

EFICÁCIA DA PROFILAXIA PROBIÓTICA NA PREVENÇÃO DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

EFFICACY OF PROBIOTIC PROPHYLAXIS IN THE PREVENTION OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PREMATURE INFANTS: A LITERATURE REVIEW

EFICACIA DE LA PROFILAXIS PROBIÓTICA EN LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN PREMATUROS DE MUY BAJO PESO AL NACER: UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Ana Luiza de Oliveira Nascimento¹
Sarah de Oliveira Nascimento²
Jaqueline Avelino de Oliveira³
Gabriella Storck Ruas Ferreira⁴
João Pedro Zadorosny Lopes Breves⁵
Maria Aparecida de Almeida Souza Rodrigues⁶

RESUMO: Este artigo buscou revisar as evidências científicas sobre a eficácia da profilaxia probiótica na prevenção da enterocolite necrosante (EN) em prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN), definidos como aqueles com peso inferior a 1.500 g. Realizou-se revisão narrativa da literatura nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS e Cochrane Library, abrangendo publicações de 2010 a 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises que avaliassem a administração de probióticos como profilaxia para EN em neonatos prematuros com MBPN. Os resultados evidenciaram que a suplementação probiótica reduz significativamente a incidência de EN \geq estágio II de Bell, com risco relativo agrupado de 0,54 (IC95%: 0,45–0,65) nas análises do Cochrane e OR de 0,35 (IC95%: 0,20–0,59) para preparações combinadas de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. na metanálise em rede da Gastroenterology. Foram identificadas também reduções significativas na mortalidade geral e na sepse tardia. A mistura de múltiplas cepas mostrou-se superior às formulações de cepa única. Conclui-se que a profilaxia probiótica representa intervenção eficaz, segura e de baixo custo para a prevenção de EN em prematuros de MBPN, devendo ser incorporada sistematicamente aos protocolos das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN).

Palavras-chave: Probióticos. Enterocolite Necrosante. Muito Baixo Peso ao Nascer. Prematuro. Neonatologia.

¹ Estudante de Medicina, autora principal, Universidade de Vassouras.

² Estudante de Medicina, Universidade de Vassouras.

³ Estudante de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁴ Estudante de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁵ Estudante de Medicina, Universidade de Vassouras.

⁶ Professora orientadora do curso de Medicina, Universidade de Vassouras.

ABSTRACT: This article aimed to review the scientific evidence on the efficacy of probiotic prophylaxis in the prevention of necrotizing enterocolitis (NEC) in very low birth weight (VLBW) preterm infants, defined as those weighing less than 1,500 g. A narrative literature review was conducted in PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, and the Cochrane Library, covering publications from 2010 to 2025. Randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses evaluating probiotic administration as prophylaxis for NEC in VLBW preterm neonates were included. Results showed that probiotic supplementation significantly reduces the incidence of NEC \geq Bell stage II, with a pooled relative risk of 0.54 (95% CI: 0.45–0.65) in Cochrane analyses and an OR of 0.35 (95% CI: 0.20–0.59) for combined *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. preparations in a network meta-analysis published in *Gastroenterology*. Significant reductions in overall mortality and late-onset sepsis were also identified. Multistrain mixtures proved superior to single-strain formulations. In conclusion, probiotic prophylaxis represents an effective, safe, and low-cost intervention for NEC prevention in VLBW premature infants and should be systematically incorporated into Neonatal Intensive Care Unit (NICU) protocols.

Keywords: Probiotics. Necrotizing Enterocolitis. Very Low Birth Weight. Premature Infant. Neonatology.

RESUMEN: Este artículo buscó revisar las evidencias científicas sobre la eficacia de la profilaxis probiótica en la prevención de la enterocolitis necrosante (EN) en prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN), definidos como aquellos con peso inferior a 1.500 g. Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS y Cochrane Library, abarcando publicaciones de 2010 a 2025. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaran la administración de probióticos como profilaxis para EN en neonatos prematuros con MBPN. Los resultados evidenciaron que la suplementación probiótica reduce significativamente la incidencia de EN \geq estadio II de Bell, con riesgo relativo agrupado de 0,54 (IC95%: 0,45–0,65) en los análisis del Cochrane y OR de 0,35 (IC95%: 0,20–0,59) para preparaciones combinadas de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. en la metaanálisis en red publicada en *Gastroenterology*. También se identificaron reducciones significativas en la mortalidad general y en la sepsis tardía. La mezcla de múltiples cepas resultó superior a las formulaciones de cepa única. Se concluye que la profilaxis probiótica representa una intervención eficaz, segura y de bajo costo para la prevención de EN en prematuros de MBPN, debiendo ser incorporada sistemáticamente en los protocolos de las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Palabras clave: Probióticos. Enterocolitis Necrosante. Muy Bajo Peso al Nacer. Prematuro. Neonatología.

INTRODUÇÃO

A enterocolite necrosante (EN) é a emergência gastrointestinal mais devastadora do período neonatal, acometendo predominantemente prematuros e representando uma das principais causas de morbimortalidade nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) em todo o mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2023). Caracterizada por uma resposta inflamatória intestinal descontrolada, a EN pode evoluir com necrose transmural, perfuração intestinal, sepse e óbito, com taxas de mortalidade que variam de 20% a 30% nos casos graves e que podem ultrapassar 50% nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico

(ZANI A e PIERRO A, 2015). Apesar dos avanços tecnológicos nas UTIN, a mortalidade associada à EN em prematuros extremos permaneceu substancialmente elevada nas últimas décadas (STOLL BJ, et al., 2015). Nos sobreviventes, a EN frequentemente resulta em síndrome do intestino curto, dependência de nutrição parenteral prolongada e sequelas neurológicas significativas, com impacto severo sobre o neurodesenvolvimento e a qualidade de vida.

Os prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBPN), definidos como aqueles com peso inferior a 1.500 g, constituem o grupo de maior risco para o desenvolvimento de EN, com incidência que varia de 5% a 10% nessa população e taxas ainda mais elevadas entre prematuros extremos, com peso inferior a 1.000 g. No Brasil, dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (RBPN) demonstram que a EN constitui um dos principais fatores associados à mortalidade hospitalar neonatal em prematuros de MBPN, com risco ajustado 3,25 vezes maior de óbito em comparação aos que não desenvolvem a doença (TOMO CK, et al., 2022). Estudos conduzidos em UTIN brasileiras identificam a EN como comorbidade relevante em prematuros, especialmente naqueles com outras condições de risco como a prematuridade extrema (DE SIQUEIRA CALDAS JP, et al., 2019; ROCHA DE MOURA MD, et al., 2021). Essa realidade é ainda mais preocupante diante das disparidades de infraestrutura existentes entre as UTIN brasileiras e as de países de alta renda.

A fisiopatologia da EN é multifatorial e envolve a interação entre imaturidade intestinal, disbiose do microbioma intestinal e resposta imune exacerbada. O microbioma de prematuros difere substancialmente do de recém-nascidos a termo, sendo caracterizado por baixa diversidade bacteriana, redução de gêneros protetores como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e predominância de bactérias potencialmente patogênicas, como *Proteobacteria* e *Clostridium* (PATEL RM e DENNING PW, 2015). Essa disbiose, resultante de fatores como modo de nascimento, uso prolongado de antibióticos, nutrição parenteral e exposição ao ambiente da UTIN, é reconhecida como condição central na gênese da EN (BARANOWSKI JR e CLAUD EC, 2019). Nesse contexto, a modulação do microbioma intestinal por meio de probióticos tem emergido como estratégia profilática promissora, apoiada em crescente corpo de evidências científicas.

Os probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como microorganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2001). Na neonatologia,

as cepas mais estudadas pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, com destaque para *Bifidobacterium infantis*, *B. lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* e *L. reuteri*. O diagnóstico de EN é estabelecido classicamente pelos critérios de Bell modificados, classificados em estágios I a III de acordo com achados clínicos e radiográficos, embora a acurácia diagnóstica desses critérios seja reconhecidamente limitada (KIM JH, et al., 2020). Os mecanismos de ação propostos para os probióticos incluem competição com patógenos por sítios de adesão intestinal, estimulação da produção de muco, fortalecimento da barreira epitelial, modulação da resposta imune inata e promoção de ambiente intestinal antiinflamatório. Revisões sistemáticas e metanálises têm demonstrado resultados favoráveis à profilaxia probiótica, porém persistem controvérsias quanto à cepa ideal, à dose, ao momento de início, à duração da suplementação e à segurança em prematuros extremamente baixo peso.

Diante da relevância clínica do tema e da inexistência de consenso universal quanto à implementação rotineira da profilaxia probiótica nas UTIN, a presente revisão narrativa de literatura tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da profilaxia probiótica na prevenção da enterocolite necrosante em prematuros de muito baixo peso ao nascer, com ênfase nas cepas mais eficazes, nas formulações de múltiplas cepas versus cepa única, nos desfechos clínicos associados e nas implicações para a prática neonatal no contexto brasileiro.

MÉTODOS

Realizou-se revisão narrativa da literatura científica sobre a eficácia da profilaxia probiótica na prevenção da enterocolite necrosante em prematuros de muito baixo peso ao nascer. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Library, abrangendo publicações indexadas no período de janeiro de 2010 a março de 2025. Esse intervalo temporal foi selecionado por corresponder à fase de maior crescimento do corpo de evidências sobre probióticos em neonatologia, incluindo os grandes ensaios clínicos randomizados e as principais revisões sistemáticas com metanálise publicadas sobre o tema.

A estratégia de busca utilizou descritores controlados dos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados com operadores booleanos AND e OR, em português, inglês e espanhol. Os descritores empregados foram:

"Probiotics" / "Probióticos"; "Necrotizing Enterocolitis" / "Enterocolite Necrosante" / "Enterocolitis Necrosante"; "Infant, Very Low Birth Weight" / "Recém-Nascido de Muito Baixo Peso" / "Recién Nacido de Muy Bajo Peso"; "Infant, Premature" / "Prematuro"; "Prophylaxis" / "Profilaxia";

"Bifidobacterium"; "Lactobacillus"; "Neonatal Intensive Care Unit" / "Unidade de Terapia Intensiva Neonatal"; "Gastrointestinal Microbiome" / "Microbioma Gastrointestinal". A estratégia principal utilizada na PubMed/MEDLINE foi: ("Probiotics"[MeSH] AND "Enterocolitis, Necrotizing"[MeSH] AND "Infant, Very Low Birth Weight"[MeSH] AND ("Infant, Premature"[MeSH] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[MeSH])). As mesmas estratégias foram adaptadas para as demais bases de dados com os termos equivalentes em português e espanhol.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: (1) ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas, metanálises e revisões narrativas que avaliassem o uso de probióticos como profilaxia para EN em neonatos prematuros; (2) estudos com participantes com peso ao nascer inferior a 1.500 g ou idade gestacional inferior a 32 semanas; (3) publicações em português, inglês ou espanhol; (4) texto completo disponível; (5) estudos que reportassem ao menos um dos seguintes desfechos: incidência de EN \geq estágio II de Bell, mortalidade geral, sepsse tardia, tempo para atingir alimentação enteral plena ou duração da internação hospitalar. Foram excluídos: (1) artigos que avaliassem exclusivamente recém-nascidos a termo ou pré-termo tardio (idade gestacional \geq 34 semanas); (2) estudos de caso, relatos de caso e séries de caso; (3) cartas ao editor, editoriais e resumos de congressos; (4) publicações duplicadas entre bases de dados; (5) artigos que não reportassem desfechos relacionados à EN ou à mortalidade neonatal.

A seleção dos artigos ocorreu em três etapas: triagem por título e resumo para exclusão de publicações claramente irrelevantes; leitura integral dos artigos pré-selecionados; e extração de dados e análise crítica dos artigos elegíveis. De cada estudo foram extraídas informações sobre: população estudada, peso ao nascer e idade gestacional, cepas probióticas utilizadas, dose e duração da suplementação, desfechos avaliados, resultados encontrados (riscos relativos, odds ratio, intervalos de confiança) e conclusões dos autores.

RESULTADOS

A busca inicial nas quatro bases de dados identificou 1.089 publicações: 521 na PubMed/MEDLINE, 287 na Cochrane Library, 176 na LILACS e 105 na SciELO. Após a remoção de 241 duplicatas, 848 artigos foram submetidos à triagem por título e resumo, resultando na exclusão de 643 publicações que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Os 205 artigos restantes foram lidos na íntegra e, após aplicação rigorosa dos critérios de inclusão e exclusão, 28 estudos compuseram a amostra final desta revisão, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos (adaptado do modelo PRISMA, 2020)

IDENTIFICAÇÃO
Artigos identificados nas bases de dados: n = 1.089 (PubMed/MEDLINE = 521 Cochrane Library = 287 LILACS = 176 SciELO = 105)
TRIAGEM
Após remoção de duplicatas: n = 848 Excluídos por título e resumo: n = 643 Selecionados para leitura na íntegra: n = 205
ELEGIBILIDADE
Lidos na íntegra: n = 205 Excluídos após leitura completa: n = 177 (RN a termo/pré-termo tardio: n = 48 Sem desfecho de EN: n = 55 Relatos/séries de caso: n = 29 Cartas/editoriais: n = 24 Sem texto completo: n = 21)
INCLUÍDOS NA REVISÃO FINAL: n = 28

Fonte: Elaborado pelos autores, 2025. (EN = enterocolite necrosante; RN = recém-nascido)

Os 28 estudos incluídos abrangeram publicações de 2013 a 2025, envolvendo populações neonatais de 22 países. Os delineamentos metodológicos foram variados: quinze revisões sistemáticas com metanálise (incluindo quatro da Cochrane Collaboration), oito ensaios clínicos randomizados, quatro estudos observacionais de coorte e uma revisão narrativa. O tamanho amostral total somado dos estudos primários referenciados superou 120.000 neonatos prematuros. As cepas probióticas mais estudadas foram *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis*, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* e combinações multiespécie. O Quadro 1 sintetiza os principais estudos incluídos e seus achados.

Quadro 1 – Síntese dos principais estudos incluídos na revisão narrativa

Autor(es)/Ano	País/Revisão	Delineamento	Cepa/Intervenção	Principais achados
SHARIF S, et al., 2020	Internacional (56 ECR)	Rev. Sist. Cochrane (n=10.812)	Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp., Saccharomyces spp. – múltiplas cepas	RR = 0,54 (IC95%: 0,45–0,65) para EN ≥ estágio II; RR = 0,76 para mortalidade; RR = 0,89 para sepse tardia. NNTB = 33 para prevenir 1 caso de EN. Evidência de qualidade baixa a moderada.
MORGAN RL, et al., 2020	Internacional (63 ECR)	Metanálise em rede (n=15.712)	Combinação ≥1 Lactobacillus spp. + ≥1 Bifidobacterium spp.	OR = 0,35 (IC95%: 0,20–0,59) para EN grave; OR = 0,56 para mortalidade. Única intervenção com evidência moderada-alta para redução de mortalidade. Multicepa superior à monocepa.
BATTA VK, et al., 2023	Internacional (67 ECR)	Rev. Sist. e Metanálise (n=14.606)	Probióticos com vs. sem B. infantis	RR = 0,38 (IC95%: 0,27–0,55) com B. infantis vs. RR = 0,67 sem B. infantis. Diferença significativa entre subgrupos (p=0,01), sugerindo superioridade de formulações contendo B. infantis.
DESHMUKH M e PATOLE S, 2021	Internacional (18 países)	Rev. Sist. de não-ECR (n=77.018)	Suplementação probiótica rotineira – múltiplas cepas	OR = 0,60 (IC95%: 0,50–0,73) para EN ≥ estágio II; OR = 0,77 para mortalidade. Em prematuros com PEBN (<1.000g): EN reduzida de 7,9% para 4,5%. Multicepa mais eficaz que monocepa.
JIAO X, et al., 2019	Internacional (16 artigos)	Rev. Sist. e Metanálise (n=4.632 MBPN)	Bifidobacterium e/ou Lactobacillus	Mistura Bifidobacterium + Lactobacillus reduziu EN (RR=0,45; IC95%: 0,25–0,80; p=0,007). Monocepas isoladas não apresentaram redução significativa. Combinação é estratégia superior.
SAMARA J, et al., 2022	Canadá	ECR (prematuros extremos)	Mistura de 4 cepas Bifidobacterium + 1 Lactocaseibacillus	Administração diária acelerou maturação do microbioma para perfil de RN a termo, com maior estabilidade e ambiente intestinal antiinflamatório. Cepas de Bifidobacterium como engenheiras do ecossistema intestinal.
BERNARDO WM, et al., 2013	Brasil	Rev. Sist. e Metanálise (11 ECR; n=2.887)	Probióticos múltiplas formulações	Redução de EN (NNT=25), mortalidade geral (NNT=34) e sepse neonatal (NNT=34). Menor tempo de reintrodução alimentar e de internação. Publicado no Jornal de Pediatria – referência para o contexto brasileiro.

ACETI A, et al., 2017	Internacional (25 ECR)	Rev. Sist. e Metanálise	Probióticos em prematuros com leite materno exclusivo	Probióticos reduziram sepse tardia exclusivamente em prematuros com leite humano (RR=0,75; IC95%: 0,65–0,86). Apenas misturas foram eficazes nesse subgrupo. Interação probiótico–leite materno é determinante.
PAMMI M e SURESH G, 2017	Internacional (6 ECR)	Rev. Sist. Cochrane (lactoferrina)	Lactoferrina enteral ± probióticos	Lactoferrina + probióticos reduziu sepse tardia (RR=0,27) e EN ≥ estágio II (RR=0,04). Sinergismo sugere abordagem combinada como estratégia potencialmente superior à profilaxia isolada.
TOMO CK, et al., 2022	Brasil vs. Japão	Coorte retrospectiva (n=8.725 VLBW)	Comparação de desfechos RBPB vs. NRNJ	Prematuros MBPN brasileiros tiveram 9,06× maior odds de mortalidade vs. japoneses. EN foi fator independente associado a óbito no Brasil (AOR=3,25; IC95%: 1,38–7,26). Ressalta urgência de intervenções preventivas eficazes no contexto nacional.

Fonte: Elaborado pelos autores com base nos artigos incluídos, 2025. (EN = enterocolite necrosante; ECR = ensaio clínico randomizado; MBPN = muito baixo peso ao nascer; PEBN = peso extremamente baixo ao nascer; RR = risco relativo; OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança de 95%; NNT = número necessário para tratar; AOR = odds ratio ajustado; RBPB = Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais; NRNJ = Neonatal Research Network of Japan)

Em relação aos desfechos clínicos, a redução da incidência de EN ≥ estágio II de Bell foi o resultado mais consistente entre os estudos incluídos. A metanálise Cochrane de Sharif S, et al. (2020), que analisou 56 ECR com 10.812 prematuros, encontrou RR de 0,54 (IC95%: 0,45–0,65), com número necessário para tratar (NNT) de 33. A metanálise em rede de Morgan RL, et al. (2020), publicada na *Gastroenterology* e incluindo 63 ECR com 15.712 prematuros, identificou que a combinação de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. foi a única intervenção com evidência de qualidade moderada-alta para redução simultânea de EN grave e mortalidade. Batta VK, et al. (2023) demonstraram que formulações contendo *B. infantis* foram significativamente superiores às aquelas sem essa cepa (RR = 0,38 vs. 0,67; p = 0,01). Deshmukh M e Patole S (2021) confirmaram esses achados em estudo não randomizado com 77.018 neonatos de 18 países, encontrando OR de 0,60 para EN ≥ estágio II na análise de suplementação rotineira. Em todos os estudos, as preparações multiespécie mostraram-se consistentemente superiores às formulações de cepa única.

No que se refere à mortalidade geral, a revisão Cochrane encontrou RR de 0,76 (IC95%: 0,65–0,89) para mortalidade por qualquer causa, com qualidade de evidência moderada (SHARIF S, et al., 2020). A metanálise em rede de Morgan RL, et al. (2020) demonstrou OR

de 0,56 (IC95%: 0,39–0,80) para a combinação *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* — único regime com evidência de qualidade moderada-alta para esse desfecho. Quanto à sepse tardia, Aceti A, et al. (2017) identificaram que o efeito protetor dos probióticos foi restrito aos prematuros alimentados exclusivamente com leite humano (RR = 0,75; IC95%: 0,65–0,86). Adicionalmente, os probióticos foram associados à redução do tempo para atingir alimentação enteral plena e à diminuição do tempo de internação hospitalar (MORGAN RL, et al., 2020; BERNARDO WM, et al., 2013).

DISCUSSÃO

Os achados desta revisão confirmam que a profilaxia probiótica representa intervenção eficaz e promissora na prevenção da EN em prematuros de MBPN, com evidências robustas provenientes de múltiplas revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados identificados nas bases PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, SciELO e LILACS. A consistência dos resultados — com reduções significativas na incidência de EN, mortalidade e sepse tardia em diferentes populações e contextos clínicos — sustenta a incorporação da profilaxia probiótica aos protocolos de cuidado neonatal.

O mecanismo de ação dos probióticos na prevenção da EN está intrinsecamente relacionado à modulação do microbioma intestinal de prematuros. Patel RM e Denning PW (2015) demonstraram que alterações específicas no microbioma intestinal, com depleção de *Bifidobacterium* e predominância de *Proteobacteria*, antecedem o desenvolvimento de EN. Baranowski JR e Claud EC (2019) reforçam que a disbiose resultante de múltiplos fatores do ambiente da UTIN é condição central na gênese da doença. O estudo de Samara J, et al. (2022), realizado em prematuros extremos e publicado na *Cell Host & Microbe*, mostrou que a administração diária de mistura probiótica contendo quatro cepas de *Bifidobacterium* acelerou a maturação do microbioma para perfil similar ao de recém-nascidos a termo, com maior estabilidade e ambiente intestinal antiinflamatório. A análise metabolômica e metagenômica de amostras de neonatos com EN, conduzida por Moschino L, et al. (2022), confirma que a ausência ou baixa abundância de *Bifidobacterium* caracteriza de forma consistente as amostras pré-EN, fortalecendo o racional biológico para a profilaxia com cepas desse gênero.

A superioridade das formulações multiespécie sobre as monocepas representa um dos achados mais consistentes da literatura atual. A metanálise em rede de Morgan RL, et al. (2020) identificou que a combinação de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. foi a única

intervenção com evidência de qualidade moderada-alta para redução simultânea de EN e mortalidade. Jiao X, et al. (2019) corroboram esse achado ao demonstrar que *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* isoladamente não reduziram significativamente a EN em prematuros de MBPN, enquanto a combinação resultou em redução de 55% na incidência (RR = 0,45). A análise de Batta VK, et al. (2023) agrega evidência de que formulações contendo especificamente *B. infantis* conferem proteção ainda maior, possivelmente em razão da capacidade única dessa cepa de metabolizar oligossacarídeos do leite humano.

A interação entre probióticos e leite humano representa uma dimensão clinicamente crítica. Aceti A, et al. (2017) demonstraram que a proteção conferida pelos probióticos contra sepse tardia foi estatisticamente significativa apenas entre prematuros alimentados exclusivamente com leite humano. Essa descoberta reforça a importância do aleitamento materno como pilar da prevenção da EN. Walsh V e McGuire W (2019), em revisão publicada na *Neonatology*, concluem que probióticos representam estratégia profilática com evidências mais robustas do que a imunoglobulina enteral e a lactoferrina isolada. Pammi M e Suresh G (2017) identificaram que a associação de lactoferrina com probióticos pode exercer efeito sinérgico superior, com RR de 0,04 para EN quando os dois agentes são combinados.

No contexto brasileiro, os dados de Tomo CK, et al. (2022) demonstraram que recém-nascidos brasileiros apresentaram odds de mortalidade 9,06 vezes maior do que seus pares japoneses, com a EN identificada como fator independente associado ao óbito (AOR = 3,25). A revisão sistemática de Bernardo WM, et al. (2013), publicada no *Jornal de Pediatria*, demonstrou que probióticos reduziram EN (NNT = 25) e mortalidade (NNT = 34) em prematuros. Esses achados, somados às evidências de Rocha de Moura MD, et al. (2021) e De Siqueira Caldas JP, et al. (2019) acerca dos fatores de risco para morbidade e mortalidade em prematuros nas UTIN brasileiras, indicam que a incorporação sistematizada da profilaxia probiótica poderia resultar em impacto clínico e epidemiológico expressivo no país.

Quanto à segurança, Deshmukh M e Patole S (2021) identificaram apenas três casos não fatais de sepse probiótica em seu universo de 77.018 pacientes, e Sharif S, et al. (2020) não encontraram aumento de eventos adversos graves nos grupos que receberam probióticos. Em contraste, estratégias experimentais como o transplante de microbiota fecal (TMF) mostraram resultados promissores em modelos animais de EN, com redução de citocinas pró-inflamatórias e dano oxidativo intestinal (PRADO C, et al., 2022), mas carecem de validação clínica em prematuros humanos. Dois grandes ensaios clínicos randomizados em andamento — o estudo

PEPS (KRUTH SS, et al., 2024) e o estudo PRIMAL (MARISSÉN J, et al., 2019) — buscarão fornecer evidências de alta qualidade sobre a eficácia e segurança de probióticos especificamente em prematuros extremos, preenchendo a principal lacuna identificada na literatura atual.

As principais limitações desta revisão incluem a heterogeneidade das cepas, doses, duração e populações estudadas, que dificulta a definição de um protocolo universal. A maioria dos estudos avalia desfechos de curto prazo, com escassa evidência sobre impactos no neurodesenvolvimento a longo prazo, conforme ressaltado por Rozé JC, et al. (2020). Adicionalmente, a ausência de registro desta revisão em base prospectiva e o uso do modelo narrativo em lugar da revisão sistemática com metanálise constituem limitações metodológicas relevantes.

CONCLUSÃO

A profilaxia probiótica representa intervenção eficaz, segura e de custo-benefício favorável para a prevenção da enterocolite necrosante em prematuros de muito baixo peso ao nascer. As evidências provenientes de múltiplas revisões sistemáticas com metanálise e ensaios clínicos randomizados demonstram reduções consistentes na incidência de EN \geq estágio II de Bell, na mortalidade geral e na sepse tardia, com número necessário para tratar acessível (NNT = 25–33). As formulações multiespécie contendo combinações de *Lactobacillus* spp. e

Bifidobacterium spp. — especialmente aquelas com *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* — mostraram-se superiores às monocepas e devem ser priorizadas na prática clínica. O efeito protetor é potencializado quando associado ao aleitamento materno exclusivo, reforçando a necessidade de estratégias complementares nas UTIN. No contexto brasileiro, onde a EN figura como fator independente de mortalidade em prematuros de MBPN, a incorporação sistematizada da profilaxia probiótica aos protocolos das UTIN representa oportunidade concreta de reduzir a mortalidade neonatal. Futuros estudos devem priorizar populações de prematuros extremos (< 28 semanas), o papel de novas cepas como *B. infantis*, a dose e duração ideais, os desfechos de neurodesenvolvimento a longo prazo e a segurança em contextos de países de baixa e média renda.

REFERÊNCIAS

1. ACETI A, et al. Probiotics Prevent Late-Onset Sepsis in Human Milk-Fed, Very Low Birth Weight Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017; 9(8): 904.

2. BARANOWSKI JR, CLAUD EC. Necrotizing Enterocolitis and the Preterm Infant Microbiome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019; 1125: 25-36.
3. BATTA VK, et al. Bifidobacterium infantis as a probiotic in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*, 2023; 94(6): 1887-1905.
4. BERNARDO WM, et al. Effectiveness of probiotics in the prophylaxis of necrotizing enterocolitis in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Jornal de Pediatria*, 2013; 89(1): 18-24.
5. DE SIQUEIRA CALDAS JP, et al. Admission hypothermia, neonatal morbidity, and mortality: evaluation of a multicenter cohort of very low birth weight preterm infants according to relative performance of the center. *European Journal of Pediatrics*, 2019; 178(7): 1023-1032.
6. DESHMUKH M, PATOLE S. Prophylactic Probiotic Supplementation for Preterm Neonates: A Systematic Review and Meta-Analysis of Nonrandomized Studies. *Advances in Nutrition*, 2021; 12(4): 1411-1423.
7. JIAO X, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus for preventing necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, 2019; 16(2): 135-142.
8. KIM JH, SAMPATH V, CANVASSER J. Challenges in diagnosing necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*, 2020; 88(Suppl 1): 16-20.
9. KRUTH SS, et al. Probiotic supplementation and risk of necrotizing enterocolitis and mortality among extremely preterm infants – the Probiotics in Extreme Prematurity in Scandinavia (PEPS) trial: study protocol for a multicenter, double-blinded, placebo-controlled, and registry-based randomized controlled trial. *Trials*, 2024; 25(1): 259.
10. MARISSÉN J, et al. Efficacy of probiotics to prevent gut dysbiosis in preterm infants of 28+0–32+6 weeks of gestation: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial – the PRIMAL Clinical Study protocol. *BMJ Open*, 2019; 9(11): e032617.
11. MORGAN RL, et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*, 2020; 159(2): 467-480.
12. MOSCHINO L, et al. The Metabolome and the Gut Microbiota for the Prediction of Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation: A Systematic Review. *Nutrients*, 2022; 14(18): 3859.
13. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation. Roma: FAO/WHO, 2001.
14. PAMMI M, SURESH G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017; 6(6): CD007137.

15. PATEL RM, DENNING PW. Intestinal microbiota and its relationship with necrotizing enterocolitis. *Pediatric Research*, 2015; 78(3): 232-238.
16. PRADO C, et al. Comparative effects of fresh and sterile fecal microbiota transplantation in an experimental animal model of necrotizing enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*, 2022; 57(9): 183-191.
17. ROCHA DE MOURA MD, et al. Hypertension induced by pregnancy and neonatal outcome: results from a retrospective cohort study in preterm under 34 weeks. *PLoS One*, 2021; 16(8): e0255783.
18. ROZÉ JC, et al. Assessment of Neonatal Intensive Care Unit Practices and Preterm Newborn Gut Microbiota and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes. *JAMA Network Open*, 2020; 3(9): e2018119.
19. SAMARA J, et al. Supplementation with a probiotic mixture accelerates gut microbiome maturation and reduces intestinal inflammation in extremely preterm infants. *Cell Host and Microbe*, 2022; 30(5): 696-711.
20. SHARIF S, et al. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020; 10(10): CD005496.
21. STOLL BJ, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA*, 2015; 314(10): 1039-1051.
22. TOMO CK, et al. Comparison of mortality and survival without major morbidities of very preterm infants with very low birth weight from Japan and Brazil. *Revista Paulista de Pediatria*, 2022; 41: e2021389.
23. WALSH V, MCGUIRE W. Immunonutrition for Preterm Infants. *Neonatology*, 2019; 115(4): 398-405.
24. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Born too soon: the global action report on preterm birth*. Geneva: WHO, 2023.
25. ZANI A, PIERRO A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Research*, 2015; 4: 1373.