



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
MESTRADO EM SAÚDE COLETIVA**

**JOCIENE ROBERTO DA SILVA**

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO EM RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS E PREVENÇÃO DE MORTALIDADE: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**FEIRA DE SANTANA  
2023**

**JOCIENE ROBERTO DA SILVA**

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO EM RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS E PREVENÇÃO DE MORTALIDADE: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS, para defesa. Área de concentração: Epidemiologia. Linha de pesquisa: Saúde de grupos populacionais específicos. Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Graciete Oliveira Vieira  
Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Heli Vieira Brandão.

**FEIRA DE SANTANA  
2023**

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteado - UEFS

S58i

Silva, Jociene Roberto da

Imunoterapia orofaríngea de colostro em recém-nascidos prematuros e prevenção de mortalidade: revisão sistemática com metanálise / Jociene Roberto da Silva. – 2023.

69 f.: il.

Orientadora: Graciete Oliveira Vieira.

Coorientadora: Heli Vieira Brandão.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2023.

1. Imunoterapia. 2. Recém-nascido - Prematuro. 3. Metanálise.  
I. Vieira, Graciete Oliveira, orient. II. Brandão, Heli Vieira, coorient.  
III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU 615.37-053.2

Daniela Machado Sampaio Costa - Bibliotecária - CRB-5/2077

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO EM RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS E A PREVENÇÃO DE MORTALIDADE: REVISÃO  
SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

**JOCIENE ROBERTO DA SILVA**

Feira de Santana, 28 de setembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Dra. Graciete Oliveira Vieira  
Universidade Estadual de Feira de Santana

---

Profa. Dra. Heli Vieira Brandão  
Universidade Estadual de Feira de Santana

---

Profa. Dra. Daiene Rosa Gomes  
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

---

Profa. Dra. Camilla, da Cruz Martins  
Universidade Estadual de Feira de Santana

---

Profa. Dra. Michelle de Santana Xavier Ramos  
Universidade Federal do Recôncavo

---

Profa. Dra. Tatiana de Oliveira Vieira  
Universidade Estadual de Feira de Santana

**Feira de Santana**

**2023**

## **DEDICATÓRIA**

**LUZ**

**Quanto mais amor, mais luz no caminho.**

(Emmanuel, 2014)

*Nenhuma jornada na vida pode ser solitária. Assim, dedico essa produção a todos que de alguma forma contribuíram para realização dessa conquista.*

## AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por me conceder saúde e sabedoria para seguir sempre em frente. Obrigada por ser a minha Luz, Força, Esperança e o meu guia em todos os momentos. Fé e Perseverança!

À minha **família e meus laços fraternos**, pelo apoio e incentivo em todos os momentos da minha vida. Por acreditarem e incentivarem a seguir em frente, mesmo quando tudo parecia impossível. O meu lugar de proteção!

E sim!, ao meu querido sobrinho, **Caio Vitor**, o filho que Deus me deu, e que amo incondicionalmente. Você é o meu grande estímulo na vida!

Aos **amigos** que Deus colocou em meu caminho. Mesmo distantes, sempre se fazem presentes na minha vida. Obrigada pelo companheirismo, apoio e amizade incondicional. Amores!

À professora Dr<sup>a</sup> **Graciete de Oliveira Vieira**, minha orientadora, que foi essencial na realização deste trabalho. Obrigada por todo auxílio, paciência, compreensão e orientações durante essa jornada. Admiração e Inspiração!

À professora Dr<sup>a</sup> **Heli Vieira Brandão**, minha co-orientadora, pela oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada por me atender e orientar com paciência e acolhimento. Grata pelo incentivo e orientações!

À professora Dr<sup>a</sup> **Tatiana de Oliveira Vieira**, que no instante de fragilidade foi presente com acolhimento, orientações e incentivo. Gratidão!

À Professora Dr<sup>a</sup> **Camilla da Cruz Martins**, que me ajudou em todas as etapas desta pesquisa. Agradeço por sua ajuda em inúmeras vezes que fui atendida, sempre com paciência, tranquilidade e sabedoria. Serei eternamente grata por toda contribuição durante a realização deste trabalho, você foi fundamental!

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (**CAPES**) pelo apoio para realização do presente trabalho.

## RESUMO

O número elevado de nascimentos prematuros, aqueles que ocorrem antes de 37 semanas de gestação, está associado à alta morbidade e mortalidade neonatal. A imunoterapia orofaríngea de colostro é utilização do colostro materno cru, como terapia imune, sem função nutricional, para recém-nascidos pré-termos, sobretudo prematuros de muito baixo peso, uma estratégia que pode contribuir positivamente para a saúde e sobrevivência do prematuro. Objetivo - O objetivo do atual estudo foi investigar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução da incidência de morte em prematuros. Métodos – A metodologia consistiu em uma revisão sistemática com metanálise conduzida pelo método do *PRISMA* e registrada no PROSPERO sob o número de protocolo CRD42022313945. As bases de dados pesquisadas foram: Lilacs, Pubmed, Web of Science, Portal Capes, Scopus, REBEC e Clinical Trial, entre os anos de 2007 a 2023. Foi utilizado Cochrane *risk-of-bias* tool for randomized trials (RoB 2) instrumento de risco-de-viés recomendado pela Cochrane Collaboration para ensaios clínicos randomizados. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados, estudos em humanos, com administração da imunoterapia orofaríngea de colostro em prematuros com idade gestacional menor que 37 semanas e como desfecho a mortalidade de recém-nascidos pré-termos. Os critérios de exclusão foram estudos conduzidos em modelos animais e que utilizaram a imunoterapia orofaríngea de colostro em aspectos que não incluíssem o óbito em recém-nascidos pré-termos. Resultados - Os resultados mostraram que 399 artigos foram encontrados nas bases de dados e 12 foram incluídos neste estudo. O tamanho total da amostra foi de 1.294 recém-nascidos pré-termos em todos os estudos que compõem esta metanálise. A medida meta-analítica dos doze estudos mostrou uma diferença da média de [RR =1, 95% CI (0,53, 0,94), Z = 2,02, P =0,043], sem evidências de heterogeneidade entre os estudos ( $I^2=0,0\%$ ;  $p=0,727$ ), sendo possível verificar que existe tendência positiva para a prevenção de óbito em prematuros entre o grupo intervenção em relação ao grupo controle. No entanto, sugerimos que novas pesquisas sejam realizadas com protocolos sistematicamente rígidos e controlados com maior amostra, para comprovação deste e de outros benefícios correlacionados a utilização da imunoterapia orofaríngea de colostro.

**PALAVRAS-CHAVE:** Imunoterapia. Colostro. Recém-nascido prematuro. Morte e metanálise.

## ABSTRACT

The high number of premature births, those occurring before 37 weeks of gestation, is associated with high neonatal morbidity and mortality. Oropharyngeal colostrum immunotherapy involves the use of raw maternal colostrum as immune therapy, without nutritional function, for preterm newborns, especially very low birth weight premature babies, a strategy that can contribute positively to the health and survival of premature babies. Objective - The objective of the current study was to investigate the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy in reducing the incidence of death in premature infants. Methods – The methodology consisted of a systematic review with meta-analysis conducted using the PRISMA method and registered in PROSPERO under protocol number CRD42022313945. The databases searched were: Lilacs, Pubmed, Web of Science, Portal Capes, Scopus, REBEC and Clinical trial, between the years 2007 and 2023. The Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) instrument was used risk-of-bias criteria recommended by the Cochrane Collaboration for randomized clinical trials. The inclusion criteria were randomized clinical trials, studies in humans, with administration of oropharyngeal colostrum immunotherapy in premature infants with a gestational age of less than 37 weeks and the outcome of mortality in preterm newborns. The exclusion criteria were studies conducted in animal models and that used colostrum oropharyngeal immunotherapy in aspects that did not include death in preterm newborns. Results - The results showed that 399 articles were found in the databases and 12 were included in this study. The total sample size was 1,294 preterm newborns in all studies that make up this meta-analysis. The meta-analysis measure of the twelve studies showed a mean difference of [RR =1, 95% CI (0,53, 0,94), Z = 2,02, P =0,043], without evidence of heterogeneity between studies (I<sup>2</sup>=0.0%; p=0.727), it is possible to verify that there is a positive trend towards the prevention of death in premature infants between the intervention group in relation to the control group. However, we suggest that further research be carried out with systematically strict and controlled protocols with a larger sample, to prove this and other benefits correlated to the use of oropharyngeal colostrum immunotherapy.

**KEYWORDS:** Immunotherapy. Colostrum. Premature newborn. Death and meta-analysis.

## **LISTA DE ABREVIACES**

<b>BLH</b>	Banco de Leite Humano
<b>IOC</b>	Imunoterapia orofaríngea de colostro
<b>IHAC</b>	Iniciativa Hospital Amigo da Criança
<b>MI</b>	Mortalidade infantil
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>OMS</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>PNAISC</b>	Política Nacional de Atenção integral à Saúde da Criança
<b>RNPT</b>	Recém-nascido pré-termo
<b>rBLH-BR</b>	Rede de Banco de Leite Humano do Brasil
<b>SM</b>	Sistema de Mortalidade
<b>SUS</b>	Sistema nico de Saúde
<b>TMI</b>	Taxa de Mortalidade Infantil
<b>UNICEF</b>	Fundo das Nações Unidas para a Infância

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>12</b>
2.1 RECÉM-NASCIDOS E PREMATURIDADE .....	13
2.1.1 Prevenção da Prematuridade e Rede de Apoio.....	16
2.2 ÓBITO NEONATAL .....	18
2.3 AMAMENTAÇÃO E SAÚDE NEONATAL.....	21
2.4 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO.....	23
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>25</b>
3.1 GERAL.....	25
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>26</b>
4.1 DESENHO DO ESTUDO .....	26
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	26
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS .....	27
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS .....	27
4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	27
4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS (TRIAGEM E SELEÇÃO DOS ARTIGOS) .....	28
4.7 ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	29
4.8 EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	30
4.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	30
4.10 SÍNTESE DOS DADOS .....	31
4.11 METANÁLISE.....	31
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS .....	50
5.2. RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS .....	51
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>54</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>59</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>70</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No mundo, segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde - OMS, estima-se que 152 milhões de bebês nasceram prematuros (WHO, 2023). As complicações do parto prematuro continuam sendo a principal causa da mortalidade infantil entre menores de 5 anos, sendo responsáveis, em 2021, por cerca de 1 milhão de mortes neonatais. Segundo essa mesma base informativa, na última década, a cada 40 segundos um desses bebês morrem (WHO, 2023). No Brasil, foram registrados 292.715 nascimentos prematuros, em 2022, de acordo com dados preliminares do Painel de Monitoramento de Nascidos Vivos (DATASUS, 2023).

O nascimento prematuro é aquele que ocorre antes da 37ª semana de gestação (OMS, 2021; WHO, 2023). Embora tenham ocorrido avanços consideráveis nos indicadores de saúde no Brasil, na última década, as taxas de prematuridade continuam a ser um dos maiores problemas de saúde pública. Tal indicativo contribui fortemente para a morbimortalidade infantil, sobretudo em populações de renda média ou baixa. Outro fator, que apresenta contribuição crescente para o quadro apresentado, é o parto cesáreo eletivo, realizado, sobretudo, em instituições privadas (SILVEIRA *et al.*, 2008).

O nascer prematuro representa, portanto, um momento delicado na vida do infante, pois uma grande maioria precisará de suporte especializado para manutenção da vida e garantia de seu desenvolvimento. Estudo de políticas sociais, realizado pelo IPEA 2019, informou que o óbito neonatal no Brasil apresenta taxa de 8,8 para cada 1.000 nascidos vivos. Apesar da taxa expressiva e preocupante, esse dado demonstra uma redução considerável quando comparado a 1990, quando se registravam 26 mortes neonatais para cada 1.000 nascidos vivos (UNICEF, 2017; VELOSO *et al.*, 2019).

A redução da mortalidade infantil (MI), integra um dos importantes desafios mundiais do milênio, sendo a meta para o Brasil, até 2030, subtrair as mortes neonatais evitáveis para no máximo 5/1.000 nascidos vivos e de crianças menores de cinco anos para o limite de 8/1.000 nascidos vivos (IPEA, 2019). Uma estratégia importante para proteção do recém-nascido pré-termo (RNPT) é o aleitamento materno pois, além de suas características nutricionais, apresenta componentes imunobiológicos que desempenham importante papel contra patologias infecciosas, causas frequentes de morbidade e mortalidade neonatal (SOARES *et al.*, 2016).

Estudos tem destacado a utilização do colostro como terapia imunológica direcionada a recém-nascidos que ainda não apresentam condições clínicas de iniciar a dieta enteral, ou seja, o uso do colostro sem fins nutricionais e sim como aporte imunológico, denominando-se assim

de imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) (ZHANG *et al.*, 2017; DA CRUZ MARTINS *et al.*, 2020; XAVIER RAMOS *et al.*, 2021); e, conhecida popularmente como colostroterapia. Esta intervenção em virtude de suas características imunológicas protetoras tem possibilitado a prevenção de desfechos desfavoráveis à saúde, sobretudo para os RNPT (LI *et al.*, 2022).

Considerando a plausibilidade biológica da IOC na prevenção de agravos a saúde do recém-nascidos prematuros, este estudo pretende revisar a literatura disponível, para verificar sua influência na prevenção de mortalidade de RNPT, baseado no pressuposto de que a IOC tem efeito protetor contra a ocorrência de óbitos neonatais nesta população.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 RECÉM-NASCIDOS E PREMATURIDADE

A prematuridade é um marcador sensível de condições de vida e saúde de uma população, constituindo-se como um tema de importância prioritária para a saúde pública, em todo o mundo (LIU *et al.*, 2012). Anualmente, cerca de 30 milhões de recém-nascidos nascem prematuros, com baixo peso ou adoecem logo nos primeiros dias de vida, segundo relatório de coalizão global divulgado em 2018 que inclui o Fundo das Nações Unidas para a Infância (Unicef) e a OMS (VENANCIO, 2019). No ano de 2019, no Brasil, foram registrados 314.348 mil partos prematuros, que ocorreram entre 22 e 36 semanas de gestação (DATASUS, 2023).

O problema da prematuridade atinge, anualmente, 15 milhões de crianças brasileiras. De igual maneira, estima-se que, ao redor do mundo, uma a cada 10 crianças nasce prematura (UNICEF, 2019). Esse quantitativo continua aumentando, apesar do número total de nascimentos estar diminuindo gradativamente nos últimos anos.

Nesse cenário global, assevera-se que o parto prematuro tem sido responsável por relevante morbidade e mortalidade perinatal, ocasionando graves danos imediatos nos recém-nascidos, bem como sequelas tardias. Essa incidência da prematuridade é uma variável decorrente de fatores sociais, biológicos, étnicos, comportamentais, entre outros (CARVALHO *et al.*, 2022).

Apesar da prematuridade ser um problema universal, a incidência de partos prematuros é maior nos países pobres (cerca de 12%) do que nas nações mais desenvolvidas (9%). Não obstante, o mesmo documento pontua que prematuridade não é um problema somente das regiões pobres do mundo (BRASIL, 2021). Desse modo, é assertivo afirmar que o nascimento prematuro está associado a um excesso de mortes nos primeiros 5 anos de vida (TEXEIRA, 2019). Tal fato é demonstrado em estudo sobre a mortalidade no primeiro dia de vida, no qual os nascidos vivos pré-termo estavam entre aqueles com maior risco de morrer, além dos prematuros extremos de regiões mais pobres (BRASIL, 2021).

Estudo que analisou 6 milhões de recém-nascidos na Noruega, Suécia, Dinamarca e Finlândia, entre os anos de 1967 e 2002, verificou que 5,4% eram prematuros; e que estes RNPT podem ter risco aumentado de morte prematura na vida adulta (VOGEL, 2016). Ademais, a prematuridade pode estar associada, na vida adulta, a uma chance duas vezes maior de

desenvolvimento de doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e diabetes (MANK *et al.*, 2022).

Os cuidados adequados com os bebês prematuros, logo depois do nascimento, incluem atenção essencial e complementar ao recém-nascido, especialmente suporte para alimentação, mantê-lo aquecido e cuidados com o cordão umbilical para prevenção de infecções, dentre outros (MORENO-FERNANDEZ, 2019).

A experiência de países desenvolvidos e de países de baixa e média renda mostrou claramente que o método mãe-canguru, por exemplo, pode reduzir substancialmente a mortalidade hospitalar (VENANCIO, 2004). Desse modo, enfatiza-se que, além do contato pele a pele, o método mãe-canguru inclui amamentação exclusiva e frequente, suporte para o par mãe-bebê e seguimento adequado após a alta (AIRES *et al.*, 2015).

É importante sinalizar que recém-nascidos, com idade gestacional de 28 semanas ou menos, correm mais risco de morte do que os recém-nascidos que nascem algum tempo depois, Tal estimativa é dada, pois esses indivíduos apresentam um estado de saúde muito mais frágil, comparados aos dos prematuros considerados “intermediários”, que nascem entre 28 e 34 semanas - constituem a maior parte dos prematuros, e os chamados “prematuros tardios”, que nascem entre 34 até 37 semanas (GUEDES *et al.*, 2022).

A prematuridade torna-se um risco em virtude da imaturidade imunológica e dos diversos procedimentos invasivos aos quais os recém-nascidos são submetidos para manutenção da vida. Logo, RNPT têm risco aumentado de adoecer e morrer em consequência do incompleto desenvolvimento fetal e de sua maior suscetibilidade às infecções, essas, agravadas pela manipulação e prolongado período de permanência nas unidades neonatais (DA SILVA *et al.*, 2022).

O relatório final da UNICEF (2022), sinaliza que é preciso reconhecer que os RNPT nasceram com órgãos que ainda não alcançaram o desenvolvimento ideal suficiente para a vida extrauterina. O RNPT amadurece em um contexto bem diferente daquele do útero e, também, pode precisar de terapias intensivas de diversos tipos para garantir sua sobrevivência. Assim, esses indivíduos estão sujeitos a problemas de saúde, que podem afetar negativamente qualquer órgão ou sistema corporal, e podem também sofrer comprometimento ou intercorrências ao longo do seu desenvolvimento.

Quando o RNPT supera a prematuridade, e sobrevive, apresenta aumento de outros riscos em condições crônicas: como alterações nos padrões de crescimento, atrasos no desenvolvimento sensorial, motor, cognitivo e problemas psíquicos com todas as consequências

associadas a cada um e ao conjunto desses eventos (CARDOSO-DEMARTINI *et al.*, 2011; FREITAS, 2022).

Nesse contexto analítico, em termos de saúde pública, é de vital importância asseverar que mais atenção seja devotada a esses indivíduos, especialmente para àqueles nascidos antes de 34 semanas de gestação, devido ao maior risco de complicações ao longo prazo (DAL MOLIN; SANTOS, 2023).

No campo social, a prematuridade é um processo que se inicia muito antes da gestação, sendo determinada por fatores socioeconômicos, estilo de vida e de trabalho, que interagem de maneira complexa com quesitos biológicos, determinando o nascimento prematuro (BRASIL, 2022). A prematuridade é um dos principais preditores de mortalidade infantil e, junto ao baixo peso ao nascer, é responsável pela maior proporção de morte neonatal. Ambos os critérios são considerados causas evitáveis de óbito por meio do adequado acompanhamento de pré-natal e do acesso aos serviços de saúde (AGÊNCIA BRASIL, 2016).

Para melhor compreensão da complexidade dos desfechos de saúde é possível observar através dos determinantes de nascimentos prematuros fatores classificados como de nível distal (DOS SANTOS, 2017). Esses referem-se às condições sociais, sendo considerados preditores importantes das disparidades em saúde, uma vez que grupos socioeconomicamente desfavorecidos em níveis educacionais, renda familiar, moradia, trabalho e comportamento de risco como, por exemplo, uso de fumo e álcool são piores no desfecho em saúde (ROCHA *et al.*, 2019).

No nível intermediário, estão as condições de risco familiar, figurando, dentre estas, os estilos e práticas parentais, eventos familiares estressantes e rede de apoio insuficiente. No nível proximal, destacam-se os fatores maternos e aqueles associados ao feto como idade materna, estado nutricional, condições de partos anteriores e doenças crônicas maternas (ROCHA, 2022).

Em suma, é de vital relevância destacar que, tanto por meio da influência que cada um dos fatores exerce sobre sua ocorrência, quanto pelas inter-relações e interdependências desses diferentes fatores, o risco da prematuridade é potencializado.

Evitar as causas da prematuridade continua sendo um grande desafio para os profissionais de saúde e para as políticas públicas de saúde. O atendimento prestado pelo Sistema Único de Saúde - SUS oferece ações de promoção, proteção e prevenção em saúde e, dentre essas, existem algumas políticas públicas que viabilizam a prevenção de mortes por causas evitáveis: por meio das campanhas de vacinação, vigilância sanitária e epidemiológica dentre outras que garantem maior qualidade de vida à população.

Dentro desse processo de cuidado à criança no âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança (PNAISC) ocupa posição singular, pois seu direcionamento basilar é fundamentado na garantia do direito à vida, primando por uma assistência humanizada e qualificada à saúde (FRANÇA *et al.*, 2017).

### **2.1.1 Prevenção da Prematuridade e Rede de Apoio**

A prevenção da prematuridade se inicia antes mesmo da gestação, estando atrelada ao planejamento familiar, seguido pelo acompanhamento pré-natal adequado; medidas para parto seguro, de qualidade e humanizado, sem impacto para a saúde da mulher e do recém-nascido. Dessa maneira, assevera-se que as estratégias de fortalecimento de políticas de aleitamento materno e Bancos de Leite Humano (BLH) são prioridades para prevenção aos agravos de saúde de RNPT (SAPS, 2022).

Dados oficiais, do Sistema de Mortalidade (SM) do Ministério da Saúde (MS), apontam que 55% dos óbitos infantis poderiam ter sido evitados a partir da atenção à gestação, parto e ao recém-nascido.

Nesse contexto argumentativo, circunstâncias como: o atraso no diagnóstico da condição materna, que gerou o nascimento prematuro; dificuldades na referência hospitalar e no acesso a exames; demora na identificação de problemas com o feto; além da ausência de avaliação, estão permanentemente associados à prematuridade (ARAÚJO *et al.*, 2013).

Nessa perspectiva, o MS tem desenvolvido diversas ações, voltadas para o cuidado ao recém-nascidos, tais como a Rede Materno Infantil (RMI), que consiste em uma estratégia para alcançar o compromisso assumido pelo Brasil e mais 192 países até o ano de 2030, que busca reduzir a taxa de mortalidade infantil neonatal para 5 por 1000 mil nascidos (SAPS, 2022).

Nesse aspecto, a QualiNEO se configura como uma estratégia para desenvolvimento de prática clínica sistematizada do cuidado neonatal, criada para qualificar a atenção ao recém-nascido nas maternidades, reforçando a perspectiva do cuidado em rede e integração das estratégias do MS na perspectiva do cuidado em rede (PEREIRA, 2019). Além daquelas aqui enumeradas, conta-se, também, com a Política de Aleitamento Materno, com finalidade de fomentar proteção, promoção e apoio ao aleitamento materno e assegurar os direitos da criança, previstos na Constituição Federal e no Estatuto da Criança e do Adolescente (COSTA *et al.*, 2022).

Cabe citar outras ações e estratégias que visam fomentar o aleitamento materno como: Estratégia Amamenta e Alimenta Brasil (EAAB) lançada em 2012, tem objetivo de qualificar o processo de trabalho dos profissionais da atenção básica (MELO *et al.*, 2015). A Iniciativa Hospital Amigo da Criança (IHAC) que é um selo de qualidade conferido pelo Ministério da Saúde (MS) aos hospitais que cumprem os 10 passos para o sucesso do aleitamento materno, instituídos pelo Fundo das Nações Unidas para Infância (Unicef) e pela OMS (RATIER, 2023). Para ser amigo da criança, o hospital deve também respeitar outros critérios, como o cuidado respeitoso e humanizado à mulher durante o pré-parto, parto e o pós-parto, garantir livre acesso à mãe e ao pai e permanência deles junto ao recém-nascido internado, durante 24 horas, e cumprir a Norma Brasileira de Comercialização de Alimentos para Lactentes e Crianças na Primeira Infância /NBCAL (MALTA, 2014).

A Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano (rBLH-BR) é uma iniciativa do MS, que atualmente integra Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Criança e Aleitamento Materno (PNAISC); composta por 222 bancos de leite humano presentes em todos os estados brasileiros e, ainda, 217 postos de coleta. É uma ação estratégica de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno.

A iniciativa, engloba as ações de coleta, processamento e distribuição de leite humano pasteurizado, para recém-nascidos prematuros ou de baixo peso que não podem ser alimentados pelas próprias mães. De igual modo, a política afirmativa também fornece base de atendimento para apoio e orientação para o aleitamento materno.

Ainda no tocante à rBLH-BR, segundo a Rede Global de Banco de Leite Humano, o Brasil tem a maior e mais complexa rede de bancos de leite humano do mundo, sendo referência internacional por utilizar estratégias que aliam baixo custo e alta qualidade e tecnologia (SAPS, 2022).

A estratégia de apoio à “Mulher Trabalhadora que Amamenta”, por seu turno, consiste em criar nas empresas, públicas e privadas, uma cultura de respeito e apoio à amamentação como forma de promover a saúde da mulher trabalhadora e de seu filho, trazendo benefícios diretos para a empresa e país.

Ainda dentre as ações, temos o novembro que é considerado o mês internacional de sensibilização para a prematuridade sendo reconhecido mundialmente como “Novembro Roxo”, a cor simboliza a sensibilidade e a individualidade, características que são muito peculiares aos bebês prematuros. Essa campanha tem o objetivo de alertar sobre o crescente

número de partos prematuros, como preveni-los e informar a respeito das consequências do nascimento antecipado para os RNPT, sua família e sociedade (SAPS, 2017).

Essas ações e estratégias, que promovem o aleitamento materno, visam incrementar os indicadores de aleitamento materno dentre os prematuros, pois o leite materno contém anticorpos e nutrientes vitais que ajudam a protegê-los de doenças e favorecem o crescimento e desenvolvimento adequados (ZANIL, 2022).

Alguns estudos têm demonstrado que frações do leite materno, a exemplo do colostro, vem contribuindo para melhor desenvolvimento da imunidade e melhor prognóstico do recém-nascido (SANTANA, 2014), sobretudo dos RNPT, por apresentarem o seu sistema imunológico mais imaturo do que crianças nascidas à termo. Por sua vez a IOC se constitui em um fator modificável que pode contribuir positivamente na saúde dos RNPT e redução da mortalidade neonatal (CARVALHO, 2023).

## 2.2 ÓBITO NEONATAL

A Mortalidade Infantil (MI) é um importante indicador de saúde e condições de vida de uma população. Ao longo das últimas décadas, vários estudos e estratégias foram desenvolvidos para compreender e reduzir a taxa de MI no mundo. O Brasil assumiu como meta cumprir os Objetivos de Desenvolvimento do Milênio, que tem como foco reduzir os níveis de mortalidade, em crianças menores de 5 anos, para 8 por mil nascidos vivos, até 2030.

Ao abraçar tal meta direcional, as autoridades brasileiras esperam seguir a tendência de indicadores da década anterior, em que o Brasil, entre os anos de 1990 a 2015 apresentou uma queda considerável de mortes em crianças menores de 5 anos, saindo de 47,7 por mil nascidos vivos para 13,5 por mil nascidos vivos, sendo destes 54% no primeiro mês de vida (MARINHO *et al.*, 2020).

Para melhor compreensão dos indicadores de mortalidade, é preciso lembrar que a MI estima o risco de morte dos nascidos vivos durante o primeiro ano de vida. A Taxa de Mortalidade Infantil (TMI) é obtida mediante o cálculo do número de óbitos de crianças menores de um ano dividido pelo número total de nascidos vivos.

Tal indicador é subdividido em: taxa de mortalidade neonatal precoce que compreende o número de óbitos de crianças entre 0 a 6 dias dividido pelo número total de nascidos vivos; a taxa de mortalidade neonatal tardia que é o número de óbitos de recém-nascidos entre 7 a 27 dias dividido pelo número total de nascidos vivos e taxa de mortalidade pós-neonatal que é o

número de óbitos de recém-nascidos entre 28 - 364 dias dividido pelo número total de nascidos vivos (DIAS *et al.*, 2022).

Através da coleta dos dados supracitados, se realiza comparações populacionais, de agravos à saúde da criança, em diferentes países e regiões, para se determinar estratégias de impacto e intervenções preventivas (MUNIZ, 20223).

De acordo com o Cenário da Infância e Adolescência 2021, da Fundação Abrinq, a taxa de MI, de menores de um ano, foi de 12,4 para cada 1.000 nascidos vivos. Já a de menores de 5 anos, foi de 14,4 para cada 1.000 nascidos vivos (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019).

Cerca de 44% das mortes, de crianças menores de cinco anos, no mundo ocorrem durante o período neonatal. Considera-se que a sepse neonatal é um contribuinte significativo para a mortalidade neonatal mundial, visto que cerca de 2,8 milhões de neonatos morrem a cada ano no mundo, onde em média 15% desses óbitos são causados por sepse (UNICEF, 2014).

Nos Estados Unidos, cerca de 3,29% dos recém-nascidos, diagnosticados com prematuridade, não sobrevivem (BOHANON *et al.*, 2018). No Brasil em 2015, o agravo foi responsável por 1,69 mortes por cada 1.000 nascidos vivos, representando a quarta principal causa de mortes entre crianças menores de 5 anos no país (FRANÇA *et al.*, 2017).

Ao longo dos anos, em uma escala global, os óbitos infantis apresentaram redução considerável, principalmente em decorrência da diminuição do componente pós-neonatal. Entretanto, os óbitos neonatais apresentaram redução pouco expressiva, constituindo-se um desafio para os países em desenvolvimento, como o Brasil (LEAL *et al.*, 2018). Logo, sendo um país de amplas dimensões territoriais, o Brasil enfrenta o desafio de lidar com as diferenças discrepantes entre as regiões Norte/Nordeste e Sul/Sudeste (VELOSO *et al.*, 2019).

Segundo Sistema de Informação sobre Mortalidade - SIM, a taxa de mortalidade neonatal, na região Nordeste, foi de 13,0 no ano de 2020, por mil nascidos vivos (IPEA, 2019). Apesar dos avanços importantes, a continuidade da redução da mortalidade infantil ainda representa um grande desafio para gestores, profissionais de saúde e para a sociedade em geral. Assim, se faz notório afirmar que os índices são ainda elevados, com concentração no período neonatal (0 a 27 dias de vida) e com diferenças sociais e regionais muito significativas (IPEA, 2019).

É importante compreender os fatores associados à mortalidade neonatal nos últimos tempos, em regiões específicas ou cidades estratégicas no estado do nordeste; embora as pesquisas brasileiras nem sempre são específicas para o período neonatal em que o óbito é mais prevalente (DEVINCENZI *et al.*, 2019).

A mortalidade neonatal está relacionada com diversos fatores desfavoráveis tais, como: condições da gestação, do parto, acesso ao pré-natal, condições socioeconômicas, características ambientais, escolaridade materna, baixo peso ao nascer, prematuridade, dentre outros (SZYHTA, 2023), ou seja, uma rede complexa que envolve as características maternas e condições específicas do neonato.

Dados da literatura evidenciam que os óbitos neonatais estão intimamente vinculados às condições de vida e saúde da mulher, porém dependem principalmente da assistência prestada durante a gestação, o parto, o pós-parto e, também, dos cuidados imediatos prestados ao recém-nascido (GAIVA *et al.*, 2013), pois os principais fatores de risco da morte neonatal consistem na ausência ou baixa qualidade da assistência pré-natal, atenção as intercorrências de saúde materna durante a gravidez, o baixo peso ao nascer, a asfixia ao nascer e a prematuridade, que são agravos considerados evitáveis, quando bem conduzidos pelos serviços de saúde (DE ALMEIDA, 2018). Neste sentido, é importante a melhoria na assistência para redução dos óbitos neonatais (BARBOSA, 2022).

Dentre os fatores determinantes do óbito neonatal, considera-se que os fatores de risco podem ser identificados como: distais, intermediários e proximais. Dentre os fatores distais estão os indicadores de risco social, como a baixa renda; fatores intermediários compreendem as condições de risco familiar entre eles, os estilos e práticas parentais, eventos familiares estressantes e rede de apoio insuficiente, os riscos proximais envolveriam os mecanismos individualizados, como condições de saúde do recém-nascido e da mãe (SLEUTJES, 2018).

As desigualdades potencializam chances diferentes de sobrevivência em função da falta de equidade na assistência prestada, além da presença dos fatores de risco sociais e biológicos, que atuam na determinação do óbito neonatal em diferentes regiões do Brasil (LIMA, 2012).

Nesse direcionamento, um dos fatores de maior interferência na condição de vida e sobrevivência do prematuro é o baixo peso ao nascer, sendo este considerado o principal fator de risco da mortalidade neonatal, podendo ter entre suas causas o Crescimento Intrauterino Restrito (CIUR), bem como, o baixo nível de instrução materna, o pré-natal inadequado, estado nutricional deficiente antes da gravidez, ganho de peso insuficiente durante a gestação, idade materna (inferior a 20 anos ou superior a 35 anos), infecção geniturinária materna, hipertensão arterial, tabagismo ausência de cônjuge e primiparidade (ALMEIDA, 2002).

Estudo mundial sobre a tendência da mortalidade neonatal no período de 1990 a 2017 demonstrou que ocorreu redução das taxas de mortalidade neonatal, que declinaram de 30,6 mortes por mil nascidos vivos, em 1990, para 18 mortes por mil nascidos vivos, em 2017.

No Brasil, a taxa de mortalidade neonatal, que era de 26 óbitos por mil nascidos vivos em 1990, declinou para 16,7 por mil nascidos vivos em 2015 (MS, 2020). Contribuíram para esse declínio: a implantação de políticas públicas voltadas à melhoria da atenção à saúde materno e infantil, dentre elas, o Programa Nacional de Humanização do Parto e Nascimento, em 2000, e o Rede Cegonha, em 2011, visando atingir as metas estabelecidas nos Objetivos do Desenvolvimento do Milênio - ODM, definidas pela Organização das Nações Unidas - ONU (LEAL, 2018).

A identificação da redução das taxas de tendência de mortalidade neonatal, quando evitável em diferentes contextos e localidades, pode promover redução significativa dos índices de morte neonatal (PREZOTTO *et al.*, 2021).

Um estudo nacional, composto por puérperas e seus recém-nascidos, totalizando amostra de 23.940 sujeitos, com o objetivo analisar o perfil dos óbitos neonatais, a taxa de mortalidade que foi de 11,1 por mil; maior nas regiões Norte e Nordeste e nas classes sociais mais baixas. De modo semelhante, resultados de outro estudo mostraram que os óbitos se concentraram nas regiões Nordeste (38,3%) e Sudeste (30,5%) do Brasil e entre recém-nascidos prematuros (81,7%) e com baixo peso ao nascer (82%) (HUG *et al.*, 2019). A prematuridade extrema (< 32 semanas) e o muito baixo peso ao nascer (<1.500g) representaram 60,2% e 59,6% dos óbitos, respectivamente, com maiores proporções nas regiões Centro-Oeste e Sudeste (VILA NOVA *et al.*, 2015).

### 2.3 AMAMENTAÇÃO E SAÚDE NEONATAL

Amamentar é muito mais do que nutrir a criança, sendo concernente a um processo que envolve interação profunda entre mãe e filho, com repercussões no estado nutricional da criança, em sua habilidade de se defender de infecções, em sua fisiologia e no seu desenvolvimento cognitivo e emocional, além de ter implicações na saúde física e psíquica da mãe (MONTE; GIUGLIANI, 2004).

A amamentação é uma prática fundamental de nutrição, proteção, vínculo e afeto, constituindo a forma mais natural e segura de alimentar um recém-nascido. Pesquisas evidenciam que alimentar o prematuro com o leite retirado da própria mãe proporciona benefícios para a imunidade, digestão e absorção de nutrientes (OLIVEIRA, 2011).

Apesar da grande quantidade de evidências científicas e informações acerca da importância e dos benefícios de se praticar o aleitamento materno, ainda há muitas mães que não o fazem de forma ideal, como é preconizada pelas diretrizes nacionais e mundiais (SEBASTIÃO *et al.*, 2015). Portanto, profissionais de saúde precisam ter conhecimento e habilidades suficientes para o manejo da amamentação e das principais dificuldades enfrentadas pelas mães e assim evitar o desmame precoce (CAMPANA, 2018).

Alguns estudos pontuam a importância da amamentação, principalmente para os RNPT, no que diz respeito à prevenção de algumas doenças como displasia broncopulmonar, enterocolite necrotizante e redução da mortalidade neonatal (PATEL *et al.*, 2013).

Acredita-se que o leite materno pode promover um estado de resposta inflamatória fisiológica, maturação do epitélio intestinal (GAROFALO *et al.*, 2019), promoção de uma microbiota intestinal saudável com predominância de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que está associada ao aumento da capacidade de inibição competitiva com outras bactérias patogênicas. Os efeitos imunomoduladores da mucosa intestinal são conferidos também pela atividade de células *natural-killer*, produção de macrófagos e secreção de IgA (PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL, 2018) e redução da permeabilidade intestinal (TAYLOR *et al.*, 2009), que possui papel importante na fisiopatologia das doenças infecciosas.

O Conselho Nacional de Saúde (CNA, 2022) recomenda que os lactentes sejam alimentados exclusivamente com leite materno até os 6 meses de idade. E que, mesmo após a introdução dos primeiros alimentos sólidos, sigam sendo amamentados até pelo menos dois anos de idade.

Em um estudo realizado por Vieira *et al.* (2004), que avaliou a associação entre aleitamento materno e hábitos alimentares de crianças menores de um ano de idade, foi possível observar que o leite materno figurou como fator de proteção contra o consumo precoce de alimentos não saudáveis, entre crianças de 3 a 6 meses. O uso de mamadeiras e chupetas foi significativamente maior em crianças não amamentadas, principalmente no segundo trimestre, com prevalência de 93,8% e 100%, respectivamente (VIEIRA; DE OLIVEIRA VIEIRA; GOMES, 2021).

A amamentação oferece inúmeros benefícios para a saúde da criança, pois o leite materno fornece os nutrientes necessários para a criança iniciar uma vida saudável (VIEIRA *et al.*, 2004), sendo um dos meios mais eficientes para atender seus aspectos nutricionais e imunológicos (SALIBA *et al.*, 2008).

Nesse contexto argumentativo, destaca-se que o leite materno contém moléculas bioativas, que protegem o recém-nascido contra infecções e inflamações e contribuem para a maturação imunológica, desenvolvimento de órgãos e colonização microbiana saudável (PALMEIRA & SAMPAIO, 2016). Nessa perspectiva, alguns estudiosos destacam a importância de componentes colostro como prevenção do risco de morte neonatal (DA CRUZ MARTINS *et al.*, 2020; RAMOS, 2021; SILVA, 2021; LEAL *et al.*, 2018).

#### 2.4 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO

A IOC trata da utilização do colostro materno cru como terapia imune para recém-nascidos prematuros e/ou de muito baixo peso, sendo esta uma estratégia que pode contribuir positivamente para a saúde e sobrevivência dos RNPT.

O colostro é produzido a partir do segundo trimestre da gestação e até o quinto dia após o parto, líquido amarelado, viscoso, rico em componentes imunológicas, tais como lactoferrina, leucócitos e citocinas anti-inflamatórias. Possui, também, fatores de proteção (anticorpos) contra boa parte dos vírus e bactérias (NASCIMENTO *et al.*, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2021); além de conter inúmeros fatores bioquímicos que interagem com a mucosa do trato digestivo do recém-nascido favorecendo a sua maturidade.

Todos esses componentes conferem não apenas imunidade passiva, como também estímulo ao desenvolvimento e maturação do próprio sistema imune de mucosas do neonato (PALMEIRA, 2016). Quando a IOC aplicada nas primeiras horas de vida do recém-nascido, estimula a imunidade e o desenvolvimento da microbiota gastrointestinal saudável, uma vez que o colostro é uma fonte de probióticos, transmitidos da mãe para o lactente (SANTOS *et al.*, 2017).

Estudos defendem que a administração da IOC proporciona efeito imunológico local e sistêmico, por estimular os tecidos linfoides locais e quando o colostro é absorvido pelo tecido do trato gastrointestinal provoca efeito sistêmico (GEPHART & WELLER, 2014). Estudo demonstrou que os RNPT submetidos a IOC, aumentou os níveis de IgA secretora, a concentração da lactoferrina na saliva, a maturação intestinal com consequente redução da permeabilidade intestinal e menor incidência de sepse clínica (LEE *et al.*, 2015).

O objetivo da IOC não é a deglutição, mas sim proporcionar o contato do leite com a mucosa oral e promover o estímulo imunológico (DA CRUZ MARTINS *et al.*, 2020; RAMOS,

2021). No primeiro mês o leite materno produzido tem em sua composição maior quantidade de IgA, bem como o colostro possui maior quantidade dos fatores imunobiológicos quando comparado ao leite maduro (ALGADO; PIMENTA, 2022).

Estudos vêm sendo desenvolvidos para avaliar a intervenção da IOC na prevenção de agravos à saúde do RNPT. Estudo sobre a utilização da IOC em unidade de terapia intensiva conduzido por NASCIMENTO *et al.* (2022) notou que o uso da terapia colostrada esteve associado significativamente às variáveis neonatais como idade gestacional, peso ao nascer e óbito neonatal.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 GERAL**

Investigar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na redução da incidência de morte em recém-nascidos prematuros.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Tratou-se de uma revisão sistemática com metanálise de estudos, que avaliou o uso da IOC na prevenção de mortes de recém-nascidos prematuros. A revisão sistemática seguiu as recomendações do PRISMA, 2020 (PAGE et al, 2021) e das “Diretrizes metodológicas para elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados” (BRASIL, 2012).

Previamente, foi realizada uma busca nas bases de dados referidas, abaixo para identificar se já existe protocolo cadastrado com tema apresentado aqui nesta proposta.

<b>Fonte:</b>	<b>Disponível em:</b>
<b>Cochrane Library</b>	< <a href="http://www.thecochranelibrary.com">http://www.thecochranelibrary.com</a> >
<b>Biblioteca Cochrane na BVS</b>	< <a href="http://regional.bvsalud.org/php/index.php">http://regional.bvsalud.org/php/index.php</a> >
<b>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</b>	< <a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd/">http://www.york.ac.uk/inst/crd/</a> >
<b>Clinical Queries PubMed</b>	< <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical</a> >
<b>PROSPERO</b>	< <a href="http://144.32.150.25/PROSPERO/prospero.asp">http://144.32.150.25/PROSPERO/prospero.asp</a> >

Em sequência, o protocolo de revisão sistemática foi registrado no banco internacional de registro de revisões sistemáticas PROSPERO (International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews, disponível em <<http://144.32.150.25/PROSPERO/prospero.asp>>), sob o número de protocolo CRD42022313945.

### 4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Foi estabelecido o critério do acrônimo PICO, para eleger os estudos, sendo P – Recém-nascido prematuro, I – IOC, C – Recém-nascido prematuro não tratado com IOC (delimitado por ensaio clínico), O – Mortalidade entre prematuros. Foram incluídas todas as publicações

que envolviam a utilização da IOC em recém-nascidos prematuros com idade gestacional com até 37 semanas completas e o desfecho adotado nesse levantamento foi uso da IOC em recém-nascidos prematuros e a prevenção de mortalidade. Foram incluídos todos os estudos publicados nos idiomas: inglês, português e/ou espanhol, sem restrição quanto ao ano de publicação.

#### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram selecionados estudos de ensaios clínicos com seres humanos, que utilizaram a IOC em prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas completas e investigaram o desfecho mortalidade nesses neonatos. Também se pesquisou a “literatura cinza”, como teses, dissertações e verificação de lista de referências dos estudos investigados.

#### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram excluídos estudos conduzidos em modelos animais e que investigaram a intervenção de colostro em outros aspectos que não o óbito.

#### 4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para o Medline e o Cochrane Central, os descritores utilizados foram retirados do MeSH; para a Lilacs, o DECS. Para garantir uma boa recuperação das informações no Lilacs, foi elaborada com a soma (AND) dos termos nas línguas inglês e português que predominam na base. Na base Medline foi adotada a estratégia que permite aumentar a sensibilidade da busca incluindo os chamados “entry terms” ou operadores booleanos que se encontram dentro da definição do termo MeSH (BRASIL, 2020) (Tabela 1).

**Quadro 1.** Descritores que foram utilizados na busca.

Definições	Descritores	
	MeSH	DeCS
<b>População: Recém nascido prematuro</b>		

<b>Recém-nascido prematuro</b>	“Infant, Premature” OR “Infants, Preterm” OR “Premature Infant” OR “Neonatal Prematurity”	Inglês: “Infant, Premature” Português: “Recém-nascido prematuro”
<b>Intervenção: Colostroterapia- colostro e imunoterapia</b>		
	<b>Com subtítulo:</b> “Colostrum” and “Immunotherapy”	<b>Com qualificador:</b> Inglês: “colostrum” and “Immunotherapy” Português: “colostro” e “imunoterapia”
<b>Controle: Ensaio Clínico</b>		
	<b>Com subtítulo:</b> “ Clinical trial” OR “ Controlled clinical trial”	<b>Com qualificador:</b> Inglês: “clinical trial” Português: “ensaio clínico”
<b>Desfecho: Morte / Mortalidade</b>		
	“Death” ou “Mortality”	Inglês: “mortality” ou “death” Português: “mortalidade” ou “morte”

Fonte: Autor, 2023.

#### 4.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS (TRIAGEM E SELEÇÃO DOS ARTIGOS)

Nesta pesquisa, a busca das informações foi realizada até o dia 20 de outubro de 2023 em periódicos indexados nas seguintes bases (Quadro 2).

**Quadro 2.** Base de dados para busca dos estudos.

<b>Base de Dados</b>	<b>Estratégias</b>	<b>n</b>
Lilacs	Infant, Premature [Palavras] and colostrum [Palavras] and Immunotherapy [Palavras]	2
Pubmed	((“Infant, Premature”) AND (“colostrum”)) Filters: From 2014-2023, Humans,	132

Web of Science	(ALL=(infant, premature)) AND ALL=(colostrum)) Filtros: Document Types: Article Publication Date: 2005-01-01 to 2023-10-31 Feito busca avançada	135
Portal Capes/ MEC	Infant, Premature OR recém-nascido prematuro AND colostrum OR colostro AND clinical trial OR ensaio clínico. Filtros: Busca Avançada Tipo de material: todos os itens, Data de publicação: até 31/10/2023.	22
Scopus	"infant, premature" AND "colostrum" AND "clinical trial" AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) )	83
REBEC = Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos.	Colostro	8
Clinical trial	infant, premature   colostrum Condition: infant,prematuro Intervention: colostrum Study Status: All studies	17

Fonte: Autor, 2023.

Foram selecionados 399 estudos relacionados a prematuridade, óbito neonatal e imunoterapia de colostro, nas bases de dados pesquisadas, e em seguida foram direcionados para o sistema Rayyan.

#### 4.7 ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Após a etapa de busca dos artigos, 2 pesquisadores (JRS) e (CCM), de forma independente, realizaram a primeira análise dos estudos pelo aplicativo Rayyan, que é utilizado para auxílio em pesquisas do tipo revisão sistemática metanálise, com objetivo de retirar referências que se encontram fora da proposta de pesquisa. Em seguida, foi realizado segundo filtro, através de leitura do título e do resumo, com o objetivo de selecionar referências e

descartar aquelas que não se enquadram nos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão.

Foi registrada a quantidade de referências, recuperadas em todas as bases de dados, e, em seguida, foi procedida a exclusão e contabilidade das duplicatas. Após essa etapa, o arquivo sem as duplicatas foi trabalhado individualmente pelos revisores, de forma independente na leitura integral dos artigos para excluir os que claramente não preenchiam os critérios de inclusão.

Caso o resumo não estivesse disponível e, se o título fosse sugestivo de inclusão do desfecho pesquisado, o artigo permaneceu na base e passou para a etapa seguinte de avaliação de elegibilidade, para leitura do texto completo; para aqueles não disponíveis, foi realizado contato com os autores. Nos casos de discordância entre o julgamento da elegibilidade entre os revisores, um terceiro revisor (MSXR), realizou o julgamento de elegibilidade do artigo para inclusão no atual estudo.

#### 4.8 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após a leitura, na íntegra, dos artigos selecionados, os dados foram extraídos e consolidados em um quadro estruturado, com ajuda do programa Excel, de maneira que facilitasse a análise da qualidade desses estudos. Foram extraídas as seguintes informações: tipo de publicação, autor, ano de publicação, título do artigo, objetivo, método de análise, resultados, duração de seguimento, conclusões, revista, *Qualis* da revista, ano da pesquisa, financiamento da pesquisa, tipo de financiamento, país do estudo, continente do estudo, análise estatística dos estudos como: RR bruta, p-valor, RR ajustada. Critérios de inclusão e exclusão, tamanho da amostra, idade média das participantes, descrição da intervenção e controle, tempo de IOC, variáveis confundidoras e o desfecho do estudo. Dois pesquisadores completaram cada etapa de forma independente (desde a triagem da literatura até a extração de dados), em consenso, uma verificação cruzada foi necessária após a conclusão. Após método de análise e avaliação, havendo discordância entre os revisores quanto à tabulação das informações anteriores, um terceiro revisor foi requerido.

#### 4.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Revisões Sistemáticas têm por objetivo reunir todas as evidências que se enquadram em critérios de elegibilidade pré-definidos, a fim de responder uma pergunta focada. Para isso,

utilizou-se métodos explícitos e sistemáticos, visando minimizar o viés, fornecendo resultados confiáveis e facilitando a tomada de decisão (Lasserson *et al.*, 2021).

A análise da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos, no atual estudo, foi uma das etapas mais desafiadoras, devido a sua importância na condução das Revisões Sistemáticas na área da saúde, pois essas não são isentas de vieses que podem comprometer a qualidade da evidência gerada (De Luca Canto, 2020). Nesse sentido, a identificação dos vieses foi importante para analisar criticamente o processo de condução da revisão, uma vez que poderiam comprometer os resultados da metanálise.

A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada usando o instrumento de risco-de-viés recomendado pela *Cochrane Collaboration*, para ensaios clínicos randomizados, *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2). Essa ferramenta de avaliação de qualidade metodológica contempla cinco domínios acerca de potenciais vieses, como: risco de viés decorrente do processo de randomização, risco de viés no cegamento dos participantes e equipe referente à alocação ou aderência, incompletude dos dados referentes aos desfechos, risco de viés na avaliação da medida de desfecho e risco de relato seletivo dos desfechos.

Para cada pergunta dos domínios, existem as seguintes respostas: a) sim; b) provavelmente sim; c) provavelmente não; d) não; e) não informado. Ao final de cada um dos cinco domínios, foi realizado o julgamento de risco de viés. O julgamento do risco de viés foi classificado em um risco global, de acordo aos seguintes critérios: alto, quando pelo menos um domínio foi julgado como de alto risco de viés; algumas preocupações, quando pelo menos um domínio suscitou algumas preocupações e baixo quando todos os domínios foram de baixo risco.

#### 4.10 SÍNTESE DOS DADOS

Para realização das sínteses dos dados, foi elaborada uma planilha com todas as informações dos estudos incluídos nesta pesquisa, com as características das investigações, tais como: tipo de delineamento, qualidade metodológica dos estudos, tamanho da amostra, região geográfica do estudo, tipo de intervenção, fatores risco do desfecho considerado (apontado pelo estudo), existência de financiamento, medida de associação final estimada (por cada estudo).

#### 4.11 METANÁLISE

Sabe-se que uma metanálise permite analisar estatisticamente resultados de dois ou mais estudos independentes, sobre uma mesma questão de pesquisa, agregando seus resultados em uma medida estatística. Habitualmente é precedida por uma revisão sistemática. Na condução deste estudo, foi avaliada a heterogeneidade estatística, por meio do i-quadrado ( $I^2$ ) da medida de associação global para identificação da magnitude do indicador e em seguida realizou-se a metanálise.

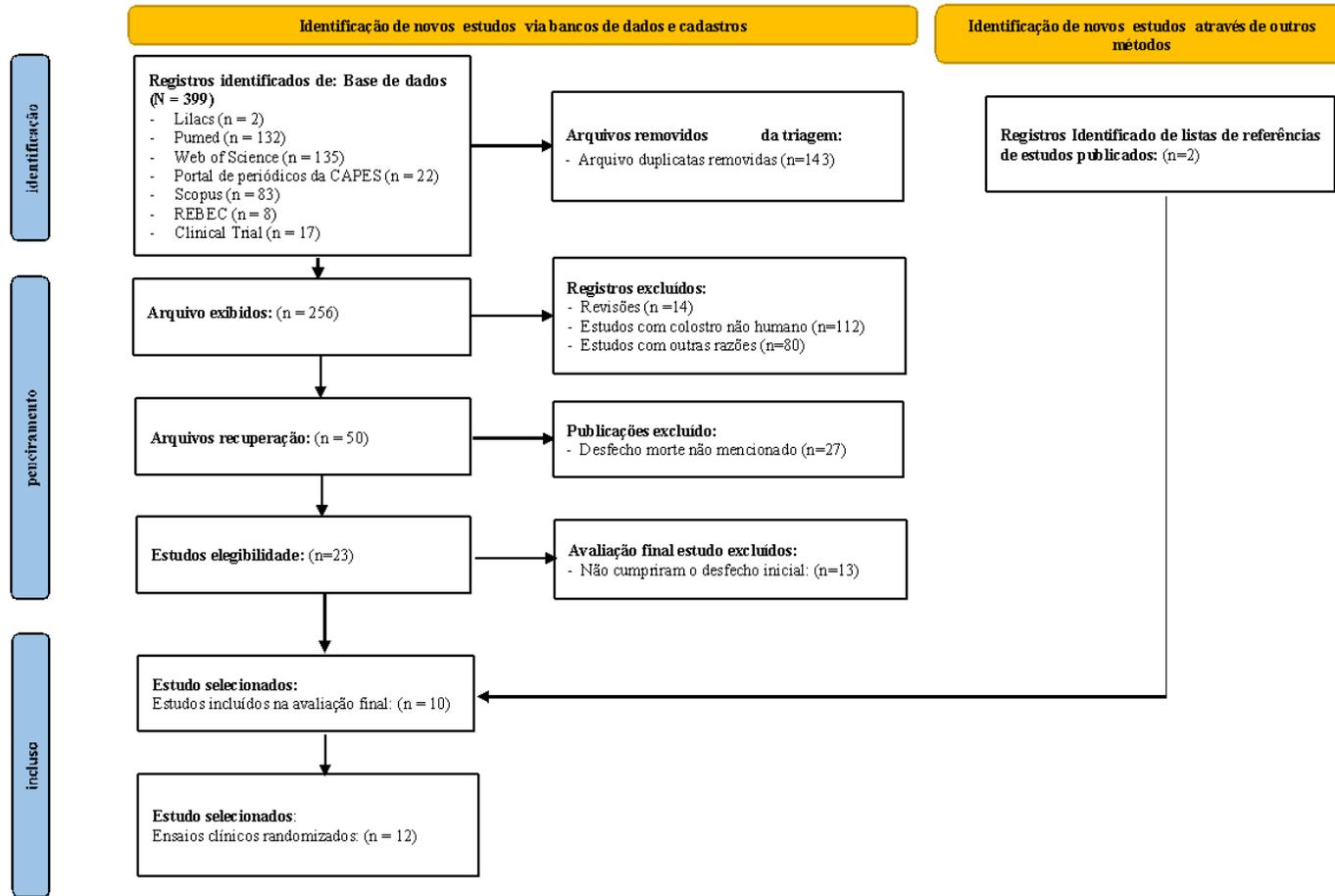
As medidas de associação estimadas foram o risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, obtidas com a análise de efeito fixo por meio do método de Mantel-Haenszel para variáveis binárias com intuito de verificar se a variância inversa sinaliza uma suposição de que os diferentes estudos estão estimando efeitos de intervalo diferentes, mas, relacionados. O teste de heterogeneidade entre os estudos mostrou  $P = 0,727$ . Os resultados mostraram que existe uma tendência positiva na redução da incidência de óbito, quando comparado o grupo de intervenção com o grupo controle [RR =1, 95% CI (0,53, 0,94), Z = 2,02, P =0,043]

## 5. RESULTADOS

Dos 399 estudos capturados pelos critérios de busca nas bases de dados, foram selecionados doze, para a revisão sistemática e metanálise. Conforme observado no diagrama de fluxo de entrada e saída dos estudos, na primeira triagem foram excluídas as duplicatas (n=143), estudos com colostro não humano, revisões e estudos que avaliaram apenas aspectos nutricionais do colostro foram excluídos: (n = 206), removidos estudos que não apresentaram desfecho para óbito (n=27) e estudos que não cumpriram o desfecho inicial desta proposta foram removidos (n=13) ficando 10 (dez) artigos após triagem.

Adicionalmente, durante a busca, foi identificado na lista de referências de estudos publicados, àqueles que atendiam os atuais critérios de inclusão e resgatados (n=02); totalizando assim ao final do rastreamento doze ensaios clínicos randomizados, que preencheram os critérios de inclusão desta revisão. O diagrama de fluxo dos estudos incluídos está apresentado na Figura 1. Os dados extraídos dos doze estudos selecionados para a revisão sistemática e metanálise.

Figura 1. Diagrama de fluxo para revisões sistemáticas que incluía pesquisas de bancos de dados e registros, conforme PRISMA 2020.



Fonte: Autor, 2023<sup>1</sup>.

**Quadro 3.** Características dos estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) em prematuros com o desfecho de óbito.

Autor, Ano, País	Tipo de estudo	Título	Objetivo	Amostra Número de participantes	Intervenção x Controle	Desfecho / Variáveis secundárias	Resultados e conclusão	Desfecho Óbito
PATEL & SHAIKH,  2007  Índia	ECR	Efficacy of Breast Milk Gastric Lavage in Preterm Neonates  Eficácia do leite materno na lavagem gástrica em recém-nascidos prematuros.	Avaliar os efeitos da lavagem gástrica em recém-nascidos prematuros doentes, em relação ao número de dias em fluidos parenterais antes de iniciar alimentação entérica, avaliar tempo de internação hospitalar, avaliar morbidade (complicações) e mortalidade.	Amostra: 80 RNPT-MBP  Grupo Intervenção = 40  Grupo Controle = 40	<b>Intervenção:</b> Recebeu lavagem gástrica com 5 mL de leite de sua própria mãe iniciado em até 4hs após nascimento.  <b>Controle:</b> Recebeu alimentação – leite materno-normalmente.	Tempo médio de internação, <b>Complicações:</b> Choque, sepse, NEC, HIV. Mortalidade. Morte.	O principal resultado foi o número médio de dias de fluidos parenterais até tolerância bem-sucedida da nutrição enteral. Redução do risco de sepse. início precoce de alimentação entéricas bem-sucedidas.	Morte Grupo intervenção = 2 Grupo controle = 2  P-valor = 0,02  Não significante

<p>DRIGUEZ, et al., 2011 Estados Unidos</p>	<p>ECR</p>	<p>A Randomized Controlled Trial of the Oropharyngeal Administration of Mother's Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants in the First Days of Life.</p> <p>Um estudo controlado randomizado da administração orofaríngea do colostro da mãe para RNPT-MBP nos primeiros dias de vida.</p>	<p>Determinar se a IOC tem um efeito imunostimulador quando administrado por via orofaríngea aos RNPT-MBP nos primeiros dias de vida e acompanhar os resultados clínicos dos indivíduos.</p>	<p>Amostra: 13 RNPT-MBP</p> <p>Grupo Intervenção =7</p> <p>Grupo Controle = 6</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu 0,2 mL de colostro da própria mãe.</p> <p><b>Controle:</b> Recebeu água estéril (placebo) via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas.</p>	<p>Efeito imunostimulador medido pelas concentrações de imunoglobulina A secretora (sIgA), marcador para imunidade da mucosa e pela lactoferrina, glicoproteína em aspirados traqueais e urina. E, interleucina-10 (IL-10), citocina anti-inflamatória em aspirado traqueal e soro</p>	<p>Embora as comparações entre os grupos para marcadores imunológicos não tenham atingido significância estatística, encontrou-se redução estatisticamente significativa no tempo para atingir a alimentação enteral completa dos lactentes tratados com colostro da própria mãe</p>	<p>2 indivíduos, randomizados para o grupo Intervenção morreram de doenças relacionadas à prematuridade.</p> <p>P-valor = 0,032</p> <p>Não significante</p>
<p>LEE, et al., 2015 Coreia</p>	<p>ECR</p>	<p>Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT</p>	<p>Determinar os efeitos imunológicos da administração de colostro orofaríngeo em prematuros extremos.</p>	<p>Amostra: 48 RNPTs nascidos antes de 28 semanas gestação.</p> <p>Grupo Intervenção = 24</p> <p>Grupo Controle = 24</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu 0,2 mL de colostro</p> <p><b>Controle:</b> Recebeu água esterilizada via orofaríngea a cada 3 horas, durante 3 dias, com início nas 48 a 96 horas de vida.</p>	<p>DBP ECN, Morte, HIV</p> <p>Redução do índice de sepse no grupo intervenção.</p>	<p>Redução de sepse clínica no grupo colostro. administração de colostro orofaríngeo pode diminuir sepse clínica, inibem a secreção</p>	<p>Morte</p> <p>Grupo Controle = 6 Grupo Intervenção =3</p> <p>P-valor = 0,03</p> <p>Não significante</p>

		Administração orofaríngea de colostro em prematuros extremos: Um estudo randomizado controlado aleatório.					de citocinas pró-inflamatória, Aumento dos níveis de fatores imuno-protetores em prematuros extremos.	
SOHN, et al. 2016 Estados Unidos	ECR	Bucal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants.  Administração bucal de colostro humano: impacto na microbiota oral de prematuros.	Determinar se a administração de colostro da mãe na cavidade bucal nos primeiros dias de vida altera a microbiota oral em comparação com os RNPTs do controle.	Amostra: 12 RNPT-MBP  Grupo Intervenção = 6  Grupo Controle = 6	<b>Intervenção:</b> Receberam 0,2 mL do colostro da mãe na cavidade oral (0,1 mL em cada lado da cavidade bucal) a cada 2 horas por 46 horas, independentemente de o RNPT-MBP estar recebendo alimentos tróficos.  <b>Controle:</b> Receberam os cuidados de rotina.	ECN (estágio 2, 3) Sepse bacteriana de início precoce, Sepse fúngica de início precoce, Sepse bacteriana de início tardio, Sepse fúngica de início tardio, Pneumonia associada VM.	A microbiota oral mudou acentuadamente ao longo do período de 96 horas em todos os RNPT-MBP. Os padrões de colonização reduziram respectivamente, grupo intervenção. A administração bucal do colostro da mãe aos RNPT-MBP influenciou a colonização da cavidade oral com diferenças que persistiram 48hs após o término da intervenção.	Morte Grupo Controle = 1  Grupo Intervenção = 0  P- Valor = 0.39 Não significante

<p>ABD-ELGAWADA, et al., 2019 Egito</p>	<p>ECR</p>	<p>Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial.</p> <p>Administração Orofaringea de Leite Materno Antes de Alimentação por Gavagem em RNPT: Um Piloto Randomizado teste de controle.</p>	<p>Avaliar o efeito imunoprotetor da administração orofaríngea do leite materno da própria mãe na colonização bacteriana da bolsa orofaríngea, TGI e na incidência de sepse nosocomial. Avaliar o impacto do leite materno antes de cada alimentação por gavagem na tolerância alimentar, no tempo para alimentação enteral completa.</p>	<p>Amostra: 200 RNPT &lt;32 semanas de gestação e 1.500 g de peso</p> <p>Grupo Intervenção = 100</p> <p>Grupo Controle = 100</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu 0,2 mL de colostro materno por conta-gotas na bolsa orofaríngea, língua e bochechas a cada 2-4 horas, minutos antes da alimentação por gavagem.</p> <p><b>Controle:</b> Recebiam gavagem regular do leite materno.</p>	<p><b>Desfechos:</b></p> <p>Administração orofaríngea de leite materno diminui da incidência de sepse e nosocomial. Tempo para atingir alimentação enteral completa; NEC. ↓ tempo de VM, ↓ tempo de permanência em UTI.</p>	<p>Administração por gavagem do leite materno antes da alimentação não reduziu a incidência de sepse nosocomial, mas teve efeitos benéficos na alimentação precoce e alta hospitalar precoce em RNPT-MBP</p>	<p>Morte Grupo Intervenção = 11 Grupo Controle = 16 P-valor = 0,31</p> <p>Não significativa.</p>
<p>HARIHARAN, et al., 2017 Índia</p>	<p>ECR</p>	<p>Oropharyngeal breastmilk administration in extreme prematurity reduces gram negative sepsis and feed intolerance.</p>	<p>Determinar os efeitos da IOC na sepse de início tardio em RNPT-MBP</p>	<p>Amostra: 112 prematuros com idade gestacional menor do que 36 semanas e peso ao nascer de abaixo de 1250g.</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu na mucosa bucal 0,2 mL de leite materno por meio de seringa (0,1ml de cada lado da boca) a cada 6 horas, até 30</p>	<p>Episódios de intolerância alimentar maior que 48hs após alimentação, enterocolite, sepse tardia e morte.</p>	<p>A administração precoce de leite materno orofaríngeo é viável, segura e associada a menor</p>	<p>Morte Grupo intervenção = 2 Grupo controle = 2</p> <p>P-valor: &lt;0.05 Não significativa</p>

		A administração de leite materno orofaríngeo em prematuros extremos reduz a sepse por gram-negativos e intolerância alimentar.		Grupo Intervenção = 56  Grupo Controle = 56	semanas de idade gestacional corrigida ou início da alimentação oral. <b>Controle:</b> Recebeu água destilada.	Desfechos secundários: Não citadas.	incidência de intolerância alimentar e sepse nosocomial.	
FERREIRA, et al.,  2019  Brasil	ECR	Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants  Ensaio clínico controlado randomizado de administração de colostro orofaríngeo em prematuros de muito baixo peso.	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngeo na incidência de sepse clínica e comprovada de início tardio e nas concentrações de imunoglobulina A (IgA) em RNPT-MBP.	Amostra: 113 RNPT <34 semanas gestacionais, e peso < 1,500g  Grupo Intervenção = 47  Grupo Controle = 66	<b>Intervenção:</b> Administrou 2 mL de colostro materno nas primeiras 48 ou 72 horas de vida a cada 2 horas por 48 horas sendo 0,1 mL na mucosa oral direita e 0,1 mL na esquerda.  <b>Controle:</b> Recebeu água estéril.	desfechos clínicos (incluindo Sepse tardia) e concentração de IgA Tempo de internação; História alimentar; Mortalidade; Morbidade.	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na incidência de sepse clínica de início tardio. Não confirmou o aumento de níveis de IgA.	Morte  Grupo Intervenção= 2 Grupo Controle= 2  P-valor: 0,45 Não significante

<p>SHARMA, et al., 2020 Índia</p>	<p>ECR</p>	<p>Role of oropharyngeal administration of colostrum in infants very low birth weight to reduce enterocolitis necrotizing: a randomized controlled trial.</p> <p>Papel da administração orofaríngea de colostro em bebês de muito baixo peso ao nascer para reduzir a enterocolite necrosante: um estudo controlado randomizado.</p>	<p>Estudar o papel da administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos de muito baixo peso para reduzir a enterocolite necrosante.</p>	<p>Amostra: 117 RNPT-MBP (&lt; 30 semanas gestacionais com peso &lt; 1,250g)</p> <p>Grupo Intervenção = 59</p> <p>Grupo Controle = 58</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu 0,2 mL de colostro materno na mucosa oral, 0,1 mL em cada lado. Iniciado após 24 horas nascimento.</p> <p><b>Controle:</b> Recebeu cuidados de rotina.</p>	<p>ECN Sepse tardia; Sepse precoce; Sepse com hemocultura positiva, Pneumonia associada a VM, ↓ tempo de alcance de nutrição enteral, ↓ tempo de hospitalização.</p>	<p>Redução significativa de 7 dias de internação no grupo de IOC. A incidência de sepse de início precoce, sepse de início tardio, sepse com hemocultura positiva e pneumonia associada à VM foi menor no grupo intervenção. Concluiu que administração IOC é segura e reduz o tempo de internação.</p>	<p>Morte</p> <p>Grupo Intervenção= 3 Grupo Controle= 4</p> <p>P-valor: 0,61 Não significante</p>
<p>AGGARWAL R, et al.,</p>	<p>ECR</p>	<p>Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised</p>	<p>Avaliar se a estratégia de administração orofaríngea de colostro reduz a morbimortalidade em recém-nascidos muito prematuros.</p>	<p>Amostra: 260 RNPT de 26 a 31 semanas gestacionais.</p> <p>Grupo Controle= 130</p>	<p><b>Intervenção:</b> Administração oral de 0,2 mL de colostro a cada 3 horas.</p> <p><b>Controle:</b> Administração oral de água estéril.</p>	<p>Morte Por sepse tardia; ECN; Sepse tardia; Pneumonia associada à VM; DBP; HIC;</p>	<p>A administração de IOC em neonatos muito prematuros e prematuros extremos não reduziu a mortalidade, sepse tardia ou ECN.</p>	<p>Morte</p> <p>Grupo Intervenção= 38 Grupo Controle= 43</p>

2021 Índia		parallel-group controlled trial. A administração orofaríngea de colostro reduz a morbidade e a mortalidade em recém-nascidos muito prematuros? Um estudo controlado randomizado de grupos paralelos.		Grupo Intervenção= 130		Retinopatia da prematuridade.		P-valor: 0,50 Não significativa
SUDEEP, et al., 2022 Índia.	Estudo Randomizado, Estratificado e Controlado	Oral Application of Colostrum and Mother's Own Milk in Preterm Infants. A Randomized, Controlled Trial.  Aplicação oral de colostro e leite materno em prematuros. Lactentes. Um estudo randomizado e controlado.	Avaliar os efeitos da aplicação oral do leite da própria mãe sobre os resultados clínicos em prematuros de 26 a 30 semanas de gestação.	Amostra: 133 em prematuros de 26 a 30 semanas de gestação.  Grupo Intervenção = 66 Grupo Controle = 67	<b>Intervenção:</b> Administração oral de colostro da própria mãe, iniciado em 24-72 horas de vida, até que a criança atingisse 32 semanas.  <b>Controle:</b> Recebeu água destilada.	<b>Desfechos Primários:</b> mortalidade, sepse de início tardio, enterocolite necrosante, HIV; BDP; <b>Retinopatia da prematuridade Secundários:</b> uso de antibióticos, tempo para atingir alimentação enteral completa	A aplicação oral de colostro/leite da própria mãe diminuiu a sepse tardia, recém-nascidos prematuros idade gestacional = (26 a 30 semanas). Os efeitos foram mais pronunciados em recém-nascidos de (29 a 30) semanas de gestação, Redução na sepse de início tardio, Alimentação completa mais cedo.	Morte Grupo Intervenção=10 Grupo Controle=17  P-valor: 0,1 Não significativa

<p>ROMERO-MALDONAD, et al, 2022 México</p>	<p>ECR</p>	<p>Effect of oropharyngeal administration of colostrum in premature newborns <math>\leq 32</math> weeks of gestation on the immune response and neonatal morbidity: A double-blind randomized clinical trial.</p> <p>Efeito da administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos prematuros <math>\leq 32</math> semanas de gestação na resposta imune e morbidade neonatal: Um ensaio clínico randomizado duplo-cego.</p>	<p>Avaliar o efeito da terapia orofaríngea administração de colostro vs. placebo nos primeiros 4 dias de vida em recém-nascidos prematuros com 32 semanas de gestação na concentração sérica de Ig, morbidade neonatal e tempo de internação.</p>	<p>Amostra: 96 recém-nascidos prematuros <math>\leq 32</math> semanas</p> <p>Grupo Intervenção = 46</p> <p>Grupo Controle = 50</p>	<p>Foram designados 2 grupos separados aleatoriamente. A administração de colostro orofaríngea ou placebo foi iniciada via dentro de 24 horas após o nascimento, a cada 4 horas, durante 4 dias.</p> <p><b>Intervenção:</b> Recebeu 03 mL de colostro a cada 4hs.</p> <p><b>Controle:</b> Receberam 03 ML de água destilada.</p>	<p><b>Desfechos Primário:</b> Concentração sérica de Imunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) após uso de IOC; avaliar se o colostro aumenta as concentrações séricas de IgG, IgM e IgA, nos períodos de 7 aos 28 dias de vida.</p> <p><b>Secundários:</b> Presença de morbidade neonatal: Frequência de sepse neonatal; HIV; Retinopatia da prematuridade; <math>\downarrow</math> tempo hospitalização.</p>	<p>O resultado deste estudo sinaliza que a mortalidade neonatal foi menor no grupo do colostro do que no grupo placebo. Os recém-nascidos do grupo colostro também apresentaram alimentação enteral completa mais cedo e atingiram o peso de nascimento mais rapidamente, e <math>\downarrow</math> tempo de internação.</p>	<p>Morte Grupo Intervenção = 0 Grupo Controle = 6</p> <p>P-valor= 0,06 Não significante</p>
--	------------	--	---	--	--	---	--	---

JAIN, et al, 2022 Índia	ECR	<p>Oral Application of mother's own milk for prevention of late onset sepsis in preterm very low birth weight neonates: A Randomized Controlled Trial.</p> <p>Oral Application of mother's own milk for prevention of late onset sepsis in preterm very low birth weight neonates: A Randomized Controlled Trial.</p>	<p>Observar o efeito da higiene bucal com leite materno na sepse tardia e na mortalidade, número de dias para obter alimentação enteral completa, enterocolite necrosante, taxas de amamentação exclusiva na alta e tempo de internação hospitalar.</p>	<p>Amostra: 110 recém-nascidos prematuros.</p> <p>Grupo Intervenção = 55 Grupo Controle = 55</p>	<p><b>Intervenção:</b> Recebeu cuidados bucais com aplicação oral do leite materno.</p> <p><b>Controle:</b> Recebeu cuidado bucais sem leite materno.</p>	<p><b>Desfechos Primário:</b> Foi averiguar o efeito da higiene oral com leite materno da própria mãe em sepse de início tardio.</p> <p><b>Secundários:</b> Foram observar o efeito na mortalidade, dias para atingir alimentação enteral completa, enterocolite, taxas de amamentação exclusiva e tempo total de internação.</p>	<p>O grupo intervenção apresentou menor incidência de sepse e taxa de mortalidade, ↓ tempo para atingir a alimentação enteral completa, ↓ casos de ECN, ↓ tempo para o aleitamento materno exclusivo ↓ tempo de internação hospitalar.</p>	<p>Morte</p> <p>Grupo Intervenção = 5 Grupo Controle = 9</p> <p>P-valor = 0,252 Não significante</p>
-------------------------------	-----	---	---	--	---	---	--	--

**Legenda:**

ECN = Enterocolite necrosante;

HIV = Hemorragia intraventricular;

VM = Ventilação mecânica;

RNPT-MBP = Recém-nascido prematuro de muito baixo peso;

HIC = Hemorragia intracraniana;

BDP = Broncodisplasia pulmonar.

**Figura 2.** Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos por meio da ferramenta Rob2 da Cochrane (HIGGINS, 2011).

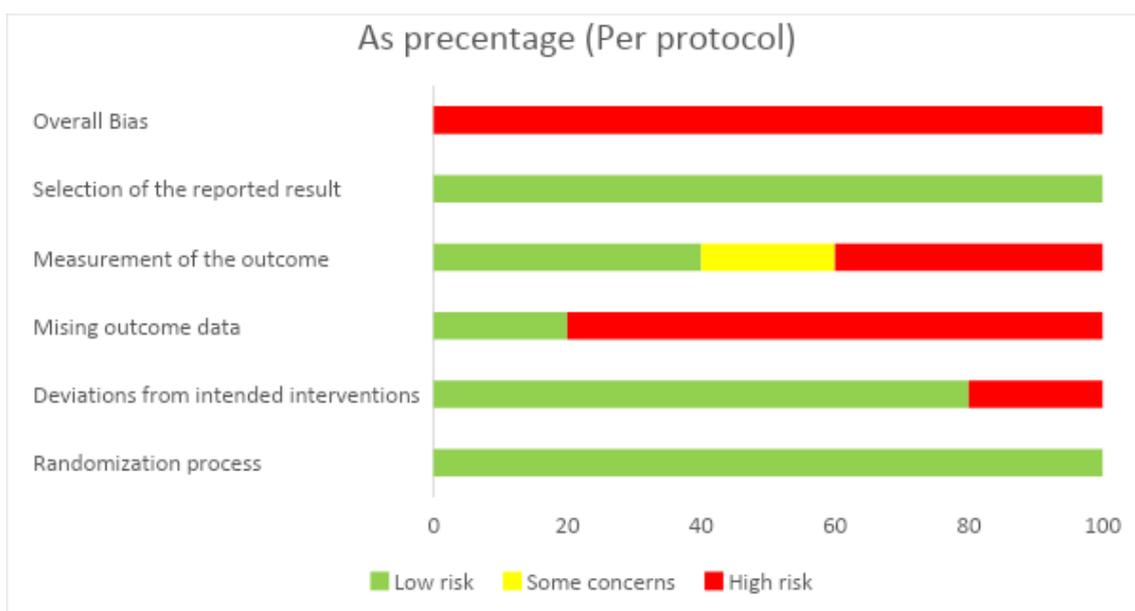
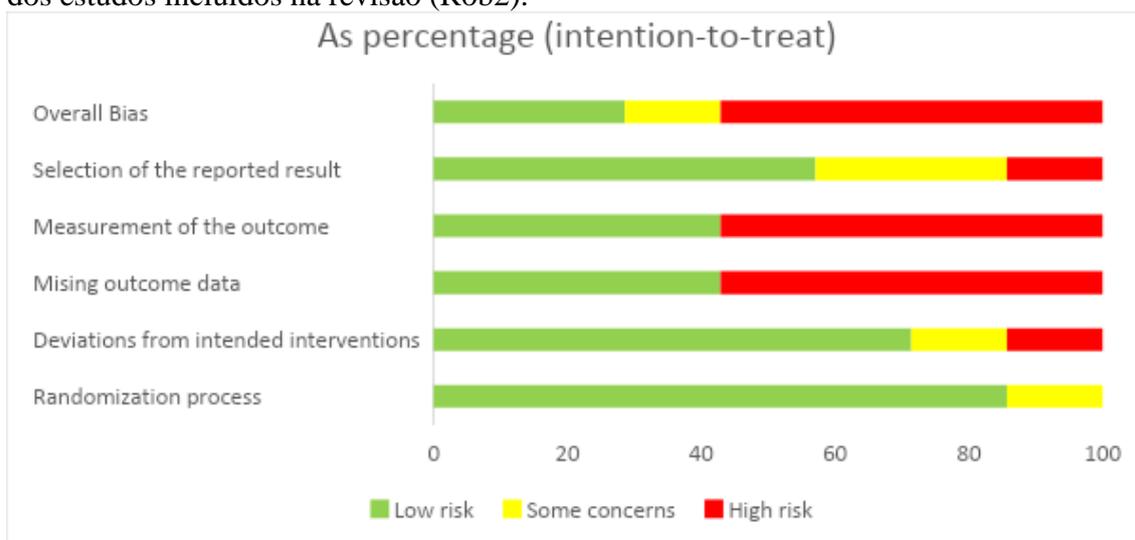
Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	<span style="color: green;">●</span> Low risk <span style="color: yellow;">●</span> Some concerns <span style="color: red;">●</span> High risk
	E11	SOHN, et al., 2016	Colostro orofaríngeo	Cuidados de rotina	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E12	JAIN, et al., 2022	Colostro orofaríngeo	Cuidados bucais	NA	1	●	●	●	●	●	●	
	E3	LEE, et al.,	Colostro orofaríngeo	Água estéril	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E4	ABD-ELGAWAD et al, 2019	Colostro orofaríngeo	Alimentação por gavagem	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E5	HARIHARAN et al, 2017	Colostro orofaríngeo	Regime alimentar fortificado	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	D1 Randomisation process
	E8	AGGARWAL, et al, 2021	Colostro orofaríngeo	Água destilada orofaríngeo	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	D2 Deviations from the intended interventions
	E9	SUDEEP et al, 2022	Colostro orofaríngeo	Água destilada	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

Per-protocol	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	<span style="color: green;">●</span> Low risk <span style="color: yellow;">●</span> Some concerns <span style="color: red;">●</span> High risk
	E1	PATEL, 2007	Lavagem gastrica com colostro	Nutrição parenteral	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E10	ROMERO-MALDONADO, et al, 2023	Colostro orofaríngeo	Água destilada	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E2	RODRIGUES et al, 2011	Colostro orofaríngeo	Água destilada	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E6	FERREIRA et al, 2019	Colostro orofaríngeo	Água destilada	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	
	E7	SHARMA, et al, 2020	Colostro orofaríngeo	Cuidados de rotina	Óbito neonatal	1	●	●	●	●	●	●	D1 Randomisation process
													D2 Deviations from the intended interventions
													D3 Missing outcome data
													D4 Measurement of the outcome
													D5 Selection of the reported result

Fonte: Rob2, 2023.

**Figura 3.** Resumo do risco de viés de acordo com a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão (Rob2).



Fonte: Rob2, 2023.

## 5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Todos os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, publicados no período de 2007 a 2022, nos continentes americano (5) e asiático (7). A intervenção utilizada foi a imunoterapia orofaríngea de colostro e nos grupos controles foi utilizada água destilada, cuidados de rotina e alimentação com leite materno. Todos os estudos avaliaram o desfecho morte de forma secundária; e nenhum deles apresentou

significância estatística para o desfecho investigado. A avaliação do viés demonstrou que 9 dos 12 estudos apresentam alto risco de viés, 2 com baixo risco e apenas 1 com preocupação de risco de viés (Figuras 2 e 3).

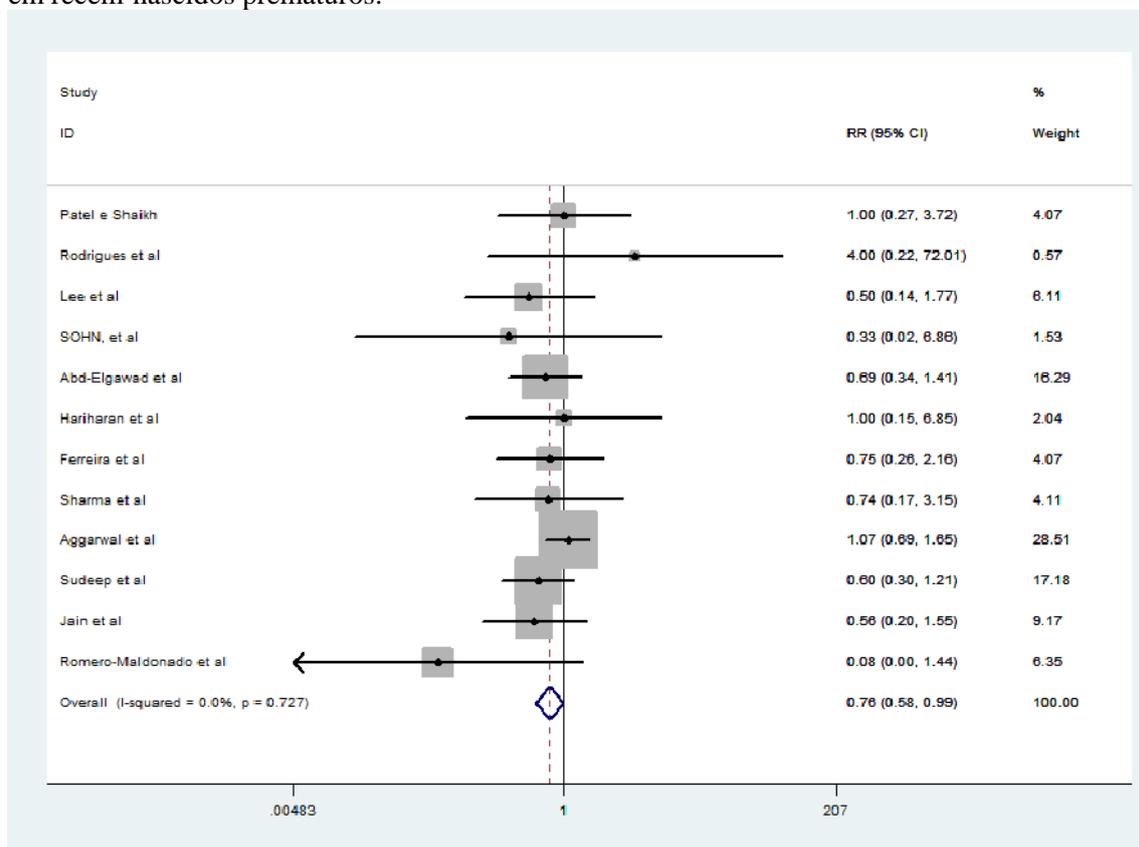
Os artigos selecionados foram conduzidos em um centro único, que totalizaram uma amostra de 1.294 de RNPT com idade gestacional abaixo de 37 semanas. Dos doze estudos, onze realizaram protocolo de 0,2 mL de colostro orofaríngeo da própria mãe e apenas um estudo realizou lavagem gástrica com 0,5 mL com colostro da própria mãe. A avaliação estatística da medida metanalítica dos doze estudos mostrou um risco relativo de 0,757 (IC 95% 0,577-1,040), com evidências de baixa heterogeneidade ( $I^2=0,0\%$ ) entre os estudos e  $p = 0,727$ . Ressalta-se que todos os estudos tiveram como objetivo avaliar a eficácia da IOC em desfechos relacionados a alguma condição de saúde de recém-nascidos, comparando a administração de colostro versus o uso de placebo (água destilada/estéril) ou cuidados de rotina. Onze estudos foram publicados e um dos estudos foi um resumo apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição.

## 5.2. RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Os estudos incluídos eram de qualidade variável, conforme risco de viés nos estudos sumarizados nas figuras 2 e 3. Todos os estudos afirmaram que o tratamento foi alocado aleatoriamente. No entanto, dois relatórios não especificaram o método usado para gerar a sequência aleatória, no que diz respeito ao estudo Hariharan *et al.* (2017) e Patel & Shaikh (2007). Da mesma forma, dois estudos não mencionaram o método de ocultação de alocação (SHARMA *et al.*, 2020; RODRIGUEZ *et al.*, 2011), apesar de relatarem que o método de alocação não era aplicável. Dentre os estudos, oito foram cegados quanto a administração da IOC (RODRIGUEZ *et al.*, 2011; LEE, *et al.*, 2015; SOHN *et al.*, 2016; HARIHARAN *et al.*, 2017; FERREIRA *et al.*, 2019; ABD-ELGAWAD *et al.*, 2019; ROMERO-MALDONADO *et al.*, 2022; JAIN *et al.*, 2022). Para avaliação do desfecho óbito entre os estudos, os resultados da média de p-valor = 0,321 para os doze trabalhos avaliados, exceto, os estudos de: Maldonado, *et al.*, (2022) e Sohn, *et al.*, (2016) que não apresentaram óbito no grupo intervenção. O número de óbitos por todas as causas entre os grupos nos doze estudos foi de 186 (cento e oitenta e seis) óbitos entre as amostras de intervenção e controle somadas. A distribuição dos óbitos foi de 60 (sessenta) nos grupos

de intervenção e 126 (cento e vinte e seis) nos grupos controles. Apenas um artigo Abd-Elgawada (2019) sinalizou a presença de óbito no grupo controle, porém, não especificou no estudo a quantidade total de óbitos.

**Figura 3.** Metanálise de efeitos da imunoterapia orofaríngea de colostro na incidência de morte em recém-nascidos prematuros.



Fonte: Stata 10.

Dos doze estudos incluídos na metanálise (JAIN *et al.*, 2022; ROMERO-MALDONADO *et al.*, 2022; SUDEEP *et al.*, 2022; AGGARWAL *et al.*, 2021; ABD-ELGAWAD *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2019; SOHN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015; RODRIGUEZ *et al.* 2011; PATEL & SHAIKH, 2007; HARIHARAN, *et al.* 2017), nenhum deles revelou influência positiva da administração da IOC na prevenção de óbito.

O tamanho total da amostra foi de 1.294. O teste de heterogeneidade entre os estudos mostrou um  $I^2 = 0\%$ . Portanto, o modelo de efeito fixo foi utilizado para análise e apresentou medida global de  $p = 0,727$ . O teste para o risco relativo demonstra que a hipótese nula pode ser rejeitada [RR = 1, 95% CI (0,53,- 0,94), Z = 2,02, P = 0,043], assim o risco para o grupo tratamento não é o mesmo do grupo controle. Observou-se

também na figura 3 que oito dos doze estudos apresentaram tendência de efeito positivo da intervenção para redução da mortalidade em prematuros, contribuindo com 63,81% do peso na análise.

## 6. DISCUSSÃO

O atual estudo, composto por 1.294 RNPT, revelou tendência de efeito positivo da intervenção com imunoterapia orofaríngea de colostro para redução da mortalidade em prematuros, apesar dos doze estudos que integraram essa revisão sistemática não terem demonstrados a associação de forma individualizada.

O princípio fundamental das metanálises é realizar a síntese estatística de resultados numéricos de diversos estudos individuais, que examinam o mesmo desfecho, o que permite revelar evidências não demonstradas nos estudos primários conduzidos com amostras menores. Assim, apesar do fator protetor da IOC contra a mortalidade de RNPT não ter sido demonstrado em nenhum dos doze estudos que compuseram a atual metanálise (JAIN *et al.*, 2022; ROMERO-MALDONADO *et al.*, 2022; SUDEEP *et al.*, 2022; AGGARWAL *et al.*, 2021; ABD-ELGAWAD *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2019; SOHN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015; RODRIGUEZ *et al.*, 2011, PATEL & SHAIKH, 2007; HARIHARAN, *et al.* 2017), quando somados o efeito protetor ficou visível. Tal fator corrobora com estudo recentemente publicado de MARTINS *et al.* (2024), que revelou a utilização da IOC ter se mostrado benéfica na redução do risco de morte em RNPT de muito baixo peso (MBP) com RR de óbito dos pacientes do grupo intervenção em relação ao grupo controle foi de 0,26, com redução de 74% na mortalidade dos pacientes que receberam IOC.

A qualidade das evidências identificadas nos estudos foi realizada com auxílio da ferramenta do Rob2, para análise de vieses nos estudos que compuseram essa metanálise. Essa medida caracteriza os domínios como: baixo risco de viés, algumas preocupações e alto risco de viés. O julgamento do risco de viés foi avaliado em risco global como alto risco de viés, em virtude da diversidade de protocolos de IOC entre todos os estudos, além das disparidades sensíveis no tamanho das amostras (AGGARWAL R, *et al.*, 2021; RODRIGUEZ *et al.*, 2011). Insuficiente descrição da randomização, ocultação e alocação das amostras ou até mesmo não foram descritas (RODRIGUEZ *et al.*, 2011; HARIHARAN, *et al.* 2017; FERREIRA *et al.*, 2019). Avalia-se fraquezas metodológicas existentes para a maioria dos estudos incluídos (ABD-ELGAWAD *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2019; SOHN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2015 e HARIHARAN *et al.*, 2017, especificamente). O viés de cegamento foi classificado como alto nos estudos (SHARMA *et al.*, 2020; SOHN *et al.*, 2016 e RODRIGUEZ *et al.*, 2011). Para melhor

identificar a qualidade dos estudos incluídos nesta metanálise, geramos um gráfico apresentando as porcentagens para cada domínio e o resultado de cada avaliação do RoB2 exibidos nas Figuras 2 e 3.

Os achados dos estudos dessa pesquisa reforçam a plausibilidade biológica da IOC na influência positiva sobre a redução incidência da mortalidade neonatal, uma vez que já encontra-se bem descrito na literatura tendência para efeito protetivo dessa intervenção contra diversos distúrbios clínicos que contribuem para óbito de bebês, sobretudo prematuros e prematuros extremos de muito baixo peso que apresentam risco de enterocolite necrotizante (ABD-ELGAWAD, *et al.*, 2019) e sepse neonatal (LEE, *et al.*, 2015; HARIHARAN, *et al.*, 2017), além das vantagens para aquisição da nutrição enteral plena (SUDEEP *et al.*, 2022). O Relatório de Ação Global sobre Nascimento Prematuro (WHO, 2023), ressalta que para redução da mortalidade em prematuros é preciso a prevenção, já que a grande maioria das causas são evitáveis com medidas de alta qualidade e cuidados durante a gravidez e o parto.

O efeito protetivo da aplicação oral do leite da própria mãe sobre os resultados clínicos em prematuros de 26 a 30 semanas de gestação com uma amostra de 133 RNPT foi verificado no estudo de SUDEEP *et al.* (2022), onde observou-se que o colostro favoreceu diminuição dos achados clínicos desfavoráveis e menor número de óbito no grupo intervenção. Do mesmo modo, JAIN *et al.* (2022), com amostra de 110 recém-nascidos prematuros e ROMERO-MALDONADO *et al.* (2022), com amostra de 96 recém-nascidos prematuros, mostraram resultados positivos na administração de colostro orofaríngeo na redução da incidência de desfechos clínicos que favorecem o óbito no grupo intervenção.

A influência positiva foi verificada no estudo de LEE *et al.* (2015), que mostrou que os prematuros extremos que receberam IOC tiveram diminuição de sepse clínica, inibição da secreção de citocinas pró-inflamatória, citocinas inflamatória e aumento dos níveis circulantes de fatores imunoprotetores. Seguindo essa mesma tendência, o estudo de SOHN e colaboradores (2016) demonstrou que a administração de colostro da mãe na cavidade bucal nos primeiros dias de vida dos RNPTs, em comparação com o grupo controle teve efeito benéfico sobre a microbiota oral com diferenças que persistiram 48 horas após o término da intervenção, característica que contribui para prevenção de agravos clínicos.

No que diz respeito às vantagens da IOC para o estabelecimento da nutrição enteral plena, Rodrigues e colaboradores (2011), verificou uma redução estatisticamente significativa no tempo para atingir a alimentação enteral completa para RNPT tratados com colostro da própria mãe. Contribuindo com essa linha de pesquisa, Abd-Elgawad *et al.*, (2019), em seu estudo com amostra de 200 recém-nascidos prematuros, verificou que, além de menor incidência de óbito, o grupo intervenção apresentou efeitos positivos na obtenção precoce da alimentação e alta hospitalar. Em metanálise realizada para avaliar o efeito da IOC na redução tempo para alcançar a nutrição enteral plena, identificou uma diferença da média de -4,26, (95% IC: -7,44 e -1,06) na medida metanalítica dos cinco estudos incluídos. Demonstrando que o uso da imunoterapia orofaríngea de colostro pode reduzir o tempo para alcançar a nutrição plena em RNPT MBP, quando comparados aos que utilizaram placebo ou cuidados de rotina (XAVIER RAMOS *et al.*, 2021).

O estudo de Sharma *et al.* (2020), em uma amostra de 117 recém-nascidos prematuros para avaliar redução de tempo de internação, demonstrou que o grupo colostro apresentou redução significativa do tempo de permanência hospitalar, além de menor incidência de óbito no grupo intervenção. Já Aggarwal *et al.*, (2021) dividiram aleatoriamente 260 recém-nascidos, com idade gestacional de 26 a 31 semanas, em dois grupos; eles receberam 0,2 mL de leite humano ou placebo, respectivamente via orofaríngea, verificou-se que o uso da IOC em RNPT de muito baixo peso não determinou efeito sobre a sepse de início tardio, enterocolite necrosante, bem como sobre a mortalidade neonatal. De modo semelhante, os estudos (LEE *et al.*, 2015; RODRIGUEZ *et al.* 2011; PATEL & SHAIKH, 2007; HARIHARAN, *et al.*, 2017) também não demonstraram o efeito protetor da IOC na incidência da mortalidade neonatal de RNPTs. Já os estudos conduzidos por (JAIN *et al.*, 2022; ROMERO-MALDONADO *et al.*, 2022; SUDEEP *et al.*, 2022; AGGARWAL *et al.*, 2021; SHARMA *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2019; SOHN *et al.*, 2016; ABD-ELGAWAD *et al.*, 2020 ) revelou a influência da administração da IOC na incidência de óbito entre os RNPT com o uso da IOC.

Dos doze artigos, onze realizaram protocolo de administração do colostro por via orofaríngea, apenas um estudo realizado por Patel & Khaikh (2007) utilizou a lavagem gástrica com leite da própria mãe, que resultou em benefícios mensuráveis, especificamente na redução do risco de sepse e início precoce de alimentação entérica.

Quesito fundamental em uma metanálise é a garantia de homogeneidade em relação aos aspectos clínicos e metodológicos, entre os estudos individuais que compõem os

dados da revisão sistemática. No atual estudo o teste de heterogeneidade entre os estudos mostrou que ocorreu não heterogeneidade, ou seja, os estudos individuais avaliados apresentaram homogeneidade e consistência dos resultados entre si.

Importante destacar que outras metanálises foram desenvolvidas para avaliar o efeito da (IOC) na prevenção dos desfechos clínicos (HUO *et al.*, 2022. ZHEN *et al.*, 2023), realizaram análises de subgrupos com avaliação secundária de óbito neonatal. Neste sentido, essas pesquisas corroboram com os achados da presente metanálise que buscou avaliar, especificamente em estudos de ensaios clínicos randomizados a incidência de óbito em RNPT e o uso da IOC como fator preventivo de morte.

Faz-se necessário pontuar que existe consonância sensivelmente comum entre os estudos quanto a necessidade de pesquisas com poder estatístico suficiente para analisar os desfechos clínicos primários, em especial o óbito neonatal. Também é comum nos estudos o reconhecimento de que a administração de IOC é uma intervenção segura e válida para medir a ocorrência de desfechos de saúde dos RNPT. Todos os caminhos fortalecem o uso do colostro, o mais precoce possível, sobretudo para recém-nascidos prematuros, como medida para reduzir os agravos e a mortalidade neonatal.

Os diferenciais desta investigação incluem os números de estudos que compõem essa metanálise (12 estudos) com a amostra de 1.294 RNPTs, estratégias de pesquisa sistematicamente seguidas, através de protocolo validado pelo PROSPERO (CRD42022313945), o que torna esse estudo confiável. Além de avaliar, especificamente, a influência da IOC na incidência de óbito entre os RNPT. Os resultados deste trabalho podem fornecer base para a implementação clínica da IOC e estudos futuros.

Quanto às limitações, as informações fornecidas pelos estudos foram insuficientes para realizar uma análise mais profunda dos resultados encontrados, de forma a melhorar a qualidade de viés das pesquisas incluídas.

## 7. CONCLUSÃO

Conclui-se que:

1. A maioria dos estudos relatam uso da IOC por meio de aplicação em conta gota, na cavidade bucal. O número e a duração das operações diárias são diferentes para cada tipo de protocolo; embora tenha-se notado o relato de maior frequência a cada 4 horas e duração de 8 a 10 dias. Assim, com base nas evidências existentes, recomenda-se que a equipe de saúde implemente a IOC para RNPT o mais precoce possível.
2. Ficou evidente que a administração da IOC em prematuros é um procedimento seguro e simples, que pode oferecer benefícios imunológicos por meio do contato de biofatores protetores presentes no colostro com o tecido linfóide da orofaringe. A implantação, como protocolo em unidades de terapia neonatal, pode ser considerada uma boa prática para os cuidados dos RNPT. A partir das análises dos estudos, que compõe essa metanálise, notou-se que os recém-nascidos que receberam o colostro nos primeiros dias de vida atingiram mais rápido o peso, progrediram rapidamente na nutrição enteral e apresentaram menor incidência de sepse neonatal em relação aos RNPT que não receberam a terapia, além de menor incidência de óbito neonatal.
3. A plausibilidade na utilização da IOC, como intervenção positiva para redução de alterações clínicas entre os recém-nascidos prematuros e prematuros extremos, é evidenciada na maioria dos estudos que compuseram a metanálise.
4. A análise quantitativa dos estudos primários incluídos na revisão sistemática com metanálise, confirmou o pressuposto do efeito positivo da IOC para a redução da mortalidade neonatal de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso. Porém, é notório, neste estudo, que novas pesquisas com protocolos sistematicamente rígidos e controlados e uma amostra maior são necessários para comprovação destes e outros benefícios relacionados à IOC.

O resultado deste trabalho de dissertação será apresentado sob forma de artigo e submetido a revista Brasileira de Saúde Materno Infantil – RBSMI.

## REFERÊNCIAS

ABD-ELGAWAD, M. *et al.* Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 92–104, jan. 2020.

AIRES, L. C. D. P. *et al.* Seguimento do bebê na atenção básica: interface com a terceira etapa do método canguru. **Rev Gaúcha Enferm**, [s. l.], v. 36, n. spe, p. 224–232, set. 2015.

AGGARWAL, R.; PLAKKAL, N.; BHAT, V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. **J Paediatr Child Health**, [s. l.], v. 57, n. 9, p. 1467–1472, sept. 2021.

DE ALMEIDA, A. B. P; OZÓRIO, W. T; DE SALES FERREIRA, J. C. Os benefícios do leite materno precoce. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 12, pág. e427101220741-e427101220741, 2021. Acesso em: 13 dez. 2023.

BARBOSA, C. L. B. S. W. **Sobrevida e trajetória geográfica no anteparto de prematuros com desfecho de óbito neonatal no Estado de Pernambuco**. 2022. 84 p. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Programa de pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2022.

BARROS, F. C. *et al.* Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. **BMJ Open**, [s. l.], v. 8, n. 8, p. e021538, aug. 2018. Available in: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2018-021538>. Access in: 14 dec. 2023.

BASTOS, K.S.F.; FÉLIX, JS; GOUVÊA, A. do N. O papel da colostroterapia no desenvolvimento do sistema imunológico de bebês prematuros. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 12, pág. e396111234601, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i12.34601. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/34601>. Acesso em: 18 dez. 2023.

BERNARDINO, F. B. S. *et al.* Tendência da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017. **Cien Saude Colet**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 567–578, fev. 2022.

BLENCOWE, H. *et al.* Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. **Reprod Health**, [s. l.], v. 10, n. S2, p. 1-14, nov. 2013. Supl. 1.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de informação do Sistema Único de Saúde. **Estatísticas vitais**. 2020]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em 15 abr 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Saúde Brasil

2020/2021. **Uma análise da situação de saúde e da qualidade da informação.**

Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 422 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 265 p. 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados.** Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012. 92 p.: il. – (Série A: Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1951-3.

CARDOSO-DEMARTINI, A. D. A. *et al.* Crescimento de crianças nascidas prematuras. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, [s. l.], v. 55, n. 8, p. 534–540, nov. 2011.

CARVALHO, F. C. *et al.* Fatores de risco maternos mais prevalentes relacionados à ocorrência de partos prematuros: Revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [s. l.], v.36, n.1, p. 112–123, nov. 2021.

CAMPANA, Maria Fernanda Tenório. **Aleitamento materno: prevalência e fatores associados em áreas de atuação de equipes de saúde da família.** 2018. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Saúde Coletiva do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018. Disponível em: Acesso em: 17 dez. 2023.

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **Lancet Glob Health**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. e37–e46, jan. 2019. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X18304510>. Access in: 14 dez. 2023.

CÂMARA, Raphael. **Novembro Roxo: Ministério da Saúde alerta para prevenção da prematuridade.** Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Data de publicação: 22/11/2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/noticia/19836>.

CÂMARA, Raphael. **Campanha nacional busca estimular aleitamento materno.** Conselho Nacional de Saúde. Publicado em: 03 agost. 2022. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2584-campanha-nacional-busca-estimular-aleitamento-materno>. Acesso em: 16 dez. 2023.

COSTA, J. B. R.; SOUSA, E. C. A. de; OLIVEIRA, G. G. R. de. Implantação do sistema de monitoramento do cuidado obstétrico e neonatal, através da estratégia qualineo em uma unidade neonatal, segundo a ótica de profissionais: relato de experiência. **Gep News**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 176–181, 2022. Disponível em: <https://www.seer.ufal.br/index.php/gepnews/article/view/14000>. Acesso em: 17 dez. 2023.

CARVALHO, A. C. S. *et al.* Dificuldades de puérperas em amamentar o primeiro filho em uma maternidade filantrópica de Sergipe. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, pág. e5810917696, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i9.17696. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17696>. Acesso em: 17 dez. 2023.

DEVINCENZI, M. U; SCHRAIBER, L. B. Óbitos neonatais em região de alta vulnerabilidade do Município de Santos, São Paulo, Brasil: examinando questões assistenciais na perspectiva das mulheres. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, 2019. Acesso em: 16 out. 2023.

DA SILVA, I.H.S. *et al.* Colostroterapia na unidade neonatal: a importância e os efeitos para o recém-nascido. **International Journal of Development Research**, [s. l.], v. 12, n.5, p. 56323-56326, maio 2022.

DOS SANTOS, M. C. S. *et al.* Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde cuidados gerais. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, v. 11, n. 11, p. 4529-4532, 2017.

DE ALMEIDA, M. F. *et al.* **Mortalidade neonatal no Município de São Paulo: influência do peso ao nascer e de fatores sócio-demográficos e assistenciais.** **Rev Bras Epidemiol**, [s. l.] v. 5, n. 1, p. 93–107, abr. 2002.

DE CARVALHO E ARAÚJO, C. R. *et al.* Evitabilidade do óbito materno, fetal e infantil: a experiência do comitê de mortalidade em sobral-ce. **SANARE - Revista de Políticas Públicas**, [s. l.], v. 21, n. 2, p.110-116 dez. 2022.

DE FREITAS, B. A. C.; NEVES, L. A. S.; DE PAULA, L. P. **O acompanhamento da saúde do prematuro: O grupo de assistência ao prematuro.** Viçosa: Editora UFV, 2022.

DE LUCA CANTO, G. (org.). **Revisões sistemáticas da literatura: guia prático.** Curitiba: Brazil Publishing, 2020. 208 p.

DE SANTANA, A. DA C. M. **Estudo de viabilidade da administração orofaríngea de colostro para recém-nascidos pré-termo: colostroterapia.** 2014. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

DIAS, A. *et al.* Grupo de Enfrentamento à Morte Materna e Infantil: uma estratégia do Comitê Estadual de Vigilância à Morte Materna Infantil e Fetal da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista**, [s. l.], v. 19, p. 1–7, mar. 2022.

FRANÇA, E. B. *et al.* Principais causas da mortalidade na infância no Brasil, em 1990 e 2015: estimativas do estudo de Carga Global de Doença. **Rev Bras Epidemiol**, [s. l.], v. 20, p. 46–60, maio 2017. Supl.1.

FREY, H. A.; KLEBANOFF, M. A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. **Semin Fetal Neonatal Med**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 68–73, apr. 2016.

- FERREIRA, D. M. L. M. *et al.* Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, [s. l.], v. 69, n. 1, p. 126–130, jul. 2019.
- EL MANOUNI EL HASSANI, S. *et al.* Risk Factors for Late-Onset Sepsis in Preterm Infants: A Multicenter Case-Control Study. **Neonatology**, [s. l.], v. 116, n. 1, p. 42–51, jul. 2019.
- GAIVA, M. A. M. *et al.* Óbito neonatal precoce e tardio: perfil das mães e dos recém-nascidos. **Rev Gaúcha Enferm**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 91–97, dez. 2013.
- GUINSBURG, R. *et al.* Death or survival with major morbidity in VLBW infants born at Brazilian neonatal research network centers. **J Matern Fetal Neonatal Med**, [s. l.], v. 29, n. 6, p. 1005–1009, mar. 2016.
- GODOY, Ramon Vitor Cortez de. **Efeito da colostroterapia e do leite materno no estabelecimento da microbiota de recém-nascidos prematuros**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- GAROFALO, N. A.; CAPLAN, M. S. Oropharyngeal Mother's Milk: State of the Science and Influence on Necrotizing Enterocolite. **Clínicas in Perinatology**, v 46, n. 1, p. 77-88, 2019. Access in: 17 dez. 2023.
- GEPHART, S. M.; WELLER, M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. **Advances in Neonatal Care**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p.44-51, Feb. 2014.
- HARIHARAN, D. V. G. *et al.* Oropharyngeal breastmilk administration in extreme prematurity reduces gram negative sepsis and feed intolerance. In: 50<sup>th</sup> ESPGHAN Annual Meeting. **Abstracts** [...]. Prague:European Society for Paediatric. 2017. p. 784-785. Available in: <https://journals.lww.com/00005176-201704001-00001>. Access in: 13 dez. 2023.
- HARRISON, M. S; GOLDENBERG, R. L. Global burden of prematurity. **Semin Fetal Neonatal Med**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 74–79, apr. 2016.
- HUG, L. *et al.* National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis. **Lancet Glob Health**, v. 7, n. 6, p. e710–e720, june 2019. Available in: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X19301639>. Access in: 14 dez. 2023.
- HUO, M. *et al.* Inter- Efeito da invenção da administração orofaríngea de colostro em bebês prematuros: uma meta-análise. *Frente. Pediatric*. 10,95375.<https://doi.org/10.3389/fped.2022.895375>. Jain, S.,Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Acesso em: 28 dez 2023.

IPEA. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. **Objetivos de Desenvolvimento Sustentável**. 2019. Disponível em: . Acesso em 16 Out. 2023.

KUMAR, M., TRIPATHI, S., SINGH, SN, 2022. **Oral application of breast milk to Prevention of late-onset sepsis in very low birth weight premature newborns: a randomized clinical trial**. *Breastfeed. Med.* 17 (1), 59–4. <https://doi.org/10.1089/bfm.2021.0184>. Acesso em: 16 out. 2023.

LANSKY, S. *et al.* Pesquisa Nascer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. **Cad Saude Publica**, [s. l.], v. 30, p. S192–S207, ago. 2014. Supl. 1.

LEAL, M. D. C. *et al.* Reproductive, maternal, neonatal and child health in the 30 years since the creation of the Unified Health System (SUS). **Cien Saude Colet**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1915–1928, june 2018.

LEE, J. *et al.* Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. **Pediatrics**, [s. l.], v. 135, n. 2, p. e357–e366, feb. 2015. Available in: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/135/2/e357/33449/Oropharyngeal-Colostrum-Administration-in>. Access in: 13 fev. 2023.

LIMA, E. D. F. A. *et al.* Fatores de risco para mortalidade neonatal no município de Serra, Espírito Santo. **Rev Bras Enferm**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 578–585, ago. 2012.

LIU, L. *et al.* Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. **The Lancet**, [s. l.], v. 379, n. 9832, p. 2151–2161, june 2012.

LABOISSIÈRE, Paula. **Prematuridade é principal causa de mortalidade infantil, alerta ONG**. Agência Brasil. Publicado em 16/11/2016. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-11/prematuridade-e-principal-causa-de-mortalidade-infantil-alerta-ong>. Acesso em: 17 dez. 2023.

LATINO-AMERICANO, BIREME-Centro *et al.* **Guia para utilização do novo portal do DeCS/MeSH**. 2020.

MANK, E. *et al.* Efficacy and Safety of Enteral Recombinant Human Insulin in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Pediatr**, [s. l.], v. 176, n. 5, p. 452-460, may 2022.

MALTA, Deborah *et al.* Política Nacional de Promoção da Saúde, descrição da implementação do eixo atividade física e práticas corporais, 2006 a 2014. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 19, n. 3, p. 286-286, 2014.

MARTINS, C. D. C. *et al.* Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. **BMC Pediatr**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 371, dec. 2020.

MARTINS, C. D. *et al.* **Oropharyngeal colostrum immunotherapy and risk reduction of mortality in very low birth weight premature newborns: a clinical trial.** *J Pediatr.* 2024; 100:32-9.

MARTINS, I. D. M.; BATISTA, K.; OLAVE, M. E. L. Inovação social: a pastoral da criança no combate à mortalidade infantil e à mortalidade na infância. **Revista Gestão em Análise**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 140-154, nov. 2021.

MOLIN, R. S. D.; SANTOS, G. S. D. Benefícios do método canguru para recém-nascidos prematuros de baixo peso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. e11853, mar. 2023. DOI: 10.25248/reas.e11853.2023. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11853>. Access in: 13 dez. 2023.

MORENO-FERNANDEZ, Jorge *et al.* Aumento da resposta imune mediada pela administração de colostro orofaríngeo em neonatos prematuros. **Alergia e Imunologia Pediátrica**, v. 30, n. 2, pág. 234-241, 2019. Access in 15 dez. 2023.

MONTE, C. M. G.; GIUGLIANI, E. R. J. Recomendações para alimentação complementar da criança em aleitamento materno. **J Pediatr (Rio J)**, [Rio de Janeiro], v. 80, n. 5, p. S131-S141, nov. 2004.

MELO, L. T. A. *et al.* Implantação da estratégia amamenta e alimenta Brasil: uma ação de promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno e a alimentação complementar saudável. 2015, Anais.. Goiânia: **Abrasco**, 2015. Disponível em: [http://www.saudecoletiva.org.br/2015/anais/index\\_int.php?id\\_trabalho=5826](http://www.saudecoletiva.org.br/2015/anais/index_int.php?id_trabalho=5826). Acesso em: 17 dez. 2023.

MOURAD OUZZANI, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz e Ahme Elmagarmid. Rayyan — um aplicativo web e móvel para revisões sistemáticas. *Revisões Sistemáticas* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4. Acesso em: 02 fev 2021.

MUNIZ DA SILVA, L. M.; DA SILVA PEIXOTO, M. V. Estratégias para a promoção e incentivo ao aleitamento materno na atenção básica de saúde: experiência de uma residência multiprofissional em saúde da família. **Distúrbios da Comunicação**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 793–799, 2021. DOI: 10.23925/2176-2724.2021v33i4p793-799. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/51038>. Acesso em: 17 dez. 2023.

ROMERO-MALDONADO, S. *et al.* **Efeito da administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos prematuros ≤ 32 semanas de gestação sobre a resposta imune e a morbidade neonatal: um estudo duplo-cego ensaio clínico randomizado.** *Frente. Pediatr.* 10, 91491. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.891491>.

NASCIMENTO, M. B. R. D. *et al.* Estudo exploratório sobre a utilização da Colostroterapia em Unidade Neonatal de uma Maternidade Brasileira. **Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 13, n. 2, p. 389–397, jun. 2020.

OLIVEIRA, K. A. **Aleitamento materno exclusivo até os seis meses de vida do bebê: benefícios, dificuldades e intervenções na Atenção Primária à Saúde.** 2011. 22 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em atenção básica em saúde da família). Universidade Federal de Minas Gerais, Conselheiro Lafaiete, 2011.

OUZZANI, M. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Syst Rev**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 210, dec. 2016.

OUYANG, X. *et al.* Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age  $\leq$  32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. **Int Breastfeed J**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 59, dec. 2021.

PALMEIRA, P.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Immunology of breast milk. **Rev Assoc Med Bras**, [s. l.], v. 62, n. 6, p. 584–593, sept. 2016.

PATEL, A. B., & SHAIKH, S.. **Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates.** **Indian pediatr**, [s. l.], v 44, n. 3, p.199-203, mar. 2007.

PENHA, S. D. C. *et al.* Fatores de risco maternos associados à prematuridade em uma maternidade-escola. **SANARE - Revista de Políticas Públicas**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. :43-45, dez. 2019.

PREZOTTO, K. H. *et al.* Trend of preventable neonatal mortality in the States of Brazil. **Rev. bras. saúde mater. infant**, Recife, v. 21, n. 1, p. 291–299, mar. 2021.

PEREIRA, B. T. A perspectiva de construção do aleitamento materno como direito humano fundamental. **Revista Faz Ciência**, [S. l.], v. 21, n. 33, p. 24, 2020. DOI: 10.48075/rfc.v21i33.22557. Disponível em: <https://saber.unioeste.br/index.php/fazciencia/article/view/22557>. Acesso em: 17 dez. 2023.

PLAZA-DÍAZ, J.; FONTANA, GIL, A. Human Milk oligosaccharides and immune system development. **Nutrients**, v 10, N. 8, 2018. Access in: 16 dez. 2023.

PALMEIRA, P; CARNEIRO-SAMPAIO, M. Imunologia do leite materno. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 584-593, 2016.

PAGE, Matthew J. *et al.* A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 46, p. e112, 2023.

RASPANTINI, P. R. *et al.* O impacto do tipo de hospital e tipo de parto sobre a idade gestacional ao nascer no Município de São Paulo, 2013-2014. **Rev Bras Epidemiol**, [s. l.] v. 19, n. 4, p. 878–882, dez. 2016.

RAMOS, M. D. S. X. *et al.* Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Rev Saude Publica**, [s. l.], v. 55, p. 59, dec. 2021.

RATIER, K. SES realiza avaliação em unidades que possuem selo ‘Hospital Amigo da Criança’. 06 jun. 2023. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/ses-realiza-avaliacao-em-unidades-que-possuem-selo-hospital-amigo-da-crianca/>.

RAY, J. G.; PARK, A. L.; FELL, D. B. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics*, [s. l.], v. 140, n. 6, p. e20171881, dec. 2017. DOI: 10.1542/peds.2017-1881. Available in: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/140/6/e20171881/38252/Mortality-in-Infants-Affected-by-Preterm-Birth-and>. Access in: 13 dez. 2023.

ROCHA, A. D. S. *et al.* Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado. *Cien Saude Colet*, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 3139–3152, ago. 2022.

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*, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 206–212, aug. 2010.

ROMERO-MALDONADO, S. *et al.* Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Premature Newborns  $\leq 32$  Weeks of Gestation on the Immune Response and Neonatal Morbidity: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Front Pediatr*, [s. l.], v. 10, p. 891491, jul. 2022. Available in: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.891491/full>. Access in: 13 dez. 2023.

SALGADO, G. G. de M.; PIMENTA, J. **Colostroterapia**. Fiocruz/IIF, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/53075>. Acesso em: 13 dez. 2023.

SHARMA, D. *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*, [s. l.], v. 37, n. 7, p. 716–721, june 2020.

SANTIAGO, L. T. C. *et al.* Conteúdo de gordura e energia no colostro: efeito da idade gestacional e do crescimento fetal. *Rev Paul Pediatr*, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 286–291, jul. 2018.

SANTOS, R. P. B. *et al.* Importância do colostro para a saúde do recém-nascido: percepção das puérperas. *Rev. enferm. UFPE on line*, [s. l.], v.11, n.9, p. 3516-3522, set 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/234481/27672>. Acesso em: 13 dez. 2023.

SCHNEIDER, L. T. *et al.* A importância da educação em saúde sobre o aleitamento materno na atenção primária. *Salão do Conhecimento*, [s. l.], v.8, n.8, out 2022.

SCHOELER, A. L. **Morbimortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso atendidos em uma UTI neonatal no sul do Brasil**. Trabalho de Conclusão de curso (Graduação em Medicina). 2021. 47 p. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2021.

SEBASTIÃO, L. T. *et al.* Ações diagnósticas e educativas intersetoriais voltadas à promoção da amamentação e da alimentação complementar saudável. In: COLVARA, L. D.; DE OLIVEIRA, J. B. B. (org.). **Núcleos de Ensino da Unesp: artigos 2014**. São Paulo: Cultura Acadêmica; Unesp, 2015. p. 87-101.

SEIGEL, J. K. *et al.* Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. **Breastfeed Med**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 491–495, dec. 2013.

SILVA, A. D. P. *et al.* Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns. **Nutrition**, [s. l.], v. 90, p. e111292, out. 2021.

SILVEIRA, M. F. *et al.* Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. **Rev Saúde Pública**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 957–964, out. 2008.

SOARES, J. P. D. O. *et al.* Amamentação natural de recém-nascidos pré-termo sob a ótica materna: uma revisão integrativa. **Rev. CEFAC**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 232–241, fev. 2016.

SUDEEP, K. C. *et al.* Oral Application of Colostrum and Mother's Own Milk in Preterm Infants—A Randomized, Controlled Trial. **Indian J Pediatr**, [s. l.], v. 89, n. 6, p. 579–586, june 2022.

SZYHTA, C. C. *et al.* Fatores de risco para óbito perinatal em gestantes de alto risco de um hospital terciário de Curitiba-PR, Brasil: estudo caso-controle. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 28, p. 1043-1058, 2023.

SLEUTJES, F. C. M. *et al.* Fatores de risco de óbito neonatal em região do interior paulista, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 23, p. 2713-2720, 2018. Acesso em: 17 dez. 2023.

SALIBA, N. A. *et al.* Frequência e variáveis associadas ao aleitamento materno em crianças com até 12 meses de idade no município de Araçatuba, São Paulo, Brasil. **Rev Bras Saúde Matern Infant**. 2008; 8: 481-90. Acesso em: 17 dez. 2023.

SOHN, K. *et al.* 2016. **Administração bucal de colostro humano: impacto na microbiota oral de prematuros**. *J. Perinatol.* 36 (2), 06–111. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.157>.

TEIXEIRA, J. A. M. *et al.* Mortalidade no primeiro dia de vida: tendências, causas de óbito e evitabilidade em oito Unidades da Federação brasileira, entre 2010 e 2015. **Epidemiol. serv. saúde**, Brasília, v. 28, n. 1, p. e2018132, mar. 2019. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2237-96222019000100303&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222019000100303&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt). Acesso em: 15 dez. 2023.

TRISTÃO, V. A. **Evolução da mortalidade perinatal na região sudeste no período de 2000 a 2020**. 2022. 101 p. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde da Família), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2022.

UNICEF (United Nations Children's Fund) (2022). **Levels and trends in child mortality report 2019**. New York: UNICEF. Available at: <https://data.unicef.org/resources/levels-and-trends-in-child-mortality>. Acesso em 15 dez. 2023.

VELOSO, F. C. S. *et al.* Analysis of neonatal mortality risk factors in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **J Pediatr (Rio J)**, [Rio de Janeiro], v. 95, n. 5, p. 519–530, sept. 2019.

VENANCIO, S. I.; ALMEIDA, H. D. Método Mãe Canguru: aplicação no Brasil, evidências científicas e impacto sobre o aleitamento materno. **J Pediatr (Rio J)**, [Rio de Janeiro], v. 80, n. 5, p. s173–s180, nov. 2004.

VENANCIO, Sonia Isoyama; TOMA, Tereza Setsuko. Promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno: evidências científicas e experiências de implementação. In: **Promoção, proteção e apoio ao aleitamento materno: evidências científicas e experiências de implementação**. 2019. p. 272-272.

VIEIRA, G. O. *et al.* Hábitos alimentares de crianças menores de 1 ano amamentadas e não-amamentadas. **J Pediatr (Rio J)**, [Rio de Janeiro], v. 80, n. 5, p. 411–416, 2004.

VIEIRA, G. O.; DE OLIVEIRA VIEIRA, T; GOMES, D. R. Eating habits of breastfed and non-breastfed children up to one year of age. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. 1, p. 184-197, 2021.

VILA NOVA, F. A. S. **Perfil da prematuridade no Estado do Amapá em 2012: análise dos dados do sistema de informações sobre nascidos vivos (SINASC)**. 2015. p. 57. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Departamento de Pós-Graduação, Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2015.

VOGEL, J. P. *et al.* **Global, regional and national levels and trends of preterm birth rates for 1990 to 2014: protocol for development of World Health Organization estimates**. *Reproductive Health*, v. 13, n. 1, 17 jun. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preterm birth**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em: 21 jan. 2021.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Born too soon**: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890>. Acesso em: 16 DEZ. 2023.

XAVIER RAMOS, M. S. *et al.* Oropharyngeal colostrumimmunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Rev Saúde Pública**. 2021;55:59.<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003051>.

ZHANG, Y. *et al.* Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. **Pediatr Crit Care Med**, [s. l.], v. 18, n. 9, p. 869–875, sept. 2017.

**ZANLORENZI, G. Protocolo de enfermagem para o manejo clínico do aleitamento materno na atenção primária à saúde. 2022.**

## ANEXOS

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

**NHS**  
National Institute for  
Health Research

**UNIVERSITY of York**  
Centre for Reviews and Dissemination

## Systematic review

A list of fields that can be edited in an update can be found [here](#)

### 1. \* Review title.

Give the title of the review in English.

Oropharyngeal colostrum therapy in preterm infants and the prevention of mortality: a systematic review with meta-analysis

### 2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Terapia orofaríngea de colostro em recém nascidos prematuros e a prevenção de mortalidade: uma revisão sistemática com metanálise

### 3. \* Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

21/02/2022

### 4. \* Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

09/05/2022

### 5. \* Stage of review at time of this submission.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.

Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started: Yes

**NIHR** | National Institute  
for Health Research

**PROSPERO**  
International prospective register of systematic reviews

[Home](#) | [About PROSPERO](#) | [How to register](#) | [Service Information](#) | [Search](#) | [My PROSPERO](#) | [Logout: JOCIENE ROBERTO D...](#)

Register your review now

Edit your details

You have 1 records

### My other records

*These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.*

	Status	Last edited
CRD42022313845 Oropharyngeal colostrum therapy in preterm infants and the prevention of mortality: a systematic review with meta analysis To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility	Registered	01/04/2022 