BLAKELY, Martin L. et al. Initial laparotomy versus peritoneal drainage in extremely low birthweight infants with surgical necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation: a multicenter randomized clinical trial. 2021. Disponível em: [https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2021/10000/Initial\\_Laparotomy\\_Versus\\_Peritoneal\\_Drainage\\_in.27.aspx](https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Abstract/2021/10000/Initial_Laparotomy_Versus_Peritoneal_Drainage_in.27.aspx). Acesso em 15 abr.2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Guia de orientações para o Método Canguru na Atenção Básica : cuidado compartilhado – Brasília : **Ministério da Saúde**, 2017. Disponível em: [https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_orientacoes\\_metodo\\_canguru.pdf](https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_orientacoes_metodo_canguru.pdf). Acesso em: 10 out. 2022.

BRUNSE, Anders et al. Effect of fecal microbiota transplantation route of administration on gut colonization and host response in preterm pigs. **The ISME journal**, v. 13, n. 3, p. 720-733, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41396-018-0301-z>. Acesso em 10 abr.2023.

BRUNSE, Anders et al. Fecal filtrate transplantation protects against necrotizing enterocolitis. **The ISME journal**, v. 16, n. 3, p. 686-694, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41396-021-01107-5>. Acesso em 10 abr.2023.

BÜHRER, Christoph; FISCHER, Hendrik S.; WELLMANN, Sven. Nutritional interventions to reduce rates of infection, necrotizing enterocolitis and mortality in very preterm infants. **Pediatric Research**, v. 87, n. 2, p. 371-377, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0630-2>. Acesso em 25 out. 2022.

CALL, Lee et al. Metabolomic signatures distinguish the impact of formula carbohydrates on disease outcome in a preterm piglet model of NEC. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2018. Disponível em: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-018-0498-0>. Acesso em 18 mar.2023.

CANESIN, Wellen Cristina et al. Primary peritoneal drainage in neonates with necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a single experience in a Brazilian tertiary center. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 54, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/VhVFTmMmXDpXk8SWwhbBBhk/?format=html&lang=en>. Acesso em 18 abr.2023.

CAPRIATI, Teresa; DIAMANTI, Antonella; DE VILLE, de Goyet Jean. New nutritional and therapeutical strategies of NEC. **Current Pediatric Reviews**, v. 15, n. 2, p. 92-105, 2019. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/article/97304>. Acesso em 25 out. 2022.

CARR, Benjamin D.; GADEPALLI, Samir K. Does surgical management alter outcome in necrotizing enterocolitis?. **Clinics in Perinatology**, v. 46, n. 1, p. 89-100, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510818314295?via%3Dihub>. Acesso em 10 out. 2022.

CAXIAS, Adriana Modesto et al. Assistência multiprofissional em saúde frente a prevenção da enterocolite necrosante em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 3, p. e9731-e9731, 2022. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/9731>. Acesso em 04 out. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. CDC/NHSN surveillance definitions for specific types of infections. 2018. CDC website, v. 25, 2018. Disponível em: [https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef\\_current.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/17pscNosInfDef_current.pdf). Acesso em: 16 out. 2022.

CHANDRAN, Suresh et al. Evidence-Based Practices Reduce Necrotizing Enterocolitis and Improve Nutrition Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 45, n. 7, p. 1408-1416, 2021. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jpen.2058>. Acesso em 25 out. 2022.

CHEN, Jingyu et al. Value of abdominal ultrasonography in predicting intestinal resection for premature infants with necrotizing enterocolitis. **BMC gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 1-7, 2022. Disponível em: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-022-02607-0>. Acesso em 15 abr.2023.

CHEN, Shuai et al. Comparison of abdominal radiographs and sonography in prognostic prediction of infants with necrotizing enterocolitis. **Pediatric Surgery International**, v. 34, n. 5, p. 535-541, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00383-018-4256-y>. Acesso em 16 out.2022.

CHI, Cheng et al. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. **European journal of clinical nutrition**, v. 73, n. 5, p. 657-670, 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-018-0377-6>. Acesso em 08 abr.2023.

CUNA, Alain C. et al. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric radiology**, v. 48, p. 658-666, 2018. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/142/1/MeetingAbstract/157/2523/Bowel-Ultrasound-for-Predicting-Surgical>. Acesso em 24 mar.2023.

CUNA, Alain et al. Feasibility and acceptability of a diagnostic randomized clinical trial of bowel ultrasound in infants with suspected necrotizing enterocolitis. **European journal of pediatrics**, v. 181, n. 8, p. 3211-3215, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-022-04526-4>. Acesso em 10 abr.2023.

D'ANGELO, Gabriella et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 44, n. 1, p. 1-6, 2018. Disponível em: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-018-0528-3>. Acesso em 10 de mai.2023.

D'ANGELO, Gabriella et al. Use of melatonin in oxidative stress related neonatal diseases. **Antioxidants**, v. 9, n. 6, p. 477, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/6/477>. Acesso em 28 mai.2023. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920305798>. Acesso em 28 mai.2023.

DE ALMEIDA, Bruna; COUTO, Rafael Henrique Mastella; JUNIOR, Alberto Trapani. Prevalência e fatores associados aos óbitos em prematuros internados. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 48, n. 4, p. 35-50, 2019. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/512>. Acesso em 25 out. 2022.

DE JONG, Judith CW; IJSSENNAGGER, Noortje; VAN MIL, Saskia WC. Breast milk nutrients driving intestinal epithelial layer maturation via Wnt and Notch signaling: Implications for necrotizing enterocolitis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 11, p. 166229, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443921001629?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2022.

DE LANGE, Ilse H. et al. Enteral feeding interventions in the prevention of necrotizing enterocolitis: a systematic review of experimental and clinical studies. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1726, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1726>. Acesso em: 10 out. 2022

DE PLAEN, Isabelle G.; PAMMI, Mohan; MAHESHWARI, Akhil. Recent advances in necrotizing enterocolitis research: strategies for implementation in clinical practice. **Clinics in perinatology**, v. 47, n. 2, p. 383-397, 2020. Disponível em: [https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108\(20\)30023-3/fulltext](https://www.perinatology.theclinics.com/article/S0095-5108(20)30023-3/fulltext). Acesso em 12 abr.2023.

DE WAARD, Marita et al. Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet cohort study. **Journal of Parenteral and enteral nutrition**, v. 43, n. 5, p. 658-667, 2019. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jpen.1466>. Acesso em 21 mar.2023.

DELAPLAIN, Patrick T. et al. Effects of artificially introduced *Enterococcus faecalis* strains in experimental necrotizing enterocolitis. **Plos one**, v. 14, n. 11, p. e0216762, 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216762>. Acesso em 08 abr.2023.

DESHPANDE, Girish; ATHALYE-JAPE, Gayatri; PATOLE, Sanjay. Para-probiotics for preterm neonates–The next frontier. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 871, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/7/871>. Acesso em 12 abr.2023.

DI, Si-Jia et al. Stem cell therapy as a promising strategy in necrotizing enterocolitis. **Molecular Medicine**, v. 28, n. 1, p. 107, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s10020-022-00536-y>. acesso em 18 abr.2023.

DONÀ, Daniele et al. Empirical Antimicrobial Therapy of Neonates with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review. **American Journal of Perinatology**, 2021. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1730364>. Acesso em 10 abr.2023.

DORLING, Jon et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 15, p. 1434-1443, 2019. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1816654> . Acesso em 11 mar. 2023.

DRUCKER, Natalie A. et al. Stem cell therapy in necrotizing enterocolitis: Current state and future directions. In: **Seminars in pediatric surgery**. WB Saunders, 2018. p. 57-64. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858617301476>. Acesso em 18 abr.2023.

DUTRA, Robson Azevedo et al. Diferentes formas de apresentação radiológica da perfuração intestinal na Enterocolite Necrosante. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 12, p. e4960-e4960, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/4960>. Acesso em 04 out. 2022.

ESCÁRATEA, César Gutiérrez et al. Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas. **Arch Argent Pediatr**, v. 119, n. 3, p. 185-191, 2021. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n3a08.pdf>. Acesso em 12 abr.2023.

FEHR, Kelsey et al. Breastmilk feeding practices are associated with the co-occurrence of bacteria in mothers' milk and the infant gut: the CHILD cohort study. **Cell Host & Microbe**, v. 28, n. 2, p. 285-297. e4, 2020. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(20\)30350-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312820303504%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30350-4?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1931312820303504%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em 10 out.2022.

FELDENS, Letícia; DE SOUZA, João CK; FRAGA, José C. There is an association between disease location and gestational age at birth in newborns submitted to surgery due to necrotizing enterocolitis. **Jornal de pediatria**, v. 94, p. 320-324, 2018. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755717301419?via%3Dihub>. Acesso em 28 out. 2022.

FLEIG, Lindsay et al. Growth outcomes of small for gestational age preterm infants before and after implementation of an exclusive human milk-based diet. **Journal of Perinatology**, v. 41, n. 8, p. 1859-1864, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41372-021-01082-x> . Acesso em 15 mar.2023.

FLEISS, Noa; TARUN, Samiksha; POLIN, Richard A. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2022. p. 101345. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X22000245>. Acesso em 18 mar.2023.

GAÍVA, Maria Aparecida Munhoz et al. Óbitos neonatais de recém-nascidos de baixo peso ao nascer. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 20, 2018. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/47222>. Acesso em 28 out. 2022.

GAO, Ya et al. Enteral Lactoferrin Supplementation for Preventing Sepsis and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in pharmacology**, v. 11, p. 1186, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.01186/full>. Acesso em 23 abr.2023.

GENG, Qiankun et al. Early postoperative outcomes of surgery for intestinal perforation in NEC based on intestinal location of disease. **Medicine**, v. 97, n. 39, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181543/>. Acesso em 15 abr.2023.

GEPHART, Sheila M. et al. Changing the paradigm of defining, detecting, and diagnosing NEC: Perspectives on Bell's stages and biomarkers for NEC. In: **Seminars in pediatric surgery**. WB Saunders, 2018. p. 3-10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S105585861730135X?via%3Dihub>. Acesso em 25 out. 2022.

GILL, Ester Maria et al. Antibiotics in the medical and surgical treatment of necrotizing enterocolitis. A systematic review. **BMC pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2022. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-022-03120-9>. Acesso em 15 abr.2023.

GORBATYUK, Olga et al. Obturation intestinal obstruction in the course of necrotizing enterocolitis in newborn children. **Wiadomosci lekarskie**, v. 74, n. 4, p. 838-841, 2021.

GREV, Jacquelyn; BERG, Marie; SOLL, Roger. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2018. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012519.pub2/full>. Acesso em 12 abr.2023.

GROUP, Evidence-Based Medicine. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020). **Zhongguo Dang dai er ke za zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33476530/>. Acesso em 11 de mar.2023.

HACHEM, Andréa Souza; SCARPA, Érica Cristina; BENTLIN, Maria Regina. Enterocolite Necrosante: uma revisão da literatura. **Resid Pediatr**, n. 0, 2020. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatrica.com.br/pdf/pprint519.pdf>. Acesso em 01 nov. 2022.

HACKAM, David; CAPLAN, Michael. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology from a historical context. In: **Seminars in pediatric surgery**. WB Saunders, 2018. p. 11-18. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858617301361?via%3Dihub>. Acesso em 01 nov. 2022.

HACKAMA, David J.; SODHI, Chhinder P.; GOOD, Misty. New insights into necrotizing enterocolitis: from laboratory observation to personalized prevention and treatment. **Journal of pediatric surgery**, v. 54, n. 3, p. 398-404, 2019. Disponível em: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(18\)30385-3/fulltext](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(18)30385-3/fulltext). Acesso em 01 nov. 2022.

HAIR, Amy B. et al. Beyond necrotizing enterocolitis: other clinical advantages of an exclusive human milk diet. **Breastfeeding Medicine**, v. 13, n. 6, p. 408-411, 2018.

HARUTYUNYAN, Arman et al. Introducing multi-modal enteral medication reduced morbidity and mortality associated with necrotising enterocolitis. **Acta Paediatrica**, v. 110, n. 2, p. 458-464, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15466>. Acesso em 12 abr.2023.

HE, Yi; CAO, Luying; YU, Jialin. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 35, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392939/>. Acesso em 12 abr.2023.

HOSFIELD, Brian D. et al. The assessment of microbiome changes and fecal volatile organic compounds during experimental necrotizing enterocolitis. **Journal of pediatric surgery**, v. 56, n. 6, p. 1220-1225, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346821001779>. Acesso em 24 mar.2023.

HOU, Shanshan et al. Association Between Antibiotic Overexposure and Adverse Outcomes in Very-Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis: A Multicenter Prospective Study. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 8, p. 785-792, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-021-04023-w>. acesso em 23 mai.2023.

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001970.pub6/full>. Acesso em 15 mar.2023.

HU, Xiaohan et al. Comparison and investigation of exosomes from human amniotic fluid stem cells and human breast milk in alleviating neonatal necrotizing enterocolitis. **Stem Cell Reviews and Reports**, v. 19, n. 3, p. 754-766, 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12015-022-10470-5>. Acesso em 28 mai.2023.

HUI, Yan et al. Donor-dependent fecal microbiota transplantation efficacy against necrotizing enterocolitis in preterm pigs. **npj Biofilms and Microbiomes**, v. 8, n. 1, p. 48, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41522-022-00310-2>. Acesso em 28 mai.2023.

HUSTON, Robert et al. Early fortification of enteral feedings for infants < 1250 grams birth weight receiving a human milk diet including human milk based fortifier. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 215-221, 2020. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm190300>. Acesso em 15 mar.2023.

IRLES, Claudine et al. Estimation of neonatal intestinal perforation associated with necrotizing enterocolitis by machine learning reveals new key factors. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 11, p. 2509, 2018.

ISAYAMA, Tetsuya. The clinical management and outcomes of extremely preterm infants in Japan: past, present, and future. **Translational pediatrics**, v. 8, n. 3, p. 199, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675688/>. Acesso em 24 mar.2023.

JONES, Ian H.; HALL, Nigel J. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis—a systematic review. **The Journal of pediatrics**, v. 220, p. 86-92. e3, 2020. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(19\)31519-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(19)31519-7/fulltext). Acesso em 25 out. 2022.

KALLIS, Michelle P. et al. Utilizing ultrasound in suspected necrotizing enterocolitis with equivocal radiographic findings. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 1-10, 2023. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-023-03932-3>. Acesso em 23 mai.2023.

KNELL, Jamie et al. Current Status of Necrotizing Enterocolitis. **Current problems in surgery**, v. 56, n. 1, p. 11-38, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001138401830234X?via%3Dihub>. Acesso em 10 nov. 2022.

KUBASKI FC, Freitas BZ, Garcia Neto VMB. Drenagem peritoneal versus laparotomia em bebês com enterocolite necrosante. *Bol. Cient Pediatr.* 2018;06(3):91-3. Disponível em: [https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/171229113538bcped\\_06\\_03\\_a04.pdf](https://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/171229113538bcped_06_03_a04.pdf). Acesso em 10 nov. 2022.

LAPIDAIRE, Winok et al. Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction. **Pediatric research**, v. 91, n. 5, p. 1207-1214, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-021-01367-z>. Disponível em 16 out. 2022.

LI, Yanqi et al. Early use of antibiotics is associated with a lower incidence of necrotizing enterocolitis in preterm, very low birth weight infants: the NEOMUNE-NeoNutriNet cohort study. **The Journal of pediatrics**, v. 227, p. 128-134. e2, 2020.

LIANG, Shuxia et al. Ulinastatin reduces the severity of intestinal damage in the neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 25, p. 9123, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6904988/>. Acesso em 18 abr.2023.

LIN, Yun Chao; SALLEB-AOUISSI, Ansaf; HOOVEN, Thomas A. Interpretable prediction of necrotizing enterocolitis from machine learning analysis of premature infant stool microbiota. **BMC bioinformatics**, v. 23, n. 1, p. 1-29, 2022. Disponível em: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-022-04618-w>. Acesso em 10 nov. 2022.

LIU, Dapeng et al. Safety and efficacy of Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. **International Journal of Surgery**, v. 76, p. 79-87, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919120301941>. Acesso em 15 abr.2023.

LOTTO, Camila Regina; LINHARES, Maria Beatriz Martins. Contato" pele a pele" na prevenção de dor em bebês prematuros: revisão sistemática da literatura. **Trends in**

**Psychology**, v. 26, p. 1699-1713, 2018. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/tp/v26n4/v26n4a01.pdf>. Acesso em 04 de out. 2022.

LOYOLA-NIETO, Paula et al. Peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis in preterm low birth weight infants. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, v. 78, n. 4, p. 331-334, 2021. Disponível em: [https://www.bmhim.com/frame\\_esp.php?id=244](https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=244). Acesso em 10 out.2022.

LUESCHOW, Shiloh R. et al. Bifidobacterium longum subspecies infantis strain EVC001 decreases neonatal murine necrotizing enterocolitis. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 495, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/495>. Acesso em 24 mar.2023.

MA, Fei et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway. **Theranostics**, v. 10, n. 17, p. 7730, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359097/>. Acesso em 15 abr.2023.

MASI, Andrea C. et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotising enterocolitis. **Gut**, v. 70, n. 12, p. 2273-2282, 2021.

MECARINI, Federico et al. Neonatal supraventricular tachycardia and necrotizing enterocolitis: case report and literature review. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 46, n. 1, p. 1-5, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13052-020-00876-7>. Acesso em 28 out. 2022.

MEIER, Paula P.; PATEL, Aloka L.; CANVASSER, Jennifer. Strategies to increase the use of mother's own milk for infants at risk of necrotizing enterocolitis. **Pediatric Research**, v. 88, n. 1, p. 21-24, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-1075-3>. Acesso em 10 out. 2022.

MOSCHINO, Laura et al. Optimizing nutritional strategies to prevent necrotizing enterocolitis and growth failure after bowel resection. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 340, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/340>. Acesso em 21 mar.2023.

NASUF, Amna Widad A.; OJHA, Shalini; DORLING, Jon. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2018. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011921.pub2/full>. Acesso em 21 mar.2023.

NESTERENKO, Tetyana H. et al. The impact of a multifaceted quality improvement program on the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **Pediatrics & Neonatology**, v. 63, n. 2, p. 181-187, 2022. Disponível em:

[https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572\(21\)00224-2/fulltext](https://www.pediatr-neonatol.com/article/S1875-9572(21)00224-2/fulltext). Acesso em 25 out. 2022.

NEUMANN, Charlotte J. et al. Clinical NEC prevention practices drive different microbiome profiles and functional responses in the preterm intestine. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 1349, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-36825-1> . Acesso em 11 mar.2023.

NITKIN, Christopher R. et al. Stem cell therapy for preventing neonatal diseases in the 21st century: current understanding and challenges. **Pediatric research**, v. 87, n. 2, p. 265-276, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0425-5>. Acesso em 18 abr.2023.

NOLAN, Lila S.; PARKS, Olivia B.; GOOD, Misty. A review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. **Nutrients**, v. 12, n. 1, p. 14, 2019 Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/1/14> . Acesso em: 11 març. 2023.

NOLAN, Lila S.; RIMER, Jamie M.; GOOD, Misty. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 3052, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/10/3052>. Acesso em 24 mar.2023.

OCHOA, Theresa J. et al. Is mother's own milk lactoferrin intake associated with reduced neonatal sepsis, necrotizing enterocolitis, and death?. **Neonatology**, v. 117, n. 2, p. 167-174, 2020. Disponível em: <https://karger.com/neo/article/117/2/167/232074/Is-Mother-s-Own-Milk-Lactoferrin-Intake-Associated>. Acesso em 18 mar.2023.

OHLSSON, Arne; AHER, Sanjay M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 11, 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004863.pub5/abstract>. Acesso em 23 mai.2023.

OU, Jocelyn et al. Nutrition in necrotizing enterocolitis and following intestinal resection. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 520, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/2/520>. Acesso em 10 nov. 2022.

OUYANG, Xia et al. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational ages < 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. **International breastfeeding journal**, v. 16, n. 1, p. 1-15, 2021. Disponível em: <https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-021-00408-x>. Acesso em 21 mar.2023.

PAMMI, Mohan; ABRAMS, Steven A. Enteral lactoferrin for the treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 5, 2019. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007138.pub4/full>. Acesso em 08 abr. 2023.

PAMMI, Mohan; GAUTHAM, Kanekal S. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007137.pub6/abstract>. Acesso em 08 abr.2023.

PASCOAL, Gabriela de Freitas Laiber et al. Effect of paternal diet on spermatogenesis and offspring health: Focus on epigenetics and interventions with food bioactive compounds. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2150, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/10/2150>. Acesso em 28 mai.2023.

PATEL, Ravi Mangal et al. Defining necrotizing enterocolitis: current difficulties and future opportunities. **Pediatric research**, v. 88, n. 1, p. 10-15, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41390-020-1074-4>. Acesso em 10 out. 2022.

PATEL, Ravi Mangal; UNDERWOOD, Mark A. Probiotics and necrotizing enterocolitis. In: **Seminars in pediatric surgery**. WB Saunders, 2018. p. 39-46. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1055858617301440>. Acesso em 12 abr.2023.

QI, An-Long et al. Recombinant human ulinastatin improves immune dysfunction of dendritic cells in septic mice by inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis. **International Immunopharmacology**, v. 85, p. 106643, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920305798>. Acesso em 28 mai.2023.

REN, Shuqiang et al. Gut and immune effects of bioactive milk factors in preterm pigs exposed to prenatal inflammation. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 317, n. 1, p. G67-G77, 2019. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00042.2019> . Acesso em 15 mar.2023.

ROBERTSON, Claire et al. Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 105, n. 4, p. 380-386, 2020. Disponível em: <https://fn.bmj.com/content/105/4/380.abstract>. Acesso em 12 abr.2023.

ROJAS BEYTÍA, Juan Pablo et al. Percepción del equipo de salud sobre los beneficios del calostro como factor protector de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. **Revista chilena de pediatría**, v. 91, n. 4, p. 536-544, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062020000400536&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062020000400536&script=sci_arttext). Acesso em 21 mar.2023.

ROSE, Allison Thomas; PATEL, Ravi Mangal. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2018. p. 374-379. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744165X18300830> Acesso em 11 mar. 2023.

RUMPH, Jelonia T. et al. A Paternal Fish Oil Diet Preconception Modulates the Gut Microbiome and Attenuates Necrotizing Enterocolitis in Neonatal Mice. **Marine Drugs**, v. 20, n. 6, p. 390, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-3397/20/6/390>. Acesso em 24 mar.2023.

SAJANKILA, Nitin et al. Current and future methods of probiotic therapy for necrotizing enterocolitis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, p. 183, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2023.1120459/full>. Acesso em 10 de mai.2023.

SAMPAH, Maame Efua S.; HACKAM, David J. Prenatal immunity and influences on necrotizing enterocolitis and associated neonatal disorders. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 650709, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.650709/full>. Acesso em 15 nov. 2022.

SÁNCHEZ LUNA, Manuel; MARTIN, Sylvia Caballero; GÓMEZ-DE-ORGAZ, Carmen Sánchez. Human milk bank and personalized nutrition in the NICU: a narrative review. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, p. 1327-1333, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-020-03887-y>. acesso em 18 mar.2023.

SANDOVAL, Alejandra et al. Caracterización clínico-epidemiológica de las enterocolitis necrosantes neonatales de siete hospitales públicos. **Revista chilena de infectología**, v. 37, n. 6, p. 667-674, 2020. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071610182020000600667&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182020000600667&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em 25 nov. 2022.

SANTOS, Isabela Gusson Galdino dos; MEZZACAPPA, Maria Aparecida; ALVARES, Beatriz Regina. Radiological findings associated with the death of newborns with necrotizing enterocolitis. **Radiologia Brasileira**, v. 51, p. 166-171, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/vpdnbFbCbqgc8YvsbLN6jHx/abstract/?lang=en>. Acesso em 12 abr.2023.

SAVARINO, Giovanni et al. Necrotizing enterocolitis in the preterm: newborns medical and nutritional Management in a Single-Center Study. **Italian Journal of Pediatrics**, v. 47, n. 1, p. 226, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13052-021-01180-8>. Acesso em 21 mar.2023.

SHARIF, Sahar et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2020. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub5/full>. Acesso em 12 abr.2023.

SHARIF, Sahar et al. Synbiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2022. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014067.pub2/full>. Acesso em 15 abr.2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento de Científico de Neonatologia. Prevenção da prematuridade – uma intervenção da gestão e da assistência. 1ª edição. 2019. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/DocCient-Neonatal/SBP\\_Prematuridade\\_18112019\\_1.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/DocCient-Neonatal/SBP_Prematuridade_18112019_1.pdf). Acesso em 22 out. 2022.

SODHI, Chhinder P. et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. **Pediatric research**, v. 89, n. 1, p. 91-101, 2021.

SOWDEN, Marwyn et al. Effect of a multi-strain probiotic on the incidence and severity of necrotizing enterocolitis and feeding intolerances in preterm neonates. **Nutrients**, v. 14, n. 16, p. 3305, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/16/3305>. Acesso em 08 abr.2023.

SUN, Huiqing et al. A randomized controlled trial protocol comparing the feeds of fresh versus frozen mother's own milk for preterm infants in the NICU. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3981-4> . Acesso em 11 mar. 2023.

TAO, Jiabin et al. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 8, p. 1122-1131, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-019-0552-4> . Acesso em 15 mar.2023.

THÄNERT, Robert et al. Necrotizing enterocolitis and the microbiome: current status and future directions. **The Journal of infectious diseases**, v. 223, n. Supplement\_3, p. S257-S263, 2021. Disponível em: [https://academic.oup.com/jid/article/223/Supplement\\_3/S257/6039541?login=false](https://academic.oup.com/jid/article/223/Supplement_3/S257/6039541?login=false). Acesso em 18 mar.2023.

TOBIAS, Joseph et al. Bifidobacterium longum subsp. infantis EVC001 administration is associated with a significant reduction in the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. **The Journal of pediatrics**, v. 244, p. 64-71. e2, 2022. Disponível em: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(21\)01277-4/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(21)01277-4/fulltext). Acesso em 12 mar.2023.

TRATADO DE PEDIATRIA: Sociedade Brasileira de Pediatria, 4ª edição, Barueri, SP: Manole,2017.

UNDERWOOD, Mark A. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention. **Current opinion in pediatrics**, v. 31, n. 2, p. 188, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405295/>. Acesso em 24 mar.2023.

VASQUES, KDBR; DE OLIVEIRA SANTOS, Érika; ALEIXO, Neideana Ewerton. Enterocolite Necrosante Neonatal: Relato de caso e revisão de literatura. **Residência de Pediatria**, 2020. Disponível: <https://cdn.publisher.gn1.link/residenciapediatria.com.br/pdf/pprint567.pdf>. Acesso em 16 out. 2022.

VATNE, Anlaug et al. Early empirical antibiotics and adverse clinical outcomes in infants born very preterm: a population-based cohort. **The Journal of Pediatrics**, v. 253, p. 107-114. e5, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347622008514>. Acesso em 15 mai.2023.

WANG, Hongbo et al. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. **Medicine**, v. 102, n. 8, p. e32932-e32932, 2023. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/medi/2023/00000102/00000008/art00019>. Acesso em 12 abr.2023.

WANG, Yong et al. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. **Journal of translational medicine**, v. 18, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12967-020-02459-w>. acesso em 10 abr.2023.

WANG, Zheng-Li et al. Probiotics may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage I to II/III. **BMC pediatrics**, v. 19, p. 1-7, 2019. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-019-1524-5>. Acesso em 18 abr.2023.

XAVIER RAMOS, Michelle de Santana et al. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/vLmg7Ndx6Gg4Y865n3Ppygs/?format=html&lang=en>. Acesso em 21 mar.2023.

YORK, Daniel J. et al. Human milk growth factors and their role in NEC prevention: a narrative review. **Nutrients**, v. 13, n. 11, p. 3751, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/11/3751>. Acesso em 18 mar.2023.

YOUNG, Lauren; ODDIE, Sam J.; MCGUIRE, William. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2022. Disponível em:

YUANJUN, Hu, et al. Application of abdominal sonography in diagnosis of infants with necrotizing enterocolitis. **Medicine**, v. 98, n. 28, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6641777/>. Acesso em 24 mar.2023.

ZHANG, Baoquan et al. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. **Medicine**, v. 99, n. 37, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489715/>. Acesso em 21 mar.2023.

ZHU, Xiu-Li et al. Bifidobacterium may benefit the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. **International journal of surgery**, v. 61, p. 17-25, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919118317205>. Acesso em 24 mar.2023.

ZOZAYA, Carlos et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. In: **Anales de Pediatría**. Elsevier Doyma, 2020. p. 161-169. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332030031X>. Acesso em 21 mar.2023.

**APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: AVALIAÇÃO INICIAL DOS ESTUDOS**

Título: \_\_\_\_\_

Data da publicação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

1. O estudo se adequa ao problema proposto?

Sim  Não

2. O artigo se enquadra no período proposto de estudo?

Sim  Não

3. O artigo possui dados suficientes para o estudo?

Sim  Não

4. Artigo duplicado?

Sim  Não

5. Tipos de Manejo:

- O artigo trata de algum tipo de prevenção e tratamento relacionado ao aleitamento materno?

Sim  Não

- O artigo trata claramente de algum tipo de prevenção da ECN?

Sim  Não

- O artigo retrata algum tipo de tratamento da ECN?

Sim  Não

Após a utilização do software Zotero, o artigo está elegível?

Sim  Não

Se sim, qual plataforma: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA COLETA DOS DADOS DOS ESTUDOS

### INFORMAÇÕES DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Data da publicação \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Título: \_\_\_\_\_

Informações a serem analisadas	
Aleitamento precoce como prevenção e tratamento	Prevenção relacionado ao aleitamento precoce
	Tratamento relacionado ao aleitamento precoce
Tipos de prevenção	Uso de probióticos
	Uso de lactoferrina
	Antibióticos de forma empírica
	Uso de biomarcadores
	Uso de exames de imagem
	Métodos de prevenção experimentais
Tipos de tratamento	Cirúrgico
	Medicamentoso
	Tipos de tratamento experimentais