



IMUNOTERAPIA COM LEITE HUMANO

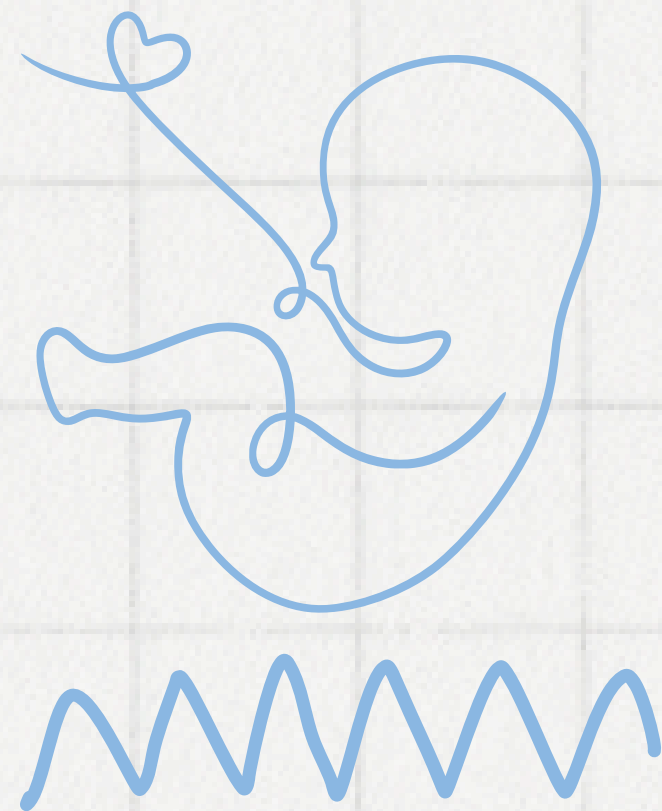


COLOSTROTERAPIA ESTENDIDA

**Dra Ludmylla de Oliveira Beleza
Enfermeira UTIN-HMIB**



**Não possuo conflitos de
interesse**



- **Sistema imune e gastrointestinal imaturos**

Martins et al., 2024; Bastos et al., 2022; Martín-Álvarez et al., 2016; Manea et al., 2016

- **Quanto menor a IG, mais procedimentos invasivos são submetidos, maior tempo de internação, maior risco de infecções**

Rodriguez et al., 2015; Rodrigues et al., 2009

- **Instabilidade ao nascer leva a adiar início da dieta enteral**

Alvarenga; Bhering, 2022; Bastos et al., 2022; Leonardo et al., 2022; Cortez et al., 2021; Martín-Álvarez et al., 2020; Garofalo; Caplan, 2018; Lee et al., 2015; Rodriguez; Caplan, 2015; Rodriguez et al., 2009; Rodriguez et al., 2010; Rodriguez et al., 2011; Seigel et al., 2013



Considerações iniciais

Importante!!!

- **Atraso na dieta enteral: atrofia intestinal, aumento do risco de morbidades**

Leonardo et al., 2022; Garofalo; Caplan, 2018; Rodriguez; Caplan, 2015; Rodriguez et al., 2010

- **Colonização intestinal patogênica - ultrapassa barreira epitelial imatura e translocação**
- **Mais suscetível ao estresse oxidativo (peroxidação lipídica)**

Rodriguez et al., 2015

- **Complicações como DBP, ROP, sepse e ECN compartilham o mesmo início - resposta inflamatória imatura e exagerada**

Gephart; Weller, 2014



- **Produzido nos primeiros dias de vida quando as junções estreitas no epitélio mamário estão abertas - maior transporte de imunocomponentes da mãe para o RN pelo leite**

Silva et al., 2021; Martín-Álvarez et al., 2016; Gephart; Weller, 2014; Rodriguez et al., 2009

- **Capaz de imitar fatores protetores do líquido amniótico**

Mannan et al., 2023; Garofalo; Caplan, 2018; Nasuf et al., 2018

- **Rico em citocinas e outros agentes imunológicos - proteção**

Rodriguez et al., 2015; Martín-Álvarez et al., 2016; Rodriguez et al., 2009



Considerações iniciais

Colostro

- **Concentrações mais altas de IgA secretora, fatores de crescimento, lactoferrina, oligossacarídeos, antioxidantes e outros protetores**

Romero-Maldonado et al., 2022 ; Martins et al., 2021; Gephart; Weller, 2014; Martín-Álvarez et al., 2016

- **Melhora microbiota intestinal, mantém a integridade da barreira intestinal, repara áreas lesionadas, inibe a adesão de patógenos e promove a maturação e motilidade intestinal**

Wang et al., 2023; Rodriguez et al., 2015 ; Martín-Álvarez et al., 2016

- **Orofaringe do RN de risco não é exposta adequadamente aos biofatores protetores do colostro/leite humano**

Garofalo; Caplan, 2018; Rodriguez; Caplan, 2015

Imunoterapia com Leite Humano

Administração de leite humano, geralmente colostro, direto na mucosa oral (orofaringe) do recém-nascido, independentemente da presença de dieta por sonda

Gómez-Rodríguez et al., 2024; Bastos et al., 2022; Ma et al., 2021; Nasuf et al., 2018; Lopes et al., 2018; Rodriguez; Caplan, 2015; Rodriguez et al., 2009

**Administração orofaríngea
X
Administração oral**

Gómez-rodríguez et al., 2024; Rodriguez et al., 2009



Fonte: Rodriguez et al., 2010

Terapia simples, segura e barata

Fu et al., 2023; Gómez-Rodríguez et al., 2024; Mannan et al., 2023; Cortez et al., 2021; Tao et al., 2020; Martín-Álvarez et al., 2020; Panchal et al., 2019; Nasuf et al., 2018; Snyder et al., 2017; Rodriguez et al., 2010; Gephart; Weller, 2014

Exposição precoce a moduladores imunológicos - benefícios imunogênicos

Gómez-rodríguez et al., 2024; Ouyang et al. 2021; Nasuf et al., 2018; Rodriguez; Caplan, 2015; Gephart; Weller, 2014; Seigel et al., 2013; Rodriguez et al., 2009

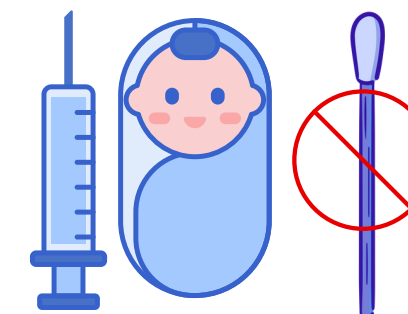
Imunoterapia com Leite Humano

Termos

"Colostrum"[Mesh] OR "Colostrums" OR "Oropharyngeal Administration of Colostrum" OR "Oropharyngeal Colostrum" OR "Oropharyngeal Mother's Milk" OR "Oropharyngeal therapy" OR "Oropharyngeal therapy with mother's own milk" OR "Administración de calostro orofaríngeo" OR "Oral colostrum priming" OR "Oral immune therapy with colostrum" OR "Buccal administration of colostrum" OR "Colostrum oral care" OR "Mouthfeeds with colostrum" OR "Buccal swabbing with colostrum" OR "Colostrum swabbing" OR "Oral colostrum" OR "Oral human milk swabbing" OR "Oral swabbing with colostrum" OR "Oral care with colostrum" OR "Mouth care with colostrum" OR "Colostrum oral immunotherapy" OR "Oral immune therapy" OR "Immune therapy" OR "Immunotherapy" OR "Oral colostrum" OR "Oral immunotherapy"



Formas de administração



Fu et al., 2023; Alvarenga; Bhering, 2022; Huo et al., 2022; Leonardo et al., 2022; Rodriguez; Caplan, 2015

Dose e Frequência

- **0,2 - 1ml**
- **2,3,4,6 e 8 horas**
- **Início: nascimento até 96h**
- **48h a 15 dias ou até 32 semanas ou início da dieta oral**

Martins et al., 2024; Vieira et al., 2024; Fu et al., 2023; Gómez-Rodríguez et al., 2024; Mannan et al., 2023; Pimenta et al., 2023; Leonardo et al., 2022; Romero-Maldonado et al., 2022; Cortez et al., 2021; Martins et al., 2021; Ouyang et al., 2021; Martín-Álvarez et al., 2020; Tao et al., 2020; Rodriguez et al., 2015; Rodrigues et al., 2009

Interação das citocinas do leite com células imunes do tecido linfóide da orofaringe

- Citocinas interagem com células epiteliais, dendríticas e linfóides - efeito "cell-to-cell" - imunostimulador protetor local e sistêmico: menos pró-inflamatórias e mais anti-inflamatórias
- Diferenciação dos linfócitos B em células secretoras de IgA
- Ativa linfócitos T

Barreira protetora contra patógenos

- Especialmente lactoferrina e IgA, que impedem a adesão dos patógenos na mucosa e promovem imunidade local
- Oligossacarídeos atraem patógenos que se ligam à eles
- Previnem lesão e translocação de patógenos

Absorção de biofatores protetores pela mucosa

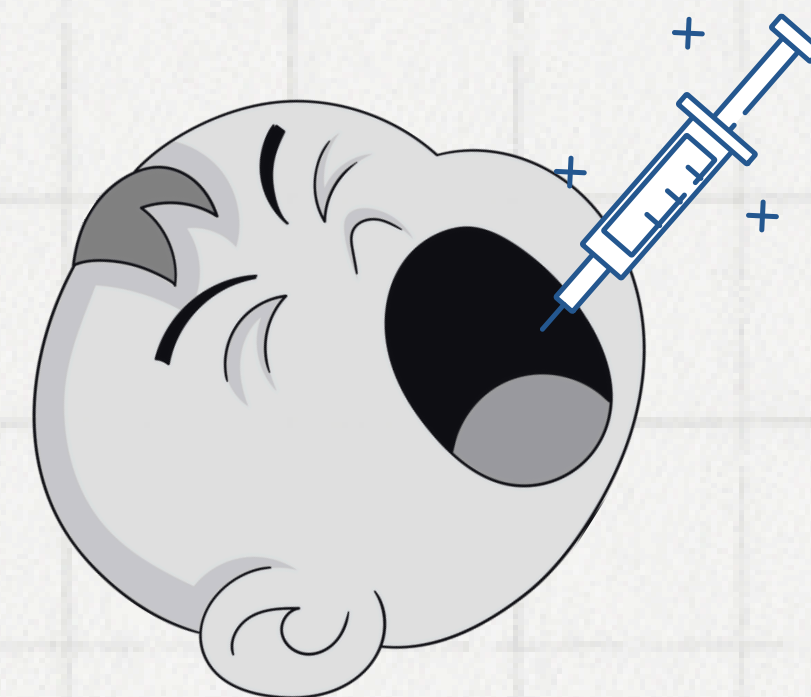
- Fatores de crescimento, citocinas, glicoproteínas (p.ex lactoferrina), imunoglobulinas (IgA), oligossacarídeos são absorvidos e vão para todo trato gastrointestinal
- Efeitos anti-inflamatórios potentes, estímulo à maturação e desenvolvimento intestinal, previne atrofia e normaliza junções fechadas

Efeitos locais sistêmicos dos oligossacarídeos

- Inibição de adesão de patógenos
- Efeito prebiótico no crescimento de bactérias comensais
- Interação com células epiteliais para manter integridade
- Influenciam maturação de linfócitos



Mecanismos de Ação



Mecanismos de Ação

Proteção anti-inflamatória

- Citocinas, lactoferrina, k-caseína, ácidos graxos, nucleotídeos, fatores de crescimento
- Modulação da resposta imune

Efeito protetor antioxidante

- Peroxidase, catalase, vitaminas E e C, beta-caroteno, lactoferrina, superóxido dismutase
- Proteção contra as espécies reativas de oxigênio - previne alterações na microbiota intestinal, reduz inflamação e translocação

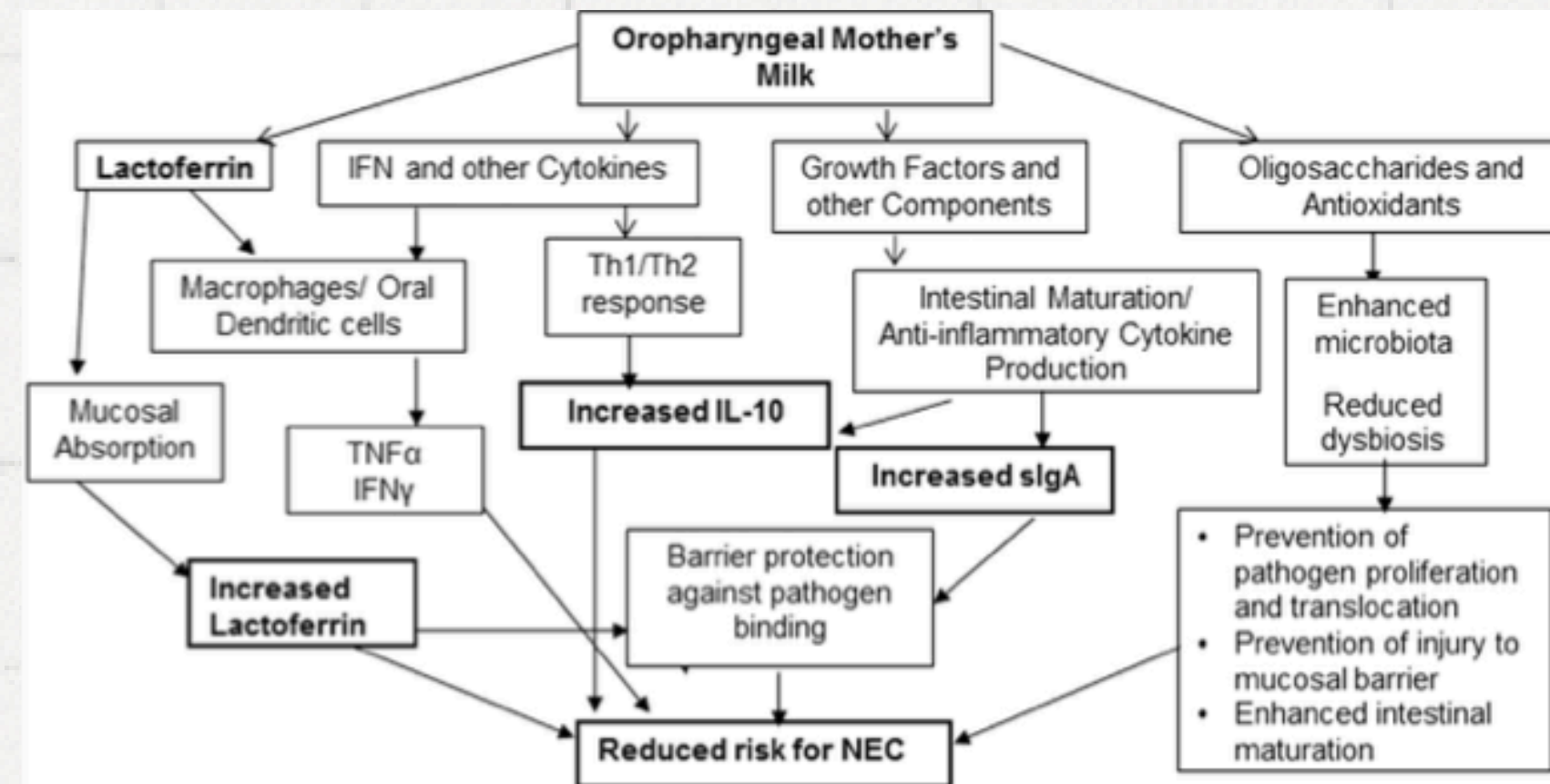
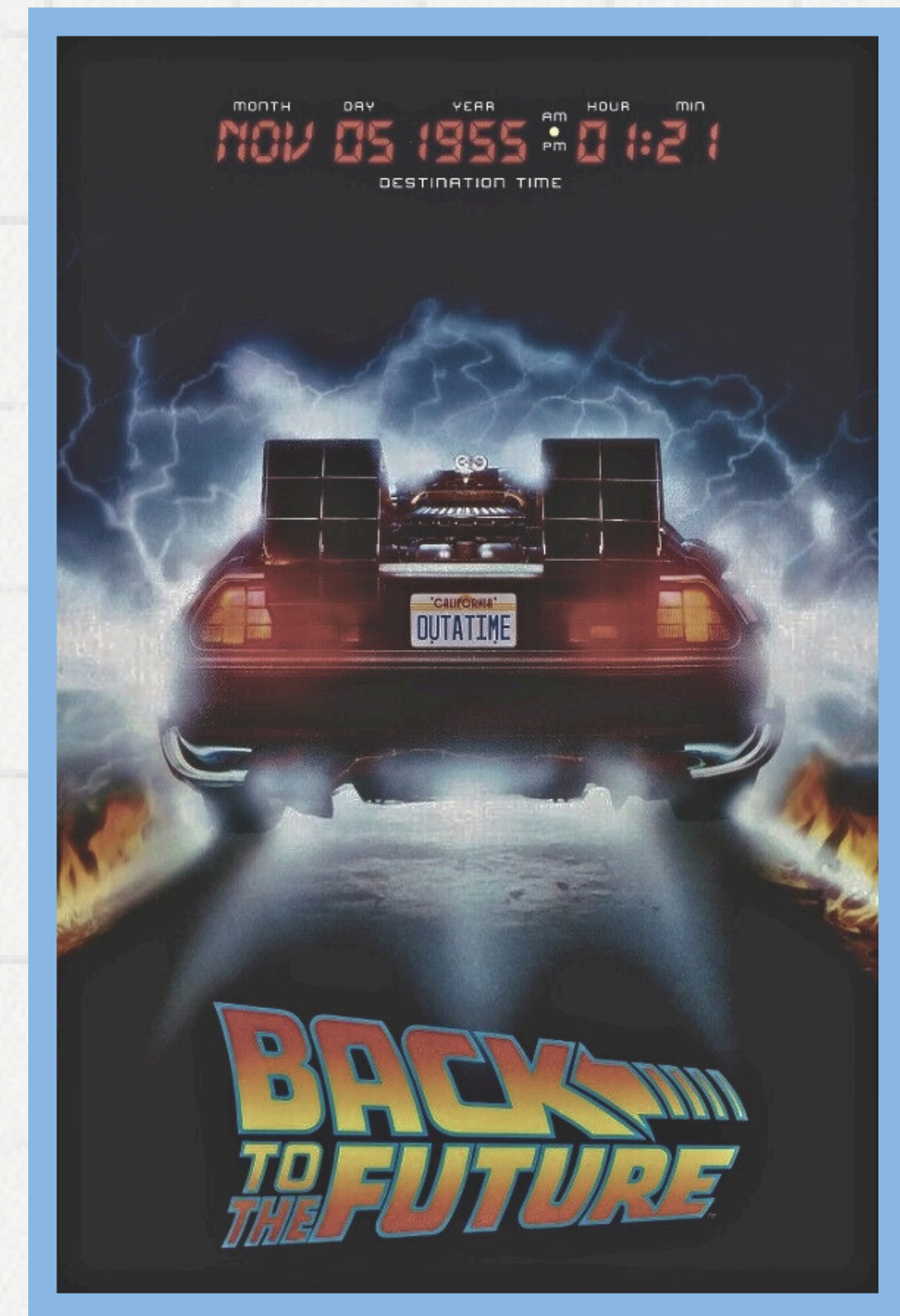
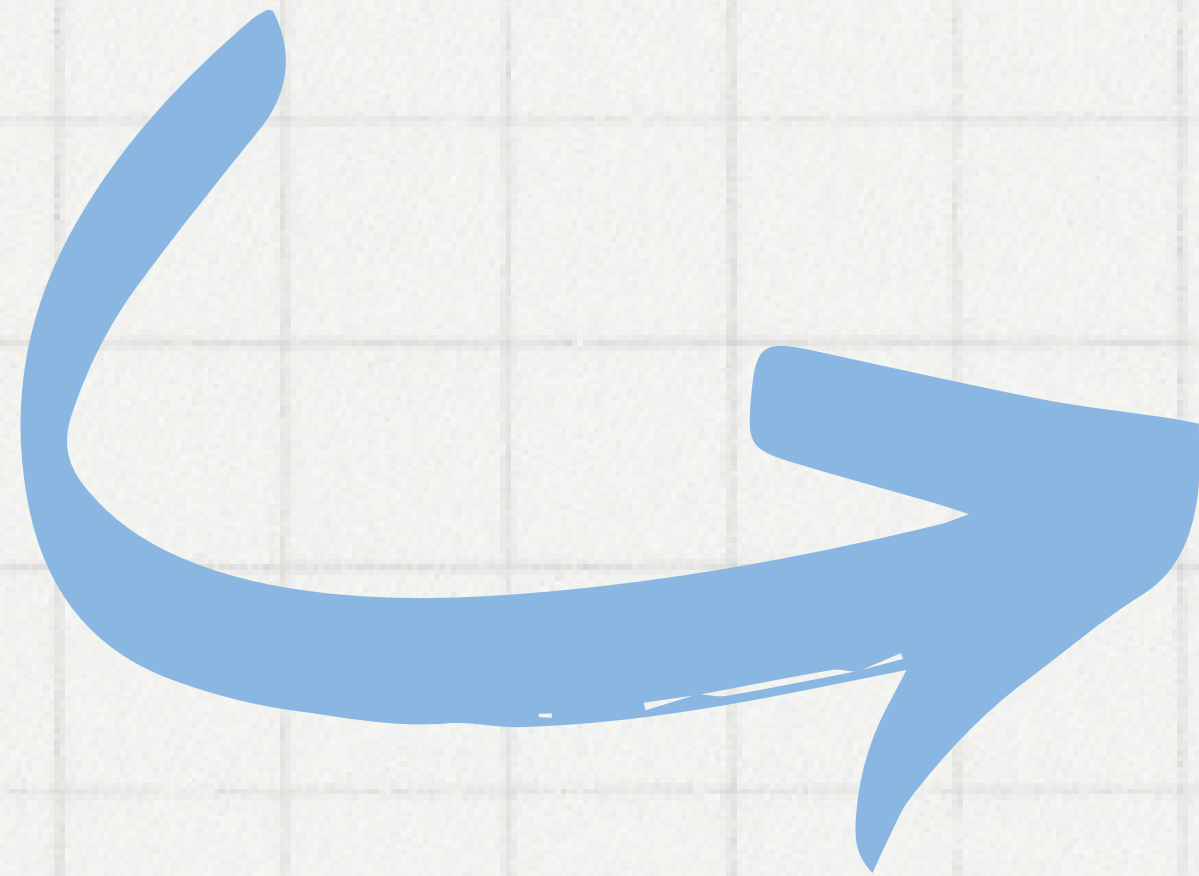


Fig. 1. Mechanisms of protection against necrotizing enterocolitis (NEC) with oropharyngeal mother's milk. IFN γ , interferon- γ ; sIgA, secretory immunoglobulin A; Th1/Th2, T-helper 1/T-helper 2; TNF α , tumor necrosis factor alpha.

Fonte: Garofalo; Caplan, 2018

Huo et al., 2022; Martín-Álvarez et al., 2020; Garofalo; Caplan, 2018; Rodriguez; Caplan, 2015; Rodriguez et al., 2011; Rodriguez et al., 2010; Rodriguez et al., 2009

Vamos voltar um pouco no tempo?





Primeiros estudos



Journal of Perinatology (2009) 29, 1–7
© 2009 Nature Publishing Group All rights reserved. 0743-8346/09 \$32
www.nature.com/jp

Published in final edited form as:
Adv Neonatal Care. 2010 August ; 10(4): 206–212. doi:10.1097/ANC.0b013e3181e94133.

Rodriguez et al. *Trials* (2015) 16:453
DOI 10.1186/s13063-015-0969-6



STATE-OF-THE-ART

Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives

Nancy A. Rodriguez¹, PP Meier², MW Groer³ and JM Zeller²

A Pilot Study to Determine the Safety and Feasibility of Oropharyngeal Administration of Own Mother's Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants

Nancy A. Rodriguez, RN, PhD, APN, NNP-BC^{1,2}, Paula P. Meier, RN, DNSc, FAAN², Maureen W. Groer, RN, PhD, FAAN³, Janice M. Zeller, RN, PhD, FAAN², Janet L. Engstrom, RN, PhD, CNM, WHNP², and Lou Fogg, PhD²

STUDY PROTOCOL

Open Access

Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial

Nancy A. Rodriguez^{1,2,4*}, Maximo Vento³, Erika C. Claud², Chihsung E. Wang¹ and Michael S. Caplan^{1,2}



2009

2010

2013

Colostrum as Oral Immune Therapy to Promote Neonatal Health

Sheila M. Gephart, PhD, RN; Michelle Weller, BSN, RN, IBCLC

2015

BREASTFEEDING MEDICINE
Volume 8, Number 6, 2013
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/bfm.2013.0025

J Perinat Neonat Nurs • Volume 29 Number 1, 81–90 • Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

A Randomized, Placebo-Controlled Study of the Oropharyngeal Administration of Own Mother's Colostrum during the First Days of Life: Effects on Immune Function of Extremely Low-Birth Weight Infants

Nancy Adrianna Rodriguez, Ph.D.
Rush University, Illinois, 2008

• **Publicado em 2011**

Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants

Jonathan K. Seigel,¹ P. Brian Smith,¹ Patricia L. Ashley,¹ C. Michael Cotten,¹ Claudia C. Herbert,¹ Beth A. King,¹ Angela R. Maynor,¹ Sara Neill,¹ James Wynn,² and Margarita Bidegain¹

Oropharyngeal Administration of Mother's Milk to Prevent Necrotizing Enterocolitis in Extremely Low-Birth-Weight Infants

Theoretical Perspectives

Nancy A. Rodriguez, PhD, APN, NNP-BC; Michael S. Caplan, MD



Protocolo HMIB - 2014

Estudo realizado no HMIB 2014-2015

UNIDADE DE ADMINISTRAÇÃO		Identificação:
UTI Neonatal		POP-ASS-ENF-0015
Colostroterapia		
DEFINIÇÃO	OBJETIVOS	
É a administração do colostro da mãe do RN diretamente na mucosa oral deste, independentemente da administração de dieta via sonda gástrica. O colostro é rico em IgAsecretora, lactoferrinas e citocinas anti-inflamatórias.	<ul style="list-style-type: none"> - Estimular o desenvolvimento imune por meio dos tecidos linfóides da orofaringe e intestino. - Estimular a diferenciação da mucosa do intestino, levando a formação de uma barreira imunológica na mucosa intestinal. - Diminuir as taxas de enterocolite necrosante, sepse tardia e pneumonia associada à ventilação mecânica. 	
INDICAÇÕES	CONTRA-INDICAÇÕES	
-Recém-nascidos (RN) com peso de nascimento abaixo de 1000g	- RN que não estão inclusos nas indicações	
MATERIAL/EQUIPAMENTO NECESSÁRIO	QUANDO REALIZAR	
<ul style="list-style-type: none"> - 01 seringa de 1ml - 01 par de luvas de procedimento - Copo de 50 ml contendo leite retirado pela mãe imediatamente antes do procedimento 	<ul style="list-style-type: none"> - A partir de 48hs de vida até 07 dias de nascimento. - Realizar o procedimento de 03 em 03 horas, conforme rotina de administração das dietas (9h, 12h, 15h, 18h, 21h, 24h, 03h, 06h). - A colostroterapia deve ser realizada mesmo se o paciente estiver em dieta zero. 	
AGENTE	DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO	JUSTIFICATIVA

ENTEROCOLITE NECROSANTE EM NEONATOS COM PESO DE NASCIMENTO INFERIOR A 1.000G: ÍNDICE DE PROTEÇÃO DA COLOSTROTERAPIA

NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEONATES WITH BIRTH WEIGHT LESS THAN 1,000G: PROTECTIVE INDEX OF COLOSTRUM THERAPY

Hellen Cristina Seganfredo¹, Ludmylla de Oliveira Beleza², Lissandra Martins Souza³



Livro Paulo Margotto

2018-2021

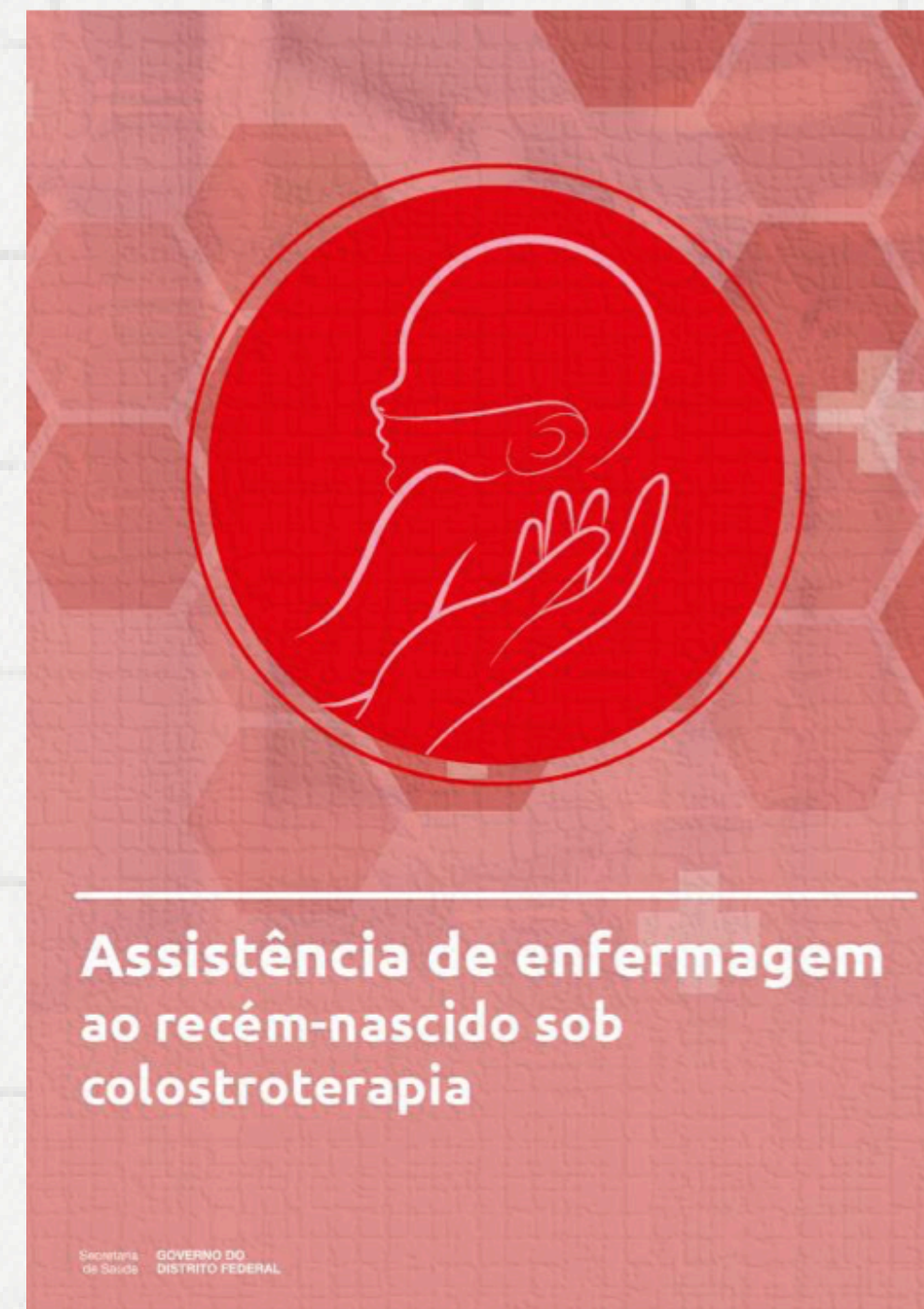


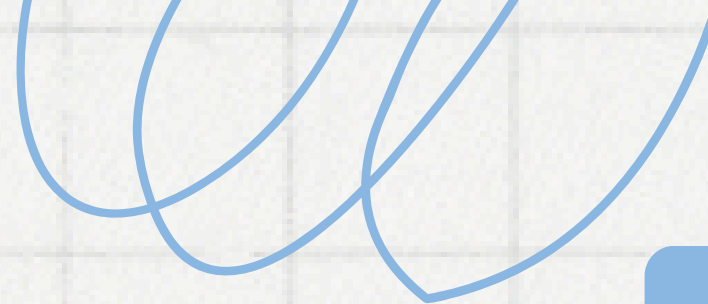
– ASSISTÊNCIA AO RECÉM-NASCIDO DE RISCO | 4ª EDIÇÃO - 2021 –

20.2 COLOSTROTERAPIA

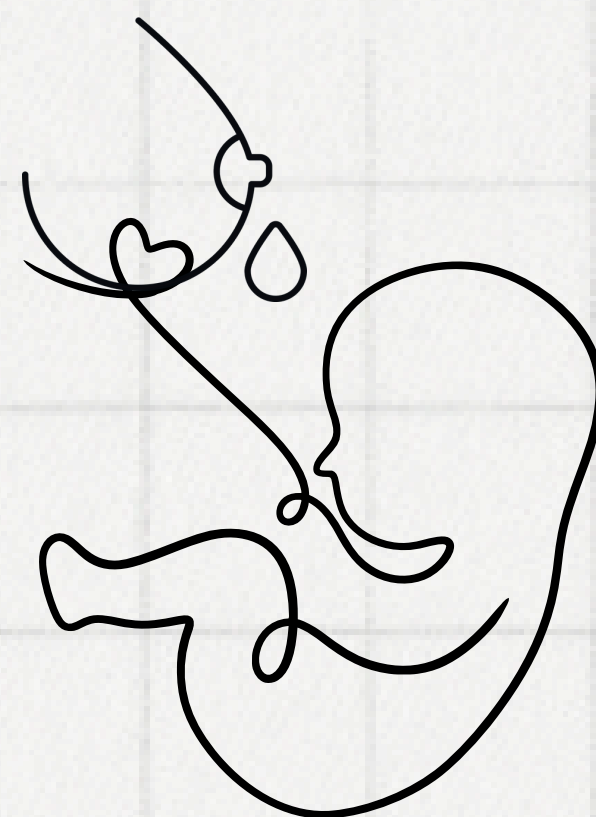
Fabiana Márcia de Alcântara Morais Ferreira
Ludmylla de Oliveira Beleza
Paulo R. Margotto

Protocolo SES/DF - 2021





Considerações Finais



- **Grande evolução na qualidade dos estudos (amostras e confiabilidade maiores)**
- **São necessários mais estudos (dose, frequência, duração, indicações, marcadores biológicos, longo prazo)**

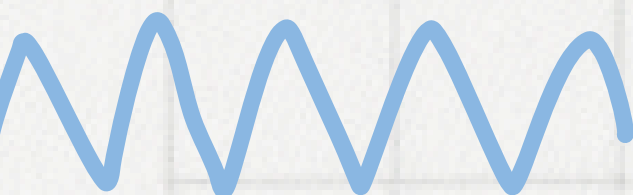
Alvarenga; Bhering, 2022; Huo et al., 2022; Leonardo et al., 2022; Ouyang et al., 2021; Tao et al., 2020; Gephart; Weller, 2014

Recomendações de administração:

- **Tornar-se uma rotina na clínica**
- **Começar ao nascimento**
- **Com seringa e leite preferencialmente cru**
- **Maiores frequência e duração**

Fu et al., 2023; Ma et al., 2021; Tao et al., 2020; Garofalo; Caplan, 2018;

- **Necessidade de definição de papéis da equipe multidisciplinar, participação do Banco de Leite e educação continuada (Martins et al., 2020)**
- **Uso de leite humano maduro e potencial estimulador do aleitamento materno (Rodriguez; Caplan, 2015; Gephart; Weller, 2014)**
- **Benefícios sensoriais!**



Referências

- **Alvarenga GS, Bhering CA. Os Efeitos da Colostroterapia na Evolução de Bebês Prematuros. Rev de Saúde 2022;13(2);33-41. DOI 10.21727/rs.v13i2.3066**
- **Bastos KSF, Felix JS, Gouvêa A do N. The role of colostrotherapy in the development of the immune system of premature infants . RSD [Internet]. 2022Sep.18 [cited2024Nov.18];11(12):e396111234601. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34601>**
- **Cortez RV, Fernandes A, Sparvoli LG, Padilha M, Feferbaum R, Neto CM, Taddei CR. Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Newborns' Oral Microbiome. Nutrients. 2021 Nov 24;13(12):4224. doi: 10.3390/nu13124224.**
- **Fu ZY, Huang C, Lei L, Chen LC, Wei LJ, Zhou J, Tao M, Quan MT, Huang Y. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. Int J Nurs Stud. 2023 Aug;144:104527. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104527. Epub 2023 May 19.**
- **Garofalo NA, Caplan MS. Oropharyngeal Mother's Milk: State of the Science and Influence on Necrotizing Enterocolitis. Clin Perinatol. 2019 Mar;46(1):77-88. doi: 10.1016/j.clp.2018.09.005. Epub 2018 Dec 13.**
- **Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. Adv Neonatal Care. 2014 Feb;14(1):44-51. doi: 10.1097/ANC.0000000000000052.**
- **Gómez-Rodríguez G, Moreno-Saldaña JL, Rodríguez-Mejía EJ, Olvera-Olvera MA. Association of oropharyngeal colostrum administration with decreased inflammatory indices in premature newborns weighing less than 1500 g. Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(3):170-175. English. doi: 10.24875/BMHIM.23000048.**
- **Huo M, Liu C, Mei H, Zhang Y, Liu C, Song D, Zhang Y, Zhang Y, Xin C. Intervention Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Infants: A Meta-Analysis. Front Pediatr. 2022 Jun 27;10:895375. doi: 10.3389/fped.2022.895375.**
- **Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, Choi JH. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e357-66. doi: 10.1542/peds.2014-2004.**

Referências

- **Leonardo SWM, Ilaó MAL, Juico MM. Efficacy of Oropharyngeal Administration of Pasteurized Colostrum in Very Low Birthweight Newborns in Reducing Late Onset Sepsis at a Tertiary Government Hospital in Manila City: A Randomized Control Trial. Acta Med Philipp [Internet]. 2022Sep.15 [cited 2024Nov.19];56(16). Available from: <https://actamedicaphilippina.upm.edu.ph/index.php/acta/article/view/5752>**
- **Lopes JB, Oliveira LD, Soldateli B. Oropharyngeal administration of mother's colostrum: a literature review. Demetra; 2018; 13(2); 463-476. DOI: 10.12957/demetra.2018.29813**
- **Ma A, Yang J, Li Y, Zhang X, Kang Y. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Res. 2021 Jan;89(1):54-62. doi: 10.1038/s41390-020-0854-1. Epub 2020 Mar 30.**
- **Manea A, Boia M, Iacob D, Dima M, Iacob RE. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants. Singapore Med J. 2016 Nov;57(11):616-618. doi: 10.11622/smedj.2016002. Epub 2016 Jan 6.**
- **Mannan MA, Sihan MN, Afreen S, et al. "Administration colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants." Int J Contemp Pediatr 10 (2023): 761-768.**
- **Martín Álvarez E, Jiménez Cabanillas MV, Peña Caballero M, Serrano López L, Kajarabille N, Díaz Castro J, Ochoa Herrera JJ, Maldonado Lozano J. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A. Nutr Hosp. 2016 Mar 25;33(2):95. Spanish. doi: 10.20960/nh.95.**
- **Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, Martín-Peregrina F, Alonso-Moya M, Maldonado-Lozano J, Hurtado-Suazo JA, Ochoa JJ. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. Nutrients. 2020 Feb 5;12(2):413. doi: 10.3390/nu12020413.**
- **Martins MC de, Bernardino Neto M, Goulart LR, Abdallah VOS, Ferreira DMLM, Maia LP, Alves PT, Paula AT de, Santiago FM, Mineo JR, Soplete MC, Martinez FE. Oropharyngeal Colostrum Administration and Anti-inflammatory Effects in Very Low Birth Weight Preterm Neonates [Internet]. Acta Scientific Paediatrics. 2021 ;4(12): 39-47.[citado 2024 nov. 18] Available from: <https://doi.org/10.31080/ASPE.2021.04.0479>**

Referências

- **Martins CC, de Santana Xavier Ramos M, Viana Cardoso Amaral M, Santos Passos Costa J, Souza Cerqueira E, de Oliveira Vieira T, da Cruz SS, Oliveira Vieira G. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. BMC Pediatr. 2020 Aug 7;20(1):371. doi: 10.1186/s12887-020-02266-8.**
- **Martins CDC, Ramos MSX, Lyrio AO, Vieira TO, Cruz SSD, Vieira GO. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and risk reduction of mortality in very lowbirth weight premature newborns: a clinical trial. J Pediatr (Rio J). 2024 Jan-Feb;100(1):32-39. doi: 10.1016/j.jpmed.2023.07.007. Epub 2023 Sep 7.**
- **Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep7;9(9):CD011921. doi: 10.1002/14651858.CD011921.pub2. PMID: 30191961; PMCID: PMC6513592.**
- **OuYang X, Yang CY, Xiu WL, Hu YH, Mei SS, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsisin preterm infants with gestational age \leq 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. Int Breastfeed J. 2021 Aug 21;16(1):59. doi: 10.1186/s13006-021-00408-x.**
- **Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2019 Nov 1;10(6):1152-1162. doi: 10.1093/advances/nmz033.**
- **Pimenta HP, Rocha AD, Guimarães ACLD, Costa ACC, Moreira MEL, Administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos com gastrosquise: ensaio clínico randomizado. Crit. Care Sci. 35 (2) • Apr-Jun 2023. <https://doi.org/10.5935/2965-2774.20230010-pt>**
- **Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weightinfants: theoretical perspectives. J Perinatol. 2009 Jan;29(1):1-7. doi: 10.1038/jp.2008.130. Epub 2008 Sep 4. PM**
- **Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility oforopharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. Adv Neonatal Care. 2010 Aug;10(4):206-12. doi: 10.1097/ANC.0b013e3181e94133.**
- **Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L, Du H, Caplan M. Neonatal intensive care : the journal ofperinatology-neonatology, 2011, 24(4), 31-35 | added to CENTRAL: 31 May 2020 | 2020 Issue 05**

Referências

- **Rodriguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Oct 12;16:453. doi: 10.1186/s13063-015-0969-6..**
- **Rodriguez NA, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 Jan-Mar;29(1):81-90. doi: 10.1097/JPN.0000000000000087.**
- **Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, Reyes-Muñoz E, Muñoz-Ortíz EG, Carrera-Muiños S, Granados-Cepeda ML, Cardona-Pérez JA, Castro-Millán E, Segura-Cervantes E, Ceballos G, Montoya-Estrada A. Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Premature Newborns ≤ 32 Weeks of Gestation on the Immune Response and Neonatal Morbidity: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Front Pediatr*. 2022 Jul 8;10:891491. doi: 10.3389/fped.2022.891491. PSeigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, King BA, Maynor AR, Neill S, Wynn J, Bidegain M. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med*. 2013 Dec;8(6):491-5. doi: 10.1089/bfm.2013.0025. Epub 2013 Jun 27.**
- **Silva AP, Machado RCM, Nascimento BF, da Cunha LVS, Padilha PC. Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns. *Nutrition*. 2021 Oct;90:111292. doi: 10.1016/j.nut.2021.111292. Epub 2021 Apr 28.**
- **Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2017 Dec;58(6):534-540. doi: 10.1016/j.pedneo.2017.04.003. Epub 2017 May 10. PMID: 28550982.**
- **Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. 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*. 2020 Aug;74(8):1122-1131. doi: 10.1038/s41430-019-0552-4. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31901083; PMCID: PMC7222151.**
- **Vieira T de O, Martins C da C, Ramos M de SX, Lyrio AO, Cruz SS da, Costa MGR, et al.. Colostrum immunotherapy and length of hospital stay in preterm infants: an intervention study. *Rev Bras Saude Mater Infant [Internet]*. 2024;24:e20230074. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9304202400000074-en>**
- **Wang N, Zhang J, Yu Z, Yan X, Zhang L, Peng H, Chen C, Li R. Oropharyngeal administration of colostrum targeting gut microbiota and metabolites in very preterm infants: protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2023 Oct 16;23(1):508. doi: 10.1186/s12887-023-04346-x**

Obrigada!!!

