



**ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – ESCS
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO E EXTENSÃO
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DR. ANTÔNIO LISBOA – HMIB
RESIDÊNCIA MÉDICA EM NEONATOLOGIA**

Amanda do Carmo Alves

**Avaliação da eficácia da colostroterapia em recém-nascidos
internados em uma UTI neonatal**

Brasília – DF

2024

Amanda do Carmo Alves

Avaliação da eficácia da colostroterapia em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neonatologia, Hospital Materno Infantil de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Residência da Escola Superior de Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Nathália Falchano Bardal

Brasília – DF

2024

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)
ESCS/ BCE FEPECS

Cutter Alves, Amanda do Carmo. **Avaliação da eficácia da colostroterapia em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal** / Brasília: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - Hospital Materno Infantil de Brasília, 2024.

42 páginas

Nota de monografia: _____

1. Colostroterapia. 2. Recém-nascido. 3. Prematuro. 4. Unidade de terapia Intensiva. 5. Neonatal. I. Amanda do Carmo Alves. II. Nathália Falchano Bardal.

Colostroterapia

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial deste Trabalho de Conclusão de Curso, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Amanda do Carmo Alves

Avaliação da eficácia da colostroterapia em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal

Trabalho de Conclusão de Curso como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Neonatologia, Hospital Materno Infantil de Brasília. Programa de Pós-Graduação em Residência da Escola Superior de Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Nathália Falchano Bardal

Data de aprovação: _____/_____/_____

Nome e assinatura do preceptor/orientador

Nome e assinatura do 2º membro da Banca Examinadora

Nome e assinatura do 3º membro da Banca Examinadora

Brasília – DF

2024

DEDICATÓRIA

A minha avó, Maria Olindina (in memorian), você sempre estará presente na minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por cuidar de mim e me ajudar a realizar meus sonhos

A minha família, em especial meus pais, Geraldo e Sueli, e minha irmã, Andreza, por todo o apoio durante essa caminhada

As minhas grandes amigas, Dulce, Mariane e Luanna, por toda ajuda durante estes anos e por entenderem minhas ausências

A minha orientadora, Nathália Bardal, pelo incentivo, ajuda e confiança durante a realização deste projeto

Aos grandes médicos, professores, que conheci no HMIB, por toda a paciência e por todos os ensinamentos, serei eternamente grata.

Aos amigos residentes, vocês foram essenciais nessa jornada. A amizade de vocês foi o saldo mais positivo disso tudo

“You've always had the power, my dear; you just had to learn it yourself.” Glinda the Good Witch, Wizard of Oz

RESUMO

Introdução: Recém-nascidos prematuros e com patologias cirúrgicas apresentam risco aumentado de desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde e de morte, visto que permanecem grandes períodos em jejum, com antibioticoterapia de amplo espectro, acesso venoso profundo e nutrição parenteral prolongada, o que facilita a colonização do trato gastrointestinal por bactérias patogênicas. A colostroterapia é uma terapia segura, sendo amplamente utilizada nas unidades neonatais por sua ação sobre a imunidade de mucosa, diante disso, pode ser uma estratégia interessante para esses pacientes. Além disso, as mães muitas vezes se sentem desmotivadas, pois seus filhos permanecem longos períodos sem receber alimentação enteral, e o aleitamento materno muitas vezes é dificultado. A colostroterapia pode funcionar como fator motivador para essas mães, e secundariamente, poderia favorecer as taxas de amamentação. **Objetivo:** Avaliar o impacto do uso, em recém-nascidos prematuros e com patologias cirúrgicas, da colostroterapia na redução da ocorrência de sepse tardia; do número de óbitos; do tempo até atingir a dieta plena; e do tempo total de internação. **Metodologia:** Trata-se de uma coorte retrospectiva, que foi realizada em recém-nascidos prematuros e em recém-nascidos com patologias cirúrgicas admitidos e atendidos na Unidade de Neonatologia do Hospital Materno Infantil do Distrito Federal entre janeiro e dezembro de 2023. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 173 pacientes, dos quais 24% foram gestados por menos de 28 semanas; 54% de 28 a 32 semanas; e os demais foram pacientes cirúrgicos — 22%. A colostroterapia foi prescrita para 29% dos pacientes, dos quais 61% receberam o tratamento. Dos pacientes gestados por menos de 28 semanas, 50% receberam prescrição e 31% realizaram efetivamente a colostroterapia. Já nos pacientes com 28 a 32 semanas, foi prescrita para 25%, e 14% recebeu o tratamento. Por fim, no grupo de pacientes cirúrgicos, 18% tiveram prescrição e 15% realizaram a terapia. **Conclusão:** O tempo de internação da mãe se mostrou estatisticamente associado à realização da colostroterapia. Contudo, não foram identificadas nenhuma associação significativa entre a realização da colostroterapia e os demais desfechos.

Palavras-chave: Recém-nascido. Prematuro. Colostroterapia. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Introduction: *Premature newborns and newborns with surgical pathologies are at greater risk of developing healthcare-related infections and death, as they remain fasting for long periods, with broad-spectrum antibiotic therapy, deep venous access and prolonged parenteral nutrition, which facilitates colonization of the gastrointestinal tract by pathogenic bacteria. Colostrum therapy is a safe therapy, being widely used in neonatal units due to its action on mucosal immunity, therefore, it can be an interesting strategy for these patients. Furthermore, mothers often feel unmotivated, as their children spend long periods without receiving enteral feeding, and breastfeeding is often difficult. Colostrum therapy can act as a motivating factor for these mothers, and secondarily, it could favor breastfeeding rates.*

Objective: *To evaluate the impact of using colostrum therapy in premature newborns and newborns with surgical pathologies in reducing the occurrence of late-onset sepsis; the number of deaths; the time until reaching the full diet; and the total length of stay.*

Methodology: *This is a retrospective cohort, which was carried out on premature newborns and newborns with surgical pathologies admitted and cared for in the Neonatology Unit of the Hospital Materno Infantil do Distrito Federal from January to December 2024.*

Results: *173 patients were included in the study, of which 24% were born at less than 28 weeks; 54% between 28 and 32 weeks; and the rest were surgical patients — 22%. Colostrum therapy was prescribed to 29% of patients, of which 61% received the treatment. Of patients pregnant for less than 28 weeks, 50% received a prescription and 31% underwent colostrum therapy. In patients with 28 to 32 weeks, it was prescribed for 25%, and 14% started treatment. Finally, in the group of surgical patients, 18% had a prescription and 15% underwent therapy.*

Conclusion: *The mother's length of stay was statistically associated with colostrum therapy. However, no significant association was identified between colostrum therapy and the other outcomes.*

Keywords: *Newborn. Premature. Colostrum Therapy. Neonatal Intensive Care Unit.*

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Prescrição e realização de colostroterapia por grupos de idade gestacional.....	7
Gráfico 2. Ocorrência de sepse tardia nos pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.....	8
Gráfico 3. Idade dos pacientes no primeiro episódio de sepse tardia que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.....	8
Gráfico 4. Número de episódios de sepse tardia nos pacientes que passaram ou não pela colostroterapia, por grupo.....	9
Gráfico 5. Realização de colostroterapia e tipo de alimentação após alta.....	10
Gráfico 6. Óbito em pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.	11
Gráfico 7. Tempo até alta da mãe dos pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.....	12

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Prescrição e realização da colostroterapia em pacientes gestados por menos de 28 semanas, com 28 a 32 semanas e recém nascidos cirúrgicos... ..	6
Tabela 2. Associação entre a realização da colostroterapia e os desfechos dos pacientes e tempo de internação da mãe.....	13
Tabela 3. Ajuste do modelo de regressão logística para a chance de ocorrência de sepse tardia... ..	14
Tabela 4. Ajuste do modelo de regressão logística para a ocorrência de óbito.....	14

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOC Administração Orofaríngea de Coloastro

CDC Centros de Controle e Prevenção de Doenças

ECN Enterocolite Necrosante

HGF Fator de Crescimento de Hepatócitos

HMIB Hospital Materno Infantil de Brasília

IG Idade Gestacional

IgA Imunoglobulina A

MBP Prematuros de Muito Baixo Peso

PAF Fator de Ativação Plaquetária

RNPT Recém-nascido Pré-termo

RNs Recém-nascidos

TGF- β Fator de Crescimento Transformador- β UTIN

Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	OBJETIVO	3
2.1.	Objetivo Geral.....	3
2.2.	Objetivos Específicos.....	3
3.	METODOLOGIA	4
4.	RESULTADOS	6
4.1.	Análise Exploratória.....	6
4.2.	Análise Inferencial.....	12
4.3.	Limitações.....	15
5.	DISCUSSÃO	17
5.1.	Colostroterapia e redução da incidência de sepse tardia... ..	17
5.2.	Benefícios da colostroterapia na alimentação enteral precoce.....	20
5.3.	Colostroterapia e a redução da mortalidade neonatal.....	21
5.4.	Benefícios da colostroterapia na alta hospitalar precoce.....	22
5.5.	Leite Materno como Imunoterapia... ..	22
6.	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25
	ANEXO – Instrumento de coleta de dados... ..	29

1. INTRODUÇÃO

A orofaringe e o trato intestinal de um feto são continuamente expostos a fatores imunoativos no líquido amniótico até completar 40 semanas de gestação. Esses elementos estimulam o sistema imunológico fetal e aceleram a maturação intestinal. Com o nascimento, o leite materno assume, em grande parte, essas funções antes desempenhadas pelo líquido amniótico. Este primeiro leite é considerado uma nutrição ideal, contendo uma gama diversificada de microbiota e uma miríade de componentes biologicamente ativos, similares ao líquido amniótico. Esses incluem fatores como o fator de crescimento de hepatócitos (HGF), fator de crescimento transformador- β (TGF- β), imunoglobulina A (IgA), fator de ativação plaquetária (PAF), lactoferrina e oligossacarídeos (Araújo *et al.*, 2005). Em 2005, pesquisadores discutiram a importância do colostro, sugerindo que esse fluido garantiria a continuidade da exposição fetal a fatores bioprotetores do líquido amniótico (Araújo *et al.*, 2005; Martins *et al.*, 2020).

O colostro é um fluido peculiar encontrado nos primeiros dias após o parto, quando as junções do epitélio mamário estão abertas, permitindo a translocação de componentes do sistema imunológico da circulação materna para o leite (Rodriguez *et al.*, 2009). Essa característica confere ao colostro propriedades bacteriostáticas, bactericidas, antivirais, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Rodriguez *et al.*, 2010). Além disso, o microbioma do leite humano molda diretamente o microbioma intestinal do recém-nascido, permitindo a instalação de uma microbiota saudável e limitando o crescimento de bactérias patogênicas. Devido a esses fatores, o colostro tem sido utilizado como terapia imunológica para recém-nascidos prematuros (RNPTs) (Novak *et al.*, 2001).

Em 2001, Novak *et al.* analisaram amostras de colostro humano e concluíram que o colostro poderia funcionar como probiótico para o RN devido a ocorrência de uma microbiota rica em bactérias lácticas (Novak *et al.*, 2001).

Em 2009, foi publicado o primeiro trabalho sobre o uso da colostroterapia como um protocolo na unidade neonatal. Foi proposto o conceito de “administração orofaríngea de colostro (AOC)” para prematuros de muito baixo peso (MBP), sugerindo que a AOC poderia ser utilizada para manter os recém-nascidos (RNs)

constantemente expostos a fatores de crescimento e biológicos protetores durante o período inicial após o parto, assim como ocorre no líquido amniótico (Rodrigues, N. A. et al. , 2009).

Recém-nascidos com condições cirúrgicas, assim como os prematuros, apresentam risco aumentado para desenvolver disbiose. Fatores tais como: antibioticoterapia de amplo espectro, jejum prolongado, procedimentos invasivos, nutrição parenteral prolongada e uso de supressores da secreção gástrica podem aumentar o risco de disbiose intestinal, levando a maior ocorrência de infecções e outros desfechos negativos (Yang *et al.*, 2017).

Estudos demonstraram que a colostroterapia estimula o desenvolvimento imune, por meio dos tecidos linfóides da orofaringe e intestino, além de estimular a diferenciação da mucosa do intestino, levando à formação de uma barreira imunológica na mucosa intestinal, capaz de diminuir taxas de enterocolite necrosante (ECN), sepse tardia e pneumonia associada à ventilação mecânica (Rodriguez *et al.*, 2009; Rodriguez *et al.*, 2010).

A utilização do colostro materno por via orofaríngea para tratamento de RNs é uma estratégia plausível nos serviços de saúde neonatal, uma vez que os componentes imunoprotetores do colostro podem ser absorvidos pelos tecidos linfóides da orofaringe (Martins *et al.*, 2020). Essa terapia pode contribuir para reduzir complicações prematuras, que representam a segunda principal causa de morte em crianças menores de cinco anos. Além disso, a colostroterapia está associada à melhora da imunidade, ganho de peso e alta hospitalar precoce (Fu *et al.*, 2023).

Diante do exposto, infere-se que atualmente a colostroterapia possui um papel importante como terapia imunológica, já utilizada na unidade neonatal, sendo possível expandir seu uso para outros perfis de RNs, tais como pacientes com patologias cirúrgicas, devido ao seu importante valor imunológico e probiótico. O projeto em questão propõe-se a explorar se a colostroterapia poderia reduzir com segurança a incidência de sepse de início tardia, de óbito, do tempo para atingir a dieta plena e o tempo total de internação, em RNPT e aqueles com patologias cirúrgicas no pós-operatório, a fim de melhorar seu prognóstico a curto prazo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o impacto do uso da colostroterapia na redução da sepse tardia em recém-nascidos prematuros e naqueles com patologias cirúrgicas no período neonatal.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar desfechos como mortalidade, tempo de hospitalização, impacto sobre a tolerabilidade da dieta enteral.
- Avaliar o impacto da colostroterapia sobre a taxa de aleitamento materno.
- Correlacionar os grupos para verificar os achados estatisticamente significativos.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma coorte retrospectiva, que foi realizada em recém-nascidos prematuros e em recém-nascidos com patologias cirúrgicas admitidos na Unidade de Neonatologia do Hospital Materno Infantil do Distrito Federal (HMIB), unidade terciária de atendimento com 35 leitos, no ano de 2023.

O estudo abrangeu uma análise de prontuários de todos os bebês registrados no livro de admissões de 01 de janeiro de 2023 a 20 de dezembro de 2023. No total, 451 recém-nascidos foram admitidos na UTI neonatal (UTIN) nesse período. Dentre esses, 173 foram incluídos no estudo e subdivididos em três grupos: 42 com idade gestacional (IG) menor que 28 semanas; 93 com IG entre 28 e 32 semanas; e 38 com patologias cirúrgicas abdominais, como gastrosquise, onfalocele, atresia intestinal, má-rotação intestinal, imperfuração anal, independentemente da idade gestacional.

Os demais bebês não foram incluídos no estudo: 155 maiores de 32 semanas, com quadro respiratórios; 27 com cardiopatias. 10 com atresia de esôfago, 17 excluídos por dados incorretos no sistema ou no livro; 13 com quadro de asfixia; 14 com síndromes genéticas; 10 com quadro de icterícia e 32 com outras patologias menos frequentes. Foram excluídos também os RNs de mães proibidas de amamentar devido a condições como tuberculose ativa ou AIDS, tratamento de neoplasias.

O colostro materno foi coletado de ambas as mamas da mãe por ordenha manual beira leito nas primeiras 24 horas após o nascimento a cada 3 h (oito vezes por dia), e instilado, por meio de seringa, 0.1 ml de colostro em cada canto da boca do RN (0.2 ml no total), aplicado uniformemente nas bochechas, palato, superfície lingual, gengiva e lábios por não menos que 2 min a cada 3 h (oito vezes ao dia). Este tratamento é iniciado dentro de 24 a 48 horas após o nascimento e dura entre 7 a 10 dias. Porém, nem sempre é possível a realização da colostroterapia em todos os horários, por dificuldades logísticas da unidade. No nosso estudo foi considerado que a colostroterapia foi realizada naqueles bebês que a receberam pelo menos 4 vezes ao dia

Pela análise dos prontuários no sistema *Trakcare*, foram avaliadas a prescrição e realização ou não da colostroterapia. Além disso, foram coletados dados, tais como ocorrência de sepse tardia, de óbito, do tempo total de internação

hospitalar, do tempo para atingir a dieta enteral plena (considerada como taxa hídrica oral acima de 150 ml/kg/dia) e da prevalência de aleitamento materno exclusivo no período da alta (Anexo).

Os dados coletados foram computados utilizando o programa estatístico Epiinfo Epi Info™, marca registrada dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). O software é de domínio público e está disponível gratuitamente para uso, cópia, tradução e distribuição.

Realizou-se uma análise exploratória dos resultados em cada um dos três grupos de interesse, avaliando as associações entre a realização da colostroterapia e a ocorrência de sepse tardia, óbito, tempo até atingir a dieta plena, tempo total de internação do bebê e da mãe. Para as variáveis numéricas foram executados testes de Wilcoxon e as categóricas, testes exatos de Fisher.

A análise exploratória dos dados incluiu o cálculo da frequência relativa e absoluta para as variáveis categóricas e a determinação da média e do desvio padrão para as variáveis quantitativas. Para visualização, gráficos de barras foram utilizados para retratar as variáveis categóricas, e gráficos de violino para as quantitativas, com a média destacada e outras medidas resumo como mediana, quartis e range para proporcionar uma visão mais aprofundada da distribuição dos dados. Quanto à inferência estatística, a associação entre as variáveis categóricas foi investigada por meio do Teste Exato de Fisher. Por sua vez, as diferenças entre os grupos de variáveis quantitativas foram avaliadas utilizando o Teste de Wilcoxon, após avaliação de não-normalidade dos dados. Ambos os testes foram realizados sob a modalidade bilateral com um nível de significância de 0,05.

Complementando a análise, duas regressões logísticas foram conduzidas para modelar a probabilidade da ocorrência de sepse e de óbito, considerando as variáveis explicativas dos grupos definidos pela idade gestacional e status cirúrgico, bem como a realização ou não da colostroterapia.

A manipulação, tratamento, visualização e análise dos dados foram realizadas por meio do *softwares* R (R Core Team, 2023) versão 4.3.2 e RStudio (Posit team, 2023) *build* 446, e os pacotes da biblioteca *tidyverse* de Wickham *et al.* (2019) para tratamento dos dados, o pacote *gtsummary* (Sjoberg *et al.*, 2021) para as tabelas e o pacote *ggstatsplot* (Patil, 2021).

4. RESULTADOS

4.1. Análise Exploratória

Do total de 173 pacientes participantes do estudo, 24% (n = 42) foram gestados por menos de 28 semanas, 54% (n = 93) de 28 a 32 semanas, e os demais 22% (n = 38) foram pacientes cirúrgicos. A colostroterapia foi prescrita para 29% (n = 51) dos pacientes, dos quais 61% (n = 31) de fato receberam o tratamento. No primeiro grupo, dos pacientes gestados por menos de 28 semanas, 50% (n = 21) receberam prescrição e 31% (n = 13) realizaram a colostroterapia. Já nos pacientes com 28 a 32 semanas, a terapia foi prescrita para 25% (n = 24) e 14% (n = 13) iniciaram o tratamento. Por fim, no grupo de pacientes cirúrgicos, 18% (n = 6) receberam prescrição e 15% (n = 5) passaram pela terapia. Considerando ainda que os pacientes cirúrgicos em geral nasceram de 32 ou mais semanas, a prescrição da colostroterapia foi proporcionalmente maior para os pacientes gestados por menos tempo.

Tabela 1. Prescrição e realização da colostroterapia em pacientes gestados por menos de 28 semanas, com 28 a 32 semanas e recém nascidos cirúrgicos.

Características	Colostroterapia			
	Geral, N = 173 ¹	Não Realizada, N = 122 ¹	Só Prescrita, N = 20 ¹	Realizada, N = 31 ¹
Grupo				
< 28 sem.	42 (100%)	21 (50%)	8 (19%)	13 (31%)
28 a 32 sem.	93 (100%)	69 (74%)	11 (12%)	13 (14%)
Cirúrgico	38 (100%)	32 (84%)	1 (2,6%)	5 (13%)
Tempo para alta da mãe	-	-	1,8 (1,9)	5,6 (3,1)
Desconhecido	122	122	0	0

¹ n (%); Média (Desvio Padrão)

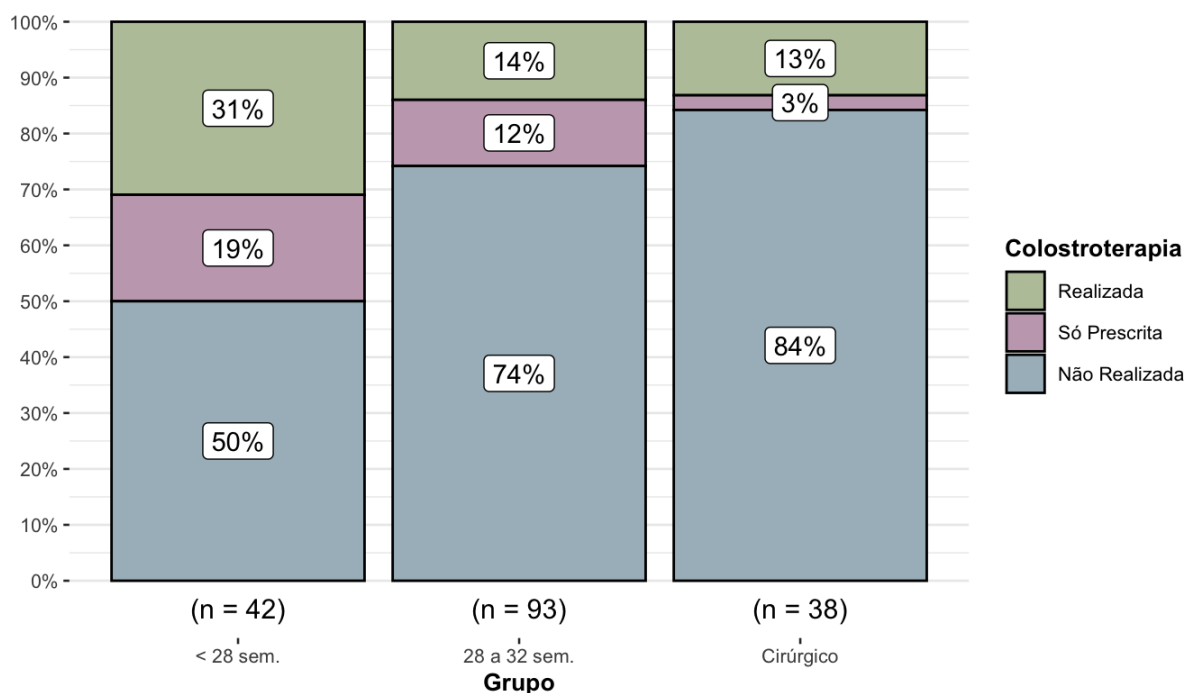


Gráfico 1. Prescrição e realização de colostroterapia por grupos.

Em relação à sepse tardia, no grupo abaixo de 28 semanas, 85% (n = 11) dos que receberam a colostroterapia desenvolveram sepse tardia, iniciando em média no 13º dia após o nascimento e com média de 1.6 episódios; nos não tratados, esse número foi de 83% (n = 24), iniciando em média no 19º dia e 1.7 episódios. Já no grupo de 28 a 32 semanas, 19% (n = 7) do subgrupo tratado apresentou sepse tardia, iniciando em média no 11º dia e com média 1 episódio; nos não tratados, 38% (n = 30) desenvolveram sepse tardia, iniciando em média no 17º dia e com média de 0.5 episódios. Por fim, no grupo cirúrgico, 60% (n = 2) dos tratados apresentaram sepse tardia, iniciando em média 33º dia e com média de 1.4 episódios; dentre os não tratados, 73% (n = 24) apresentaram sepse tardia, iniciando em média no 13º dia e com média de 1.1 episódios.

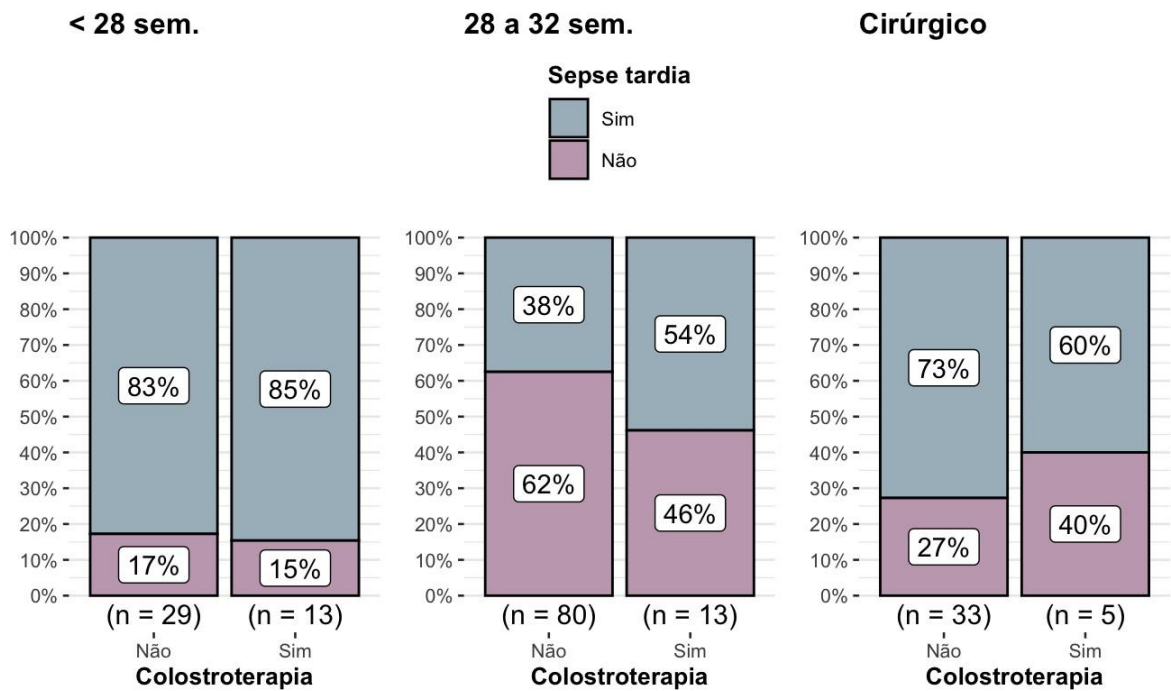


Gráfico 2. Ocorrência de sepse tardia nos pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.

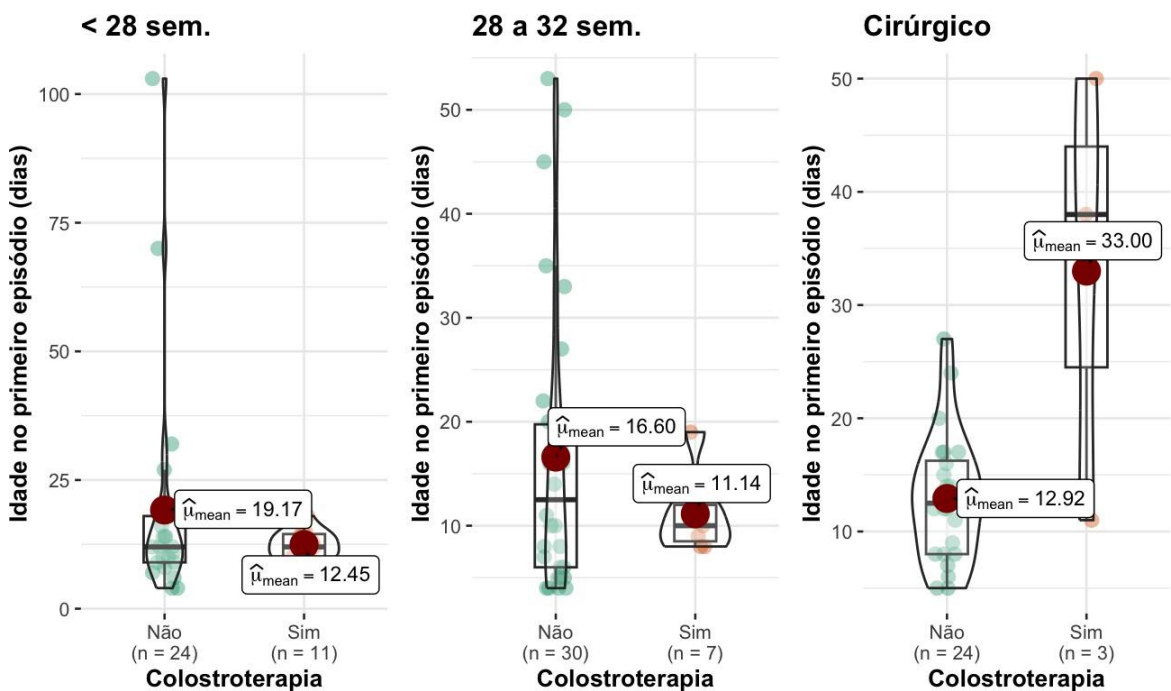


Gráfico 3. Idade dos pacientes no primeiro episódio de sepse tardia que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.

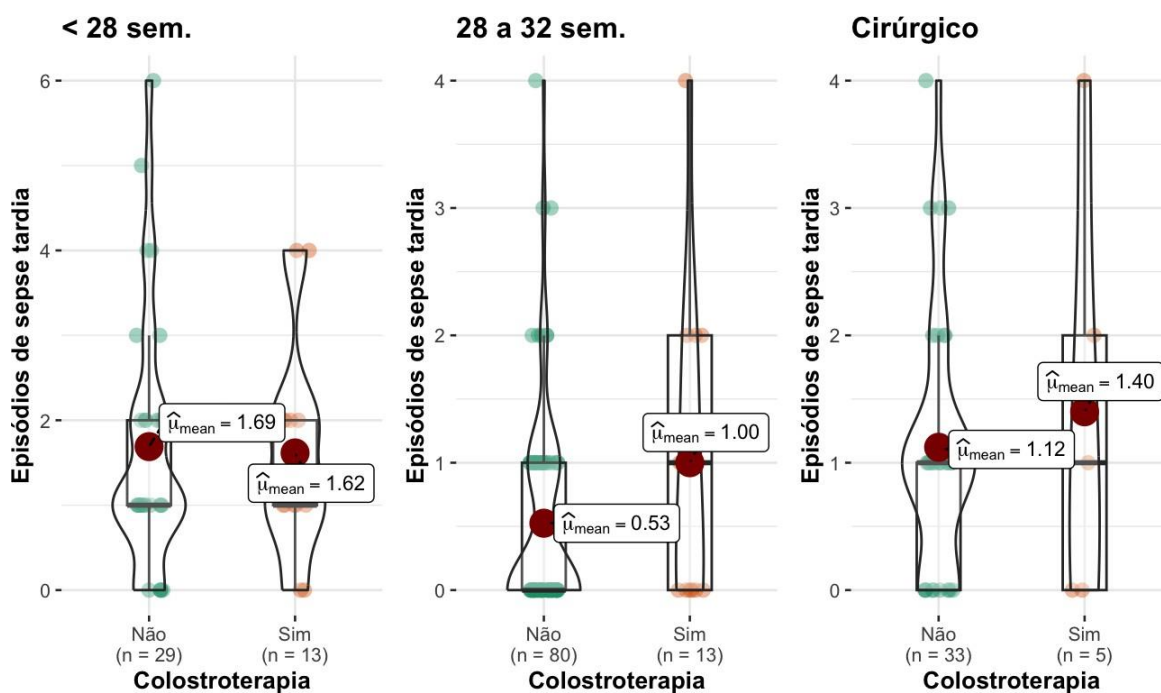


Gráfico 4. Número de episódios de sepse tardia nos pacientes que passaram ou não pela colostroterapia, por grupo.

Quanto à alimentação após a alta, a proporção de pacientes que saíram do hospital com aleitamento materno, exclusivo ou não, foi maior para os pacientes que passaram pela colostroterapia, sendo 86% contra 77% do grupo não tratado, e os que receberam exclusivamente a fórmula foi menor, 14% contra 23%.

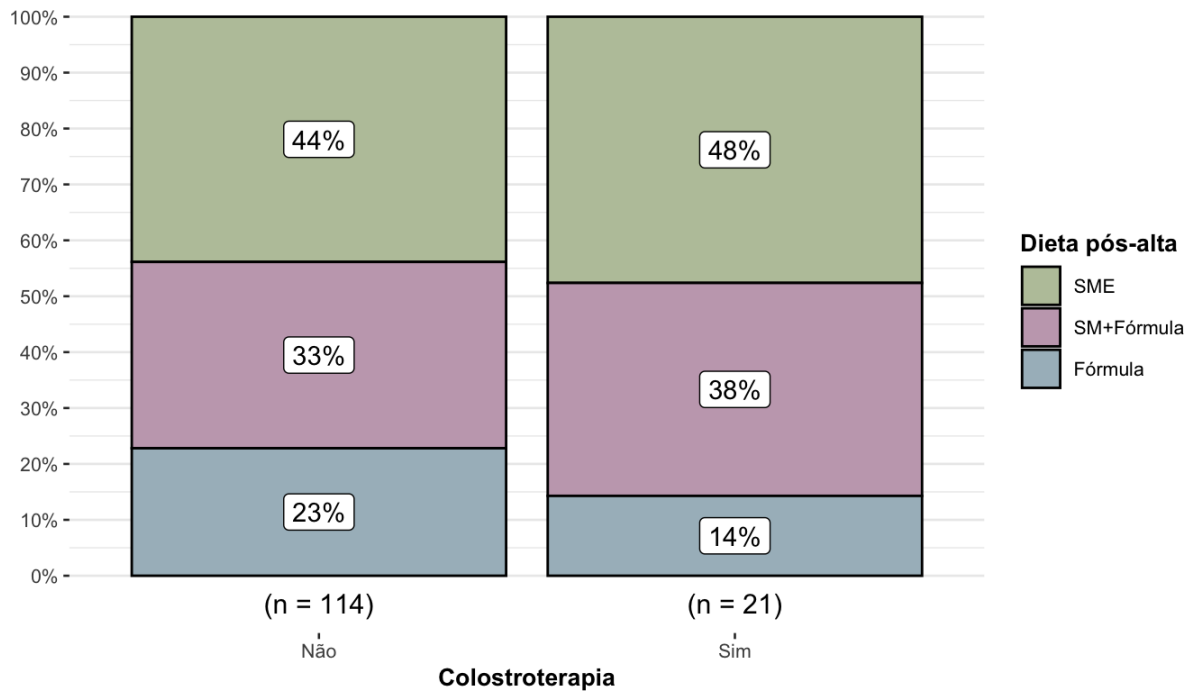


Gráfico 5. Realização de colostroterapia e tipo de alimentação após alta.

A colostroterapia não aparentou estar associada com redução ou aumento dos óbitos, como se pode observar pela Gráfico 6. Em todos os grupos, com exceção do cirúrgico, a porcentagem de óbitos foi muito similar entre quem recebeu ou não a colostroterapia. No entanto, houve proporcionalmente mais óbitos nos grupos abaixo de 28 semanas e cirúrgicos.

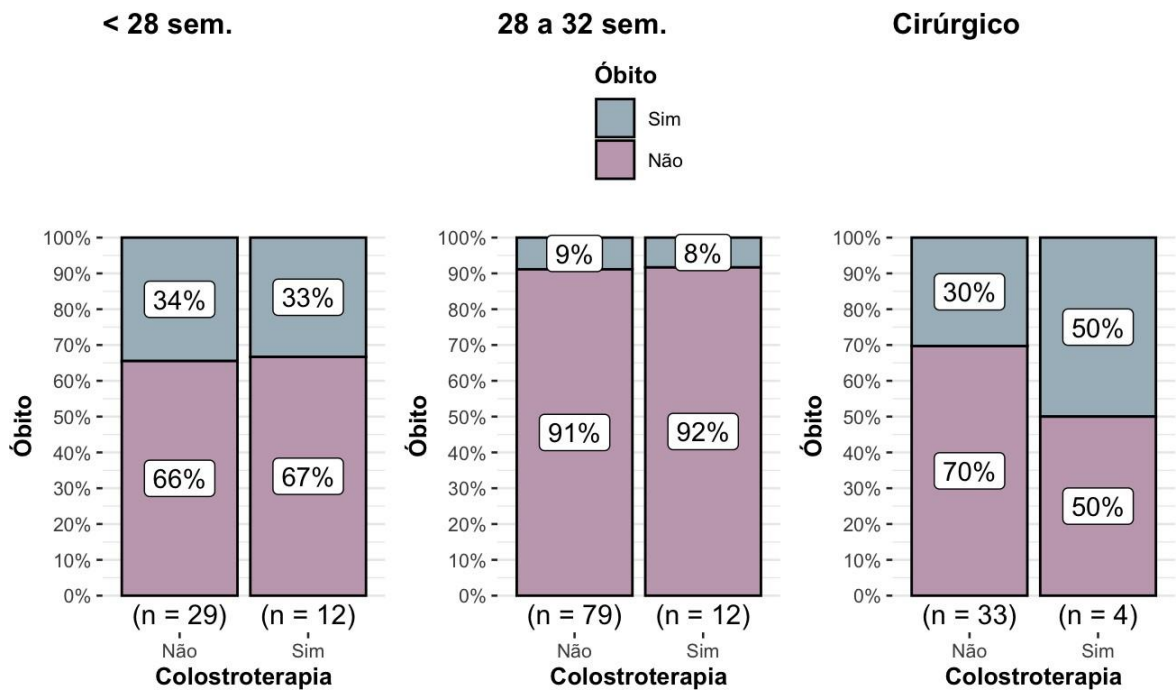


Gráfico 6. Óbito em pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.

Já o tempo de alta da mãe se mostrou fortemente associado com a decisão de administrar ou não a colostroterapia nos pacientes. É possível observar no Gráfico 7 que, em todos os grupos, para aqueles bebês que recebera a colostroteapia, a média de tempo até a alta da mãe foi expressivamente maior quando comparada aos que não receberam o tratamento, o que evidencia que o fato de a mãe estar internada no hospital é um fator que possibilita a realização da colostroterapia

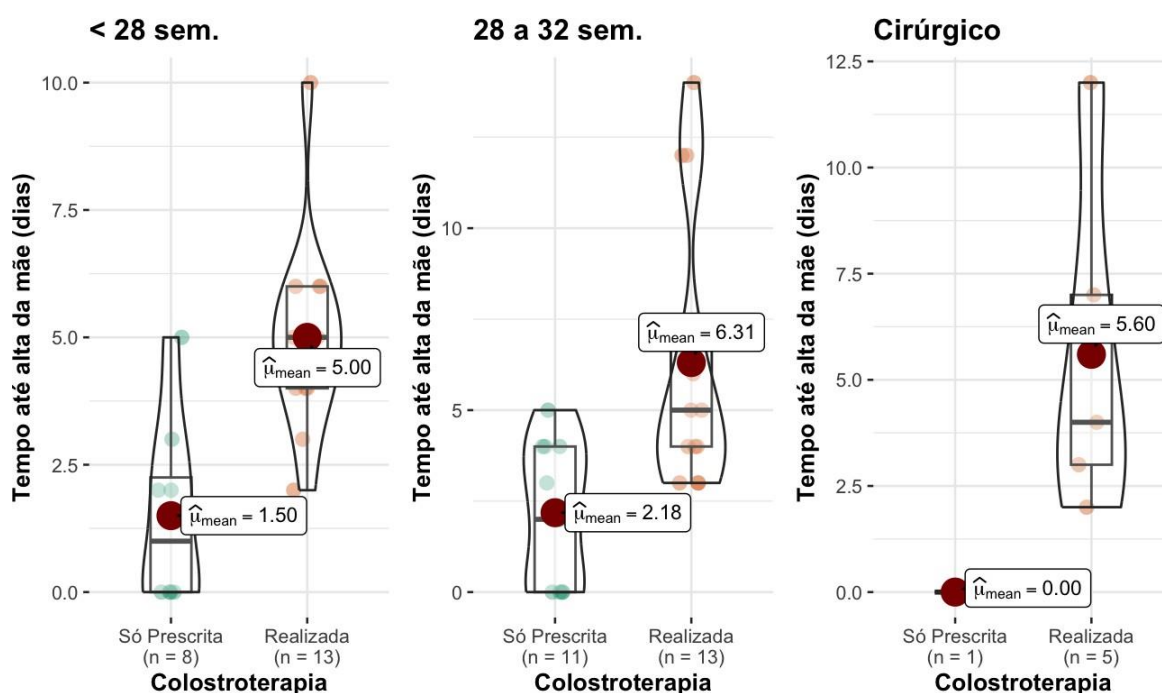


Gráfico 7. Tempo até alta da mãe dos pacientes que receberam ou não a colostroterapia, por grupo.

4.2. Análise Inferencial

Em cada um dos três grupos de interesse, os RNPTs gestados abaixo de 28, de 28 a 32 semanas, e cirúrgicos, foram avaliadas as associações entre a realização da colostroterapia e a ocorrência de sepse tardia, o óbito, tempo até atingir a dieta plena e o tempo total de internação. Para as variáveis numéricas foram executados testes de Wilcoxon e as categóricas, testes exatos de Fisher. Os resultados são apresentados na Tabela 2 a seguir.

Ao nível de significância de 0.05, não foram identificadas associação estatisticamente significativa entre a realização da colostroterapia e esses desfechos, de forma isolada, em nenhum grupo. Contudo, em todos os três grupos, o tempo de internação da mãe se mostrou estatisticamente associado à realização ou não da colostroterapia ($p < 0.001$).

Tabela 2. Associação entre a realização da colostroterapia e os desfechos dos pacientes e o tempo de internação da mãe, por grupo. (continua)

Características	< 28 sem.				28 a 32 sem.				Cirúrgico			
	Total, N =	Não, N =	Sim, N =	Valor p2	Total, N =	Não, N = 801	Sim, N = 131	Valor p2	Total, N =	Não, N =	Sim, N = 51	Valor p3
Sepse tardia				>0,9				0,4				0,6
Não	7 (17%)	5 (17%)	2 (15%)		56 (60%)	50 (63%)	6 (46%)		11 (29%)	9 (27%)	2 (40%)	
Sim	35 (83%)	24 (83%)	11 (85%)		37 (40%)	30 (38%)	7 (54%)		27 (71%)	24 (73%)	3 (60%)	
Episódios de sepsse tardia	1,67 (1,43)	1,69 (1,51)	1,62 (1,26)	>0,9	0,59 (0,90)	0,53 (0,83)	1,00 (1,22)	0,14	1,16 (1,10)	1,12 (1,02)	1,40 (1,67)	>0,9
Idade no primeiro episódio	17 (19)	19 (22)	12 (3)	>0,9	16 (13)	17 (14)	11 (4)	0,8	15 (10)	13 (6)	33 (20)	0,12
Desconhecido	7	5	2		56	50	6		11	9	2	
Óbito				>0,9				>0,9				0,6
Não	27 (66%)	19 (66%)	8 (67%)		83 (91%)	72 (91%)	11 (92%)		25 (68%)	23 (70%)	2 (50%)	
Sim	14 (34%)	10 (34%)	4 (33%)		8 (8,8%)	7 (8,9%)	1 (8,3%)		12 (32%)	10 (30%)	2 (50%)	
Desconhecido	1	0	1		2	1	1		1	0	1	
Tempo até atingir a dieta plena	23 (23)	26 (27)	17 (14)	0,5	15 (14)	16 (15)	14 (7)	0,6	27 (19)	27 (18)	28 (33)	0,8
Desconhecido	12	9	3		8	7	1		11	9	2	
Tempo total de internação	76 (54)	76 (59)	76 (42)	0,9	52 (29)	49 (28)	65 (34)	0,10	44 (30)	44 (30)	41 (35)	>0,9
Desconhecido	1	0	1		3	2	1		1	0	1	
Tempo até alta da mãe	3,67 (2,54)	1,50 (1,85)	5,00 (1,91)	0,002	4,4 (3,7)	2,2 (1,9)	6,3 (3,8)	0,004	4,7 (4,3)	0,0 (NA)	5,6 (4,0)	0,3
Desconhecido	21	21	0		69	69	0		32	32	0	
Dieta pós-alta				0,9				>0,9				0,7
Fórmula	6 (22%)	5 (26%)	1 (13%)		16 (19%)	14 (19%)	2 (18%)		7 (28%)	7 (30%)	0 (0%)	
SM+Fórmula	14 (52%)	9 (47%)	5 (63%)		28 (34%)	25 (35%)	3 (27%)		4 (16%)	4 (17%)	0 (0%)	

SME	7 (26%)	5 (26%)	2 (25%)	39 (47%)	33 (46%)	6 (55%)	14 (56%)	12 (52%)	2 (100%)
Desconhecido	15	10	5	10	8	2	13	10	3

1 n (%); Média (Desvio Padrão)

2 Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon

3 Teste exato de Fisher; Teste de soma de postos de Wilcoxon; Wilcoxon rank sum exact test

Tabela 3. Ajuste do modelo de regressão logística para a chance de ocorrência de sepse tardia.

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Grupo			
< 28 sem.	—	—	
28 a 32 sem.	0,14	0,05 – 0,33	<0,001
Cirúrgico	0,52	0,17 – 1,50	0,2
Colostroterapia			
Não	—	—	
Sim	1,35	0,55 – 3,43	0,5

¹ OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

Tabela 4. Ajuste do modelo de regressão logística para a ocorrência de óbito.

Características	OR ¹	95% IC ¹	Valor p
Grupo			
< 28 sem.	—	—	
28 a 32 sem.	0,19	0,07 – 0,50	<0,001
Cirúrgico	0,95	0,36 – 2,51	>0,9
Colostroterapia			
Não	—	—	
Sim	1,17	0,40 – 3,14	0,8

¹ OR = Razão de chances, IC = Intervalo de confiança

4.3. Limitações

A primeira limitação encontrada nesse conjunto de dados foi a existência de poucos casos de pacientes que realizaram a colostroterapia (apenas 31 dos 173), sendo ainda esse número segmentado nos três grupos de interesse, onde o grupo cirúrgico teve apenas 5 pacientes tratados. Além disso, uma parte dos pacientes foi a óbito antes da finalização do tratamento, o que impede o registro de algumas variáveis. Esses fatos dificultaram a identificação de possíveis associações entre as variáveis analisadas.

Outra limitação é que se trata de dados observacionais, já que o tratamento não foi randomizado. Esse tipo de dado dificulta inferir sobre o efeito da colostroterapia, visto que o tratamento se correlaciona com outras variáveis que não foram registradas. O ideal seria comparar grupos semelhantes, que se diferenciam apenas pelo tratamento.

É importante ressaltar que, apesar de em alguns casos não ter sido possível encontrar relação estatisticamente significativa entre certas variáveis, não significa que tais associações não existem na população. A ausência de evidência não é evidência de ausência. É possível que tenha faltado poder estatístico para detectar tais relações. Quando se falha identificar uma associação existente, tem-se o erro do tipo II. Da mesma forma, é possível também que se detecte por acaso associações inexistentes, chamado erro do tipo I. Por construção, esse tipo de erro ocorre com probabilidade precisamente igual ao nível de confiança estabelecido para os testes de hipóteses, nesse caso, $\alpha = 5\%$.

Associações estatisticamente significativas e p-valores pequenos nada ou pouco dizem sobre a relevância prática ou magnitude de associações entre variáveis, diferenças entre grupos e etc. Por esse motivo, é importante também levar em conta os intervalos de confiança estimados, que darão uma ideia da incerteza nas estimativas pontuais e da possível relevância dos efeitos.

Tendo a amostra sido tomada de uma população específica — RNs admitidos na UTI neonatal do HMIB, cujas mães consentiram em participar do estudo — as conclusões deste relatório, em princípio, se aplicam somente a essa população. Quaisquer generalizações dos resultados aqui apresentados para populações mais gerais demandam cautela.

5. DISCUSSÃO

A colostroterapia em RNs é uma técnica segura em constante desenvolvimento na área da saúde neonatal, possuindo um papel importante como terapia imunológica. Pesquisas recentes têm demonstrado os benefícios da sua administração na redução da incidência de sepse tardia, ECN, entre outros desfechos (Ferreira *et al.*, 2019; Brasília, 2022). Além disso, não foram identificados eventos adversos associados à colostroterapia, sendo uma prática que não oferece riscos aos recém nascidos (Nasuf *et al.*, 2018; Ouyang *et al.*, 2021).

5.1. Colostroterapia e redução da incidência de sepse tardia

A alimentação tardia, a alimentação artificial e o uso de antibióticos em RNPT podem propiciar a colonização da mucosa por bactérias patogênicas e a fragilidade da barreira mucosa facilita a translocação dessas bactérias, levando a infecções e até à sepse tardia (Ouyang *et al.*, 2021).

Pesquisas recentes têm observado uma menor incidência da sepse tardia nos grupos de RNs que receberam a colostroterapia, ressaltando os efeitos positivos do colostro na regulação do sistema imunitário e na resposta anti inflamatória (Bashir *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2023). Em contrapartida, alguns estudos não evidenciaram uma diminuição significativa na incidência de sepse tardia após a colostroterapia. (Ferreira *et al.*, 2019; Nasuf *et al.*, 2018; Sharma *et al.*, 2020; Tao *et al.*, 2020).

Aqueles que demonstraram sucesso na redução da incidência de sepse tardia foram administrados em doses semelhantes em intervalos de 2 a 4 horas entre as doses e período total de terapia de até 10 dias. (Bashir *et al.*, 2019; Fu *et al.*, 2023). Isso pode ter contribuído para a redução da incidência desta condição, sugerindo que um período mais longo de terapia pode ser mais eficaz (entre 7 a 10 dias na maioria dos casos).

Em relação à sepse tardia, no nosso estudo, no grupo abaixo de 28 semanas, 85% (n = 11) dos que receberam a colostroterapia desenvolveram sepse tardia, iniciando em média no 13º dia após o nascimento e com média de 1.6 episódios;

nos não tratados esse número foi de 83% (n = 24), iniciando em média no 19º dia e 1.7 episódios. Já no grupo de 28 a 32 semanas, 19% (n = 7) do subgrupo tratado apresentou sepse tardia, iniciando em média no 11º dia e com média 1 episódio; nos não tratados, 38% (n = 30) desenvolveram sepse tardia, iniciando em média no 17º dia e com média de 0.5 episódios. Por fim, no grupo cirúrgico, 60% (n = 2) dos tratados apresentaram sepse tardia, iniciando em média 33º dia e com média de 1.4 episódios; dentre os não tratados, 73% (n = 24) apresentaram sepse tardia, iniciando em média no 13º dia e com média de 1.1 episódios.

No presente estudo foi observado que os pacientes que passaram pela colostroterapia apresentaram sepse tardia com mais frequência do que os não designados ao tratamento. Entretanto, nesse caso não se pode inferir que o tratamento aumentou o risco de sepse, devido às limitações do estudo. Possivelmente os pacientes que receberam o tratamento já eram mais suscetíveis à sepse tardia.

Alguns estudos têm apoiado também a transferência de bactérias do leite materno para o RN, com destaque ao *Staphylococcus*. A administração orofaríngea do colostro (AOC) é fundamental para a colonização da microbiota oral e maturação precoce da cavidade oral, evidenciada pelo perfil bacteriano mais rico em nutrientes benéficos. A microbiota oral desempenha um papel crucial na colonização da microbiota intestinal, sendo um caminho para o leite materno atingir o trato gastrointestinal. A microbiota oral de recém-nascidos saudáveis e a termo é geralmente dominada por *Streptococcus* e *Staphylococcus*. (Maffei *et al.*, 2020; Cortez *et al.*, 2021).

A AOC também possui efeito positivo na regulação do sistema imunológico em RNPTs. Estudos recentes demonstraram que os RNPTs apresentaram níveis mais baixos de fatores pró-inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ) e maiores níveis de fatores anti-inflamatórios (IL-10) quando receberam AOC (Fleiss *et al.*, 2023; Huo *et al.*, 2022). Observou-se também que, quando administrada por 15 dias, a AOC melhorou o perfil imunológico em RNPTs (Moreno Fernandez *et al.*, 2019). Outro grupo de pesquisadores notou uma redução na incidência de infecção fúngica no grupo após a AOC (OuYang *et al.*, 2021).

Maffei *et al.* (2020) destacaram que doses maiores de AOC estão relacionadas ao aumento da absorção de imunoglobulina A secretora (sIgA) e lactoferrina. Bashir *et al.* (2019) mencionaram que os componentes do colostro, como fatores de crescimento, substâncias imunologicamente ativas e antibacterianas, melhoram a imunidade por meio da imunomodulação das células do tecido linfóide associado ao intestino (GALT) e pela absorção de fatores pela mucosa, incluindo a sIgA e lactoferrina, que interferem na colonização bacteriana.

A administração precoce de colostro oral está relacionada à maior secreção de imunoglobulina A (IgA) na saliva, redução do estado pró-inflamatório pela diminuição de interleucinas, além de maior absorção de IgA e lactoferrina. Isso resulta em melhoria do sistema imunológico do RN (Moreno-Fernandez *et al.*, 2019; Korğalı e Doğan, 2019; Maffei *et al.*, 2020; Martín Álvarez *et al.*, 2020; Aguilera *et al.*, 2022).

Maffei *et al.* (2020) utilizaram concentrações urinárias como marcador para a absorção intestinal de proteínas imunológicas do leite, constatando uma associação positiva entre IgA urinária e o número total de doses recebidas de colostro oral. Colonetti *et al.* (2022) observaram aumento nos níveis de lactoferrina na urina de recém-nascidos prematuros após uma semana de intervenção, evidenciando o papel dessa terapia na otimização das defesas imunológicas inatas em bebês prematuros.

A enterocolite necrosante (ECN) em RNPTs pode gerar complicações a longo prazo, tornando a prevenção da ECN mais significativa do que seu tratamento. A literatura destaca que a AOC pode prevenir a ECN por meio de diversos mecanismos, como o aumento da interação entre as citocinas presentes no colostro e os tecidos da mucosa orofaríngea, promovendo efeitos imunoestimuladores protetores sistêmicos. Além disso, as biocinas presentes no colostro exercem efeitos antibacterianos, anti-inflamatórios, imunomoduladores e antioxidantes. A presença de oligossacarídeos previnem a colonização, proliferação e translocação de patógenos, favorecendo a colonização bacteriana simbiótica e mantendo a integridade intestinal. Estes efeitos incluem a formação de barreiras protetoras contra patógenos, além de ações anti inflamatórias e antioxidantes (Sharma *et al.*, 2020; Huo *et al.*, 2022).

Estudos recentes observaram que doses maiores de colostro, por períodos mais longos e em frequências aumentadas, podem estar associadas à redução da incidência de ECN (Sharma *et al.*, 2020; OuYang *et al.*, 2021; Huo *et al.*, 2022; Fu *et al.*, 2023). No entanto, outros estudos não evidenciaram uma redução significativa na incidência de ECN por meio da colostroterapia (Garg *et al.*, 2018; Nasuf *et al.*, 2018; Aguilera *et al.*, 2022). A falta de evidências consistentes pode estar relacionada ao fato de que a ECN e a sepse tardia são condições multifatoriais influenciadas por fatores como o estado dos RNPTs, tratamentos recebidos e condições clínicas associadas (Tao *et al.*, 2020).

5.2. Benefícios da colostroterapia na alimentação enteral precoce

Práticas precoces de alimentação em bebês prematuros são consideradas um fator de risco modulável. Na literatura, observa-se que RNPTs que receberam colostro orofaríngeo alcançaram alimentação enteral completa mais rapidamente do que aqueles que receberam placebo ou nenhuma intervenção. Essa rápida transição para nutrição enteral completa é crucial para promover um crescimento e desenvolvimento saudáveis nessa população (Nasuf *et al.*, 2018; Ramos *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021).

Martín-Álvarez *et al.* (2020) destacam que atingir nutrição enteral completa mais cedo pode oferecer vantagens metabólicas ao sistema gastrointestinal subdesenvolvido desses pacientes, minimizando as comorbidades ligadas à absorção de nutrientes nessa população. Grupos de pesquisadores observaram que a administração precoce de colostroterapia em RNPTs contribuiu para reduzir o tempo necessário para atingir a alimentação enteral completa (Bashir *et al.*, 2019; Ferreira *et al.*, 2019; OuYang *et al.*, 2021; Ramos *et al.*, 2021). No entanto, o estudo de Pimenta *et al.* (2023) não observou associação do uso de colostroterapia com o início da alimentação enteral e dieta por sucção. Cabe salientar que este estudo foi realizado com RNPTs com gastrosquise simples.

Na literatura, constata-se que a colostroterapia está associada ao ganho de peso em RNTPs. Silva *et al.* (2021) relataram que o peso ao nascer foi recuperado por volta do 11º dia de vida. Embora não tenha havido diferença estatística em

relação ao aumento de doses, observou-se uma tendência de recuperação mais rápida do peso ao nascer quando administrado um maior número de doses de colostro. Fu *et al.* (2023) destacam que, além da vantagem da transição para alimentação enteral completa, a colostroterapia também resulta em uma recuperação mais rápida do peso ao nascer em bebês prematuros.

No presente estudo, não foram identificadas, de forma isolada, nenhuma associação estatisticamente significativa entre a realização da colostroterapia e o tempo para atingir a dieta plena.

Quanto à alimentação após a alta, a proporção de pacientes que saíram do hospital com aleitamento materno, exclusivo ou não, foi maior para os pacientes que passaram pela colostroterapia

5.3. Colostroterapia e a redução da mortalidade neonatal

Os benefícios associados à administração de colostroterapia, como a redução da incidência de complicações e melhora na imunidade, têm contribuído para uma menor morbimortalidade em RNPTs tratados com essa terapia (Bashir *et al.*, 2019; Kazemian *et al.*, 2022; Pillai *et al.*, 2022). Contudo, observa-se também na literatura casos em que não houve a melhora na imunidade em RNPTs, nem a redução na incidência de complicações através da colostroterapia (Ferreira *et al.*, 2019; Nasuf *et al.*, 2018; Tao *et al.*, 2020).

De acordo com o presente estudo, não foi possível estabelecer uma correlação entre a AOC e a redução ou aumento de óbitos. A porcentagem de óbitos, em todos os grupos analisados, foi muito similar entre quem recebeu ou não a colostroterapia, com exceção do cirúrgico. No entanto, houve proporcionalmente mais óbitos nos grupos abaixo de 28 semanas e cirúrgicos.

5.4. Benefícios da colostroterapia na alta hospitalar precoce

O uso de colostroterapia tem demonstrado contribuir para altas hospitalares mais precoces em recém-nascidos prematuros. Estudos, como os de Bashir *et al.* (2019), Ramos *et al.* (2021) e Sharma *et al.* (2020), evidenciam essa relação. A alta hospitalar precoce está direta e principalmente associada à redução da incidência de complicações como a enterocolite necrosante e a sepse tardia.

Observou-se no presente estudo que o tempo de alta da mãe se mostrou fortemente associado com a administração ou não da colostroterapia nos pacientes. Em todos os grupos, a média de tempo até a alta da mãe foi expressivamente maior para aqueles que receberam o colostro comparados aos que não receberam o tratamento.

5.5. Leite Materno como Imunoterapia

Uma das limitações do presente estudo foi uma baixa incidência de pacientes que realizaram a colostroterapia, fatos que dificultaram a identificação de possíveis associações entre as variáveis analisadas. Sendo assim, torna-se necessária a implementação de mudanças estratégicas e atualizações para desenvolver um novo protocolo de imunoterapia da unidade neonatal, que possa trazer mais benefícios aos pacientes.

A imunoterapia com leite materno vem sendo relacionada à redução da morbimortalidade neonatal e aumento do aleitamento materno na alta hospitalar. Para início da imunoterapia, deve ser preconizado o leite materno cru.

O ideal é realizar a extração precoce do leite materno cru (colostro) após o parto, se possível antes da transferência para a unidade neonatal, e iniciar a imunoterapia a partir da 1ª hora de vida em todos os RNs admitidos, até que esteja mamando no peito. No entanto, há a possibilidade de utilizar o leite da mãe pasteurizado e em último caso, utilizar o leite materno pasteurizado do Banco de Leite Humano (BLH). (Fundação Oswaldo Cruz,2023)

Uma possibilidade seria a implementação de um protocolo de Imunoterapia na unidade, com mudanças estratégicas e atualizações ao protocolo anterior. Criar no Trackcare como item de prescrição a “imunoterapia com leite materno”, ou prescrever como item da dieta, para todos os RNs.

6. CONCLUSÃO

Com base na análise geral, percebe-se que a administração do colostro é um procedimento simples e viável, sem apresentar riscos adicionais para recém-nascidos prematuros ou com patologias cirúrgicas.

Além disso, apesar de os dados encontrados neste estudo sobre a relação da colostroterapia com os desfechos de sepse tardia, óbito, tempo para atingir dieta plena e tempo de internação total do recém-nascido não serem conclusivos, possivelmente por limitações relacionadas ao próprio estudo, a literatura mostra que a colostroterapia tem efeito modulador da microbiota intestinal, diminuindo os episódios de sepse tardia, os episódios de enterocolite necrotizante e reduzindo o tempo de internação, o tempo até o recém-nascido atingir a dieta plena e os episódios de óbito.

No presente estudo foi observado que em todos os grupos a média de tempo até a alta materna foi expressivamente maior para aqueles que receberam o tratamento comparados aos que não receberam o tratamento. Sendo assim, políticas que visem uma maior permanência da mãe no hospital, como mais leitos para mãe acompanhantes, seriam válidas para aumentar o número de pacientes recebendo a colostroterapia. Além disso, uma atualização no protocolo de colostroterapia da unidade seria importante, tendo em vista a possibilidade de inclusão da administração do colostro vindo do banco de leite, caso não seja possível a administração do colostro cru.

REFERÊNCIAS

AGUILERA, M. M. et al. Colostrum protocol evaluation for very low birth weight preterm infants. **Andes Pediatr**, v. 93, n. 3, p. 343-350, 2022.

ARAÚJO, E. D. et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 357-62, 2005.

BASHIR, et al. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study. **Sudan J Paediatr**, v. 19, n. 1, p. 19-24, 2019.

BRASÍLIA. **Assistência de enfermagem ao recém-nascido sob colostroterapia**. CADERNO-2. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Gerência de Serviços de Enfermagem Obstétrica e Neonatal, v. 2, p. 20, 2022.

COLONETTI, et al. Colostrum Use and the Immune System of Premature Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Hum Lact**, v. 38, n. 3, p. 487- 500, 2022.

CORTEZ, R. V. et al. Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Newborns' Oral Microbiome. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4224, 2021.

DA CRUZ, M. C. *et al.* Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. **BMC Pediatr**, v. 20, n. 1, p. 371, 2020.

DVORAK, B. Milk Epidermal Growth Factor and Gut Protection. **J Pediatr**, v. 156, S31-35, 2010.

FERREIRA, D. et al. Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 69, n. 1, p. 126-130, 2019.

FLEISS, et al. Improving Early Colostrum Administration to Very Low Birth Weight Infants in a Level 3 Neonatal Intensive Care Unit: A Quality Improvement Initiative.

J Pediatr, v. 260, n. 1, p. 113421, 2023.

FU, Z. Y. et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. **Int J Nurs Stud**, v. 144, p. 104527, 2023.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. **Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente**. Postagens: Leite Materno como Imunoterapia. Rio de Janeiro, 25 ago. 2023. Disponível em: <<https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/leite-materno-como-imunoterapia/>>.

GARG, et al. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. **Hum Nutr Diet**, v. 31, n. 5, p. 12-624, 2018.

HEINE, et al. Privacy, Early Colostrum, and Gestational Age are Associated with Exclusive Breastfeeding in Preterm and Sick Term Infants. **Z Geburtshilfe Neonatol**, v. 225, n. 4, p. 346-352, 2021.

HINES, et al. Endogenous Components of Human Milk. **J Hum Lact**, v. 23, n. 2, 2007.

HUO, et al. Intervention Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Infants: A Meta-Analysis. **Front Pediatr**, v. 10, p. 895375, 2022.

KAZEMIAN, et al. Reply to the commentary "Liquid gold: do we need to fraction fresh colostrum for oral immunotherapy in premature infants?". **Int Breastfeed J**, v. 17, n. 1, p. 26, 2022.

KORĞALI, E. Ü.; DOĞAN, H. O. Chitotriosidase Levels in the Colostrum from Mothers of Term and Preterm Infants. **Breastfeed Med**, v. 14, n. 7, p. 487-492, 2019.

MAFFEI, et al. Early oral colostrum administration in preterm infants. **J Perinatol**, v. 40, n. 2, p. 284-287, 2020.

MARTÍN-ÁLVAREZ, et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the

- Inflammatory Response in Preterm Neonates. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 413, 2020.
- MARTINS, C. D. C. et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. **BMC Pediatr**, v. 20, n. 1, p. 371, 2020.
- MORENO-FERNANDEZ, et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. **Pediatr Allergy Immunol**, v. 30, n. 2, p. 234-241, 2019.
- NASUF, A. W. A.; OJHA; DORLING. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 9, n. 9, p. CD011921, 2018.
- NOVAK, F. R. et al. Colostrum humano: fonte natural de probióticos? [Human colostrum: a natural source of probiotics?]. **J Pediatr**, Rio Janeiro, v. 77, n. 4, p. 265-270, 2001.
- OUYANG, et al. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. **Int Breastfeed J**, v. 16, n. 1, p. 59, 2021.
- PILLAI, et al. Liquid gold: do we need to fraction fresh colostrum for oral immunotherapy in premature infants? **Int Breastfeed J**, v. 17, n. 1, p. 30, 2022.
- PIMENTA, H. P.; et al. Administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos com gastroquise: ensaio clínico randomizado. **Crit Care Sci**, v. 35, n. 2, p. 209-216, 2023.
- POSIT TEAM. 2023. **RStudio: Integrated Development Environment for R**. Boston, MA: Posit Software, PBC. <http://www.posit.co/>.
- RAMOS, M. D. S. X. et al. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Rev Saude Publica**, v. 55, n. 1, p. 59, 2021.
- RAO, S. C.; Patole, S. K. Probiotic research in neonates with congenital gastrointestinal surgical conditions - Now is the time. **Microb Biotechnol**, v. 12, n. 2, p. 254-258, 2019.

R CORE TEAM. 2023. **R: A Language and Environment for Statistical Computing**. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>.

RODRIGUEZ, N. A. et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. **J Perinatol**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

RODRIGUEZ, N. A. et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth weight infants. **Adv Neonatal Care**, v. 10, n. 4, p. 206-212, 2010.

SHARMA, et al. Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very Low Birth Weight Infants for Reducing Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial. **Am J Perinatol**, v. 37, n. 7, p. 716-721, 2020.

SILVA, A. D. P. et al. Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns. **Nutrition**, v. 90, p. 111292, 2021.

SJOBERG, D. D. et al. Reproducible Summary Tables with the Gtsummary Package. **The R Journal**, v. 13, p. 570–80, 2021.

SUN, 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. 11, n. 21, p. 170, 2020.

TAO, 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. **Eur J Clin Nutr**, v. 74, n. 8, p. 1122-1131, 2020.

WICKHAM, et al. Welcome to the tidyverse. **Journal of Open Source Software**, v. 4, n. 43, p. 1686, 2019.

YANG, Z. et al. Effect of Perioperative Probiotics and Synbiotics on Postoperative Infections After Gastrointestinal Surgery: A Systematic Review With Meta-Analysis. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v. 41, n. 6, p. 1051-1062, 2017. doi: 10.1177/0148607116629670.

Patil, I. Visualizações com detalhes estatísticos: A abordagem 'ggstatsplot'. **Journal of Open Source Software**, v. 6,n. 61, p. 3167, 2021. <https://doi.org/10.21105/joss.03167>.

ANEXO – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**Questionário**

Nome da mãe _____

Data de nascimento ___/___/___

SES _____

Idade gestacional _____

Colostroterapia foi prescrita? () Sim () Não

Colostroterapia foi realizada? () Sim () Não

Patologia cirúrgica? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

Teve sepse tardia? () Sim () Não

Se sim,

- Quantos episódios? _____
- Idade (dias) do primeiro episódio _____

Tempo de alta da mãe _____

Tempo de internação total do recém-nascido _____

Óbito? () Sim () Não

Idade em que atingiu a dieta plena _____

Foi para casa em aleitamento materno exclusivo? () Sim () Não

Se não, qual a dieta que foi para casa? _____