



Programa de Pós-Graduação em
Saúde Coletiva
Mestrado e Doutorado Acadêmico



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
NÚCLEO DE PESQUISA E EXTENSÃO EM SAÚDE**

CAMILLA DA CRUZ MARTINS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E REDUÇÃO DO RISCO DE
MORTALIDADE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: ENSAIO CLÍNICO**

FEIRA DE SANTANA

2021

CAMILLA DA CRUZ MARTINS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E REDUÇÃO DO RISCO DE
MORTALIDADE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: ENSAIO CLÍNICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, linha de pesquisa “Saúde de Grupos Populacionais Específicos”, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Graciete Oliveira Vieira.

FEIRA DE SANTANA

2021

Ficha Catalográfica – Biblioteca Central Julieta Carteadó

M342i Martins, Camilla da Cruz

Imunoterapia orofaríngea de colostro e redução do risco de mortalidade em prematuros de muito baixo peso: ensaio clínico / Camilla da Cruz Martins. –, 2021.
106.: il.

Orientadora: Graciete Oliveira Vieira
Tese(doutorado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

1. Imunoterapia - Protocolo IOC 2. Recém-nascido prematuro. I. Ribeiro Ph. D., Marinalva Lopes, orient. II. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 615.37: 612.648

CAMILLA DA CRUZ MARTINS

IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E REDUÇÃO DO RISCO DE MORTALIDADE EM PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: ENSAIO CLÍNICO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, linha de pesquisa “Saúde de Grupos Populacionais Específicos”, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Feira de Santana, 21 de setembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: PROF^a DR^a GRACIETE OLIVEIRA VIEIRA.
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Examinadora: PROF^a DR^a MÔNICA APARECIDA PESSOTO.
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Examinadora: PROF^a DR^a SUELLY PINTO TEIXEIRA DE MORAIS.
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

Examinador: PROF. DR. ISAAC SUZART GOMES FILHO.
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Examinadora: PROF^a DR^a TATIANA DE OLIVEIRA VIEIRA.
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

A Deus. A minha família.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Feira de Santana, que através do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva permitiu a realização deste estudo, bem como a descoberta de um novo mundo de possibilidades.

Ao corpo docente do curso, pela dedicação à primeira turma do doutorado, expressada através da excelência e qualidade de todo o conhecimento compartilhado. E ao corpo discente, que em meio à pluralidade de ideias propiciou o crescimento saudável e respeitoso de todos da turma.

A Maria Goreth de Sousa Pinho e Jorge Barros, pelo cuidado, atenção e orientações prestadas.

Ao pessoal de apoio e vigilância do prédio, que nos acompanhou intensamente nesta jornada.

Importante destacar que o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, a quem estendo meus agradecimentos.

À Prof^a Dr^a Graciete Oliveira Vieira, minha orientadora há quase dezessete anos, por me confiar a condução deste trabalho, pelos incentivos nos momentos de dúvidas e, sobretudo, por extrair sempre o melhor de mim.

A todos os integrantes do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde que acreditaram neste projeto, em especial a Prof^a Dr^a Tatiana de Oliveira Vieira, que através dos seus conhecimentos em Neonatologia ajudou a formatar e adequar a proposta de estudo, assim como a Prof^a Dr^a Heli Vieira e a equipe multiprofissional, necessária para conduzir a terapia, composta por Liliane Vidal, Michelle Xavier, Mara Viana, Ellayne Cerqueira e Jéssica Costa.

Aos professores integrantes da banca de qualificação, Prof. Dr. Isaac Suzart Gomes Filho e Prof^a Dr^a Suelly Pinto Teixeira de Moraes, pela generosidade em compartilhar saberes; e a Prof^a Dr^a Simone Seixas da Cruz, por iluminar caminhos... Os melhores e possíveis. Vida longa a esta união!

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), pelo financiamento à pesquisa através do Edital 003/2017 – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em Saúde – PPSUS/BA – FAPESB/SESAB/CNPQ/MS, no que diz respeito à aquisição de materiais permanentes e de consumo para a execução do protocolo.

À Fundação Hospitalar de Feira de Santana e ao Hospital Inácia Pinto dos Santos, com extensão de cumprimentos ao corpo diretivo – Gilberto Lucas, Charline Portugal, Ivonilda Eusébio, Agostinho Fróes da Mota, Dr^a Marcia Suelly D’Amaral e Dr^a Andrea Rocha; e a todos os coordenadores de setor e profissionais de saúde que direta ou indiretamente colaboraram para a implementação da terapia na unidade. Em especial, a equipe do Banco de Leite Humano, que abraçou a terapia e a tornou realidade, com destaque a Nadja Vieira, Patrícia Porto, Laine Rodrigues, Luzimara Medeiros, Danyella Souza e Gersimeire Oliveira, por não me deixarem desistir frente às dificuldades que surgiam e me fizeram acreditar que a terapia era uma realidade possível.

Às mães de prematuros, que participaram desta pesquisa e acreditaram na possibilidade de benefícios oriundos da IOC.

A minha amiga e parceira de estudo Michelle de Santana Xavier Ramos, que cruzou o meu caminho de forma inesperada e criou laços pessoais, compartilhando momentos de alegria na pesquisa e, mesmo em meio às angústias, sempre buscou olhar com positividade o cenário que nos era apresentado. Juntas somos mais fortes!!! Esta é sua marca registrada...

À extensa equipe de coleta formada por profissionais e estudantes de saúde que tiveram suas atividades interrompidas nesta pesquisa pela pandemia do COVID-19, são eles: Ana Paula Bastos de Jesus, Camila Carvalho Evangelista, Caroline Lima Liberato, Deise Moreira de Abreu, Eliete dos Reis Serra Cruz, Eliza Suellen Gouveia Cardoso, Erica Damacena Silva Santos, Guthierre Almeida Portugal, Isadora Teixeira Bispo Batista, Izabelle Santos Souza e Souza, Jannine Rios Santos Serra, Jennedy Machado Silva Correia, Joyce Yana dos Santos Machado, Jucileide Pinheiro Fiuza, Juliani da Rocha Melo, Katia Aparecida Oliveira da Cunha, Kétinan Gomes Silva, Keyla Etis Machado, Larissa Sampaio Silva, Laura Sabrina de Almeida Fernandes, Lucas Coleta dos Reis Alves, Lucas Souza Almeida de Araujo, Matheus Gomes Reis Costa, Misley Ingrid dos Santos Silva, Monaliza Oliveira Gomes, Nathalia Silva Souza, Nathane Rios Lima Deiró, Patricia dos Santos Damasceno Oliveira, Patricia Soares Epifania, Raquel de Jesus Silva, Roberto Ruy Nascimento Vieira dos Anjos, Steffane Santos Silva, Suzane Oliveira Jorge Cruz, Thainara Marques Campos Oliveira, Thalita da Silva Carvalho, Thalita Nascimento Gazar, Thalyta Pereira de Souza, Thamires Stefhane de Oliveira Freitas, Wellen Lima da Silva, e Yasmin Peixoto Araujo. Espero ter contribuído para a aquisição de novos conhecimentos e proporcionado novas experiências!

Ao diretor, vice-diretoras, coordenadoras, colegas de profissão e equipe de apoio do Colégio Estadual Luís Eduardo Magalhães, que me apoiaram nesta caminhada de jornada tripla de trabalho, e possibilitaram a conclusão desta pós-graduação.

Aos meus pais (José Humberto Martins e Antonia Maria da Cruz Martins), irmãos Humberto e Marcus e cunhadas Fabiana e Adriana, pelo porto seguro que proporcionam e pelo apoio que estabelecem. E a toda a minha família consanguínea que mora em Petrolina (PE), e a família adquirida na comunhão com meu esposo. Obrigada por serem a minha Rede de Apoio!

Agradeço a Ivana Manuela e Juvenal Martins, por serem mais que cunhados e compadres, e por cuidarem de minhas filhas como se fossem pais biológicos nos momentos em que eu não podia estar presente. E à tia-avó de meu esposo, Maria Rita Santana, e sobrinha Monique Pita, que conviveram comigo em domicílio, boa parte do meu doutoramento. Lembro, neste momento, que iniciei as aulas com 42 dias de pós-parto, mantive aleitamento materno exclusivo até os seis meses e complementado até os dois anos e meio de Flor; assim, toda a ajuda estabelecida pela Rede de Apoio foi fundamental para o sucesso deste trabalho.

A Edilene Mendes, o meu carinho, por dedicar parte de seu dia ao meu lar e minha família, criando laços amigos com todos. Gratidão!

Por fim, mas não menos importante, aos meus amores, Elielson Pita, Maria Tereza e Maria Flor, que, sempre compreensivos na minha ausência e carinhosos na presença, proporcionaram a força na medida certa para que eu pudesse continuar e acreditar que é possível fazer o melhor sempre, com amor e dedicação. Família, luz da vida!

Deixo o meu carinho a todos! Sem o apoio de vocês, não seria possível a concretude de ações que culminaram na realização deste projeto.

Camilla da Cruz Martins

“Afinal, os recém-nascidos não são apenas feixes de
alegria para as suas famílias. Eles são uma promessa
para o futuro” (WHO/UNICEF, 2018).

RESUMO

MARTINS, Camilla da Cruz. **Imunoterapia orofaríngea de colostro e redução do risco de mortalidade em prematuros de muito baixo peso: ensaio clínico.** Tese (105f.) Doutorado em Saúde Coletiva – Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana – BA, 2021.

Recém-nascidos pré-termo (RNPT), sobretudo os de muito baixo peso (MBP), apresentam maior risco de morte; e, quando sobrevivem, podem desenvolver incapacidades em longo prazo. Assim, para possibilitar uma melhora clínica mais rápida destes recém-nascidos (RN), a imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) tem sido sugerida como dispositivo potente de benefício imunológico, através da oferta do leite materno cru da própria mãe, visando à redução de incapacidades e morbimortalidades. **Objetivos:** descrever a implementação de protocolo de IOC para RNPT-MBP e avaliar o efeito desta imunoterapia na redução do risco de mortalidade destes RN admitidos na unidade neonatal do Hospital Inácia Pinto dos Santos, em Feira de Santana – BA. **Método:** ensaio clínico, não randomizado, com controle histórico, realizado com 123 binômios mãe-filho atendidos em hospital maternidade vinculado ao Sistema Único de Saúde, com Banco de Leite Humano. O grupo intervenção, composto por 66 recém-nascidos (RN), fez uso de colostro cru através do gotejamento de 4 gotas (0,2 ml) na mucosa orofaríngea direita e esquerda do RN, totalizando 8 administrações a cada 24 horas até o 7º dia de vida completo. O grupo controle foi composto por 57 RN admitidos na unidade neonatal antes da implementação do protocolo de IOC. A evolução destes RN foi acompanhada e registrada em formulário até a alta hospitalar. Foi realizada análise descritiva, bivariada, de regressão com o teste de Mann-Whitney Wilcoxon (amostras não-paramétricas) e sobrevida através do Método de Kaplan-Meier e Regressão de Cox, valor de $p \leq 0,05$. Os *softwares* utilizados foram *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 24.0) e STATA 15.1. Estudo registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC). **Resultados:** esta tese permitiu a produção de um artigo sobre o protocolo de IOC, com fluxos de ações ordenados por meio de um algoritmo compatível com a realidade brasileira de um hospital público, e a preparação de outro manuscrito que evidencia que a IOC reduz o risco de mortalidade em RNPT-MBP (RR=0,38; IC_{95%}=0,10-0,91; $p=0,02$), quando ajustado por idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natais e peso ao nascer; e que, para cada 6 indivíduos tratados com IOC, uma morte é prevenida (NNT=6,8; IC_{95%}=2,18-21,83). **Conclusão:** a publicação do protocolo permite a divulgação da IOC, fato que estimula a reprodução da prática por outras unidades neonatais e produção de novas evidências, além da apresentada nesta tese, de que o uso de IOC em RNPT-MBP reduz o risco de mortalidade.

Palavras-chave: Imunoterapia; colostro; recém-nascido prematuro; morte do lactente; ensaio clínico.

ABSTRACT

Preterm newborns (PTNB), especially those with very low birth weight (VLBW), are at greater risk of death and disability; and when they survive they may develop long-term disabilities. Thus, to enable a faster clinical improvement of these newborns (NB), oropharyngeal colostrum immunotherapy (OCI) has been suggested as a potent device of immunological benefit, through the supply of raw mother's milk, aiming at harm reduction, disabilities and morbidity and mortality. **Objectives:** to describe the implementation of the OCI protocol for PTNB-VLBW and to evaluate the effect of this immunotherapy in reducing the risk of mortality of these newborns admitted to the neonatal unit of Hospital Inácia Pinto dos Santos in Feira de Santana (BA). **Method:** non-randomized clinical trial with historical control, conducted with 123 mother-child binomials attended at a maternity hospital linked to the Unified Health System, with a Human Milk Bank. The intervention group composed of 66 newborns (NB) made use of raw colostrum through the drip of 4 drops (0.2 ml) on the right and left oropharyngeal mucosa of the NB, totaling 8 administrations every 24 hours until the 7th day of life complete. The control group was composed of 57 newborns admitted to the neonatal unit before the implementation of the OCI protocol. The evolution of these NBs was monitored and recorded on a form until hospital discharge. Descriptive, bivariate, regression analyzes were performed using the Mann-Whitney Wilcoxon test (non-parametric samples) and survival using the Kaplan-Meier Method and Cox Regression, $p\text{-value} \leq 0.05$. The software used was Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 24.0) and STATA 15.1. Study registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC). **Results:** this thesis allowed the production of an article on the OCI protocol, with actions flows ordered through an algorithm compatible with the Brazilian reality of a public hospital. And, the preparation of another manuscript that shows that OCI reduces the risk of mortality in PTNB-VLBW ($RR = 0.38 [0.10-0.91]95\% \text{ CI}$; $p\text{-value}=0.02$), when adjusted for age maternal, marital status, days on mechanical ventilation, gestational hypertension, type of delivery, number of prenatal consultations and birth weight; and that, for every 6 individuals treated with OCI, one death is prevented ($NNT = 6.8 [2.18-21.83]95\% \text{ CI}$). **Conclusion:** the publication of the protocol allows the dissemination of the OCI, a fact that encourages the reproduction of the practice by other neonatal units and the production of new evidence, in addition to the one presented in this thesis, that the use of OCI in PTNB-VLBW reduces the risk of mortality.

Keywords: Immunotherapy; colostrum; infant premature; infant death; clinical trial.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Figura 01: Taxa de mortalidade neonatal (0-27 dias), agrupadas por região e Brasil, nos anos de 2007-2016.....	20
Quadro 01: Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de RNPT-MBP.....	29
Quadro 02: Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de RNPT-MBP.....	35
Figura 02: Modelo teórico-conceitual da associação entre imunoterapia orofaríngea de colostro em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso e risco de mortalidade e seus determinantes.....	43
Artigo 1	
Figura 01: <i>Study timeline</i>	54
Figura 02: <i>Algorithm of raw colostrum oral immunotherapy</i>	56
Artigo 2	
Figura 01: Fluxograma do estudo.....	66
Figura 02: Linha do tempo do estudo.....	67
Figura 03: Gráfico Kaplan-Meier da função de sobrevivência por grupo em dias....	70

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 01: <i>Measurement parameters for secondary outcomes</i>	52
--	----

Artigo 2

Tabela 01: Características maternas e de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso conforme a imunoterapia orofaríngea de colostro (n=123).....	68
--	----

Tabela 02: Risco Relativo e Hazard Ratio brutos e ajustados do efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre o risco de morte de recém-nascido pré-termo de muito baixo peso, com respectivos intervalos de confiança a 95% (IC _{95%}).....	69
---	----

Tabela 03: Número Necessário para Tratar (NNT) RNPT-MBP com imunoterapia orofaríngea de colostro na redução da incidência de morte, estimado pelas probabilidades de sobrevivência nos grupos intervenção e controle em vários momentos no tempo de seguimento.....	70
--	----

Tabela 04: Teste de igualdade entre as funções de sobrevida.....	71
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

BLH –	Banco de Leite Humano
CEP –	Comitê de Ética em Pesquisa
FAPESB –	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
GBS –	Estreptococo do Grupo B
IOC –	Imunoterapia Orofaríngea de Colostro
IMC –	Índice de Massa Corporal
MBP –	Muito Baixo Peso
NNT –	Número Necessário para Tratar
ODS –	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas
OMS/WHO –	Organização Mundial de Saúde
REBEC –	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RAR –	Redução Absoluta do Risco
RR –	Risco Relativo
RRR –	Redução do Risco Relativo
RN –	Recém-Nascido
RNPT –	Recém-Nascido Pré-Termo
SAME –	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SUS –	Sistema Único de Saúde
TALE –	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE –	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UN –	Unidade Neonatal
UTI –	Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVO.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3.1 PREMATURIDADE E MORTE.....	18
3.2 ASPECTOS IMUNOBIOLOGICOS DO COLOSTRO HUMANO E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA.....	22
3.3 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO CRU.....	27
3.4 MODELO TEÓRICO.....	43
4 ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	46
5 RESULTADOS.....	47
5.1 ARTIGO 1 – <i>COLOSTRUM OROPHARYNGEAL IMMUNOTHERAPY FOR VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM BIRTH: PROTOCOL OF AN INTERVENTION STUDY</i>	48
5.2 ARTIGO 2 – IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E REDUÇÃO DE RISCO DE MORTALIDADE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: ENSAIO CLÍNICO.....	59
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	79
7 PERSPECTIVAS.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
APÊNDICES.....	92
ANEXOS.....	103

1 INTRODUÇÃO

A primeira vez em que ouvi falar em imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) foi no X Encontro Nacional de Aleitamento Materno, no ano de 2008. Naquela época, o tema era abordado como colostroterapia. Não tive chance de trabalhar com este tema no mestrado (2009-2010), mas a ideia ainda persistia.

Ao decidir pelo doutorado, em 2015, surgiu a possibilidade de concretizar a vontade de pesquisar sobre a IOC na forma de ensaio clínico, pois o nascimento de recém-nascidos pré-termos (RNPT) é um problema de saúde pública que coloca o Brasil na 10^a posição entre os países onde mais nascem crianças nesta condição, totalizando aproximadamente 300 (trezentos) mil nascimentos todos os anos, fato este que impacta diretamente no aumento das taxas de mortalidade neonatal e infantil (WHO, 2018).

Atualmente, mais de quinze milhões de bebês nascem prematuramente a cada ano no mundo, e se estima que aproximadamente 1 (um) milhão de crianças morram devido a complicações da prematuridade (WHO, 2018). No ano de 2017, as taxas globais de mortalidade infantil revelaram que a prematuridade foi responsável por 2/3 das mortes neonatais de mais de 2,5 (dois e meio) milhões de recém-nascidos (RN) no mundo (WHO/UNICEF, 2018). E, mesmo com uma redução de aproximadamente 600.000 (seiscentas mil) mortes, a taxa ainda é considerada alta.

O nascer prematuro está associado ao maior risco de morte e invalidez; e, quando há sobrevivência, estes RN podem apresentar incapacidades em longo prazo, como paralisia, atrasos cognitivos cerebrais (LAWN et al., 2013), dificuldades de aprendizagem, problemas auditivos e visuais (WHO, 2018). Ademais, a presença da instabilidade clínica, da imaturidade do trato gastrointestinal, da exposição do RN a tratamentos com drogas, ao uso de procedimentos invasivos e maior tempo de internamento hospitalar favorecem o surgimento de morbidades, infecções e condições inflamatórias que podem levar à morte do RNPT.

É neste complexo mundo da prematuridade que a IOC surge como suplementação de características imunológicas para estes RNPT, especialmente os de muito baixo peso, através da oferta do leite materno cru da própria mãe (RODRIGUEZ et al., 2009), rico em agentes imunoprotetores, tais como: interferon-alfa (IFN- α), imunoglobulina A secretória (sIgA), lactoferrina, lisozima, fatores de crescimento, citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias (interleucinas) (HURLEY; THEIL, 2011; LEE et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2009;

UNDERWOOD, 2013), e, com efeito bacteriostático, bactericida, antiviral, anti-inflamatório e imunomodulador ao nível sistêmico (BRANDTZAEG, 2002; RODRIGUEZ et al., 2009).

Poucos estudos de IOC foram desenvolvidos de forma protocolada no mundo (GEPHART; WELLER, 2014; RODRIGUEZ et al., 2015). E, nos artigos publicados, as intervenções descritas apresentaram-se com número e volume de doses variados, bem como o tempo de tratamento e a via de administração. Assim, percebi a necessidade de adaptar um protocolo de IOC à realidade brasileira, de maternidades públicas vinculadas ao Sistema Único de Saúde (SUS) e que pudessem ter o apoio do Banco de Leite Humano. Esta proposta consta nos resultados desta tese e foi publicada na revista BMC Pediatrics (da Cruz Martins et al., 2020).

No Brasil, a prática de IOC tem sido recomendada como colostroterapia pelo Ministério da Saúde durante a estadia do prematuro no Método Canguru (BRASIL, 2017). Em termos de pesquisa aplicada e registrada no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), encontramos na plataforma três estudos (UTN: U1111-1188-5356 / UTN: U1111-1248-2063 / UTN: U1111-1203-3393) além do nosso (UTN: U1111-1222-0598), todos atuando nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. No entanto, foi publicado apenas um artigo sobre este tema, o que demonstra a escassez de dados sobre esta intervenção no país (FERREIRA et al., 2019).

Por fim, destaco aqui o pioneirismo da atual proposta apresentada para a Região Nordeste, da qual eu participei desde sua concepção, planejamento, implantação, implementação da prática clínica em unidade neonatal e seguimento do ensaio clínico. Esta pesquisa colabora com a literatura científica nacional e internacional com a prosposta de mais um artigo que mostra evidência benéfica da IOC, o qual corresponde ao desfecho primário da pesquisa cadastrada no REBEC e atende ao objetivo geral desta tese.

2 OBJETIVOS

- Descrever a implementação de protocolo de imunoterapia orofaríngea de colostro para prematuros de muito baixo peso;
- Avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do risco de mortalidade de recém-nascidos prematuros com muito baixo peso ao nascer.

3 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi dividida nos seguintes temas: prematuridade e morte; os aspectos imunobiológicos do colostro humano e plausibilidade biológica; e a imunoterapia orofaríngea de colostro cru.

3.1 PREMATURIDADE E MORTE

A prematuridade ao nascimento constitui um desafio para a Saúde Pública. Dados do inquérito nacional “Nascer Brasil”, em 2013, demonstram que a prevalência da prematuridade foi de 12,5%, fato associado a diversas causas e que podem repercutir na vida da criança a médio e longo prazos (BOCCOLINI, 2017).

A prematuridade é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o nascimento entre a 20^a e a 37^a semanas ou entre 140 e 257 dias após o primeiro dia da última menstruação (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2013; VICTORA et al., 2013), podendo o neonato ser classificado de acordo com a idade gestacional, como: prematuro extremo (<28 semanas), prematuro moderado (28 a <32 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a <37 semanas) (WHO, 2014); ou quanto ao peso de nascimento (independentemente da idade gestacional). Neste caso, podem ser classificados como: baixo peso, os bebês com menos de 2.500 g; muito baixo peso, os com menos de 1.500 g; e extremo baixo peso, aqueles com peso inferior a 1.000 g (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2013).

Os fatores de risco epidemiológico e ambientais para a prematuridade podem ser:

a) Materno – *demográficos*: raças afro-americanas/aborígenes/hispânicas, baixo IMC/baixo ganho de peso/excesso de peso materno (AZAD et al., 2016), baixa idade materna (AZAD et al., 2016; VICTORA et al., 2013); *obstétricos*: perda anterior de gravidez precoce (aborto espontâneo/induzido), parto prematuro anterior (trabalho de parto espontâneo/induzido), intervalo curto entre gestações (<12 meses); *procedimentos médicos*: Exérese por Alça Diatérmica/amniocentese (AZAD et al., 2016), multiparidade e condições crônicas, como diabetes e hipertensão arterial (WHO, 2014), causas relacionadas ao aparelho genital feminino

- alterações placentárias (placenta prévia e descolamento prematuro) e excesso de líquido amniótico (VICTORA et al., 2013);
- b) Fetal – sexo masculino, gravidez multifetal e concepção assistida (AZAD et al., 2016);
- c) Paterno – idade mais velha (AZAD et al., 2016);
- d) Meio ambiente – *infecção*: vaginose bacteriana/infecção sexualmente transmissível, infecção periodontal (AZAD et al., 2016), infecções (WHO, 2014); *socioeconômico/psicossocial*: desigualdade social/pobreza/desvantagem da vizinhança, violência física, estado civil (solteiro/coabitação no contexto de altas taxas de casamento), eventos de vida estressantes/traumáticos, ansiedade, depressão (AZAD et al., 2016); *uso de substâncias/toxinas*: fumar (VICTORA et al., 2013)/fumar qualquer quantidade, mas particularmente moderada ou pesada (AZAD et al., 2016), cocaína (normalmente influenciado pelo fumo), excesso de álcool (3 bebidas ou mais por dia/7 bebidas ou mais por semana), poluentes (dióxido de enxofre e material particulado) (AZAD et al., 2016); *nutrição*: homocisteína elevada/vitaminas B-12 e B-6 subótimas, ácidos graxos poliinsaturados desequilibrados (PUFAs), multivitamínico (não uso) (AZAD et al., 2016); ingestão de cafeína na gestação (HENTGES et al., 2010);
- e) Genéticos – TNF- α (citocina pró-inflamatória – polimorfismos), Fator VII/XIII-polimorfismos (AZAD et al., 2016).

O nascer prematuro é acompanhado por diversas morbidades que podem repercutir ao longo da vida do RN através de incapacidades (WHO, 2020). Assim, o grande desafio dos cuidados clínicos em neonatologia atualmente não é somente garantir a sobrevivência do RNPT, mas fazê-la de forma a prevenir incapacidades e promover qualidade de vida para esta parcela da população.

Uma das formas de prevenir morbidades em RNPT é o estabelecimento da alimentação enteral com leite materno o mais precocemente possível, sobretudo com a oferta de colostro cru, pois este é o alimento ideal para promover o crescimento e desenvolvimento saudável desses RN; além de ser recomendado pela OMS e Ministério da Saúde (BRASIL, 2017; WHO, 2015). Ademais, os fatores imunológicos bioativos do colostro e leite podem melhorar a resposta imunológica do RNPT em nível sistêmico contra bactérias, vírus, processo inflamatório, além do seu efeito imunomodulador (BRANDTZAEG, 2002; RODRIGUEZ et al., 2009).

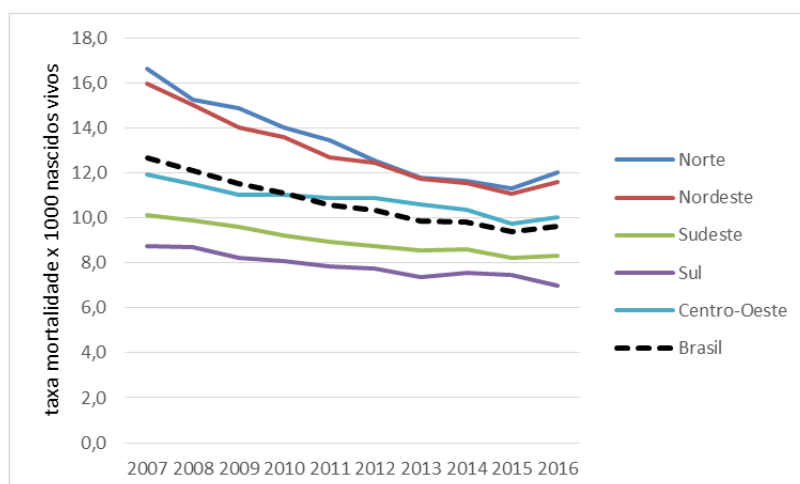
Neste sentido, a IOC tem sido sugerida para os RNPT, especialmente os de muito baixo peso, como dispositivo potente de benefício imunológico, através da oferta do leite materno cru

da própria mãe. Diversos estudos têm sido conduzidos investigando a associação da IOC com diferentes desfechos, como prevenção de enterocolite necrotizante (GLASS et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2015; SEIGEL et al., 2013), sepse (FERREIRA et al., 2019; GLASS et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2015), infecções nosocomiais (TUNG TANG et al., 2018), pneumonia associada ao ventilador (THIBEAU et al., 2013), alteração de microbiota bucal (McFADEN, 2012; ROMANO-KEELER et al., 2017; SOHN et al., 2015), dentre outras. Sabe-se que estas complicações oriundas da prematuridade são a principal causa de morte em crianças menores de 5 (cinco) anos, respondendo por cerca de 1 (um) milhão de mortes em 2015 no mundo (WHO, 2018).

No ano de 2017, em todo o mundo, cerca de 2,5 (dois e meio) milhões de recém-nascidos morreram durante os primeiros 28 (vinte e oito) dias de vida (WHO/UNICEF, 2018); no Brasil, foi registrado um total de 15.928 (quinze mil, novecentas e vinte e oito) mortes de recém-nascidos neste mesmo ano e faixa etária (BRASIL/MS/SVS/CGIAE, 2020). Ainda para o Brasil, no ano de 2016, atribuíu-se à mortalidade neonatal 69% das mortes na infância (até 1 ano de vida) (BRASIL, 2018).

A Figura 01 mostra que, mesmo havendo um declínio no coeficiente de mortalidade neonatal no Brasil entre os anos de 2007-2016, as regiões Norte e Nordeste encontram-se com taxas superiores em comparação às demais regiões e à média nacional. Esses dados reforçam as diferenças regionais no país, com vantagens para as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul.

Figura 1: Taxa de mortalidade neonatal (0-27 dias), agrupadas por região e Brasil, nos anos de 2007-2016



Fonte: BRASIL, 2018.

É importante destacar que o coeficiente de mortalidade neonatal é sensível sobretudo aos determinantes relacionados à assistência à saúde, mas sofre influência também de fatores relacionados ao ambiente socioeconômico, como emprego, renda, acesso a água de qualidade, educação, dentre outros (BRASIL, 2018), e reflete diretamente as diferenças e iniquidades entre as regiões e a falta de acesso aos bens e serviços públicos.

Alguns fatores de risco para a mortalidade neonatal foram apontados em estudo recente de meta-análise feito no Brasil, tais como: ausência da figura paterna, idade materna ≥ 35 anos, gênero masculino para o RN, gestação múltipla, consulta pré-natal inadequada ou ausente, presença de complicações durante a gravidez, malformação congênita identificada na gestação, apgar <7 no 5º minuto, baixo e muito baixo peso ao nascer, idade gestacionais ≤ 37 semanas e parto cesáreo (VELOSO et al., 2019). Determinantes estes que tendem a agravar o coeficiente de mortalidade neonatal quando associados a aspectos negativos, como: persistência de atenção pré-natal insuficiente e inadequada; assistência ao parto deficiente e cuidados clínicos inadequados e tardios ao recém-nascido prematuro.

No ano de 2016, a prematuridade foi apontada como a segunda maior causa de mortalidade neonatal no Brasil, superada apenas por malformações congênitas (BRASIL, 2018). Assim, é preciso despender esforços para reduzir as taxas de prematuridade, já que elas impactam diretamente nas taxas de mortalidade neonatal e de crianças menores de cinco anos. Então, as mulheres precisam ter melhor acesso aos programas de planejamento familiar e um acompanhamento de qualidade antes, durante e após as gestações. Ademais, mais de $\frac{3}{4}$ de recém-neonatos prematuros podem ser salvos com a manutenção de práticas seguras, viáveis e de baixo custo, como: cuidados de rotina no pré-parto e pós-parto para cada mãe e bebê, administração de injeções de esteroides pré-natais a mulheres grávidas em risco de trabalho de parto prematuro, estabelecimento do Método Canguru e administração de antibióticos para tratar as infecções de recém-nascidos (WHO, 2014).

Neste ínterim, pode-se sugerir o uso da IOC na unidade neonatal como possibilidade para fortalecer a assistência ao recém-nascido prematuro, de forma a reduzir os complicadores advindos da prematuridade e, conseqüentemente, o coeficiente de mortalidade neonatal e infantil. Apesar de estudos, até o momento, não terem encontrado associação positiva do uso de IOC na redução do risco de morte (ABD-ELGAWAD et al., 2020; FERREIRA et al., 2019; RODRIGUEZ et al., 2011; LEE et al., 2015; PATEL; SHAIKH, 2007; SHARMA et al., 2020; THIBEAU et al., 2013), são necessárias maiores investigações sobre a temática, uma vez que os benefícios do colostro estão bem estabelecidos na literatura científica.

3.2 ASPECTOS IMUNOBIOLOGICOS DO COLOSTRO HUMANO E PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA

Neonatos prematuros, principalmente os extremos, são fisiologicamente imaturos devido a uma barreira de mucosa intestinal não desenvolvida, uma microbiota intestinal alterada pela presença de potenciais agentes patogênicos, uma resposta pró-inflamatória não eficiente e pela imunodeficiência própria da idade. Assim, bactérias patogênicas podem facilmente se translocarem através da mucosa intestinal e terem acesso à corrente sanguínea. Outros fatores podem aumentar a exposição desses neonatos a bactérias patogênicas, como: internação a longo prazo em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), uso excessivo de antibióticos, início tardio da alimentação enteral, presença de sonda nasogástrica e cateteres de sucção (RODRIGUEZ et al., 2015).

A alimentação com leite materno tem sido associada com melhores resultados de saúde para prematuros extremos por suas propriedades imunológicas, seu papel na maturação gastrointestinal, na formação do vínculo afetivo mãe-filho e no melhor desenvolvimento neurocomportamental (NASCIMENTO; ISSLER, 2004). Ademais, o leite produzido pela mãe de prematuro, quando comparado ao de uma mãe de RN de termo, nas primeiras 4 (quatro) semanas pós-parto, é mais rico em nitrogênio, proteínas com função imunológica, lipídios totais, ácidos graxos de cadeia média, vitaminas A, D e E, cálcio, sódio e energia (NASCIMENTO; ISSLER, 2004), devendo-se sempre optar por este tipo de nutrição.

O leite materno é um fluido complexo e biovariável, cujos componentes imunobiológicos têm a função de proteger os RN contra doenças, enquanto seus sistemas imunitários sofrem maturação. É importante destacar que a concentração de nutrientes e compostos bioativos muda do colostro para o leite humano, e esta variação pode estar associada a fatores, como: histórico genético da mãe, estado de saúde, fração do leite (primeiro e último leite), idade gestacional (MOLES et al., 2015), dieta materna, ritmo “circadiano”, estágio da lactação, fatores ambientais (GILA-DIAZ et al., 2019; MOLES et al., 2015), idade materna, número de gestações, Índice de Massa Corporal (IMC) (GILA-DIAZ et al., 2019), dentre outros. Os componentes imunobiológicos do colostro e leite humano serão apresentados a seguir.

Os azotos não-protéicos do leite materno consistem em moléculas, como: ureia, creatinina, nucleotídeos, aminoácidos livres e peptídeos; e contribuem em 25% de sua composição. Os nucleotídeos são componentes essenciais na infância, atuando em diversos

processos celulares, como atividades enzimáticas e mediadores metabólicos, além de promoverem o desenvolvimento, maturação e reparação do trato gastrointestinal com o desenvolvimento de microbiota saudável e função imunológica (ANDREAS et al., 2015).

Já os carboidratos apresentam-se em imensa variedade de diferentes complexos, sendo a lactose o mais abundante, o que corresponde às elevadas exigências de energia que o cérebro humano necessita. Os oligossacarídeos do leite humano correspondem a uma fração significativa dos carboidratos presentes; no entanto, não são digeríveis pelo lactente: eles atuam na nutrição da microbiota gastrointestinal (HE et al., 2014; NOLAN et al., 2020).

Esses oligossacarídeos funcionam como pré-bióticos, estimulando o crescimento de determinadas estirpes de bactérias benéficas, tais como *Bifidobacterium infantis*, dentro do trato gastrointestinal infantil, protegendo o lactente contra colonização por bactérias patogênicas. Atuam também na prevenção da diarreia neonatal e infecção do trato respiratório (ANDREAS et al., 2015). No que diz respeito à proteção desses oligossacarídeos contra infecção gastrointestinal, eles atuam como agonistas para os receptores de carboidratos dos agentes patogênicos, impedindo que estes se liguem aos carboidratos presentes na membrana das células epiteliais intestinais, condição necessária para se iniciar a infecção. Uma vez ligados, os patógenos passam inofensivamente pelo trato gastrointestinal (ANDREAS et al., 2015; MAFFEI; SCHANLER et al., 2017).

A produção de oligossacarídeos é geneticamente determinada, e diferentes perfis são produzidos como resultado da ação de enzimas transferase específicas expressas pelos lactócitos. A produção de diferentes oligossacarídeos altera o tipo de colonização da microbiota no lactente, bem como o tempo de estabelecimento desta microbiota (LEWIS et al., 2015).

Quanto aos lipídios, estes constituem a maior fonte de energia do leite materno, merecendo destaque os ácidos graxos de cadeia curta, por favorecerem a maturação do trato gastrointestinal, e as esfingomielinas, por atuarem no processo de mielinização do sistema nervoso central e desempenharem papel importante no desenvolvimento neurocomportamental de crianças com baixo peso ao nascer. Ademais, foi demonstrado que lipídios do leite (particularmente monoglicerídeos de cadeia média) inativam um certo número de agentes patogênicos *in vitro*, incluindo *Estreptococo* do Grupo B (GBS), sugerindo uma proteção adicional contra infecções invasivas na superfície da mucosa (ANDREAS et al., 2015).

Já as proteínas apresentam-se em aproximadamente 400 (quatrocentos) tipos, com funções variadas: nutrição, efeito antimicrobiano, ativação imunomodulatória e estimulação da absorção de nutrientes (ANDREAS et al., 2015). Merece destaque a lactoferrina, que é uma glicoproteína com potencial anti-inflamatório, anti-oxidante, com funções imunomodulatórias

(NOLAN et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2015), ação bacteriostática contra *Escherichia coli* (GUILHERME et al., 2017; LÖNNERDAL, 2016) e *Candida albicans* (GUILHERME et al., 2017); bactericida contra *Vibrio cholera* e *Streptococcus mutans*, e, em conjunto com a lisozima, contra bactérias gram-negativas (LÖNNERDAL, 2016).

Mais recentemente, descobriu-se que a lactoferrina pode modular a função imune através de diversos mecanismos. Um deles é a presença de um receptor intestinal para a lactoferrina, já que a mesma é resistente à digestão, sendo encontrada em grande quantidade em crianças amamentadas exclusivamente. Após a ligação da lactoferrina ao seu receptor, esta proteína é endocitada, ligando-se ao núcleo em locais específicos do DNA, atuando como fator de transcrição. Entre os genes que são afetados pela ação da lactoferrina, estão aqueles que codificam para várias citocinas, por exemplo, interleucina-1b e fator transformador de crescimento b, modulando a função imune no recém-nascido, afetando o seu estado de saúde (LÖNNERDAL, 2016).

Quanto aos fatores bioativos presentes no leite materno, esses são capazes de inibir inflamação, bem como melhorar a especificidade de produção de anticorpos, incluindo compostos de PAF-acetil-hidrolase, antioxidantes, interleucinas 1, 6, 8 e 10, fator de crescimento transformante (TGF), inibidor secretado de peptidases leucocitárias (SLPI) e uma defensina. O leite materno também contém fatores com potencial de mediar a diferenciação e o crescimento de células B, incluindo altas concentrações de moléculas de adesão intracelular 1 e moléculas de adesão vascular 1; e concentrações mais baixas de S-selectina solúvel, L-selectina e CD14 (ANDREAS et al., 2015; GILA-DIAZ et al., 2019).

As imunoglobulinas presentes no leite humano representam a história da exposição materna aos antígenos e as respostas do seu sistema imunológico. Elas são transportadas através das células epiteliais mamárias, por mecanismos mediados por receptores, e transferidas para o RN no processo de ejeção de leite durante a amamentação. No trato gastrointestinal da criança, não sofrem ação das enzimas gástricas, permanecem estáveis, fornecendo proteção para o neonato, sendo absorvidas pelo sistema vascular ou conferindo função imunológica passiva local (GILA-DIAZ et al., 2019; HURLEY; THEIL, 2011).

As imunoglobulinas ou anticorpos são proteínas com uma gama de bioatividades de proteção, e se dividem em várias classes: IgM, IgA, IgG, IgE e IgD; sendo IgG, IgA e IgM as principais classes encontradas nas secreções mamárias (BOURNE; CURTIS, 1973; HURLEY; THEIL, 2011).

A IgM é a classe que aparece inicialmente, quando um organismo é exposto a um antígeno pela primeira vez (resposta imune primária). A IgM possui uma especificidade baixa, e, portanto, uma menor potência para combater infecções (HURLEY; THEIL, 2011).

A IgA é a principal classe de imunoglobulina encontrada em secreções mucosas. Ela se liga aos microrganismos, impedindo a aderência destes a superfícies mucosas. À medida que o leite se torna maduro, seus níveis diminuem, fato que reforça a necessidade de início precoce da imunoterapia orofaríngea de colostro cru (GUILHERME et al., 2017).

A IgG é uma importante classe de imunoglobulina encontrada no colostro. Várias subclasses de IgG podem existir, como IgG1 e IgG2, sendo as principais imunoglobulinas no soro. A maior parte de IgG no leite vem a partir do soro; entretanto, plasmócitos produtores de IgG podem ocorrer no tecido mamário, sendo sua contribuição para o colostro menor em comparação com a IgG derivada do soro (BOURNE; CURTIS, 1973; HURLEY; THEIL, 2011).

A imunoglobulina mais predominante no leite humano no início da lactação, ou seja, no colostro, é a IgA secretória (SIgA), seguida da IgG secretória (SIgG). Os anticorpos encontrados no leite materno ocorrem como resultado de estimulação antigênica de tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e árvore brônquica (via broncomamária) maternos durante o período perinatal. Assim, a proteção contra agentes patogênicos invasivos na superfície da mucosa de lactentes depende fortemente dos anticorpos do leite materno, já que secreções neonatais contêm apenas quantidades insuficientes de SIgA e SIgM (ANDREAS et al., 2015).

As SIgA e SIgG atuam conferindo proteção imunológica enquanto o sistema imune do lactente é imaturo. A diminuição na presença do anticorpo reflete no lactente, forçando seu sistema imune a se tornar mais funcional. No colostro materno, a concentração de SIgA está em torno de 12 mg/ml, enquanto que no leite maduro contém apenas ~1 mg/ml, destacando seu papel protetivo no primeiro. Os mecanismos de proteção são inúmeros: imobilizam agentes patogênicos e impedem a aderência à superfície de células epiteliais, bem como neutralizam toxinas e fatores de virulência. Ademais, a SIgA é relativamente resistente à proteólise e, por isso, confere proteção contra patógenos no trato gastrointestinal (ANDREAS et al., 2015).

Várias classes de anticorpos presentes no leite materno parecem proteger contra infecção neonatal por *Estreptococo* do Grupo B (GBS). Em modelos animais, a administração de anticorpos IgM GBS-específicos através do leite materno demonstrou proteção contra a infecção. Algo semelhante pode ser sugerido para a SIgA no leite humano. No entanto, sabe-se que SIgA não parece ser absorvida para a circulação neonatal, exceto em prematuros. Assim,

em crianças a termo, a eficácia da SIgA é limitada à superfície das mucosas do trato gastrointestinal; porém, pode conferir proteção por outra via, interferindo na ligação mediada por carboidratos de GBS para células epiteliais nasofaríngeas, reduzindo a carga de colonização e, consequentemente, a morbimortalidade causada por este patógeno (ANDREAS et al., 2015; LE DOARE et al., 2017).

Outras citocinas colostrais seriam absorvidas pela mucosa oral ou gástrica via MALT (*mucosal associated lymphoid tissue*), proporcionando maturação e ativação do sistema imune a curto e longo prazos (GUILHERME et al., 2017).

Fatores de crescimento epitelial, como o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) e o fator de transformação de crescimento beta (TGF-beta), desempenham importante papel nos processos de proliferação, diferenciação e maturação da mucosa intestinal, permitindo uma melhor recuperação deste tecido. Atuando com outras citocinas, como a interleucina 10 (IL-10) e a eritropoietina, podem suprimir a resposta inflamatória no intestino imaturo do RN, prevenindo enterocolite necrosante (ECN) (GILA-DIAZ et al., 2019; GUILHERME et al., 2017).

Os componentes antimicrobianos e imunomoduladores atuam de forma compensatória, de forma a suprir as deficiências do sistema imunitário neonatal e evitar a translocação de agentes patogênicos infecciosos em todo o trato gastrointestinal (ANDREAS et al., 2015). Ademais, é comprovado que o leite da mãe de prematuros é mais concentrado nesses fatores imunoprotetores quando comparado ao daquelas que dão à luz no termo (ARAUJO et al., 2005; DVORAK et al., 2003; GILA-DIAZ et al., 2019; LEE et al., 2015; MOLES et al., 2015; UNDERWOOD, 2013), com concentração desses fatores inversamente proporcional ao tempo gestacional (ARAUJO et al., 2005; UNDERWOOD, 2013).

A translocação desses componentes imunológicos bioativos da circulação da mãe para o colostro é possível nos primeiros dias após o parto devido às junções do epitélio mamário ainda se encontrarem abertas e permitirem o transporte paracelular dessas substâncias (HURLEY; THEIL, 2011; MOLES et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2009; UNDERWOOD, 2013); e, com o surgimento da segunda fase da lactogênese, na qual ocorre a participação direta da prolactina – o hormônio responsável pela manutenção da amamentação (MONTEIRO; OLIVEIRA, 2019) –, as junções tendem a se fechar.

Em teoria, acredita-se que os fatores imunológicos bioativos do colostro possam ser absorvidos pelas células da mucosa oral e interagirem com os tecidos linfoides do RNPT estimulando o seu sistema imunológico a desencadear efeito bacteriostático, bactericida,

antiviral, anti-inflamatório e imunomodulador (BRANDTZAEG, 2002; RODRIGUEZ et al., 2009).

Outro fato de grande relevância na atuação do colostro é o importante papel que desempenha sobre a microbiota intestinal, ao promover a maturação da mucosa e a modulação do sistema imunológico do trato gastrointestinal, podendo proporcionar a colonização saudável do RN por microbiota nosossimbiótica. Levando-se em consideração que recém-nascidos prematuros que não fazem uso do leite materno apresentam população microbiana de diversidade limitada, com grande presença de *Enterobacteriaceae* e *Enterococcus* e baixos níveis de bifidobactérias, torna-se necessário o uso do colostro nos primeiros dias de vida como fonte natural de probióticos que competirão com a microbiota patogênica hospitalar, conferindo proteção contra sepse e enterocolite necrosante (GUILHERME et al., 2017).

Assim, diante da composição bioimunológica do colostro e do leite humano, e dos potenciais efeitos benéficos que esses podem promover a neonatos prematuros, acredita-se que a imunoterapia orofaríngea de colostro cru possa promover maturação e proteção da mucosa gastrointestinal, proporcionar uma colonização do trato intestinal com microbiota saudável, reduzir o supercrescimento e a translocação de bactérias patogênicas, e modular a resposta imunológica em contraposição à urgência imunológica em que o prematuro se encontra (GUILHERME et al., 2017). E, diante dos benefícios gerados, espera-se uma melhora da situação clínica e de resposta imunológica do RNPT de muito baixo peso, com consequentemente diminuição nos indicadores de morbimortalidade.

3.3 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO CRU

A imunoterapia orofaríngea de colostro é uma terapia imunológica, sem fins nutricionais, que objetiva expor a mucosa oral de RNPT a biofatores presentes no colostro materno com o intuito de promover uma interação de citocinas do leite com células imunitárias da orofaringe, aumentar a absorção de biofatores, proporcionar o desenvolvimento de uma barreira de proteção contra agentes patogênicos, desencadear efeitos locais e sistêmicos de oligossacarídeos que modulam a microbiota intestinal e promover o efeito benéfico de antioxidantes protetores (RODRIGUEZ et al., 2015).

A administração orofaríngea é diferente da oral: enquanto a primeira via envolve absorção em nível de membrana de mucosa de orofaringe, a última envolve a deglutição de líquido, com consequente absorção gastrointestinal (RODRIGUEZ et al., 2009).

Nos protocolos e estudos publicados sobre o tema, observam-se variações na técnica, que vão desde a apresentação das vias de administração de colostro (gotejamento, esfregaço bucal/*swab* ou lavagem gástrica), até a variação da dose administrada de leite (0,1-1,0 ml) e da quantidade de dias de tratamento, ou seja, a partir de 2 (dois) a 7 (sete) dias, ou até o RNPT completar 32 (trinta e duas) semanas gestacionais corrigidas.

A seguir, apresento um resumo dos estudos prévios sobre protocolos de imunoterapia de colostro cru a partir de ensaios clínicos randomizados ou não-randomizados e outros estudos associados à morte (Quadro 01), à morbidade e a outras condições clínicas (Quadro 02).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Sharma et al., 2020 (Índia) Ensaio clínico randomizado controlado N=117 RNPT-MBP Tratamento=59 Controle=58	Estudar o papel da administração orofaríngea de colostro em RNPT-MBP ao nascer para a redução da enterocolite necrosante	Tratamento: os lactentes receberam colostro materno (0,2 mL), 0,1 mL em ambos os lados da mucosa oral, após 24 horas de vida pós-natal e foram dadas a cada duas horas durante as próximas 72 horas, independentemente do estado de alimentação entérica do neonato Controle: cuidados de rotina	- Incidência de ECN; - Incidência de sepse de início precoce e tardia; - Pneumonia associada ao ventilador; - Cultura do sangue sepse + - Displasia broncopulmonar; - Retinopatia da prematuridade e estadiamento; - Hemorragia Intraventricular; - Leucomalácia periventricular e classificação; - Tempo de internamento hospitalar; - Dias para alcançar a alimentação enteral completa (150 mL/kg/d); - Idade materna; - Exposição a antibióticos materna; - Peso ao nascer; - Idade gestacional no parto e alta; - Sexo; - Esteróides pré-natais; - Tipo de parto; - Apgar no 1' e 5' minutos; - Necessidade de ventilação invasiva; - Mortalidade neonatal.	- Variáveis discretas: teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher; - Variáveis contínuas: teste t de Student ou testes não-paramétricos	- Resultados característicos de linha de base foram semelhantes entre os dois grupos; - Não houve redução significativa de escala na incidência de ECN na comparação entre os grupos; - Houve significativa redução de escala de 7 dias de permanência no hospital no grupo tratamento; - A incidência de sepse de início precoce, sepse de início tardio, cultura do sangue sepse + e pneumonia associada ao ventilador eram comparáveis entre os dois grupos.	- IOC reduz o tempo de internação hospitalar; - IOC é seguro e viável, sem qualquer risco adicional para o RN; - Houve uma redução na incidência de ECN no braço de intervenção, embora esta diferença não seja estatisticamente significante; - Tempo de internamento hospitalar foi significativamente reduzido no braço de intervenção.	- Associação não-significante

Legendas: RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), ECN (enterocolite necrosante), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), RN (recém-nascido).

Fonte: Elaboração Própria (2021).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Abd-Elgawad <i>et al.</i> , 2020 (Egito) Ensaio clínico randomizado controlado (piloto) N=200 RNPT Tratamento=100 Controle=100	Estudar o efeito da administração orofaríngea do leite materno (OPAMM) na diminuição da incidência de sepse nosocomial	Tratamento: prática OPAMM (aplicação de 0,2 mL de colostro ou leite da mãe antes da alimentação por gavagem até a alimentação oral completa) Controle: alimentação regular por gavagem	- Incidência de sepse nosocomial; - Tipo de colonização bacteriana do trato gastrointestinal; - Intolerância à alimentação; - Tempo para atingir a alimentação completa; - Incidência de enterocolite necrosante; - Pneumonia associada à ventilação mecânica; - Duração do suporte respiratório; - Incidência de displasia broncopulmonar (DBP); - Tempo de internação; - Mortalidade neonatal.	- Teste t de Student; - Mann-Whitney - χ^2 2; - Teste exato de Fisher; - Teste de Kolmogorov-Smirnov.	- Tratamento não reduziu significativamente a incidência de sepse nosocomial comprovada por cultura (8% vs 13%, P = 0,35); - Tratamento teve um crescimento significativamente menor de <i>Klebsiella</i>, menor incidência limítrofe de pneumonia associada ao ventilador, menor duração da oxigenoterapia, menos episódios de intolerância alimentar, atingiram a alimentação completa mais cedo e tiveram menor tempo de internação; - Tratamento não afetou a incidência de enterocolite necrosante, DBP ou mortalidade neonatal.	- OPAMM antes da alimentação por gavagem não reduz a incidência de sepse nosocomial, mas teve efeitos benéficos na realização precoce da alimentação e na alta hospitalar precoce em prematuros com muito baixo peso ao nascer	- Associação não-significante

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), OPAMM (administração orofaríngea de leite materno), DBP (displasia broncopulmonar). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Ferreira et al., 2019 (Brasil) Ensaio clínico randomizado controlado N=113 RNPT-MBP Tratamento=47 Controle=66	Avaliar o efeito da administração de colostro orofaríngeo na incidência de sepse clínica de início tardio e comprovada e concentrações de IgA	Tratamento: 0,2 ml de colostro materno via orofaringe a cada 2 horas por 48 horas, começando nas primeiras 48 horas até 72 horas de vida Controle: 0,2 ml de água estéril via orofaringe a cada 2 horas por 48 horas, começando nas primeiras 48 horas até 72 horas de vida RN foram alimentados com leite materno durante os 3 primeiros dias com volume de aproximadamente 100ml/Kg/dia	- Feitas medidas séricas e na urina antes e depois do tratamento; - Idade gestacional; - Peso ao nascer; - Sexo; - Apgar 1/5 minutos; - Tipo de parto; - Dias de ventilação mecânica; - Início do tratamento; - Dias de internamento hospitalar; - Sepse de início tardio e comprovado; - Enterocolite necrosante; - Hemorragia intraventricular (graus 3 e 4); - Displasia broncopulmonar; - Morte; - Dias de início da alimentação; - Alimentação atingiu 100mL/Kg/d; - Alimentação atingiu 150mL/Kg/d; - Dias de nutrição parenteral; - Peso na 36ª semana; - Peso na alta hospitalar.	Teste de Mann-Whitney Wilcoxon; Teste de Kruskal-Wallis; Teste t de Student; Teste NewmanKeuls	- Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência de sepse clínica e comprovada; - As medidas de IgA sérico foram similares, e as de medidas de IgA na urina não tiveram diferença	- Não se confirma a redução da incidência de sepse clínica de início tardio e aumento dos níveis de IgA; - Recomendada terapia para RN que não podem ser alimentados nos primeiros dias de vida	- Associação não-significante

Legendas: RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), RN (recém-nascido), IgA (imunoglobulina A). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Hariharan et al., 2017 (Índia) Ensaio clínico não-randomizado N=112 RNPT Tratamento=56 Controle=56	----	Tratamento: 0,2 mL colostro cada 6 h até 30 semanas de idade ou corrigido até alimentação oral Controle: histórico	----	----	- Não houve efeito adverso ao tratamento; - Associação significativa para sepse gram-negativa, episódios de intolerância alimentar e tempo para alcançar a nutrição enteral completa	- Não houve efeito adverso ao tratamento; - Associação significativa para sepse gram-negativa, episódios de intolerância alimentar e tempo para alcançar a nutrição enteral completa	- Associação não-significante
Lee et al., 2015 (Coreia) Ensaio clínico randomizado - duplo-cego - randomizado 1:1 por tabela de números aleatórios N=48 RNPT-MBP Tratamento=21 Controle=21	Determinar o efeito imunológico da administração de colostro orofaríngeo em RNPT-MBP	Tratamento: crianças receberam 0,2 mL de colostro de sua mãe via orofaringe a cada 3 horas por 3 dias, começando após 48 a 96 horas de vida Controle: crianças receberam 0,2 mL água estéril via orofaringe a cada 3 horas por 3 dias, começando após 48 a 96 horas de vida	- Medidas de sIgA, lactoferrina e substâncias imunes, urina e saliva nas primeiras 24 horas e no 8º e 15º dias; - Incidência de sepse tardia, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, pneumonia associada à ventilação, retinopatia do prematuro, hemorragia intraventricular, sepse clínica ou provada, tempo de alcance da alimentação plena, duração da hospitalização e mortalidade; Apgar 1' e 5'; - Paridade; Tipo de parto; - Uso de esteroide pré-natal e pós-natal; - Histologia corioamniótica; - Uso de surfactante; - Início e duração do protocolo; - Transfusão sanguínea; - Uso inibitório de prostaglandina, bloqueador de H ₂ e probiótico.	Teste t independente; Teste Mann-Whitney U; Teste Exato de Fisher	- Média de idade gestacional foi de 26±5 semanas; - Média de peso ao nascer foi de 815 g; - Níveis de sIgA na 1ª e 2ª semanas e lactoferrina na 1ª semana foram significativamente altos no grupo do colostro; - O nível de interleucina-β na urina foi significativamente baixo no grupo colostro na 2ª semana; - Fator-β1 de crescimento na saliva e interleucina-8 foram significativamente baixo no grupo colostro na 2ª semana; - Significante redução da incidência de sepse no grupo colostro.	- Sugere que a administração de colostro orofaríngeo diminui a sepse, inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta o nível de circulação de fatores imuno-protetivos; - Estudos maiores são necessários para confirmar estes achados; - Problemas na confirmação de sepse sem ser de origem bacteriana.	- Associação não-significante

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), sIgA (imunoglobulina A secretória). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Seigel et al., 2013 (EUA) Coorte retrospectiva 2007-2011 N=369 RNPT-MBP Tratamento=89 Controle=280	Determinar o impacto clínico da implementação do protocolo de colostro orofaríngeo em crianças de extremo baixo peso em Unidade de Cuidados Intermediários	- Via orofaríngea Tratamento: leite oferecido por seringa 0,1 mL de colostro fresco oferecido por seringa na mucosa oral a cada 4 horas por 5 dias a partir de 48 horas pós-parto Controle: crianças que nasceram antes da implementação do protocolo	- Registro médico; - Dados demográficos; - Diagnóstico; - Histórico alimentar; - Tempo de permanência na coorte; - Enterocolite necrosante; - Perfuração espontânea; - Mortalidade; - Idade gestacional; - Raça; - Gênero; - Apgar 5'; - Peso ao nascer.	Testes de Fisher ou Wilcoxon Rank Sum Test Regressão linear (ajustada)	- Mortalidade, enterocolite necrosante e perfuração foram estatisticamente semelhantes nos dois grupos; - A média de peso nos casos foi de 1.666g para 36 semanas e nos controles foi de 1.380g	- Iniciar colostro orofaríngeo nos primeiros 2 dias de vida é viável e seguro, e pode trazer benefícios nutricionais; - Houve diminuição de doenças gastrointestinais no tratamento; - Estudos são necessários para determinar se a administração de colostro reduz mortalidade e morbidades neonatais; - Limitações: não incluir na análise doenças como retinopatia no prematuro, sepse e desenvolvimento neuronal	- Associação não-significante
Rodriguez et al., 2011 (EUA) Ensaio clínico randomizado N=15 RNPT-MBP Tratamento=9 Controle=6	Determinar se IOC tem efeito imunoestimulador quando administrado via orofaríngea para RNPT-MBP nos primeiros dias de vida e o impacto nos desfechos clínicos	Tratamento: administração orofaríngea de 0,2 ml de colostro na mucosa oral a cada 2 horas por 48 horas Controle: administração orofaríngea de 0,2 ml de água estéril na mucosa oral a cada 2 horas por 48 horas	- SIgA; - Lactoferrina; - IL-10; - tempo para alcance da dieta enteral completa.	Teste t pareado ou Teste signed-rank. Teste de Wilcoxon para 2 amostras ANOVA. Teste de Shapiro-Wilk. Teste exato de Fisher; Teste exato de Pearson Qui-quadrado; Teste exato de Mantel-Haenszel	- Grupo tratamento atingiu alimentação enteral completa antes dos 10 dias	- IOC pode ter efeito na maturação intestinal e efeito potencial imunoestimulatório	- Associação não-significante

Legendas: RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), SIgA (imunoglobulina A secretória), IL-10 (interleucina-10). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 01 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro na mortalidade de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões	Desfecho Morte
Patel e Shaikh, 2007 (Índia) Ensaio clínico randomizado controlado Randomização: tabela de números aleatórios N=80 RNPT Tratamento=40 Controle=40	Avaliar o efeito da lavagem gástrica com leite de mulheres iniciado até 4 horas após o nascimento em pré-termos hospitalizados; - Avaliado também número de dias com fluido parenteral exclusivo, duração média de dias hospitalizados, desenvolvimento de novas complicações e mortalidade.	- Via orofaríngea - BML: recebeu lavagem gástrica com 5 ml de leite materno 4 h após nascimento e subsequentemente a cada 3 h, através de tubo nasogástrico N°. 5F Controle: dieta zero	- Média do número de dias de fluido parenteral exclusivo e tolerância de alimentação nutritiva enteral; - Média de dias hospitalizados; - Taxa de novas complicações (choque, sepse, enterocolite necrotizante, hemorragia intracraniana); - Mortalidade; - Peso ao nascer; - Idade gestacional; - Diagnóstico clínico; - Presença ou ausência de condições confundidoras na admissão (hipóxia perinatal, síndrome de estresse respiratório, choque); - Parâmetros laboratoriais (hemoglobina, proteína C reativa, cultura de sangue, contagem direta de neutrófilo imaturo/total, lavagem gástrica por organismo e cultura)	- Testes X ² univariado de variáveis dicotômicas; - Teste t-student para variáveis contínuas	- A complicação mais prevalente foi a síndrome de estresse respiratório (SDR); - Controle recebeu fluido parenteral por mais de 5 dias quando comparado ao de intervenção; - Controle ficou mais do que 3 semanas hospitalizado quando comparado ao de intervenção; - Houve redução de sepse (44%) e outras novas complicações (26%) no grupo intervenção, quando comparado ao controle	- Lavagem com leite materno reduz o número de dias de fluido parenteral e ajuda no início precoce de alimentação enteral com sucesso; - Lavagem com leite materno é segura e benéfica em pré-termos doentes incluindo aqueles com sangramento gástrico, também pode começar precoce	- Associação não-significante

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), BML (lavagem com leite materno). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Martín-Álvarez et al., 2020 (Espanha) Ensaio clínico Não-randomizado N=100 RNPT Tratamento=48 Controle=52	Avaliar efeitos da IOC e caracterizar os perfis séricos de biomarcadores pró e anti-inflamatórios de bebês extremamente prematuros.	Tratamento: receberam 0,2 ml de colostro (rota orofaríngea) a cada 4 horas para os primeiros 15 dias de vida e se as mães têm incapacidade para amamentar, foram incluídos no grupo de controle. Controle: sem colostro orofaríngea	- Dados maternos: tipo de parto, corticosteroides pré-natais, antibióticos pré-natais, risco de infecção amniótica pré-natal; - Dados RN: sexo, índice de Apgar, peso, altura e perímetro cefálico ao nascimento, ganho de peso no primeiro mês e Índice de Risco Clínico para Bebês (CRIB), tempo para alcançar alimentação enteral (pelo menos 100–120 mL / kg / dia), volume de alimentação enteral, volume de alimentação parenteral e modificações no ultrassom cerebral (classificação de Vries), Grau ECN maior ou igual a II, de acordo com a classificação de Bell ou sepse comprovada	- Medição de parâmetros inflamatórios; - Teste de Kolmogorov-Smirnov e Teste de Levene; - Teste t de Student ou Teste de Mann-Whitney; - Teste do qui-quadrado de Pearson ou Fisher	- Primeiro estudo a caracterizar os perfis de biomarcadores pró e anti-inflamatórios de neonatos prematuros no soro, em oposição a outras secreções como urina e saliva após a administração do leite materno; - Tratamento apresentou níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) e maior expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL -10 e IL-1ra); - Ausência de diferença entre os grupos	- IOC no primeiro mês de vida contribui para a diminuição do estado pró-inflamatório do RNPT, indicando uma influência benéfica na resposta inflamatória; - Tratamento obteve nutrição enteral completa mais cedo do que controle

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), ECN (enterocolite necrosante), IL (interleucina). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Maffei et al., 2020 (Estados Unidos) Ensaio clínico não-randomizado N=48 RNPT Grupos: 20 (42%) crianças com uso de swab e 28 (58%) crianças com seringa	Documentar o uso de IOC em uma população de RNPT, determinar se as proteínas imunológicas selecionadas do leite humano são absorvidas após a exposição ao IOC na ausência de alimentação e caracterizar os efeitos do IOC nos micróbios orais e traqueais	Prematuros (≤ 32 semanas de gestação e ≤ 1500 g de peso ao nascer) que não receberam alimentação enteral por 72 h, coletou amostras de urina às 72h e, se os bebês foram intubados, coletou amostras de secreções traqueais às 72 hs/7 dias	- Tempo e frequência da administração de CO nas primeiras 72 h; - Peso ao nascer; - Idade gestacional; - Uso de antibióticos ou outros medicamentos; - Comorbidades incluindo infecção, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar, retinopatia da prematuridade; - Época e tipo de nutrição enteral; - Dados demográficos maternos; - Uso de antibiótico; - Corioamnionite.	Como um estudo piloto, nenhuma análise de potência ou cálculo do tamanho da Regressão univariada e multivariável; Análises de regressão linear	- sIgA urinária e lactoferrina foram significativamente maiores em lactentes recebendo CO por seringa em comparação com swab ($p < 0,002$); - A sIgA urinária correlacionou-se com o número total de doses em 72 h ($R^2 = 43\%$ $p < 0,01$)	- A administração de CO por seringa e uma dose cumulativa mais alta estão associadas ao aumento da absorção de sIgA e lactoferrina, e a administração precoce pode contribuir para um microbioma traqueal mais diversificado; - Proteínas imunes no leite humano são absorvidas após a administração precoce de IOC e que o colostro precoce é melhor administrado na mucosa bucal por seringa; - Doses cumulativas maiores de IOC estão associadas ao aumento da absorção de sIgA e lactoferrina; - Os atrasos no recebimento de IOC apoiam a necessidade de mais esforços para obter leite o mais rápido possível após o parto prematuro

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), CO (colostro orofaríngeo), sIgA (imunoglobulina A secretória). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Moreno-Fernandez et al., 2019 (Espanha) Ensaio clínico não-randomizado N=100 RNPT Tratamento=48 Controle=52	Avaliar o efeito do colostro orofaríngeo sobre os níveis séricos de imunoglobulinas, lactoferrina e resistina durante o primeiro mês de vida e acompanhar a evolução clínica dos recém-nascidos	Tratamento: receberam 0,2 ml de colostro (rota orofaríngea) a cada 4 horas para os primeiros 15 dias de vida e se as mães têm incapacidade para amamentar, foram incluídos no grupo de controle Controle: sem colostro orofaríngea	- Concentrações no soro de anticorpos IgA, IgM e IgG1, lactoferrina e resistina foram avaliados em ambos os grupos em 1, 3, 15 e 30 dias de vida; - Dados clínicos durante a hospitalização foram recolhidos; - Dados maternos: fatores de risco infeccioso, utilização de pré-natal, uso de antibiótico no periparto para o risco infeccioso, tipo de parto e uso de esteróides pré-natais; - Dados RN: idade gestacional, sexo, Apgar 1' e 5', parâmetros antropométricos no nascimento (peso, comprimento, perímetro cefálico) e Índice de risco clínicos para Bebês, dias para atingir a alimentação entérica completa, volume de nutrição enteral, necessidade e tipo de suporte ventilatório, alteração na ultrasonografia cerebral e retinopatia da prematuridade	- Parâmetros de medição imunológica; - Normalidade: testes de Kolmogorov-Smirnov's e Levene's; - Variáveis qualitativas: teste de Pearson ou Fisher, o teste t de Student não pareado e o teste de Mann-Whitney U Modelo linear.	- IgA e IgM aumentada em RNPT do tratamento aos 15 e 30 dias; - Lactoferrina aumento após 30 dias e resistina aumento após 15 dias de fornecimento colostro orofaríngea; - RNPT do grupo tratamento alcançou a nutrição enteral plena antes; - Não foram observadas diferenças nas morbidades neonatais comuns; - Alcance da alimentação enteral completa mais cedo a uma média de $7,2 \pm 0,6$ dias em comparação para $9,1 \pm 0,7$ dias para o grupo de controle ($p < 0,05$)	- Administração de IOC é segura em RNPT e melhora o perfil imunológico, mostrando um papel potencial como um agente imunomodulador
Tungtang et al., 2018 (Tailândia) Ensaio clínico não-randomizado N=60 RNPT Tratamento=30 Controle=30	Investigar o efeito da administração de colostro orofaríngeo sobre infecções nosocomiais em RNPT	Tratamento: 0,2 ml de colostro a cada 3 horas por 7 dias e cuidados de enfermagem Controle: somente cuidados de enfermagem	- Infecção hospitalar	Teste do qui-quadrado	- Não houve diferença significativa na taxa de infecção nosocomial entre os grupos	- Não confirma a hipótese do estudo; - Sugere mais estudos

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), IgA (imunoglobulina A), IgM (imunoglobulina M), IgG1 (imunoglobulina G livre). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Glass et al., 2017 (EUA) Ensaio clínico randomizado controlado N=30 RN-MBP Tratamento=17 Controle=13	Determinar o efeito da IOC sobre os níveis salivares de SIgA em RN-MBP; e também sobre as taxas de sepse tardia e enterocolite necrosante	Tratamento: aplicado com ponta de algodão na mucosa oral 0,2 ml de colostro a cada 3 horas de 2 a 7 dias Controle: aplicado com ponta de algodão na mucosa oral 0,2 ml de água estéril a cada 3 horas de 2 a 7 dias	- SIgA na saliva; - Tempo de alimentação entérica; - Primeira idade em que lactentes atingiram alimentações entéricas completas (140 mL/kg/d); - Dias em nutrição parentérica; - Infecção nosocomial; - Tolerância alimentar; - Enterocolite necrosante; - Taxas de infecção hospitalar.	Teste t de Student; Teste Mann-Whitney U	- Não houve eventos adversos durante o estudo; - SIgA foi maior no grupo IOC em 7 dias; - Não houve diferença em sepse e enterocolite necrosante	- SIgA foi maior no grupo IOC em 7 dias; - Sugere outros estudos
Snyder et al., 2017 (EUA) Coorte retrospectiva N=218 RNPT-MBP Tratamento=133 Controle=85 (pré-intervenção)	Confirmar a viabilidade e segurança de aplicação de IOC em RNPT; Determinar se a aplicação está associada com melhores resultados nutricionais e clínicas do nascimento à alta	Crianças com peso inferior a 1000g receberam 0,1 ml de colostro através de seringa ou cotonete e crianças com peso entre 1000-1500g receberam 0,2 ml de colostro na mucosa oral, a cada 2 e 4 horas por 5 dias	- Tempo da primeira dose IOC (horas); - Número total de doses de IOC; - Dia de vida no primeiro alimento; - Idade recuperar peso ao nascer; - Idade para atingir 120mL/kg/dia; - Tipo de primeiras alimentações (leite materno ou fórmula); - Enterocolite necrosante; - Perfuração intestinal espontânea; - Pneumoperitônio com pneumatose; - Suspeita de sepse; - Pneumonia associada à ventilação; - Cultura positiva traqueal – retinopatia da prematuridade; - Displasia broncopulmonar; - Hemorragia interventricular (grau III / IV); - Morte.	Teste de Kolmogorov e Smirnov; Teste t ou Teste de Mann-Whitney	- Não houve eventos adversos ou alterações dos sinais vitais durante a aplicação de IOC; - Taxas de morbidades neonatais semelhantes entre os grupos; - Não houve diferença nas características maternas que afetam a produção de leite do peito	- Aplicação de IOC para RNPT-MBP é seguro, prático e está associado ao aumento das taxas de alimentação de leite materno

Legendas: RN-MBP (recém-nascido de muito baixo peso), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), SIgA (imunoglobulina A secretória), RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Zhang et al., 2017 (China) Teste controlado e aleatório N=64 RN-MBP Tratamento=32 Controle=32	Avaliar o efeito da IOC em imunoglobulina A secretora e lactoferrina em RNPT-MBP	Tratamento: administrado 0,2 ml de colostro da mãe a cada 4 horas, durante 7 dias Controle: uso de solução salina Via: gotejamento	- Medidas concentrações de IgA e lactoferrina na urina e saliva em 3 tempos: T0 (1 dia), T1 (7 dias) e T2 (21 dias); - Seps;e; - Enterocolite necrosante; - Tempo para alimentação entérica plena; - Tempo para início de alimentação oral.	Teste exato de Fisher; Teste t	- Não foram encontradas diferenças significativas nas características da linha de base entre os dois grupos, da SIgA na urina e saliva, nas medidas de lactoferrina na urina, dias para alcançar alimentação entérica plena, taxa de ocorrência de seps;e clínica, seps;e comprovada e enterocolite necrotizante	- Administração de colostro aumenta os níveis de lactoferrina na saliva, mas efeitos sobre outros agentes imuno-protetores não foram confirmados; - Recomendada terapia para RNPT-MBP que não podem ser alimentados nos primeiros dias de vida
Romano-Keeler et al., 2017 (EUA) Ensaio clínico randomizado N=64 RNPT-MBP Tratamento=48 Controle=51	Avaliar os efeitos da administração orofaríngea de colostro sobre peptídeos imunes salivares e microbiota bucal em prematuros	Tratamento: 100 µl de colostro em cada face por meio de seringa de 1 ml, a cada 6 horas por 5 dias, iniciando nas primeiras 48 horas de vida Controle: cuidados de rotina	- Dosagem de peptídeo salivar; - Dados maternos, gestação, parto e puerpério; - Dados RN: uso de drogas, dispositivos, seps;e, idade de início da alimentação, tipo de alimentação inicial, nutrição enteral plena, tipo de alimentação na alta, enterocolite necrosante, dias de hospitalização	Variáveis contínuas: Rank-sum test e teste não-paramétrico de Wilcoxon Variáveis categóricas: teste X ² de Pearson	- Redução de 16 dias na mediana do tempo de internação no grupo tratamento comparado com controle; - Não houve diferença na representação imune salivar de peptídeos e no microbioma bucal entre os grupos	- Redução de 16 dias na mediana do tempo de internação no grupo tratamento comparado com controle; - Não houve diferença na representação imune salivar de peptídeos e no microbioma bucal entre os grupos
Sohn et al., 2015 (EUA) Ensaio clínico randomizado e controlado N=12 RNPT-MBP Tratamento=6 Controle=6	Determinar se administração de colostro na boca nos primeiros dias de vida altera a microbiota bucal	Tratamento: administração de 0,2 ml de colostro por seringa na cavidade oral a cada 2 h até 46 h Controle: cuidados de rotina	- Amostra salivar	Análise linear (Kruskal- Wallis e teste de Wilcoxon); Comparações entre grupos: Teste t	- Mudança na microbiota oral de todos os RN até 96 h de vida, com diferentes padrões de colonização	- Administração de colostro na boca nos primeiros dias de vida altera a microbiota bucal

Legendas: RN-MBP (recém-nascido de muito baixo peso), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), IgA (imunoglobulina A), SIgA (imunoglobulina A secretória), RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), RN (recém-nascido). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Rodriguez et al., 2015 (EUA) Ensaio clínico randomizado - 5 anos de duração - duplo-cego - multicêntrico - Tabela de números aleatórios para randomização - 1:1 N=66 RNPT-MBP<1.250 g Tratamento=não deixa claro Controle= não deixa claro	Comparar os efeitos da IOC para reduzir a incidência de sepse tardia, enterocolite necrotizante ou morte; promover melhora na maturação da defesa ou na redução do estado pró-oxidante, e medir o efeito imunestimulatório na maturação por mudanças de lactoferrina na urina	- Via orofaríngea e <i>swab</i> - Grupo A/Controle: receberam 0,2 mL do leite da própria mãe, via adm. orofaríngea, a cada 2 horas por 48 horas, e então a cada 3 horas até completar 32 semanas de correção da idade gestacional - Grupo B/Caso: receberam placebo (0,2 mL de água destilada) conforme o protocolo	- Amostras de leite, urina, <i>swab</i> de mucosa oral, e produzido um banco de amostras em vários tempos, antes, durante e depois do período do tratamento; - Gênero; - Raça/etnia; - Estado socioeconômico; - Diagnóstico materno de pré-eclâmpsia, prematuro e rompimento prolongado de membrana; - Tipo de parto; - Administração de esteroides; - Exposição ao LM; - Duração do mecanismo de ventilação; - Duração de antibiótico.	Estratificação pelo peso ao nascer (<750g; 751-999g; 1000-1250g); Teste exato de Fischer; Regressão logística ajustando variáveis, como: sexo, idade gestacional e peso ao nascer	- Para as crianças que terminaram o tratamento, nós antecipamos os efeitos benéficos gastrointestinais, efeitos imunestimulatórios, evolução do estado antioxidante e redução da incidência de sepse tardia e enterocolite necrotizante; - Todas as doses foram bem toleradas e não demonstraram efeitos adversos	- Estudo com cálculo de amostra e poder, bem desenhado; - Não apresenta limitações, porém não está totalmente concluído
Thibeau <i>et al.</i> , 2013 (EUA) Estudo descritivo retrospectivo N=138 RNPT Tratamento=68 Controle=70	Avaliar os efeitos do uso do leite materno (colostro, transição e maduro) no cuidado oral na pneumonia associada ao ventilador (PAV) em prematuros	Tratamento: cuidado oral com o próprio leite materno através de esfregaço de cotonetes estéreis molhados no leite na mucosa oral e lábios, a cada 4h por 24 horas até estabelecimento da alimentação Controle: crianças sem leite materno, feito uso de água estéril. Incentivo da sucção	- Viabilidade; - Segurança; - Taxas de aspirados traqueais; - Hemoculturas positivas; - Número de dias de ventilação; - Tempo de permanência; - Características materna e parto; - Características neonatais e dados clínicos.	- Antibiógrama; - Teste do qui-quadrado; - Teste t Mann-Whitney	- Quanto à segurança o procedimento foi bem tolerado; - Procedimento viável; - Não houve diferença quanto às características infantis e maternas entre os grupos; - Aumento dos dias de consumo de leite materno no grupo tratamento; - Não houve diferença nas taxas de aspirados de traqueia e culturas de sangue positivas, dias de ventilação e tempo de permanência entre os grupos. Embora as taxas de aspirados de traqueia e culturas de sangue positivas reduziram no grupo tratamento	- Quanto à segurança o procedimento foi bem tolerado; - Procedimento viável; - Não houve diferença quanto às características infantis e maternas entre os grupos; - Aumento dos dias de consumo de leite materno no grupo tratamento; - Não houve diferença nas taxas de aspirados de traqueia e culturas de sangue positivas, dias de ventilação e tempo de permanência entre os grupos. Embora as taxas de aspirados de traqueia e culturas de sangue positivas reduziram no grupo tratamento

Legendas: RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), IOC (imunoterapia orofaríngea de colostro), LM (leite materno). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
McFadden, 2012 (EUA) Ensaio clínico randomizado N=29 RNPT Tratamento=11 Controle 1=10 Controle 2=8	Avaliar o microbioma oral com uso de colostro, água estéril e solução salina	Tratamento: cuidados orais com colostro Controle 1= cuidados orais com água estéril Controle 2= cuidados orais com solução salina	- Amostra salivar	- Antibiógrama	- Culturas positivas por 2 ou 3 semanas em todos os grupos, mais comumente, estafilococo coagulase-negativa	- Não houve efeitos nocivos do uso do colostro; - Desafios com a obtenção de culturas orais; - Confiabilidade limitada de resultados
Rodríguez et al., 2010 (EUA) Quase-experimental - desenho usando pré-teste e pós-teste em um único grupo N=5 RNPT-MBP	Determinar segurança de administração orofaríngea de colostro materno para crianças com extremo baixo peso nos primeiros dias; - Investigar a viabilidade de administração da intervenção para RNPT-MBP nos primeiros dias; - Avaliar as medidas de concentração de SIgA e lactoferrina em secreção aspirada de traquéia e urina destas crianças	- Via orofaríngea Tratamento: administração de 0,2 mL de colostro em seringa via orofaríngea por aproximadamente 2 minutos a cada 02 horas por 48 hs consecutivas, iniciando até 48 hs após nascimento	- Batimento cardíaco; - Taxa respiratória; - Medidas de saturação de oxigênio; - Pressão arterial; - SIgA; - Lactoferrina; - Sexo; - Peso; - Idade gestacional.	- Os resultados foram determinados usando a curva padrão e os pontos de referência	- Média de peso = 657g; - Média de semanas gestacionais = 25,5; - Ampla variação de SIgA e lactoferrina na secreção de traquéia e urina analisadas; contudo resultados severos estavam fora dos limites de detecção; - Medida de saturação de O ₂ estável ou aumento insignificante durante cada sessão de tratamento; - Não se observou apneia, hipotensão, bradicardia ou outro efeito associado à administração do colostro	- A administração é fácil, barata e bem tolerada para crianças de RNPT-MBP; - Outros estudos para determinar o uso como terapia imune, bem como redutor de infecção, particularmente pneumonia associada à ventilação (VAP); - Primeiro estudo do gênero (investigar segurança e viabilidade); - Não-randomizado; - Resultados clínicos não avaliados; - Não informa eventos adversos; - Questiona: o uso de secreção de traquéia, já que 50% de suas amostras não serviram; os valores de referência para SIgA e lactoferrina em RNPT-MBP nos primeiros dias de vida que não existem; amostra pequena e <i>missing</i> nos dados

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), RNPT-MBP (recém-nascido pré-termo de muito baixo peso), SIgA (imunoglobulina A secretória). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

Quadro 02 – Características de estudos que avaliaram os efeitos da administração da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre condições clínicas e morbidades de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso (Continuação)

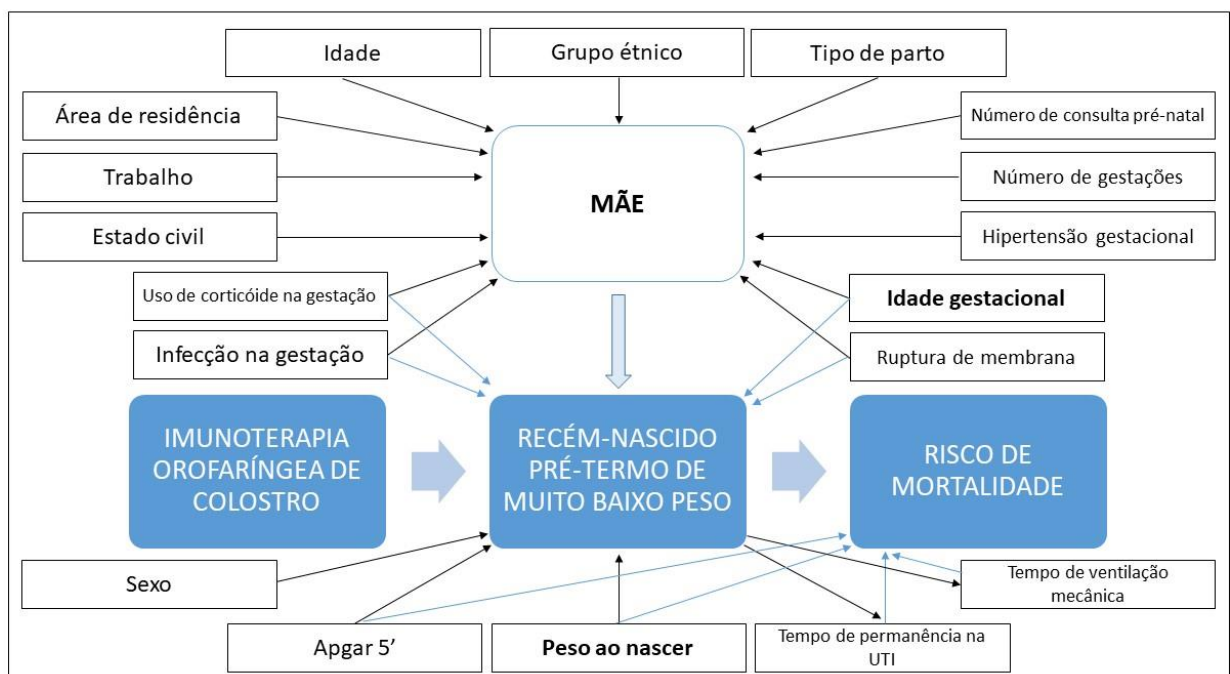
Autor/Ano de Publicação/País/ Tipo de estudo/ Tamanho da amostra	Objetivo	Protocolo utilizado	Co-variáveis	Análise	Resultados	Conclusões
Narayanan et al., 1983 (Índia) Prospectivo controlado N=66 RNPT Tratamento=33 Controle=33	Avaliar o uso de volumes limitados de colostro e leite maduro na prevenção de infecções	- Via orofaríngea Tratamento: bebês com uso de colostro 10 mL/3x ao dia Controle: uso de fórmula no berçário	- Nível socioeconômico; - Nível educacional; - Nível de higiene; - Infecção materna; - Asfixia ao nascer; - Ruptura de membrana por +24h ou rompimento de bolsa; - Peso ao nascer; - Trabalho de parto prolongado; - Tipo de infecção; - Idade gestacional; - Idade pós-natal; - Sexo do bebê.	Testes estatísticos padrão	-7 bebês no tratamento desenvolveram infecções e 18 no grupo controle (infecções foram menores no tratamento e estatisticamente significante); - Infecções: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Staph. Aureus</i> e <i>Serratia marcescens</i>	- Discorreu sobre a cultura indiana nos primeiros 3 dias pós-nascimento, os riscos destes bebês desenvolverem infecções decorrentes desta prática; e as indicações para incentivo ao aleitamento materno; - É possível que a presença de sIgA confira fator de proteção; - Limitações: algumas mulheres não secretaram colostro nos 3 primeiros dias pós-parto

Legendas: RNPT (recém-nascido pré-termo), sIgA (imunoglobulina A secretória). **Fonte:** Elaboração Própria (2021).

3.4 MODELO TEÓRICO

O modelo teórico escolhido para fundamentar a associação entre a administração orofaríngea de colostro e risco de mortalidade em recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso está apresentado na Figura 02.

Figura 02: Modelo teórico-conceitual da associação entre imunoterapia orofaríngea de colostro em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso e risco de mortalidade e seus determinantes



Fonte: Elaboração Própria (2021).

Diante de toda discussão apresentada acerca dos aspectos imunobiológicos do colostro humano e de sua atuação a partir da absorção deste pela mucosa orofaríngea do RNPT (subitem 3.2), fica evidente a plausibilidade biológica que justifica o estabelecimento da associação apresentada na atual investigação, que é de possível redução do risco de mortalidade.

A literatura mostra que algumas características maternas são consideradas como fatores de risco epidemiológicos para a prematuridade, já apresentadas no item 3.1. No entanto, foram consideradas na análise do atual estudo as covariáveis apresentadas abaixo (e suas classificações de risco), como:

- Idade materna: mãe jovem (AZAD et al., 2016), <19 ou >34 anos (OLIVEIRA et al., 2016), <15 e >35 anos (VICTORA et al., 2013);
- Raça: Afríco-Americanas/Aborígenes/Raças hispânicas (AZAD et al., 2016);
- Situação conjugal: solteiro/coabitação no contexto de altas taxas de casamento (AZAD et al., 2016);
- Trabalho materno: longas horas de trabalho, trabalho fisicamente exigente ou outras condições estressantes (BEHRMAN; BUTLER, 2007);
- Local de residência: morar em zona rural (CARVALHO; OLIVEIRA, 2019);
- Número de gestações: gestações múltiplas (OLIVEIRA et al., 2016; WHO, 2012);
- Número de consultas pré-natais: <6 consultas (CARVALHO; OLIVEIRA, 2019);
- Tipo de parto: cesáreo (CARVALHO; OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA et al., 2016; WHO, 2012);
- Presença de infecção na gestação: histórico ou presença de vaginose bacteriana/infecção sexualmente transmissível/infecção periodontal (AZAD et al., 2016), infecção (WHO, 2014);
- Ruptura de membrana: presente (PORTO et al., 2013);
- Hipertensão gestacional: presente (PORTO et al., 2013; WHO, 2014).

É importante destacar que as covariáveis idade gestacional e ruptura de membrana embora sejam referentes à mãe, elas impactam diretamente na condição clínica ao nascer do recém-nascido pré-termo de muito baixo peso, uma vez que RN com idade gestacional abaixo de 37 semanas é determinante para a prematuridade, e quanto menor for a idade gestacional, maior o risco de exposição a complicações e morte; e a ruptura de membrana com longos períodos está diretamente associada a infecções neonatais (WHO, 2012). Da mesma forma, a presença de infecções na gestação impacta diretamente na condição clínica do nascer prematuro (WHO, 2014), bem como o uso de corticóide na gestação, que ao favorecer a maturação pulmonar pode estar associado à redução do tamanho e peso do recém-nascido (RODRIGUEZ et al, 2019).

Da mesma forma, características do RN são apontadas como fatores preditores da prematuridade e associados a maior risco de óbito neonatal, como:

- Sexo: masculino (AZAD et al., 2016; VELOSO et al., 2019);
- Peso ao nascer: <2500 gr (CARVALHO; OLIVEIRA, 2019), baixo peso (OLIVEIRA et al., 2016), baixo peso e muito baixo peso (VELOSO et al., 2019);

- Apgar 5': pontuação entre 0 e 3 (OLIVEIRA et al., 2016), <7 (VELOSO et al., 2019);
- Tempo de permanência na UTI: maior tempo de permanência (COTTEN et al., 2005)
- Ventilação mecânica: uso durante a internação (LANSKY et al., 2014).

Ainda sobre o peso ao nascer e o Apgar no 5', destaca-se seu efeito no aumento indireto do risco de mortalidade, uma vez que quanto menor o peso ao nascer e o Apgar, maior a condição e instabilidade clínica do RN. Por outro lado, chama-se a atenção para a influência direta do tempo de permanência na UTI e uso de ventilação mecânica sobre maior risco de mortalidade, uma vez que estes neonatos ficam mais expostos a infecções (LIMA et al., 2020), retardam o início da alimentação enteral (BRUMBAUGH et al., 2018; EDWARDS et al., 2019), apresentam atrasos no desenvolvimento motor (GIACHETTA et al., 2010), aumentam as incidências de doença pulmonar crônica, enterocolite necrosante clínica e sepse tardia (COTTEN et al., 2005).

Por fim, foram destacadas em **negrito** as covariáveis peso ao nascer e idade gestacional, pois são mostradas pela literatura como potenciais confundidoras em estudos com RNPT-MBP (SEIGEL et al., 2013; ABD-ELGAWAD et al., 2020). Variáveis essas com plausibilidade biológica, uma vez que recém-nascidos com peso $\leq 1.000\text{g}$ e idade gestacional <28 semanas apresentam maior vulnerabilidade, com risco aumentado de morbidades e morte (ABD-ELGAWAD et al., 2020).

4 ASPECTOS METODOLÓGICOS

Os aspectos metodológicos da tese, cujos objetivos foram descrever a implementação de protocolo de imunoterapia orofaríngea de colostro para RNPT-MBP e avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do risco de mortalidade destes RN, estão apresentados, respectivamente, nos Artigos 1 e 2, produtos da atual tese de doutoramento:

- Protocolo de imunoterapia oral de colostro para prematuros de muito baixo peso em unidade neonatal: estudo de intervenção (Artigo 1);
- Imunoterapia orofaríngea de colostro e redução de risco de mortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso: ensaio clínico (Artigo 2).

Nos Apêndices e Anexos desta tese estão disponíveis materiais para consulta, referentes ao projeto de pesquisa (Material Suplementar), tais como: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), Questionários para coleta de dados, Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética/UEFS, Termo de Consentimento para Utilização de Dados e Registro do Ensaio no REBEC.

5 RESULTADOS

Os resultados do atual estudo estão apresentados sob a forma de artigos científicos, que contemplam os objetivos que nortearam a tese de doutoramento.

5.1 ARTIGO 1 - PROTOCOLO DE IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO PARA PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO EM UNIDADE NEONATAL: ESTUDO DE INTERVENÇÃO

O artigo 1 está publicado na revista BMC Pediatrics, intitulado “***Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm birth: protocol of an intervention study***”, cujo objetivo foi descrever a implementação de protocolo para prematuros de muito baixo peso, com oferta ininterrupta de colostro até o oitavo dia de vida do RN (grupo tratamento); bem como testar um algoritmo, com descrição da sequência de ações e procedimentos executáveis em cada etapa, em unidade neonatal de um serviço público do Nordeste. A estrutura de apresentação do artigo seguiu as recomendações do SPIRIT 2013 (CHAN et al., 2013). Ressaltamos que o referido artigo apresenta detalhadamente as etapas metodológicas do estudo de intervenção.

STUDY PROTOCOL

Open Access

Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study



Camilla da Cruz Martins^{1*} , Michelle de Santana Xavier Ramos², Mara Viana Cardoso Amaral¹, Jéssica Santos Passos Costa¹, Ellayne Souza Cerqueira³, Tatiana de Oliveira Vieira¹, Simone Seixas da Cruz² and Graciete Oliveira Vieira¹

Abstract

Background: The oropharyngeal colostrum administration protocol to treat premature newborns is a possible and plausible strategy in neonatal health services, since the immunoprotective components of colostrum can be absorbed by the lymphoid tissues of the oropharynx. In this context, this study aims to describe the implementation of oropharyngeal colostrum immunotherapy in very low birth weight preterm newborns in a neonatal unit, as well as to test an algorithm in a public hospital.

Methods: The protocol is applied in a non-randomized, superiority clinical trial with historical control. In the treatment group, 0.2 mL of raw colostrum is dripped into the right and left oropharyngeal mucosa, totaling 8 administrations every 24 h until the 7th complete day of life interruptedly. The control group consists of very low birth weight preterm newborns born in the same hospital in previous years (historical control). The clinical progression of 60 newborns until hospital discharge is recorded on standardized forms. A total of 350 participants are estimated to complete the survey in 4 years. The occurrence of continuous outcomes between the groups are compared through the paired t-test or Wilcoxon's two-sample test. The chi-square test or Fisher's exact test, and survival analysis are used for binary outcomes. The nutritional status is assessed through Intergrowth-21st growth curves for preterm newborns.

Discussion: The flows of the protocol's actions is sorted by an algorithm, compatible with the Brazilian reality of a public hospital. This measure facilitates and systematizes clinical care, organizes the team's work process, speeds up the intervention steps, standardizes decision-making and unifies the quality of care, besides showing the feasibility of oropharyngeal colostrum immunotherapy.

Trial registration: ReBEC, [U1111-1222-0598](https://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-2cyp7c/), Registered 09 October 2018, <http://www.ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-2cyp7c/>.

Keywords: Immunotherapy, Colostrum, Humans, Preterm newborn, Clinical trial protocol

* Correspondence: martinsmilla@hotmail.com

¹State University of Feira de Santana, Av. Transnordestina, s/n – Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana, Bahia, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

A report by UNICEF and the World Health Organization (WHO) released at the end of 2018 shows that almost 30 million newborns (NBs) worldwide are preterm, underweight, or fall ill each year. It also highlights that prematurity is one of the factors associated with a higher risk of death and disability, which implies the relentless search for health care procedures that minimize the consequences of prematurity and provide a better quality of life for newborns [1], especially in the North and Northeast regions of Brazil, where high rates of neonatal morbidity and mortality are recorded [2].

A proposed care to preterm newborns (PTNB), especially those of very low birth weight (VLBW) - below 1500 g -, is oropharyngeal raw colostrum immunotherapy - that is, its use for immunological and non-nutritional purposes [3]. In this therapy, maternal colostrum is administered directly to the newborns' oropharynx to promote a systemic effect by favoring the development of the immune and gastrointestinal systems [4].

Colostrum is a peculiar fluid, released within the first days after delivery, when the junctions of the mammary epithelium are open, which allows the translocation of components of the immune system from the maternal circulation to the milk [5]. This characteristic gives colostrum bacteriostatic, bactericidal, antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties [3, 5]. Moreover, the human milk microbiome directly shapes the newborn's intestinal microbiome, which allows the installation of a healthy microbiota and limits the growth of pathogenic bacteria [5].

Secretory immunoglobulin A (SIgA) stands out as the most prevalent immunoglobulin among the immunological aspects of colostrum, followed by secretory immunoglobulin G (SIgG) and immunoglobulin M (IgM), with a protective effect against infections [6], whose mechanisms involve immobilization of pathogens by blocking adherence to the surface of digestive tract epithelial cells and neutralizing toxins and virulence factors, when the infant's immune system is immature since neonatal secretions contain only trace quantities of SIgA and SIgM [5, 7].

Preterm newborns require additional nutrition and immune protection compared to term newborns. Interestingly, the preterm mother's milk contains increased amounts of nutrients such as proteins and higher concentrations of certain immunobiological factors, such as cytokines, growth factors, TGF- β 2, and SIgA, inversely proportional to the time of pregnancy [5, 8].

Using maternal colostrum via the oropharyngeal route to treat newborns is a plausible and possible strategy in neonatal health care services, since the immunoprotective components of colostrum can be absorbed by the

lymphoid tissues of the oropharynx. This factor mimics the bioprotective function of amniotic fluid in extrauterine life [4]. Clinical trials describe that, for the treatment group compared to the control group, oropharyngeal colostrum immunotherapy reduces the median length of stay [9–11], modifies the oral microbiota with different colonization patterns [12], inhibits the secretion of pro-inflammatory cytokines and elevates the circulation of immunoprotective factors [13, 14], provides shorter duration of oxygen therapy, incidence of ventilator-associated pneumonia and episodes of food intolerance [10], reduces the time to reach complete enteral feeding [10, 14–16], the incidence of sepsis [13, 17] and necrotizing enterocolitis [17].

This practice is highlighted as feasible, safe [18], easy to apply, and well-tolerated [15]. However, although no published study reports harm to NBs using oropharyngeal colostrum immunotherapy, the literature points to the need for further studies to determine whether the therapy reduces infection particularly associated with mechanical ventilation [15], neonatal morbimortality, and better the nutritional pattern [13, 18].

In this sense, safe and effective forms of early colostrum administration to PTNB are still being tested. Some hospitals have already implemented oropharyngeal colostrum immunotherapy. However, a successful practice requires the team's interest and motivation in the care of preterm newborns, and a protocol formalizing a proper stepwise administration in the neonatal intensive care environment of a public hospital [19, 20].

The oropharyngeal colostrum immunotherapy protocol is something relatively new, with the first work published in 2009 [3]. Other international protocol publications on the topic were applied in several realities, with varying colostrum use time, administration route and number of doses [9, 12, 13, 21–23], which hinders the replication of the practice in neonatal units and, thus, the comparability and generalization of the results.

In Brazil, only two protocols were released on the Platform of the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC), both developed in the South region. Socioeconomic and demographic differences are noted among the Brazilian regions, and in the structure of health services, with advantages for the South and Southeast, which reflects lower neonatal mortality rates, when compared to other regions of the country [2].

Besides these issues, the role of a multidisciplinary team in neonatal care for the implementation of immunotherapy must be clearly defined, since it is an intervention that should be performed between the first and the eighth day postpartum, at most. Another issue is the relevant participation of the Human Milk Bank team in maternal support and encouragement of colostrum

production, as well as its storage in syringes, its distribution, and uninterrupted administration during the first seven full days of life of the PTNB, target population for colostrum immunotherapy.

This study aims to describe the implementation of a protocol for very low birth weight preterm newborns, with an uninterrupted supply of colostrum until the eighth day of life of the newborn (treatment group), and test an algorithm, describing the sequence of actions and procedures that are performed at each stage in a neo-natal unit of one public service in the Northeast. The definition of a protocol undoubtedly contributes to reduced risks, and the safety of patients and health professionals involved in the care of preterm newborns and their mothers.

The protocol consists of a non-randomized, superiority clinical trial, with historical control (consisting of preterm newborns who were born in the maternity hospital before the study was implemented). We opted for historical control, in compliance with the Brazilian norms on research ethics, and, because it is an alternative to intervention studies working with populations at risk or low frequency [24, 25].

Methods

The methodological steps of this protocol met the recommendations of SPIRIT 2013 [26].

Study design

This is a non-randomized, superiority, ambispective clinical trial with an intervention group using oropharyngeal colostrum immunotherapy (treatment) and historical control without the use of that immunotherapy, conducted in VLBW-PTNB admitted to the neonatal unit of Inácia Pinto dos Santos Hospital (Women's Hospital) in Feira de Santana, Bahia, Brazil.

This unit is a medium-sized public maternity hospital, linked to the Unified Health System (SUS), maintained by the Hospital de Feira de Santana Foundation and which has been registered as Baby-Friendly Hospital since 1992. It provides services to women (during pregnancy, labor, delivery, and puerperium) and the newborn. The neonatal unit is currently equipped with eight beds in the Intensive Care Unit, six beds in the Intermediate Care Unit, and twelve beds are reserved for the Kangaroo Method. It also has a specialized service of a Human Milk Bank (HMB) linked to the Brazilian Human Milk Bank Network, which is an indispensable sector for compliance with this protocol, responsible for the reception of mothers of preterm newborns, milking and preparation of oropharyngeal colostrum immunotherapy.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria of the study to initiate the oropharyngeal colostrum immunotherapy protocol in the first 72 h of life are VLBW-PTNB (≤ 1500 g), ≤ 37 gestational weeks, type of diet (zero, enteral or parenteral), and having been clinically stable in the last 3 h. The newborn's clinical stability is defined as normothermia range of 36.5–37.4 °C; the respiratory rate range of 40–60 breaths per minute in 24 h; blood pressure directly correlated with gestational age, postnatal age and birth weight, as per blood pressure curves; heart rate range of 100–180 beats per minute, and pulse oxygen saturation $\geq 93\%$.

Maternal exclusion criteria are maternal history of substance or drug abuse, presence of psychological disorder, multiparity (triplets and over), and mothers with contraindications for breastfeeding (retroviruses and cytomegalovirus). Regarding newborns, exclusion criteria are use of vasopressor medication > 10 mcg. $\text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, need for immediate surgical intervention, presence of syndromes or congenital malformations.

Milk extraction and colostrum collection

Mothers of PTNB are invited to participate in the research in the first 24 h after delivery, with support from the psychology service. During the conversation, clarifications are made regarding the need for specialized care for premature infants, such as colostrum therapy, which may contribute to the improvement of their clinical condition and quality of life. Mothers are referred to the HMB and encouraged to perform manual milk extraction or use the breast pump (Medela®) every 2–3 h, totaling up to eight extractions every 24 h, for up to 7 days, in order to stimulate lactogenesis.

At the HMB, mothers receive help from health professionals during milk extraction and when concerns arise regarding the procedures required for the extraction of colostrum. Moreover, they are informed about the importance and value of breastfeeding for their child's health and the necessary procedures for maintaining milk production during hospitalization, colostrum collection stage, and after hospital discharge. Individualized care and teaching materials on the topic are also provided.

Portioning and distribution of colostrum

In the HMB, the extracted colostrum is immediately portioned in 0.2 mL aliquots, kept refrigerated in a 1 mL disposable syringe, identified with a white, adhesive label containing: the mother's name; delivery date; collection's date, time and order number; validity (use within 12 h) and collector's signature. In total, 56 syringes are provided to cover eight daily treatments for 7 days. According to a medical prescription, the HMB is responsible

for dispensing and distributing the syringes to the neonatal intensive care and intermediate care units.

The excess colostrum from immunotherapy is stored in a sterile cup with a lid and identified with the same data reported above, and stored and frozen in a vertical freezer at up to 40 °C negative, for use within 15 days. Then, the colostrum is pasteurized, stored in the HMB stock, and made available to any newborn in the hospital.

Intervention

In the treatment group, immunotherapy starts within 72 h of the life of the VLBW-PTNB, upon medical prescription. The colostrum received by the newborn is produced by the mother and administered raw.

The scheme consists daily of 8 administrations of 0.2 mL (04 drops) of colostrum dripped in up to 10 s into the oropharyngeal mucosa, performed by the nursing technician of the unit every 3 h, until the eighth day of life of the newborn; 0.1 mL (two drops) to the right oral mucosal tissue in the first 5 s, and the other two drops to the left oral mucosal tissue in the remaining seconds. During the procedure, the nurse or nutritionist monitors the newborn's vital conditions: heart rate, temperature, respiratory rate, blood pressure, and pulse oxygen saturation every 3 h.

The intervention is interrupted in the case of changes in the criteria of clinical stability in periodic monitoring or observation of the neonatal team at the time of therapy. The NB returns to treatment as soon as clinical stability is reestablished. The administration of more than 75% of the planned doses is considered a completed therapy.

The strategies to improve health professionals' adherence to the treatment protocol consists of training and sensitizing the multi-professional team assisting the mother/child, through meetings to present the protocol and clarify concerns; individual awareness with the help of an audiovisual resource (slide); and protocol and flow-chart availability in the participating sectors. Studies have pointed out that the success of a practice depends on the interest and motivation of health professionals [19, 20]. Puerperae receive informative booklets with accessible language on immunotherapy and stimulation of early colostrum production during milk extraction, and support from the HMB and the psychology sector is provided.

Although no harm related to oropharyngeal colostrum immunotherapy is recorded in the literature, doctors would have the prerogative of definitively interrupting the treatment, when appropriate, even considering that colostrum provides antimicrobial and anti-inflammatory factors, which contributes to immature digestive tract trophism and the installation of a healthy microbiota [5].

The control group consists of VLBW-PTNB hospitalized in neonatal units in the 3 years before the implementation of immunotherapy in the institution, which is why it is called historical control. Thus, the medical records of the Medical Archive and Statistics Service (SAME) of the institution are consulted, and data on newborns hospitalized between October 2015 and September 2018 is collected.

Outcomes

The primary outcome of the clinical trial is the attributable risk of death, measured by the difference in the mortality coefficients of the treatment group minus the coefficient of the control group, taking as parameter the medical entry in patient records, from the confirmation of the permanent disappearance of any sign of life, at any time after birth until hospital discharge [27].

Secondary outcomes are the duration of antibiotic use in neonatal units, respiratory distress syndrome, hyaline membrane disease, necrotizing enterocolitis, ventricular hemorrhage, acute renal failure, spontaneous intestinal perforation, patent ductus arteriosus, pneumonia, pneumothorax, retinopathy of prematurity, septicemia, monitoring of weight for age (z score), time to reach a minimum and full enteral nutrition and length of stay in the neonatal unit. The measurement parameters for secondary outcomes are available in detail in Table 1 [28–30]. It is worth mentioning that effects such as reduced necrotizing enterocolitis and septicemia [13, 15, 18, 31], and evaluation of the safety and feasibility of oropharyngeal colostrum immunotherapy [15, 18] are already well described in the literature. However, other outcomes require further analysis.

The previously described morbidities frequently affect preterm newborns. These conditions are likely to have favorable outcomes through the administration of oropharyngeal colostrum immunotherapy, as it enables better immune response, affects neonatal morbimortality rates, lowers harm levels and provides better quality of life.

Recruitment schedule

Data collection started in October 2018 and is expected to end in November 2022. The pilot study was conducted from October to December 2018. The study timeline is shown in Fig. 1.

Sample size

The size of the fixed sample is calculated with the help of the Bioestat 5.3 software and based on the following parameters: $\alpha = 5\%$; $\beta = 80\%$; incidence of the death outcome in the intervention group = 12.5% and in the control group = 25%, in a 1:1 proportion. The parameters for calculating the size are obtained from the study by

Table 1 Measurement parameters for secondary outcomes

Secondary Outcomes	Measurement Parameters	Hypothesized Outcomes
Duration of antibiotic use in neonatal units	measured by the mean difference of at least 1 day between the exposed and non-exposed groups, evaluated by medical prescription in medical records	reduction of at least 1 day in the time of antibiotic use in the neonatal unit for the exposed group when compared to the non-exposed group
Respiratory distress syndrome	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by recording the diagnosis of the doctor of the service, with the following parameters: presence of mechanical ventilation, signs of chronic respiratory disease, X-ray with changes and oxygen supplementation for more than 28 days to achieve PaO ₂ greater than 50 mmHg	reduced incidence of bronchopulmonary dysplasia for the exposed group when compared to the unexposed group
Hyaline membrane disease	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by recording the diagnosis of the doctor of the service, taking as a parameter the presence of respiratory dysfunction in the first minutes of life, accompanied by tachypnea, groaning, sternal retractions; and X-ray with pulmonary hypo-insufflation and reticulo-granular infiltrate	reduced incidence of hyaline membrane disease for the exposed group when compared to the unexposed group
Necrotizing enterocolitis	measured by the difference in its incidence between exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, using the criteria of Bell et al. (1978) as of Stage II: Systemic Symptoms - Stage Signs I, mild metabolic acidosis, thrombocytopenia, altered peripheral perfusion; Gastrointestinal signs - signs of Stage I, absence of airflow sounds, palpation sensitivity, mass in the lower right quadrant; Radiologic findings - intestinal dilation, intestinal pneumatosis, air in the portal system	reduced incidence of necrotizing enterocolitis for the exposed group when compared to the unexposed group
Ventricular hemorrhage	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized as an acute condition with deep coma, hypoventilation, apnea, seizure and arrest pu-pils, associated with transfontanelar ultrasound and classified according to Papile et al. (1978)	reduced incidence of ventricular hemorrhage for the exposed group when compared to the unexposed group
Acute renal failure	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized by a sudden reduced glomerular filtration rate associated with clinical and laboratory data diagnosing the loss of renal homeostasis, besides the increased size of the organ, presence of abdominal masses or palpable bladder	reduced incidence of acute renal failure for the exposed group when compared to the unexposed group
Spontaneous intestinal perforation	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized by sudden clinical deterioration with abdominal distension, bluish discoloration of the abdominal wall, hypotension and metabolic acidosis associated with abdominal radiography (flat or lateral) with the presence of free air	reduced incidence of spontaneous intestinal perforation for the exposed group when compared to the unexposed group
Patent ductus arteriosus	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized by clinical signs such as heart murmur, precordial impulses, large pulses, pulse pressure increase systolic and diastolic blood pressure) in premature in-fants with increased need for ventilatory support associated with X-ray or electrocardiogram	reduced incidence of patent ductus arteriosus for the exposed group when compared to the unexposed group
Pneumonia	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized by hemoglobin with neutropenia, immature leukocytes increase, thrombocytopenia, elevated C-reactive protein and cultures of blood, urine, fluid cerebrospinal fluid and positive pleural fluid associated with multiple radiological lesions on the chest X-ray	reduced incidence of pneumonia for the exposed group when compared to the unexposed group
Pneumothorax	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical	reduced incidence of pneumothorax for the exposed group when compared to the unexposed group

Table 1 Measurement parameters for secondary outcomes (Continued)

Secondary Outcomes	Measurement Parameters	Hypothesized Outcomes
	diagnosis of the service, characterized by extrapleural air identified on chest radiography or by needle puncture (thoracentesis)	
Retinopathy of prematurity	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, according to the international classification, in the active disease stage of 1 to 5	reduced incidence of retinopathy of prematurity for the exposed group when compared to the unexposed group
Septicemia	measured by the difference in its incidence between the exposed and non-exposed groups, evaluated by the medical diagnosis of the service, characterized by the following clinical signs: thermal instability, respiratory distress, hypotonia, convulsions, irritability, lethargy, gastrointestinal manifestations, idiopathic jaundice, cutaneous pallor, signs of bleeding associated with laboratory tests with leukocytosis, leukopenia and left-sided thrombocytopenia	reduced incidence of septicemia for the exposed group when compared to the unexposed group
Monitoring of weight for age (z score)	measured by the difference in the frequencies of the international growth curve ranges for preterm infants (Intergrowth-21), between the exposed and non-exposed groups at hospital discharge	adequate growth, measured in Z score through the international growth curve for preterm (Intergrowth-21), in the exposed groups when compared to the unexposed
Time to achieve minimal enteral nutrition	measured by the difference of at least 1 day between the means of time between the exposed and non-exposed groups; the amount of daily volume of diet recorded in medical records equal to the proportion of $25 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$ of milk of the mother or milk bank or standard formula for age is considered a minimum diet	reduction of at least 1 day in the average time to reach the minimum enteral nutrition for the exposed group when compared to the unexposed group
Time to reach full Enteral nutrition	measured by the difference of at least 1 day between the means of time between the exposed and non-exposed groups; the amount of daily volume of diet registered in medical records equal to the proportion of $150 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$ of milk of the own mother or milk bank or standard formula for age is considered minimum diet	reduction of at least 1 day in the average time to achieve full enteral nutrition for the exposed group when compared to the unexposed group
Length of stay in the neonatal unit	measured by the average difference of at least 1 day between the exposed and non-exposed groups, evaluated by record in hospital discharge records	reduction of at least 1 day in the length of stay in the neonatal unit for the exposed group when compared to the non-exposed group

Lee *et al.* (2015) [13]. A minimum number of 152 participants is estimated in each group, with an additional 15% added to cater for possible losses, totaling 350 participants. The recruitment of the treatment group is expected to end in November 2022. The historical control group will consist of children born between August 2015 and September 2018.

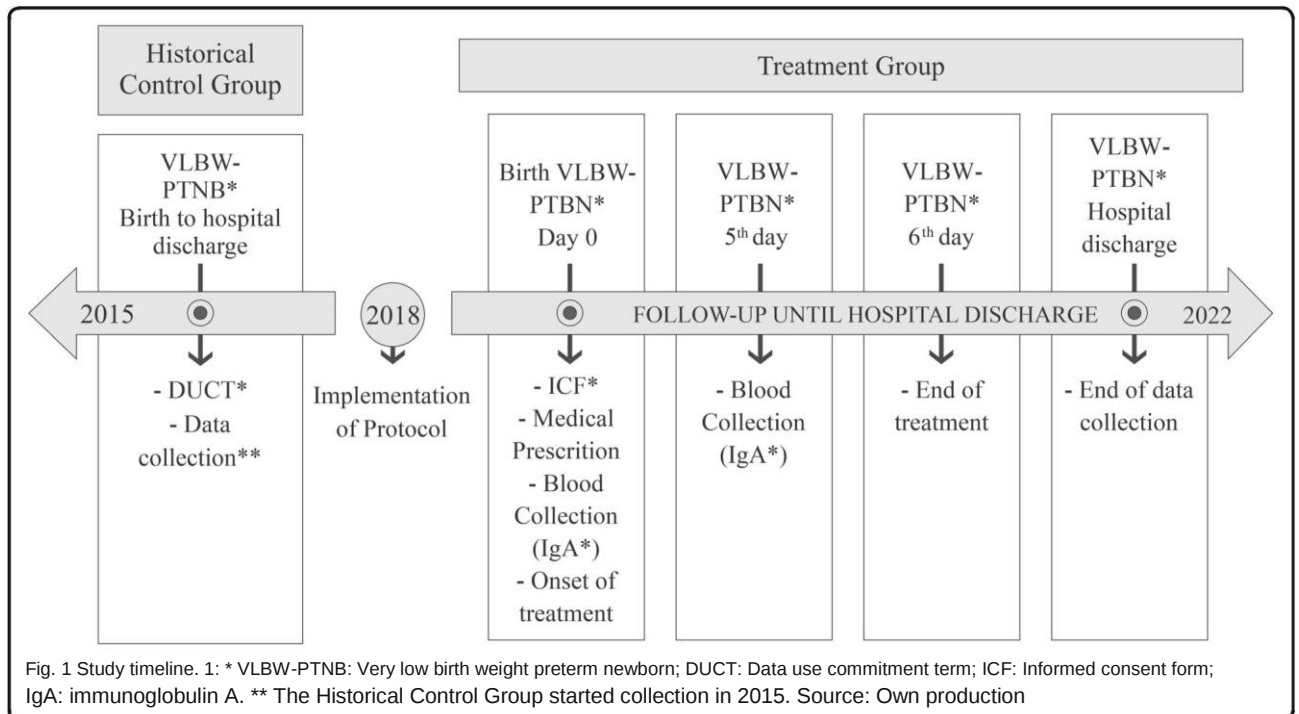
Collection

The data collection regarding the participants of the treatment and control groups is performed with the transcription of data from the mother's and child's medical records to forms gathering socioeconomic and maternal demographic information, life habits, history of pregnancy, childbirth and the puerperium, neonatal characteristics, clinical conditions of the child (vital, nutritional, and anthropometric data, blood gas analysis, and biochemical data from laboratory tests) and medical diagnoses. The variables present in the forms are defined through a literature review and the expertise of the researchers involved in the study. The forms are stored for 5

years, in the room of the Health Research and Extension Center of the State University of Feira de Santana (NUPES/UEFS).

Data collection is facilitated by establishing a group of collectors, consisting of students and health professionals previously trained and monitored by the researchers. Collected data quality control is carried out with a 20% draw, for every 10 records transcribed, to confirm the information recorded in the form.

The retention of the participants during the follow-up and assurance of complete monitoring is enabled through the support to the mothers of the VLBW-PTNB, with reception and encouragement for the early and permanent production of breast milk, and with the support of the psychology service. The following events are considered follow-up losses: early neonatal deaths, that is, those that occur in the first week of life; use of treatment doses below 75% of the planned amount (whether due to non-production of maternal colostrum or clinical instability of the newborn) and maternal withdrawal from the research.



Management

The collected data are computerized in EpiData 3.1. Some measures are taken to provide the quality of data entries: production of a codebook that includes all variables; training of the team of data entry clerks consisting of health professionals or students; double-entry in two independent databases; comparison of data entered in the independent databases; and construction of a final database, with a review of the forms to adjust the discrepancies between entries. The data is stored on a single NUPES computer, with backup on external HD and pen drive, at the end of each entry.

Data analysis

The collected data is submitted to explorations, tabulation, and descriptive analysis with frequency measurements. Risk measures such as the calculation of the attributable risk and the relative risk, with $p\text{-value} \leq 0.05$, are adopted to verify any difference between the compared groups (treatment and control). Statistical packages Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 22.0) and R are employed.

The comparison of the occurrence of continuous variable outcomes between the groups are performed using the paired t-test or the Wilcoxon two-sample test [32]. Survival analysis techniques are used to compare the proportion of the occurrence of the outcome of categorical variables between groups since the study involves individuals with different inclusion and follow-up times; and the chi-square test or Fisher's exact test is used

depending on the sample size [32]. The stratified analysis is performed to identify any potential confounders or effect modifiers. Subsequently, a multivariate analysis, adjusted for covariates with confounding potential or effect modifiers, is applied, if necessary. The assessment of the nutritional status is made through the Intergrowth-21st growth curves for preterm infants [30].

The plan to maintain the participation of individuals in the analysis, if the losses are between 5 and 20%, is the replacement of participants, either extending the period of collection of historical control or treatment follow-up. Sensitivity analysis methods are used to assess the impacts of losses, with investigation through the rate of loss and qualification (percentage, mean, or mode) of the variables in the treatment and control groups. The lack of difference in the measurement calculations in these two situations suggests that losses do not cause bias in the study [33].

Risk monitoring

As it is a small clinical trial, patient safety monitoring during the intervention is carried out by members of the neonatal unit team itself, responsible for prescribing, administering, registering the treatment, and the complications in the medical record. A data monitoring committee is not required, as this is not a pharmacological clinical trial with a financial interest, and it is not sponsored. However, partial and final technical reports are forwarded to the Research Ethics Committee of the

State University of Feira de Santana (CEP/UEFS) and ReBEC to allow external monitoring of the research.

Although existing publications on oropharyngeal raw colostrum immunotherapy have not shown risk or harm to the newborn [15, 31], the responsible researcher immediately interrupts the study and the newborn receives the necessary care from the neonatal unit team if any harm is reported to the mother-child dyad. The possibility of suspending the study is considered if harm outweighs the benefits in the analyses, or if there is no significant difference between the treatment and control groups after 2 years of investigation.

Algorithm

Besides the presentation of the protocol in the form of text except for central aspects such as introduction, justification, objectives, methods, outcomes, activities, monitoring and accountability, the graphic representation of the protocol in the form of an algorithm is also carried out, with the definition of the finite sequence of steps to be followed in the implementation of new routines and organization of the oropharyngeal colostrum immunotherapy work process. This instrument is developed from the guidelines of the health care and service organization protocol book [34], an international publication [35], and evidence from scientific information in the literature. It is improved through the experiences generated by direct contact with the health team and the patient, and through daily practice in the implementation of the protocol, understanding the context in which research results can be applied and extrapolated.

Ethical aspects and dissemination of results

This study safeguards the ethical principles regarding human research provided for in the Declaration of Helsinki [36] and Resolution 466/12 of the National Health Council of the Ministry of Health/Brazil. It is approved by CEP/UEFS under CAAE no. 93056218.0.0000.0053 and recorded in the ReBEC under registration RBR-2cyp7c and UTN number: U1111-1222-0598. We also emphasize that we fully abide by Law No. 8.069/90 – Statute of Children and Adolescents, the Medical Code of Ethics (CFM Resolution No. 1931/2009), and the Brazilian Nursing Code of Ethics (Res. 564/07).

This protocol corresponds to the first version, sent to CEP/UEFS and ReBEC, with changes in information regarding: colostrum syringe storage mode, type of diet (zero, enteral or parenteral) and clinical stability time of up to 03 h to start intervention.

Worth mentioning is that one of the collaborating researchers trained in the approach explains the research objectives, risks, and benefits to the puerperae, and data is collected only after signing the Informed Consent

Form or Informed Assent Form along with the Legal Guardian's Informed Consent Form (when the mother is under 18). Historical control data is collected through the Data Use Commitment Term (DUCT).

The instruments used, data collected, and the results of post-analyses are not exposed individually, and total confidentiality is assured. They are stored in NUPES/UEFS for 5 years, as per the guidance of Resolution 466/12. Data is made available upon request and permission from the responsible researchers.

The results are disseminated to all society, hospital, and participants (via post). Scientific papers, master's dissertations, and doctoral theses are also produced, besides feeding the database of results that are linked to the study records in the ReBEC and Plataforma Brasil (CEP/UEFS). Furthermore, an interest in expanding the implementation of the protocol in other neonatal units in the country has been expressed.

This project is financed by the Research Support Foundation of the State of Bahia (FAPESB), in Public Notice 003/2017 – Research Program for SUS: Shared Health Management - PPSUS/BA - FAPESB/SESAB/CNPQ/MS, regarding the acquisition of permanent and consumable materials for the implementation of the protocol. The right to incorporate the name of the funding agencies in all products deriving from the research is safeguarded.

The eligibility guidelines for using the data and for authorship, and any intended use of professional writers, occurs through the respective participation of each team member in the study and authorization of the responsible researcher. We declare that researchers have no financial interest in the results of this research.

Discussion

The action flows of the oropharyngeal colostrum immunotherapy protocol are sorted using algorithms to facilitate clinical care, organize the team's work process, systematize care, step up the protocol steps, standardize decision-making and the quality of care. The algorithm presents the protocol systematization process (Fig. 2).

The onset occurs with the identification of the VLBW-PTNB by the neonatal care team. The doctor must contraindicate the oropharyngeal colostrum immunotherapy if the NB is clinically unstable, on vasopressor medication $> 10 \text{ mcg. Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, requires immediate surgical intervention, and has syndromes or congenital malformations. Otherwise, the doctor must prescribe immunotherapy and request a secretory IgA measurement on the 1st and 5th days of the newborn's life.

Then, the neonatal unit must identify PTNB's mothers and explain to them the immunotherapy protocol, and inform that they should report to the HMB for support,

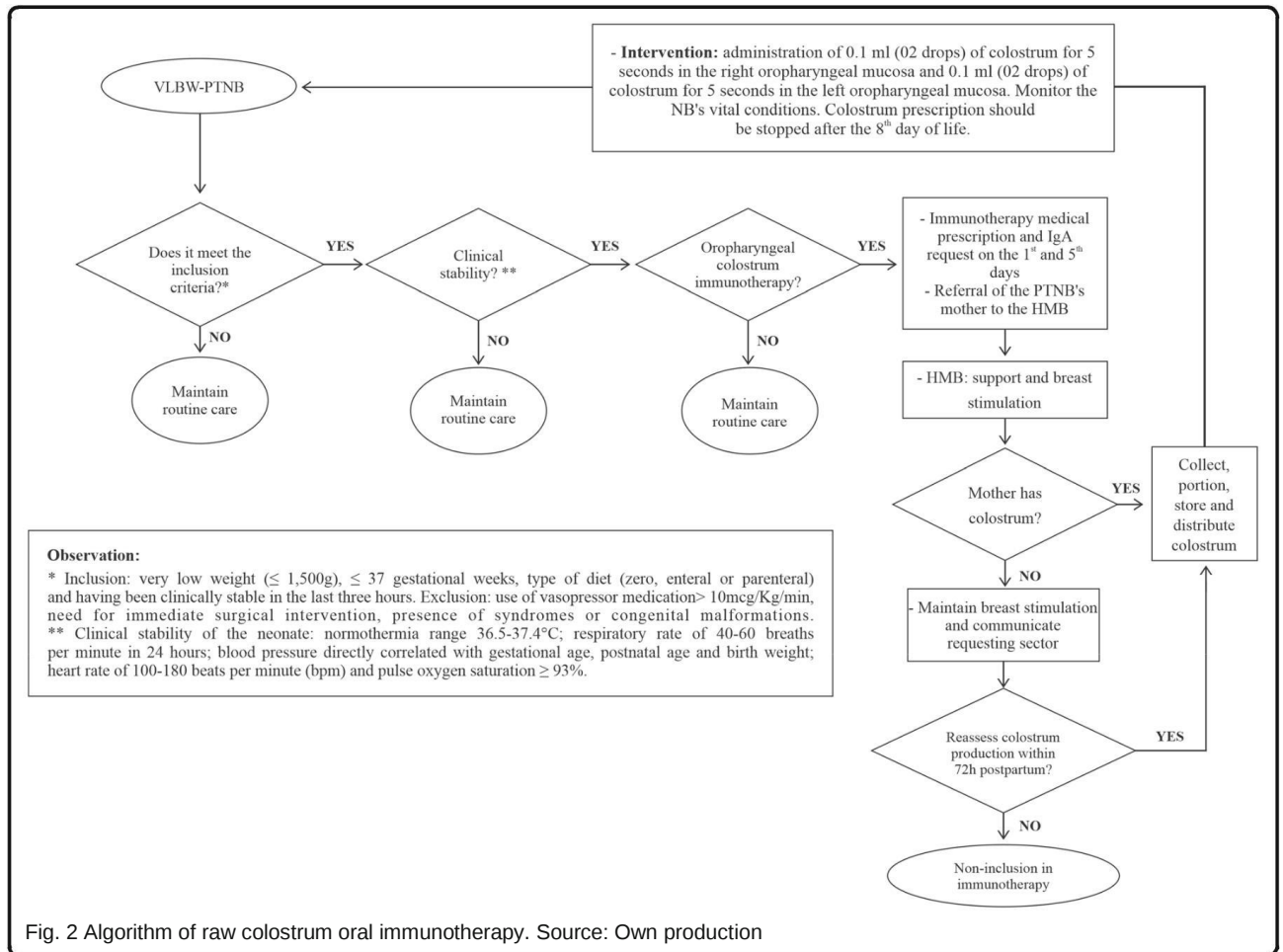


Fig. 2 Algorithm of raw colostrum oral immunotherapy. Source: Own production

encouragement of breastfeeding and stimulation of lactogenesis as soon as they are clinically stable.

Mothers are received at the HMB, and any colostrum is collected, portioned, stored, and distributed to the neonatal unit. Otherwise, breast stimulation is maintained, and the requesting sector should be informed. Colostrum production is reevaluated within 72 h. If positive, the immunotherapy prescription is maintained, and the following steps occur: collection, portioning, storage, and distribution to the neonatal requesting unit. Otherwise, the mother-child dyad is not included in the immunotherapy protocol, and puerperae follow the routine procedures of the hospital's HMB.

In the neonatal unit, the intervention takes place with the administration of 0.1 mL (02 drops) of colostrum for 5 s to the right oropharyngeal mucosa, and an additional 0.1 mL (02 drops) of colostrum for 5 s to the left oropharyngeal mucosa. The vital conditions of newborns are monitored, such as normothermia range of $36.5\text{--}37.4^\circ\text{C}$; respiratory rate range of 40–60 breaths per minute in 24 h; blood pressure directly correlated with gestational age, postnatal age and birth weight; heart rate range of

100–180 beats per minute, and pulse oxygen saturation $\geq 93\%$. The doctor should suspend oropharyngeal raw colostrum immunotherapy in medical records after the 8th day of life of the VLBW-PTNB.

The algorithm presented is the result of the implementation and improvement of oropharyngeal colostrum immunotherapy, as well as surveillance and monitoring of the work process, which is an innovation, because it systematizes the care provided to the VLBW-PTNB and the puerperae with a standardized clinical practice.

Given the diverse protocols for oropharyngeal raw colostrum immunotherapy [17, 31], the proposal presented stands out since it maintains the treatment until the eighth day of life of the NB. It allows the inclusion of IgA peak production, which occurs between the fourth and fifth day after delivery [8]. Moreover, the presence of the HMB allows the 24-h uninterrupted supply of colostrum until the eighth day of life of the newborn, which is a differentiator from other studies.

It is necessary to highlight some difficulties during the implementation of the protocol. While the care team is involved in the process, some problems with the

adaptation and integration of professionals to a new clinical practice are noted. In this sense, a continuous training and sensitization process is carried out, including monitoring and evaluation of actions and results to reduce risks and harm to the health of puerperae and VLBW-PTNB.

Finally, the implementation of the oropharyngeal colostrum immunotherapy protocol allowed defining an algorithm that facilitated the organization of the health team's work process.

Trial status

This protocol is registered with Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under the registration RBR-2cyp7c and the number UTN (U1111–1222-0598), and corresponds to the first version approved on 09 October 2018. Data collection started in 31 October 2018 and is expected to end in November 2022. Prospectively registered.

Abbreviations

HMB: Human Milk Bank; CEP: Research Ethics Committee; VLBW: Very Low Birth Weight; ReBEC: Brazilian Registry of Clinical Trials; NB: Newborn; PTNB: Preterm Newborn; UEFS: State University of Feira de Santana

Acknowledgments

We are grateful to FAPESB for funding research through Public Notice 003/2017 - Research Program for SUS: Shared Health Management - PPSUS/BA - FAPESB/SESAB/CNPQ/MS, regarding the acquisition of permanent and consumable materials for the implementation of the protocol. We would also like to thank Inácia Pinto dos Santos Hospital (Women's Hospital) for the collaboration in carrying out this study.

Authors' contributions

CCM, MSXR, MVCA, JSPC, ESC contributed to the design, search for funding, analysis and interpretation of data, writing and revision of the version to be published; TOV and SSC contributed to the study design and critically reviewed the version to be published; and, GOV is the researcher responsible for the study, working from design to writing and reviewing the final version. All authors have read and approved the manuscript.

Funding

Research Support Foundation of the State of Bahia (FAPESB), in Public Notice 003/2017 – Research Program for the SUS: Shared Management in Health – PPSUS/BA – FAPESB/SESAB/CNPQ/MS (<concession number 4996/2017 [for VIEIRA, G.O.]). regarding the acquisition of permanent and consumable materials for the implementation of the protocol, playing an indirect role in data collection; only the right to incorporate the name of the funding agency in all research products is required. The FAPESB peer-reviewed the study protocol in pairs.

Availability of data and materials

The instruments used, the data collected and the results of the post-analysis will be stored in the NUPES / UEFS for 5 years, according to the guidance of Resolution 466/12. The data will be made available upon request and permission from the responsible researchers. The eligibility guidelines for the use of data and for authorship, and any intended use of professional writers, will occur through the respective participation of each team member in the study and authorization of the responsible researcher.

Ethics approval and consent to participate

It was approved by Research Ethics Committee of the State University of Feira de Santana (CEP/UEFS) under CAAE no. 93056218.0.0000.0053. Worth mentioning is that one of the collaborating researchers trained in the approach explained the research objectives, risks, and benefits to the

puerperae, and data was collected only after signing the Informed Consent Form or Informed Assent Form along with the Legal Guardian's Informed Consent Form (when the mother is under 18). Historical control data will be collected through the Data Use Commitment Term (DUCT).

Consent for publication

Not applicable, because the article in question proposes a study protocol, which is still in progress of data collection, without presenting results of comparison between groups.

Competing interests

All authors have declare that they have no conflict of interest related to this study.

Author details

¹State University of Feira de Santana, Av. Transnordestina, s/n – Novo Horizonte, CEP: 44036–900, Feira de Santana, Bahia, Brazil. ²Federal University of Recôncavo da Bahia, Santo Antônio de Jesus, Bahia, Brazil. ³Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Received: 7 July 2020 Accepted: 2 August 2020

Published online: 07 August 2020

References

1. WHO. Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn. Key Findings. 1^o ed. World Health Organization, organizador. Geneva: World Health Organization; 2018. 20.
2. BRASIL. Evolução da mortalidade na infância nos últimos 10 anos (2007 a 2016): Ministério da Saúde; 2018. p. 31. Available at: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/13/Oficina-mortalidade-materna-e-infantil-CIT-MESA-Ana-Nogales.pdf>. [citado 16 de março de 2020].
3. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller J. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol.* 2009;29(1):1–7.
4. Garofalo NA, Caplan MS. Oropharyngeal Mother's Milk: state of the science and influence on necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):77–88. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.005>.
5. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017;8(MAY):1–10.
6. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients.* 2011;3(4):442–74.
7. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring L-DK. Human breast milk: a review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):629–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013>.
8. Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta MDC, Cunha H, Cardoso ML, Moraes SS, et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin a levels in the colostrum and milk of mothers of term and pre-term newborns. *Brazilian J Infect Dis.* 2005;9(5):357–62.
9. Romano-Keeler J, Azcarat-Peril A, Weitkamp J-H, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol.* 2017;37(1):36–41.
10. Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal Administration of Mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: a pilot randomized control trial. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(1):92–104.
11. Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very-Low-Birth-Weight Infants for Reducing Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* 2020; 37(7):716–21.
12. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: Impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol.* 2015;1–6. Available at: <https://doi.org/10.1038/jp.2015.157>.
13. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics.* 2015;135(2):e357–66.
14. Martín-álvarez E, Díaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients.* 2020; 12(2):1–12.
15. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. 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*. 2010;10(4):206–12.
16. Moreno-Fernandez J, Sánchez-Martínez B, Serrano-López L, Martín-Álvarez E, Díaz-Castro J, Peña-Caballero M, et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):234–41.
 17. Rodriguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16(453): 1–14. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0969-6>.
 18. Seigel JK, Brian Smith P, Ashley PL, Michael Cotten C, Herbert CC, King BA, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med*. 2013;8(6):491–5.
 19. Venancio SI, de Almeida H. Método Mãe Canguru: aplicação no Brasil, evidências científicas e impacto sobre o aleitamento materno. *J Pediatr*. 2004;80(5):s173–80.
 20. Patel AB, Shaikh S. Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates. *Indian Pediatr*. 2007;44(3):199–203.
 21. Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM, Fogg L, Du H, Caplan M. A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life. *Neonatal Intensive Care*. 2011;24(4):31–5.
 22. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120:1337–51.
 23. Zhang Y, Ji F, Hu X, Cao Y, Latour JM. Oropharyngeal colostrum Administration in Very low Birth Weight Infants: a randomized controlled trial*. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(9):869–75.
 24. Gomes-Filho IS, Cruz SS, Costa MD, Passos JS, EMM C, Sampaio FP, et al. Periodontal therapy and low birth weight: preliminary results from an alternative Methodologic strategy. *J Periodontol*. 2010;81(12):1725–33.
 25. Kallet RH, Jasmer RM, Pittet J-F, Tang JF, Campbell AR, Dicker R, et al. Clinical implementation of the ARDS network protocol is associated with reduced hospital mortality compared with historical controls. *Crit Care Med*. 2005; 33(5):925–9.
 26. Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement : defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013;158(3):200–7.
 27. BRASIL. Declaração de óbito: documento necessário e importante. 1^o ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 40.
 28. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978;187(1):1–7.
 29. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529–34.
 30. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the preterm postnatal follow-up study of the INTERGROWTH-21stProject. *Lancet Glob Heal*. 2015;3(11):e681–91.
 31. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care*. 2014;14(1):44–51.
 32. de Almeida Filho N, Barreto ML. *Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos e aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p. 699.
 33. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 758.
 34. Werneck MAF, de Faria HP, Campos KFC. *Protocolos de cuidado à saúde e de organização do serviço* [Internet]. Ufmg. Belo Horizonte: Nescon/UFGM/ Coopmed; 2009. p. 84. Available at: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3914.pdf>.
 35. Margolis CZ. Uses of clinical Algorithm. *JAMA*. 1983;249:627–32.
 36. WMA. World medical association declaration of Helsinki. *Japanese Pharmacol Ther*. 1997;277(11):925–6.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



5.2 ARTIGO 2 - IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E REDUÇÃO DE RISCO DE MORTALIDADE DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: ENSAIO CLÍNICO

Este artigo teve como objetivo avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na redução do risco de mortalidade de recém-nascido pré-termo (RNPT) com muito baixo peso (MBP) que foram admitidos na unidade neonatal do Hospital Inácia Pinto dos Santos em Feira de Santana, Bahia, Brasil. Foi estruturado conforme as recomendações do CONSORT 2010 (SCHULZ et al., 2010).

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na redução da mortalidade de recém-nascidos pré-termos (RNPT) com muito baixo peso (MBP) que foram admitidos na unidade neonatal de maternidade pública em Feira de Santana, Bahia, Brasil.

Método: Ensaio clínico, não randomizado, ambispectivo, realizado com 97 binômios mãe-filho atendidos em hospital maternidade vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), com Banco de Leite Humano. O grupo intervenção, composto por 45 recém-nascidos (RN), fez uso de colostro cru, por meio do gotejamento de 4 gotas (0,2 ml) na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando 8 administrações a cada 24 horas, até 7º dia de vida completo. O grupo controle foi composto por 52 RN admitidos na unidade neonatal antes da implementação do protocolo de IOC. A evolução destes RN foi acompanhada e registrada em formulário até a alta hospitalar. Foram realizadas análises descritivas, bivariada, de regressão logística múltipla com estimativas de odds ratio e intervalo de confiança de 95%. Foram procedidas, também, análise de sobrevivência através do Método de Kaplan-Meier e Regressão de Cox, com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. Os *softwares* utilizados foram IBM SPSS e STATA 15.1. Estudo registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC), sob n. U1111-1222-0598, em 09 de outubro de 2018, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2cyp7c/>.

Resultados: O grupo de RNPT-MBP tratado com IOC apresentou um risco relativo de morte de $RR=0,38$ ($IC_{95\%}=0,10-0,91$; $p=0,02$), ajustado por idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer. O Número Necessário para Tratar (NNT) demonstrou que a cada 7 indivíduos tratados com IOC, uma morte foi prevenida $NNT=6,8$ ($IC_{95\%}=2,18-21,83$).

Conclusão: O uso de IOC mostrou-se com intervenção benéfica, vez que reduziu o risco de mortalidade em RNPT-MBP, quando comparado ao grupo controle.

Palavras-chave: Imunoterapia; colostro; recém-nascido prematuro; morte do lactente; ensaio clínico.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem-se observado uma tendência global no incremento da taxa de natalidade de recém-nascidos pré-termo (RNPT), que aumentou de 9,8% em 2000 para 10,6% em 2014. No Brasil, no mesmo período, este aumento foi de 5,5% para 11,2%. Atualmente, o Brasil se encontra entre os 10 (dez) países com altas taxas de parto prematuro (CHAWANPAIBOON et al., 2019), dados que demonstram a necessidade de atenção aos cuidados adequados no pré-natal e ao RNPT.

O nascimento prematuro é definido pela Organização Mundial de Saúde como aquele que ocorre entre a 20^a e a 37^a semanas completas de gestação (WHO, 1977) e se configura atualmente como um problema de saúde pública no mundo. Os RNPT apresentam maior risco de morte; e, quando sobrevivem, desenvolvem incapacidades em longo prazo (LAWN et al., 2013). Em 2016, as complicações em torno da prematuridade foram responsáveis por aproximadamente 35% das mortes de recém-nascidos (RN) (CHAWANPAIBOON et al., 2019). A Organização Mundial de Saúde (OMS) traçou como meta para todos os países, em 2030, a redução das mortes de RN para 12 por 1000, ou menos (WHO/UNICEF, 2018).

É neste ciclo do nascer prematuro e apresentar incapacidades a curto e longo prazo *versus* morrer que a imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) tem sido sugerida como alternativa para promover a melhora clínica destes RN, especialmente os de muito baixo peso (MBP) (RODRIGUEZ et al., 2009; da CRUZ MARTINS et al., 2020). Esta terapia se caracteriza por ofertar uma suplementação imunológica rica em fatores bioativos que, ao serem absorvidos pela mucosa oral, podem desencadear respostas de efeito bacteriostático, bactericida, antiviral, antiinflamatório e imunomodulador em nível sistêmico (BRANDTZAEG, 2002; RODRIGUEZ et al., 2009).

Apesar da plausibilidade biológica, a literatura científica até o momento não demonstra efeito benéfico do uso IOC na redução do risco de mortalidade em RNPT-MBP (ABD-ELGAWAD et al., 2019; FERREIRA et al., 2019; LEE et al., 2015; PATEL; SHAIKH, 2007; RODRIGUEZ et al., 2011; SEIGEL et al., 2013; SHARMA et al., 2020; THIBEAU et al., 2013), fato que justifica a realização deste estudo, que objetivou avaliar a redução da incidência de mortalidade no grupo tratado com imunoterapia orofaríngea de colostro quando comparado ao controle.

MÉTODOS

Este manuscrito foi escrito segundo a orientação do CONSORT 2010 (SCHULZ et al., 2010).

Desenho do estudo

O estudo consiste em ensaio clínico não randomizado, de superioridade, ambispectivo, com grupo de intervenção constituído por RNPT-MBP internados na unidade neonatal de um hospital maternidade que fizeram uso da imunoterapia com colostro orofaríngeo (tratamento); e grupo controle histórico composto por RNPT-MBP que nasceram na mesma maternidade antes da implantação do protocolo, ou seja, sem uso desta imunoterapia. A taxa de alocação foi 1:1, e não houve desvios do protocolo do estudo.

O controle histórico foi definido e baseado no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, por considerar que o não oferecimento do colostro aos prematuros do grupo controle fere ao princípio da beneficência, uma vez que os efeitos positivos do colostro estão bem estabelecidos na literatura (Material Suplementar – Parecer do CEP).

Participantes

Foram considerados como critérios de elegibilidade para o estudo: RNPT-MBP ($\leq 1.500\text{g}$), nascidos com idade gestacional ≤ 37 semanas, com dieta tipo zero, enteral ou parenteral, e estáveis clinicamente nas últimas três horas antes de iniciar a imunoterapia. A estabilidade clínica foi definida mediante parâmetros de: normotermia de $36,5\text{-}37,4^{\circ}\text{C}$, frequência respiratória entre 40-60 respirações por minuto em 24 horas, pressão arterial correlacionada diretamente com a idade gestacional, idade pós-natal e peso ao nascer (conforme curvas de pressão arterial), frequência cardíaca entre 100-180 batimentos por minuto e

saturação de pulso de oxigênio $\geq 93\%$. O início do protocolo de IOC ocorreu em até 72 horas de vida.

Os critérios maternos de não inclusão foram relatos de abuso de substâncias ou drogas, transtorno psicológico, multiparidade (trigêmeos e mais) e contraindicação para amamentação (retrovírus e citomegalovírus). No que diz respeito aos recém-nascidos, não foram incluídos quando estavam em uso de medicação vasopressora $> 10\text{mcg/Kg/min}$, com necessidade de intervenção cirúrgica imediata e presença de síndromes ou malformações.

O estudo foi conduzido na unidade neonatal do Hospital Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher) em Feira de Santana, Bahia, Brasil, maternidade pública de médio porte, credenciada na Iniciativa Hospital Amigo da Criança, vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS), mantida pela Fundação Hospitalar de Feira de Santana, e que conta atualmente com 14 (catorze) leitos de tratamento intensivo e intermediário. Destaca-se também a assistência prestada pelo Banco de Leite Humano (BLH) vinculado à Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano, setor responsável por cumprir parte deste protocolo, como: acolhimento às mães de recém-nascidos pré-termo, extração do colostro e preparo da imunoterapia orofaríngea de colostro.

Intervenções

A intervenção de imunoterapia orofaríngea de colostro cru de mãe para filho foi iniciada no grupo tratamento em até 72 horas de vida do RNPT-MBP, após prescrição médica da equipe neonatal. O tratamento foi ofertado até o sétimo dia de vida completo do RN (totalizando até 56 seringas), com 8 (oito) administrações diárias de 0,2 ml (04 gotas) de colostro gotejado em até 10 (dez) segundos na mucosa orofaríngea, sendo 0,1 ml (duas gotas) no tecido da mucosa oral direita nos primeiros 5 (cinco) segundos e as outras duas gotas no tecido da mucosa oral esquerda nos segundos restantes. As condições vitais do RN foram monitoradas durante o procedimento, como: frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de pulso de oxigênio. A terapia foi considerada completa quando administradas mais de 75% das doses planejadas para cada RNPT; e a evolução clínica foi acompanhada até a alta hospitalar.

Quando identificada pela equipe neonatal alteração dos critérios de estabilidade clínica do RN, no momento do tratamento ou acompanhamento periódico, a intervenção foi

imediatamente interrompida; sendo retomada tão logo tivesse sido restabelecida a estabilidade clínica. A interrupção total do tratamento ocorreu mediante prerrogativa médica justificável, principalmente nos casos graves de RNPT-MBP.

A imunoterapia não ocorreu no grupo controle, uma vez que este foi constituído pelos RNPT-MBP internados nas unidades neonatais de tratamento intensivo e intermediário nos anos de 2015 a 2016, ou seja, período anterior à implantação da imunoterapia na instituição (controle histórico). Para a coleta dos dados, foram consultados os prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) da instituição. Mais detalhes da intervenção encontram-se no estudo de da Cruz Martins e colaboradores (2020).

Desfechos

A variável independente principal foi a utilização da imunoterapia orofaríngea de colostro, definida neste estudo como a utilização do colostro com fins de suplementação imunológica e não nutricional por RNPT-MBP, durante o internamento na unidade neonatal e com acompanhamento da evolução clínica. Como desfecho (variável dependente), foi avaliada a morte, constatada pelo desaparecimento permanente de todos os sinais de vida, em qualquer momento depois do nascimento, sem possibilidade de ressuscitação, conforme definição da Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2006), e com registro médico em prontuário e/ou Declaração de Óbito.

Outras variáveis foram pesquisadas em ambos os grupos, como: características sociodemográficas maternas: idade (<18 anos/ $\geq$ 18 anos), raça autorreferida (branco/não-branco), situação conjugal (1- separado judicialmente, divorciado, solteiro e viúvo; 2- casado e união estável), trabalho (não-remunerado/remunerado), local de residência (rural/urbana); variáveis do pré-natal e parto: idade gestacional (<28 semanas/ $\geq$ 28 semanas), número de gestações (primigesta/outra situação), número de consultas pré-natal (<6 consultas/ $\geq$ 6 consultas), tipo de parto (artificial/normal), ruptura de membrana com mais de 24 horas (sim/não), infecção na gestação (sim/não), uso de corticóide na gestação (sim/não), hipertensão gestacional (sim/não); e variáveis referentes ao RN: sexo (feminino/masculino), peso ao nascer ($\leq$ 1000 gramas/ $\geq$ 1001 gramas), escore de Apgar no 5' (<6/ $\geq$ 7), tempo de ventilação mecânica (dias) e tempo de permanência na unidade (dias).

Tamanho da amostra

No protocolo foi definido para cálculo de tamanho amostral um $\alpha = 5\%$; $\beta = 80\%$; incidência do desfecho óbito no grupo intervenção = 12,5% e controle = 25%, na proporção de 1: 1, obtidos no estudo de Lee e colaboradores (2015). Calculou-se uma amostra fixa para uma população infinita, utilizando o *software* Bioestat 5.3, que resultou em 152 participantes em cada grupo, com acréscimo de 15% para atender a possíveis perdas, totalizando 350 participantes (da CRUZ MARTINS et al., 2020).

No entanto, por se tratar de uma população finita, sem reposição e com média de admissão na unidade neonatal de 68 RNPT-MBP, nos últimos cinco anos (136 indivíduos), foi necessário reajustar o cálculo amostral (MIOT, 2011) através do fator de correção populacional (KANDETHODY; TSOKOS, 2012). Assim, a estimativa do tamanho amostral final foi da ordem de 76 (setenta e seis) participantes. Foram acrescidos, ainda, 15% para eventuais perdas, totalizando 88 (oitenta e oito) participantes, 44 (quarenta e quatro) para cada grupo.

Os resultados do atual estudo são baseados no protocolo já publicado, cuja análise foi planejada para averiguar a ocorrência de danos/benefícios do tratamento entre os grupos comparados, no segundo ano de seguimento da IOC (da CRUZ MARTINS et al., 2020).

Métodos estatísticos

Os dados foram digitados por profissionais de saúde previamente treinados, em dois bancos diferentes, com posterior comparação e validação usando o *software* EPIDATA e produzindo um banco único de análise. Os procedimentos de análise de dados foram desenvolvidos com os softwares IBM-SPSS (versão 24.0, Chicago, IL, USA, número de série: 10101181103) e STATA 15.1 (número de série: 401506208261).

A análise descritiva foi procedida para todas as variáveis de acordo com os grupos de comparação. Foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov e realizada a inspeção do histograma para verificar a normalidade das variáveis contínuas. O teste t de Student ou teste de Mann-Whitney U foram empregados, de acordo com o teste de normalidade, utilizando média, mediana e medidas de dispersão para verificar diferenças entre os grupos. As covariáveis

categóricas foram avaliadas por meio dos testes Qui-quadrado ou exato de Fisher, e se adotou o nível de significância de 5%.

Inicialmente, foi estimado como medida de efeito o risco relativo (bruto e ajustado), com respectivos intervalos de confiança a 95% e nível de significância de 5%. Para tanto, empregou-se a regressão logística com a estratégia *backward* e, posteriormente, foi realizada a conversão de Poisson para a obtenção da medida adequada ao desenho de estudo (ROTHMAN; GREENLAND; LASH, 2013).

Os potenciais confundidores foram selecionados na análise estratificada. Uma covariável foi considerada confundidora quando, após ser eliminada no modelo saturado, houve uma variação da medida de efeito maior que 10%. Além disso, foi utilizado o critério da importância epidemiológica para seleção de confundimento durante a modelagem, adotando um modelo teórico-conceitual para orientação da referida seleção (ABD-ELGAWAD et al., 2020; AZAD et al., 2016; BEHRMAN; BUTLER, 2007; CARVALHO; OLIVEIRA, 2019; OLIVEIRA et al., 2016; PORTO et al., 2013; SEIGEL et al., 2013; VICTORA *et al.*, 2013; WHO, 2012; WHO, 2014).

O impacto da magnitude do efeito foi ainda avaliado pelo Número Necessário para Tratar (NNT) e pelo índice H de Cohen, que avaliou o tamanho do efeito (h) com base nos riscos de mortalidade nos grupos estudados. O índice H de Cohen é interpretado da seguinte maneira: efeito pequeno ($h=0,20$), médio ($h=0,50$) e grande ($h=0,80$) (COHEN, 1988).

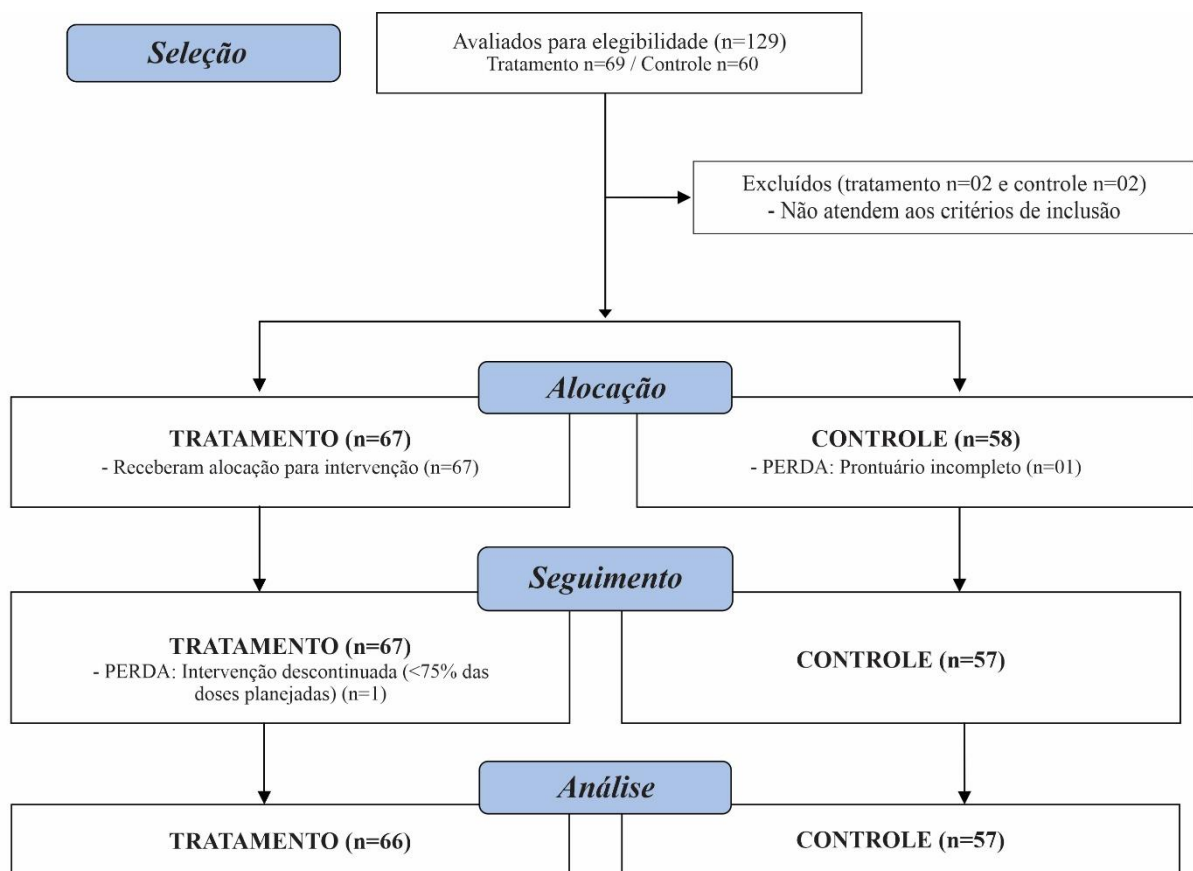
Finalmente, foi realizada a análise de sobrevivência para a estimativa da medida de efeito em função do tempo (Hazard Ratio bruta e ajustada e seus respectivos intervalos de confiança). Para tanto, empregou-se o Método de Kaplan-Meier com o intuito de avaliar a dimensão do efeito de sobrevida no tempo entre os grupos de comparação. O efeito da sobrevida bruto foi estimado no início da curva pelo Teste de Log Rank (Mantel-Cox) e do meio para o final pelo Teste de Breslow (Wilcoxon Generalizado), com nível de significância de 5%. O modelo de Regressão de Cox estimou Hazard Ratio, devidamente ajustada para variáveis confundidoras selecionadas com base no modelo teórico-conceitual adotado para avaliar o efeito da terapia no desfecho estudado (MIOT, 2011).

RESULTADOS

Fluxo de participantes

O fluxo dos participantes do estudo está descrito no diagrama de fluxo (Figura 01), bem como o total de exclusões e perdas em cada etapa do seguimento, com as respectivas justificativas.

Figura 01 – Fluxograma do estudo



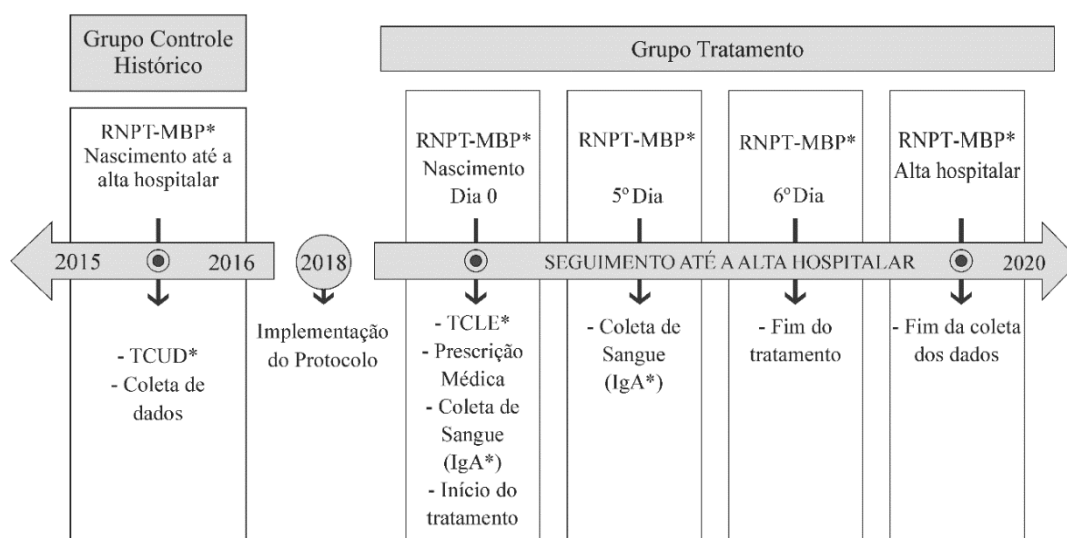
Fonte: Elaboração Própria (2021).

Recrutamento

O recrutamento do estudo para o grupo intervenção foi de outubro de 2018 a agosto de 2020; para o grupo controle, foram avaliados prontuários de RNPT-MBP internados entre maio

de 2015 e setembro de 2016 (Figura 02). As perdas de acompanhamento foram monitoradas durante o recrutamento (Figura 01), conforme descrito no protocolo (da CRUZ MARTINS et al., 2020). Adotou-se a estratégia de análise de intenção de tratar.

Figura 02 – Linha do tempo do estudo



* RNPT-MBP: Recém-nascido pré-termo muito baixo peso; TCUD: Termo de Consentimento de Utilização de Dados; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; IgA: Imunoglobulina A.

Fonte: Adaptado de da Cruz Martins et al., 2020.

Características da linha de base e análises auxiliares

Foram avaliadas 123 (cento e vinte e três) mães/crianças, sendo 66 (sessenta e seis) do grupo tratamento e 57 (cinquenta e sete) do controle. O total de doses administradas foi de 2.735 (duas mil, setecentos e trinta e cinco) seringas contendo 0,2 ml de colostro cada uma, sendo que 36 (54,5%) dos RNPT-MBP iniciaram o tratamento com até 24 horas de vida e 42 (63,6%) RNPT-MBP receberam >90% do tratamento planejado, demonstrando adesão e cumprimento do protocolo na unidade.

As características maternas e neonatais associadas ao tratamento estão descritas na Tabela 01 e demonstraram similaridades entre os grupos, exceto para as covariáveis situação conjugal e número de consultas pré-natal, que foram demonstradas pela análise estratificada como possíveis confundidores; portanto, avaliadas simultaneamente no modelo final.

Tabela 01: Características maternas e de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso conforme a imunoterapia orofaríngea de colostro (n = 123)

Variáveis	Tratamento n(%)	Controle n(%)	Valor de P
Idade materna			
<18 anos	7 (10,1)	11 (19,3)	0,17
≥18 anos	59 (89,4)	46 (80,7)	
Raça/cor autorreferida			
Negro	59 (89,4)	55 (96,5)	0,13
Não negro	7 (10,6)	2 (3,5)	
Situação Conjugal			
Sem companheiro	33 (51,6)	52 (91,2)	≤ 0,00
Com companheiro	31 (48,4)	5 (8,8)	
Trabalho			
Não remunerado	41 (65,1)	35 (66,0)	0,91
Remunerado	22 (34,9)	18 (36,0)	
Local de residência			
Rural	14 (20,2)	15 (26,3)	0,51
Urbano	52 (79,8)	42 (73,7)	
Idade gestacional			
< 28 semanas	25(38,5)	13 (23,6)	0,08
≥ 28 semanas	40(61,5)	42 (76,4)	
Número de gestações			
Primigesta	28(42,4)	29(51,8)	0,30
Outra situação	38(57,6)	27(48,2)	
Número de consultas pré-natal			
<6 consultas	46 (71,9)	42 (91,3)	0,01
≥6 consultas	18 (28,1)	4 (8,7)	
Tipo de parto			
Artificial	15 (22,7)	20 (35,1)	0,13
Normal	51 (77,3)	37 (64,9)	
Infecção na gestação			
Sim	23 (36,5)	11 (26,2)	0,27
Não	40 (63,5)	31 (73,8)	
Ruptura de membrana			
≤24 horas	18 (85,7)	8 (88,9)	0,65
>24 horas	3 (14,3)	1 (11,1)	
Hipertensão gestacional			
Sim	16 (24,2)	14 (33,3)	0,30
Não	50 (75,8)	28 (66,7)	
Uso de corticóide na gestação			
Sim	15 (23,4)	11 (28,9)	0,60
Não	49 (76,6)	27 (71,1)	
Sexo do recém-nascido			
Feminino	34 (51,5)	25 (44,6)	0,45
Masculino	32 (48,5)	31 (55,4)	
Peso ao nascer			
≤1000 gramas	27 (40,9)	18 (31,6)	0,28
>1000 gramas	39 (59,1)	39 (68,4)	
Escore de Apgar 5'			
< 6	55 (90,2)	35 (81,4)	0,20
≥ 6	6 (9,8)	8 (18,6)	
Tempo de permanência na UTI (dias)			
Mediana (1º quartil; 3ºquartil)	15 (10-41)	20 (9; 47)	0,84
Tempo de uso de ventilação mecânica (dias)			
Mediana (1º quartil; 3ºquartil)	6,5 (2-24)	4,5 (2-17)	0,37

Fonte: Elaboração Própria (2021).

A magnitude do efeito da intervenção foi calculada com os dados apresentados na Tabela 02, tanto bruta quanto ajustada pelos seguintes confundidores: idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer.

O risco relativo (RR) ajustado foi de 0,38 ($IC_{95\%}=0,10-0,91$; $p=0,02$), redução do risco relativo (RRR) de 28,7% ($IC_{95\%}=0,09-0,90$), risco absoluto para grupos tratamento de 36,3% e controle de 50,9%, e redução absoluta do risco (RAR) de 14,6% ($IC_{95\%}=0,04-0,45$). O cálculo do Número Necessário para Tratar (NNT) demonstrou a probabilidade de sobrevivência ao longo do estudo de 6,8 ($IC_{95\%}=2,18-21,83$), com tamanho do efeito estimado pelo índice h de Cohen de 0,30, que sinaliza um efeito médio.

Tabela 02: Risco Relativo e Hazard Ratio brutos e ajustados do efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre o risco de morte de recém-nascido pré-termo de muito baixo peso, com respectivos intervalos de confiança a 95% ($IC_{95\%}$)

Óbito	Tratamento n(%)	Controle n(%)	Risco Relativo ^a Hazard Ratio ^b Bruto ($IC_{95\%}$)	Valor de p	Risco Relativo ^a Hazard Ratio ^b Ajustado ($IC_{95\%}$)*	Valor de p*
Não	42 (63,6)	28 (48,1)	1		1	
Sim	24 (36,4)	29 (51,9)	0,75 (0,48; 1,05) ^a 0,70 (0,40; 1,21) ^b	0,11 ^a 0,20 ^b	0,38 (0,10; 0,91) ^a 0,38 (0,17; 0,86) ^b	0,02 ^a $\leq 0,02^b$

* Ajustado por idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer.

Fonte: Elaboração Própria (2021).

A Figura 03, demonstra a disposição das curvas de sobrevida no tempo dos grupos tratamento e controle, que apresentaram valor de p estimada pelos testes de Log Rank (Mantel-Cox) e Breslow (Wilcoxon Generalizado) de 0,19 e 0,22, respectivamente (Tabela 04). A taxa de sobrevida foi maior no grupo tratamento ao longo da curva. Por exemplo, o ponto referente aos 50 (cinquenta) dias de seguimento à sobrevida no grupo tratamento foi 71,5% (45 RNPT-MBP) em comparação ao controle, que foi de 65,5% (34 RNPT-MBP) (Tabela 03).

Tabela 03: Número Necessário para Tratar (NNT) RNPT-MBP com imunoterapia orofaríngea de colostro na redução da incidência de morte, estimado pelas probabilidades de sobrevivência nos grupos intervenção e controle em vários momentos no tempo de seguimento

Pontos no tempo, dias	Hazard ratio para redução do risco de morte	Probabilidade de sobrevivência no grupo controle	NNT*
50	0,38	0,655	5,0
100	0,38	0,555	4,0
150	0,38	0,525	4,0

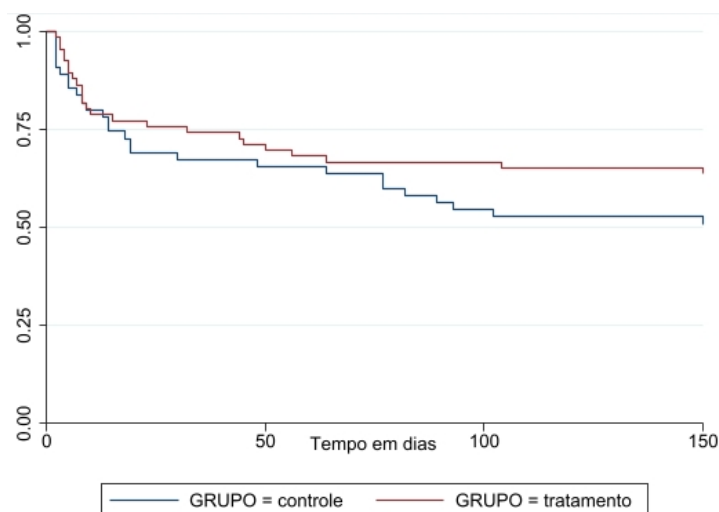
* $NNT = 1 / \{ [S_c(t)^{HR}] - S_c(t) \}$, onde S_c é a probabilidade de sobrevivência no grupo controle no tempo t e HR é o Hazard ratio.

Fonte: Elaboração Própria (2021).

O modelo de regressão de Cox mostrou que o Hazard Ratio (HR) da incidência cumulativa de morte no grupo tratamento comparado ao controle foi 0,38 (IC 95% 0,17-0,86; $p \leq 0,02$), após ajuste por idade materna, situação conjugal, dias de ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natais e peso ao nascer (Tabela 02); ou seja, a IOC reduziu em média 62% o risco de RNPT-MBP vir a óbito no tempo do estudo, quando comparada ao grupo controle, ajustada pelas covariáveis.

No que diz respeito aos danos, nenhum RNPT-MBP apresentou efeito adverso ao tratamento, seja durante ou após a administração das doses da terapia, conforme registros nos prontuários hospitalares.

Figura 03 – Gráfico Kaplan-Meier da função de sobrevivência por grupo em dias



Fonte: Elaboração Própria (2021).

Tabela 04: Teste de igualdade entre as funções de sobrevida

Teste	Qui-Quadrado	gl	Valor de P
Log Rank (Mantel-Cox)	1,70	1	0,19
Breslow (Wilcoxon Generalizado)	1,46	1	0,22

Fonte: Elaboração Própria (2021).

DISCUSSÃO

Interpretação

A IOC mostrou-se benéfica para a redução do risco de morte do RNPT-MBP neste estudo, quando ajustado por idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natais e peso ao nascer. O risco relativo de morte dos pacientes do grupo intervenção em relação ao controle foi de 0,38, ou seja, ocorreu uma redução de 62% na letalidade dos pacientes que receberam IOC. O cálculo da redução absoluta de risco (RAR) demonstrou que os pacientes do grupo intervenção tiveram reduzida em 14,6% a probabilidade de morte.

Ensaio clínico conduzido com o mesmo objetivo do atual estudo não encontraram associação entre a IOC e a redução de risco de mortalidade neonatal (ABD-ELGAWAD et al., 2019; FERREIRA et al., 2019; HARIHARAN et al., 2017; LEE et al., 2015; PATEL; RODRIGUEZ et al., 2011; SHAIKH, 2007; SEIGEL et al., 2013; SHARMA et al., 2020; THIBEAU et al., 2013). No entanto, recentemente, duas metanálises referiram uma tendência de efeito positivo da IOC na redução da mortalidade no grupo tratamento (MA et al., 2020; TAO et al., 2020), apesar de outras realizadas anteriormente não terem encontrado associação (GARG et al., 2018; NASUF et al., 2018; PANCHAL et al., 2019), fato que pode ser explicado pelo aumento do número de participantes na análise final destas metanálises (MA et al., 2020; TAO et al., 2020).

É esperado que a IOC reduza o risco da mortalidade dos RNPT, sobretudo nos de muito baixo peso, pois as morbidades relacionadas à prematuridade e que são frequentes causas de óbito neonatal podem ser prevenidas por esta intervenção. Neste aspecto, está documentado na literatura menor risco de pneumonia associada à ventilação mecânica (ABD-ELGAWAD et al.,

2019), septicemia (HARIHARAN et al., 2017; LEE et al., 2015; PATEL; SHAIKH, 2007), redução do tempo de uso do antibiótico (LEE et al., 2015), e redução do tempo de internação (ABD-ELGAWAD et al., 2019; PATEL; SHAIKH, 2007; SHARMA et al., 2020).

Além das infecções relacionadas à imaturidade do sistema imunológico, a nutrição do prematuro é outro desafio, pela imaturidade do trato gastrointestinal que retarda o início da alimentação enteral, característica que contribui para a mortalidade, uma vez que longos períodos de ausência de alimentação entérica favorecem o surgimento de morbidades que levam ao óbito. Estudos demonstram que a IOC tem efeitos benéficos na redução do tempo de início da nutrição enteral (SEIGEL et al., 2013), do tempo para alcançar a nutrição enteral completa (ABD-ELGAWAD et al., 2019; HARIHARAN et al., 2017; RODRIGUEZ et al., 2011); nas manifestações clínicas da intolerância alimentar (HARIHARAN et al., 2017) e do tempo para alcançar a alimentação oral (ABD-ELGAWAD et al., 2019), além de proporcionar melhor média de ganho de peso (ABD-ELGAWAD et al., 2019).

O ineditismo dos resultados encontrados no atual estudo é provável que esteja relacionado com algumas características que fortalecem a validade interna e a plausibilidade biológica da IOC, como: utilização do protocolo na forma de algoritmo, com sistematização da assistência prestada ao RNPT-MBP e às puérperas, através de prática clínica padronizada; manutenção do tratamento até o oitavo dia de vida do recém-nascido, que permite incluir a elevação sérica da IgA (ARAUJO et al., 2005), que ocorre entre o quarto e o quinto dia após o parto; e o apoio do Banco de Leite Humano no fornecimento ininterrupto do colostro por 24 horas.

Sobre as variáveis utilizadas no ajuste do modelo da regressão, como a idade materna <18 anos, situação conjugal sem a presença de companhia, hipertensão gestacional, tipo de parto artificial, número de consultas pré-natal <6 consultas e dias de ventilação mecânica, caracterizam-se como determinações biológicas e sociais para a prematuridade e/ou óbito neonatal, uma vez que mulheres expostas a essas condições apresentam maior risco de piora clínica do RNPT após o nascimento (AZAD et al., 2016; LANSKY et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2016; PORTO et al., 2013; VICTORA et al., 2013; WHO, 2014). Fato também observado com a variável peso ao nascer, que é inversamente proporcional a melhores prognósticos clínicos apresentados pelos RN, ou seja, quanto menor o peso ao nascer, maior o risco de morbidades e mortalidade (WHO, 2012).

Por fim, é necessário comentar sobre a magnitude da associação entre IOC e morte do RNPT-MBP, vista pelo cálculo do NNT aos 50 dias, que mostrou ser necessário tratar 5 (cinco) recém-nascidos para se evitar a morte de um deles; já nos tempos de 100 e 150 dias, a cada 4

(quatro) indivíduos tratados, uma morte foi prevenida. Ainda sobre a magnitude da associação, apesar do índice h de 0,30 indicar um tamanho de efeito médio da intervenção sobre o grupo tratamento em comparação ao controle, do ponto de vista clínico, este achado é de extrema importância, pois o desfecho avaliado significa uma redução do risco de óbito. Assim, o NNT e o tamanho do efeito calculado reforçam a conduta do uso da IOC.

A mortalidade de prematuros é um evento multifatorial. A instituição da IOC na prática clínica, variável modificável, associada a outras medidas, como a melhora do acesso e qualidade de assistência à saúde prestada no pré-natal, parto e puerpério e os cuidados clínicos adequados e imediatos ao RNPT-MBP podem contribuir para que seja alcançada a meta traçada pelos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável das Nações Unidas (ODS) de reduzir a incidência de mortalidade e complicações oriundas da prematuridade até 2030.

Limitações

O estudo apresenta como principal limitação o delineamento por controle histórico, por poder impactar na qualidade dos dados coletados e impedir a comparabilidade dos mesmos devido ao viés de informação. Esta limitação foi minimizada, pois as variáveis selecionadas para integrar o banco de dados, fundamentadas na literatura, fazem parte de um questionário padronizado que é aplicado de rotina pelos médicos, na admissão das gestantes na maternidade. A opção pelo controle histórico ao invés de randomização foi para atender a decisão do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) que avaliou o estudo (Material Suplementar – Parecer do CEP).

Por se tratar de um controle histórico, uma outra limitação seriam as possíveis mudanças das características entre os grupos, haja visto que algumas covariáveis poderiam mudar no decorrer do tempo. É pouco provável que tenham ocorrido mudanças significativas dos determinantes, devido ao curto período entre o internamento hospitalar do grupo de tratamento e do controle histórico (dois anos); além do que, o desfecho pesquisado (morte) é bem definido, com base em parâmetros que não dependem de mudanças de métodos e diagnósticos para sua avaliação. Outro cuidado foi a análise de sobrevida ajustada para múltiplas variáveis.

Generalização

A generalização (validade externa) dos achados clínicos do atual estudo para outras populações é permitida, uma vez que a plausibilidade biológica da associação é aplicável a populações semelhantes passíveis de receberem a intervenção e do desfecho morte ser de fácil medição, além dos cuidados estatísticos instituídos com o objetivo de garantir a validade interna.

Soma-se a isso o fato da IOC se constituir em uma estratégia de fácil aplicação, barata, viável, segura e bem tolerada pelos RNPT, que pode ser implantada em unidades neonatais, mediante protocolo adaptado a diferentes realidades, de maternidades públicas ou privadas, sobretudo aquelas que podem contar com o apoio do Banco de Leite Humano (ver da CRUZ MARTINS et al., 2020).

Registro

O estudo clínico foi registrado prospectivamente sob número UTN (U1111-1222-0598) e nome “*Effects of the use of colostrum as an oral therapy in very low birth weight preterm infants under the Unified Health System (SUS)*”.

Protocolo

O protocolo completo encontra-se no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o registro RBR-2cyp7c, e corresponde à primeira versão aprovada em 09 de outubro de 2018. Descrito também no estudo de da Cruz Martins et al., 2020 (<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>).

Fomento

O projeto contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), através do Edital 003/2017 - Programa de Pesquisa para o SUS: Gestão Compartilhada em Saúde - PPSUS / BA - FAPESB / SESAB / CNPQ / MS (<concessão nº 4996/2017 [para VIEIRA, GO]), para aquisição de materiais permanentes e consumíveis na implantação do protocolo, o que possibilitou a coleta de dados. A FAPESB exige a incorporação do nome da agência financiadora em todos os produtos provenientes da pesquisa.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELGAWAD, M.; ELDEGLA, H.; KHASHABA, M.; NASEF, N. *Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: a Pilot Randomized Control Trial*. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 92–104, 2020.
- ARAÚJO, E. D.; GONÇALVES, A. K.; CORNETTA, M. D. C.; CUNHA, H.; CARDOSO, M. L.; MORAIS, S. S.; et al. Avaliação dos níveis de imunoglobulina a secretora no colostro e no leite de mães de recém-nascidos a termo e pré-termo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 357-62, 2005.
- AZAD, K.; MATHEWS, J. Prevenção de mortes de recém-nascidos devido à prematuridade. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 36, p. 131-144, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.06.001>
- BEHRMAN, R. E.; BUTLER, A. S. **Preterm Birth: causes, consequences, and prevention**. Washington: National Academies Press, 2007. 790 p. <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>. Acesso em: 15 jul 2020.
- BRANDTZAEG, P. *The secretory immunoglobulin system: regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 503, p. 1-16, 2002.
- BRASIL. **Declaração de óbito**: documento necessário e importante. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 40 p.
- CARVALHO, S. S.; OLIVEIRA, B. R. Fatores preditivos para a ocorrência de baixo peso ao nascer e prematuridade: um estudo caso-controle. **Revista de Educação e Saúde**, v. 7, n. 1, p. 100-108, 2019.

CHAWANPAIBOON, S.; VOGEL, J.P.; MOLLER, A.B.; LUMBIGANON, P.; PETZOLD, M.; HOGAN, D.; et al. *Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis*. **Lancet Glob Health**, v. 7, p. e37-e46, 2019.

COHEN, J. ***Statistical power analysis for the behavioral sciences***. 2 ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 579 p.

da CRUZ MARTINS, C.; de SANTANA XAVIER RAMOS, M.; VIANA CARDOSO AMARAL, M.; et al. *Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study*. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 371, p. 1-11, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>

FERREIRA D.; OLIVEIRA, A.; DE LEVES, D.; DE BEM, É.; FATURETO, G.; NAVARRO, N.; et al. *Randomized controlled trial of oropharyngeal colostrum administration in very-low-birth-weight preterm infants*. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 126–130, 2019.

GARG, B. D., BALASUBRAMANIAN, H., KABRA, N. S.; BANSAL, A. *Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: a meta-analysis of randomised controlled trials*. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 31, n. 1, p. 612–624, 2018.

HARIHARAN, D.; VELUSWAMI, G.; BALASUBRAMANIAM, L.; KANNAPPAN, V. *Oropharyngeal breastmilk administration in extreme prematurity reduces gram negative sepsis and feed intolerance*. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 784–5, 2017.

KANDETHODY, M.; TSOKOS, C. P. ***Mathematical Statistics with Applications***. Índia: Elsevier, 2012. 187 p.

LANSKY, S.; FRICHE, A. A. de L.; SILVA, A. A. M. da; CAMPOS, D.; BITTENCOURT, S. D. de A.; CARVALHO, M. L. de; FRIAS, P. G. de; CAVALCANTE, R. S.; CUNHA, A. J. L. A. da. *Pesquisa Nacer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido*. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, SUP (S192-S207), 2014.

LAWN, J. E.; BLENCOWE, H.; DARMSTADT, G. L.; BHUTTA, Z. A. *Beyond newborn survival: the world you are born into determines your risk of disability-free survival*. **Pediatric Research**, v. 74, Suppl 1, p. 1–3, 2013.

LEE, J.; KIM, H. S.; JUNG, Y. H.; CHOI, K. Y.; SHIN, S. H.; KIM, E. K.; CHOI, J. H. *Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT*. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e357-66, 2015.

MA, A.; YANG, J.; LI, Y.; ZHANG, X.; KANG, Y. *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis*. **Pediatric Research**, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0854-1>

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 4, 2011.

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. *Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, 2018. Art. No.: CD011921. DOI: 10.1002/14651858.CD011921.pub2.

OLIVEIRA, L. L.; GONÇALVES, A. C.; COSTA, J. S. D.; BONILHA, A. L. L. *Maternal and neonatal factors related to prematurity*. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 3, p. 382-389, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000400002>

PANCHAL, H.; ATHALYE-JAPE, G.; PATOLE, S. *Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis*. **Advances in Nutrition**, p. 1-11, 2019. pii: nmz033. doi: 10.1093/advances/nmz033.

PATEL, A. B.; SHAIKH, S. *Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates*. **Indian Pediatrics**, v. 44, n. 3, p. 199–203, 2007.

PORTO, A. M. F.; ACIOLY, D. A.; COUTINHO, I.; COUTINHO, E. H. C.; BEZERRA, O. S.; AMORIM, M. M. R. de. Características maternas em gestações com risco de prematuridade tardia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 13, n. 2, p. 161-166, 2013.

RODRIGUEZ, N. A.; MEIER, P. P.; GROER, M. W.; ZELLER, J. M. *Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives*. **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

RODRIGUEZ, N. A.; GROER, M. W.; ZELLER, J. M.; ENGSTROM, J. L.; FOGG, L.; DU, H.; et al. *A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life*. **Neonatal Intensive Care**, v. 24, n. 4, p. 31-35, 2011.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L. **Epidemiologia moderna** [recurso eletrônico]. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 184 p.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D., for the CONSORT Group. *CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials*. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 11, p. 726-32, 2010. PMID: 20335313.

SEIGEL, J. K.; BRIAN SMITH, P.; ASHLEY, P. L.; MICHAEL COTTEN, C.; HERBERT, C. C.; KING, B. A.; et al. *Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants*. **Breastfeed Medicine**, v. 8, n. 6, p. 491–5, 2013.

SHARMA, D.; KAUR, A.; FARAHBAKHS, N.; AGARWAL, S. *Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very-Low-Birth-Weight Infants for Reducing Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial*. **American Journal of Perinatology**, v. 1, n. 212, 2020.

TAO, J.; MAO, J.; YANG, J.; et al. *Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a*

meta-analysis of RCTs. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 1, p. 1122–1131, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>

THIBEAU, S.; BOUDREAUX, C. *Exploring the Use of Mothers' Own Milk as Oral Care for Mechanically Ventilated Very Low-Birth-Weight Preterm Infants*. **Advances in Neonatal Care**, v. 13, n. 3, p. 190-197, 2013. <<https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e318285f8e2>>

VICTORA, C.; BARROS, F.; MATIJASEVICH, A.; SILVEIRA, M. **Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas**. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas. 2013. 18 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths*. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 56, n. 1, p. 247-53, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ***Born too soon: the global action report on preterm birth***. Geneva: World Health Organization; 2012. 128 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preterm birth**. Geneva: World Health Organization; 2014. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>. Acesso em: 15 set 2015.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A implementação e acompanhamento deste estudo, desde 2016, permitiu estabelecer as seguintes conclusões:

1. A implantação e implementação de nova terapia em maternidade dependem da capacitação dos profissionais de saúde envolvidos com o tratamento; somente assim, ela será bem-sucedida.
2. É preciso sensibilizar constantemente a equipe multiprofissional da unidade, para que seja desenvolvido o sentimento de co-responsabilidade durante a realização do tratamento, para assegurar o início e a conclusão da IOC pelo RNPT.
3. A produção do protocolo facilitou e sistematizou o atendimento clínico, organizou o processo de trabalho da equipe, agilizou as etapas de intervenção, padronizou a tomada de decisões e unificou a qualidade do atendimento, além de ter mostrado a viabilidade da IOC.
4. A produção do algoritmo permitiu a definição da sequência finita de etapas a serem seguidas na implementação da IOC e garantiu a organização do processo de trabalho durante o tratamento.
5. Mães de prematuros precisam ser acolhidas, incentivadas para a produção precoce e permanente do leite materno; e esclarecidas quanto à técnica de IOC, para se sentirem motivadas, mantendo a adesão ao tratamento.
6. A IOC mostrou-se uma intervenção benéfica para a redução da mortalidade em RNPT-MBP neste estudo, quando ajustada por idade materna, situação conjugal, dias em ventilação mecânica, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer.
7. O tratamento permitiu uma redução de 62% na letalidade dos pacientes que receberam IOC, quando comparada ao controle.
8. Os pacientes do grupo intervenção tiveram reduzida em 14,6% a probabilidade de morte.
9. A magnitude da associação entre IOC e morte estimada pelo NNT e o tamanho do efeito calculado reforçam a conduta do uso da terapia, que pode contribuir para prevenir desfechos clínicos desfavoráveis e reduzir o risco de óbitos neonatais.

10. A instituição da IOC na prática clínica, associada a outras medidas, como a melhora do acesso e qualidade da assistência à saúde prestada no pré-natal, parto e puerpério e os cuidados clínicos adequados e imediatos ao RNPT, podem contribuir para a redução da incidência de mortalidade e complicações oriundas da prematuridade.

7 PERSPECTIVAS

O doutoramento não se constitui como um ponto de chegada, mas como uma das etapas do projeto de pesquisa concluída. Alguns compromissos deverão ser mantidos, são eles:

1. Acompanhamento do seguimento e coleta de dados do ensaio clínico até 2022;
2. Produção de relatórios parciais e finais para o CEP-UEFS, REBEC e CONSEPE/UEFS;
3. Produção de relatório final para agência financiadora (FAPESB);
4. Produção de vídeo sobre a IOC para incentivar a implementação do tratamento em unidades neonatais, compromisso assumido junto à FAPESB;
5. Produção de livro sobre a IOC, compromisso assumido junto à FAPESB;
6. Finalização de cartilha sobre a IOC, compromisso assumido junto à FAPESB;
7. Publicação do Artigo 2 desta tese em revista *Quallis A* (nacional ou internacional);
8. Produção de manuscritos sobre outras evidências da IOC em RNPT-MBP.

REFERÊNCIAS

- ABD-ELGAWAD, M.; ELDEGLA, H.; KHASHABA, M.; NASEF, N. *Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: a Pilot Randomized Control Trial*. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 92–104, 2020.
- ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; MEHRING Le-DOARE, K. *Human breast milk: a review on its composition and bioactivity*. **Early Human Development**, v. 91, n. 11, p. 629–35, 2015.
- ARAÚJO, E. D.; GONÇALVES, A. K.; CORNETTA, M. D. C.; CUNHA, H.; CARDOSO, M. L.; MORAIS, S. S.; et al. Avaliação dos níveis de imunoglobulina a secretora no colostro e no leite de mães de recém-nascidos a termo e pré-termo. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 5, p. 357-62, 2005.
- AZAD, K.; MATHEWS, J. Prevenção de mortes de recém-nascidos devido à prematuridade. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 36, p. 131-144, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.06.001>
- BEHRMAN, R. E.; BUTLER, A. S. **Preterm Birth: causes, consequences, and prevention**. Washington: National Academies Press, 2007. 790 p. Disponível em: <http://www.nap.edu/catalog/11622.html>. Acesso em: 15 jul 2020.
- BOCCOLINI, C. Epidemiologia da prematuridade. In: CARVALHO, M. R. de; GOMES, C. F. **Amamentação: bases científicas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017, p. 327-9.
- BOURNE, F. J.; CURTIS, J. *The transfer of immunoglobins IgG, IgA and IgM from sérum to colostrum and milk in the sow*. **Immunology**, v. 24, p. 157-162, 1973.
- BRANDTZAEG, P. *The secretory immunoglobulin system: regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 503, p. 1-16, 2002.
- BRASIL. **Declaração de óbito**: documento necessário e importante. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 40 p.
- BRASIL. **Evolução da mortalidade na infância nos últimos 10 anos (2007 a 2016)**. [Internet]. Ministério da Saúde. 2018 [citado 16 de março de 2020]. p. 31. Disponível em:

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/setembro/13/Oficina-mortalidade-materna-e-infantil-CIT-MESA-Ana-Nogales.pdf>. Acesso em: 15 jul 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção a Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção humanizada ao recém-nascido: Método Canguru**: manual técnico. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 340 p.

BRASIL/MS/SVS/CGIAE. **Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM** [Internet]. Ministério da Saúde, Sistema de Vigilância a Saúde e Coordenação-Geral de Informações e Análises Epidemiológicas. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv /inf10uf.def>. Acesso em: 10 ago. 2020.

BRUMBAUGH, J. E.; COLAIZY, T. T.; SAHA S.; VAN MEURS, K. P.; DAS, A.; WALSH, M. C.; BELL, E. F.; EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK. *Oral feeding practices and discharge timing for moderately preterm infants*. **Early Human Development**. 2018 May; 120:46-52. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.04.001. Acesso em: 11 abr. 2018. PMID: 29654994; PMCID: PMC5951763.

CARVALHO, S. S.; OLIVEIRA, B. R. Fatores preditivos para a ocorrência de baixo peso ao nascer e prematuridade: um estudo caso-controle. **Revista de Educação e Saúde**, v. 7, n. 1, p. 100-108, 2019.

CHAN, A. W.; TETZLAFF, J.M.; ALTMAN, D.G.; LAUPACIS, A.; GÖTZSCHE, P.C.; KRLEŽA-JERIĆ, K.; HRÓBJARTSSON, A.; MANN, H.; DICKERSIN, K.; BERLIN, J.; DORÉ, C.; PARULEKAR, W.; SUMMERSKILL, W.; GROVES, T.; SCHULZ, K.; SOX, H.; ROCKHOLD, F.W.; RENNIE, D.; MOHER, D. SPIRIT 2013 *Statement: defining standard protocol items for clinical trials*. **Annals of Internal Medicine**, v. 158, n. 3, p. 200-207, 2013.

CHAWANPAIBOON, S.; VOGEL, J.P.; MOLLER, A.B.; LUMBIGANON, P.; PETZOLD, M.; HOGAN, D.; et al. *Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis*. **Lancet Glob Health**, v. 7, p. e37-e46, 2019.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2 ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 1988. 579 p.

COTTEN, C. M.; OH, W.; McDONALD, S.; CARLO, W.; FANAROFF, A. A.; DUARA, S.; STOLL, B.; LAPTOOK, A.; POOLE, K.; WRIGHT, L. L.; GOLDBERG, R. N; NICHD Neonatal Research Network. *Prolonged hospital stay for extremely premature infants: risk*

factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best-performing center. **Journal of Perinatology**, v. 25, n. 10, p. 650-5, 2005. doi: 10.1038/sj.jp.7211369.

da CRUZ MARTINS, C.; de SANTANA XAVIER RAMOS, M.; VIANA CARDOSO AMARAL, M.; et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 371, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>. Acesso em: 07 ago 2020.

DVORAK, B.; FITUCH, C._C.; WILLIAMS, C._S.; HURST, N._M.; SCHANLER, R._J. Increased epidermal growth factor levels in human milk of mothers with extremely premature infants. **Pediatric Research**, v. 54, n. 1, p. 15-9, 2003.

EDWARDS, L.; COTTEN, C. M.; SMITH, P. B.; GOLDBERG, R.; SAHA, S.; DAS, A.; LAPTOOK, A. R.; STOLL, B. J.; BELL, E. F.; CARLO, W. A.; D'ANGIO, C.T.; DeMAURO, S. B.; SANCHEZ, P. J.; SHANKARAN, S.; MEURS, K. P. V.; VOHR, B. R.; WALSH, M. C.; MALCOLM, W. F.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Inadequate oral feeding as a barrier to discharge in moderately preterm infants. **Journal Perinatology**, v. 39, n. 9, p. 1219-1228, 2019. doi: 10.1038/s41372-019-0422-x. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31296918; PMCID: PMC7246972.

FERREIRA D.; OLIVEIRA, A.; DE LEVES, D.; DE BEM, É.; FATURETO, G.; NAVARRO, N.; et al. Randomized controlled trial of oropharyngeal colostrum administration in very-low-birth-weight preterm infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 126–130, 2019.

GARG, B. D., BALASUBRAMANIAN, H., KABRA, N. S.; BANSAL, A. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 31, n. 1, p. 612–624, 2018.

GEPHART, S.M.; WELLER, M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. **Advances Neonatal Care**, v. 14, n. 1, p. 44-51, 2014.

GIACHETTA, L.; NICOLAU, C. M.; COSTA, A. P. B. M. da; ZUANA, A. D. Influência do tempo de hospitalização sobre o desenvolvimento neuromotor de recém-nascidos pré-termo. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 17, n. 1, p. 24-9, 2010.

GILA-DIAZ, A.; ARRIBAS, S. M.; ALGARA, A.; MARTÍN-CABREJAS, M. A.; LÓPEZ DE PABLO, Á. L.; SÁENZ DE PIPAÓN, M.; RAMIRO-CORTIJO, D. A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: a Focus on Prematurity. **Nutrients**, v. 11, n. 6, 23 p., 2019.

GLASS, H. C.; COSTARINO, A. T.; STAYER, S. A.; BRETT, C. M.; CLADIS, F.; DAVIS, P. J. *Outcomes for extremely premature infants*. **International Anesthesia Research Society**, v. 120, n. 6, p. 1337-51, 2015.

GOMES-FILHO, I. S.; CRUZ, S. S.; COSTA, M. da C. N.; PASSOS, J. S.; CERQUEIRA, E. M. M.; SAMPAIO, F. P.; et al. *Periodontal Therapy and Low Birth Weight: Preliminary Results From an Alternative Methodologic Strategy*. **Journal Periodontology**, v. 81, n. 12, p. 1725–33, 2010.

GUILHERME, J. P.; TAVARES, L. A. M.; SANCHES, M. T. C.; WILLUSEN, D. K.; GUASTALLA, R. Técnicas utilizadas na facilitação do aleitamento de recém-nascidos pré-termo. In: CARVALHO, M. R. de; GOMES, C. F. **Amamentação: bases científicas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 406-15.

HARIHARAN, D.; VELUSWAMI, G.; BALASUBRAMANIAM, L.; KANNAPPAN, V. *Oropharyngeal breastmilk administration in extreme prematurity reduces gram negative sepsis and feed intolerance*. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 64, n. 1, p. 784–5, 2017.

HE, Y.; LIU, S.; LEONE, S.; NEWBURG, D. S. *Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine*. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 6, p. 1326-39, 2014.

HENTGES, C.R.; GUEDES, R.R.; SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R.S. *Serum levels of ceffeine in umbilical cord and apnea of prematurity*. **Journal Pediatrics**, v. 86, n. 2, p. 137-142, 2010.

HURLEY, W.L.; THEIL, P.K. *Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk*. **Nutrients**, v. 3, p. 442-74, 2011.

KANDETHODY, M.; TSOKOS, C. P. **Mathematical Statistics with Applications**. Índia: Elsevier, 2012. 187 p.

LANSKY, S.; FRICHE, A. A. de L.; SILVA, A. A. M. da; CAMPOS, D.; BITTENCOURT, S. D. de A.; CARVALHO, M. L. de; FRIAS, P. G. de; CAVALCANTE, R. S.; CUNHA, A. J. L. A. da. Pesquisa Nacer no Brasil: perfil da mortalidade neonatal e avaliação da assistência à gestante e ao recém-nascido. **Caderno de Saúde Pública**, v. 30, SUP (S192-S207), 2014.

LAWN, J. E.; BLENCOWE, H.; DARMSTADT, G. L.; BHUTTA, Z. A. *Beyond newborn survival: the world you are born into determines your risk of disability-free survival*. **Pediatric Research**, v. 74, Suppl 1, p. 1–3, 2013.

LE DOARE, K.; BELLIS, K.; FAAL, A.; BIRT, J.; MUNBLIT, D.; HUMPHRIES, H.; TAYLOR, S.; WARBURTON, F.; HEATH, P. T.; KAMPMANN, B.; GORRINGE, A. *SIgA, TGF- β 1, IL-10, and TNF α in Colostrum Are Associated with Infant Group B Streptococcus Colonization*. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 1269, 2017.

LEE, J.; KIM, H. S.; JUNG, Y. H.; CHOI, K. Y.; SHIN, S. H.; KIM, E. K.; CHOI, J. H. *Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT*. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e357-66, 2015.

LEWIS, Z.T.; TOTTEN, S.M.; SMILOWITZ, J.T.; POPOVIC, M.; PARKER, E.; LEMAY, D.G.; TASSELL, M.L.V.; MILLER, M.J.; JIN, Y.-S.; GERMAN, J.B.; LEBRILLA, C.B.; MILLS, D.A. *Maternal fucosyltransferase 2 status affects the gut bifidobacterial communities of breastfed infants*. **Microbiome**, v. 3, n. 13, p. 1-21, 2015.

LIMA, Raquel Gomes; VIEIRA, Verônica Cheles; MEDEIROS, Danielle Souto de. **Determinants of preterm infants' deaths at the Neonatal Intensive Care Units in the Northeast Countryside in Brazil**. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife , v. 20, n. 2, p. 535-544, June 2020 . Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S151938292020000200535&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 17 fev. 2021. Epub Aug 05, 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-93042020000200012>.

LÖNNERDAL, B. *Bioactive proteins in human milk: health, nutrition, and implications for infant formulas*. **The Journal of Pediatrics**, v. 173S, p. S9, 2016.

MA, A.; YANG, J.; LI, Y.; ZHANG, X.; KANG, Y. *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis*. **Pediatric Research**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0854-1>. Acesso em: 15 jul 2020.

MAFFEI, D.; SCHANLER, R.J. *Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis*. **Seminars Perinatology**, v. 41, n. 1, p. 36-40, 2017. doi: 10.1053/j.semperi.2016.09.016.

MARTÍN-ÁLVAREZ, E.; DIAZ-CASTRO, J.; PEÑA-CABALLERO, M.; SERRANO-LÓPEZ, L.; MORENO-FERNÁNDEZ, J.; SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, B.; et al. *Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates*. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p.1–12, 2020.

McFADDEN, B. **Oral colonization in the preterm neonate: effect of oral care**. 2012. (Dissertations) - Vol 117, Texas Woman's University, 2012.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 10, n. 4, 2011.

MOLES, L.; MANZANO, S.; FERNÁNDEZ, L.; MONTILLA, A.; CORZO, N.; ARES, S.; RODRÍGUEZ, J. M.; ESPINOSA-MARTOS, I. *Bacteriological, biochemical, and immunological properties of colostrum and mature milk from mothers of extremely preterm infants*. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 60, n. 1, p. 120-126, 2015.

MONTEIRO, I. M.; OLIVEIRA, D. L. de. Anatomofisiologia da lactação. In: PERILO, T.V.C. **Tratado do especialista em cuidado materno-infantil com enfoque em amamentação**. Belo Horizonte: Mame Bem, 2019. 426 p.

MORENO-FERNANDEZ, J.; SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, B.; SERRANO-LÓPEZ, L.; MARTÍN-ÁLVAREZ, E.; DIAZ-CASTRO, J.; PEÑA-CABALLERO, M.; et al. *Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates*. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 30, n. 2, p. 234–41, 2019.

NASCIMENTO, M. R. do; ISSLER, H. Aleitamento materno em prematuros: manejo clínico hospitalar. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 80, Supl 5, p. S163-S172, 2004.

NARAYANAN, I.; PRAKASH, K.; VERMA, R.K.; GUJRAL, V.V. *Administration of colostrum for the prevention of infection in the low birth weight infant in a development country*. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 29, p. 197-200, 1983.

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. *Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, 2018. Art. No.: CD011921. DOI: 10.1002/14651858.CD011921.pub2.

NOLAN, L. S.; PARKS, O. B.; GOOD, M. *A Review of the Immunomodulating components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis*. **Nutrients**, v. 12, 14 p., 2020.

OLIVEIRA, L. L.; GONÇALVES, A. C.; COSTA, J. S. D.; BONILHA, A. L. L. *Maternal and neonatal factors related to prematurity*. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 50, n. 3, p. 382-389, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000400002>

PANCHAL, H.; ATHALYE-JAPE, G.; PATOLE, S. *Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis*. **Advances in Nutrition**, p. 1-11, 2019. pii: nmz033. doi: 10.1093/advances/nmz033.

PATEL, A. B.; SHAIKH, S. *Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates*. **Indian Pediatrics**, v. 44, n. 3, p. 199–203, 2007.

PORTO, A. M. F.; ACIOLY, D. A.; COUTINHO, I.; COUTINHO, E. H. C.; BEZERRA, O. S.; AMORIM, M. M. R. de. Características maternas em gestações com risco de prematuridade tardia. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 13, n. 2, p. 161-166, 2013.

RODRIGUEZ, A.; WANG, Y.; KHAN, A. A.; CARTWRIGHT, R.; GISSLER, M.; JÄRVELIN, M.-R. *Antenatal corticosteroid therapy (ACT) and size at birth: a population-based analysis using the Finnish Medical Birth Register*. **PLoS Medicine**, v. 16, n. 2, e1002746, 2019.

RODRIGUEZ, N. A.; MEIER, P. P.; GROER, M. W.; ZELLER, J. M. *Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives*. **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

RODRIGUEZ, N. A.; MEIER, P. P.; GROER, M. W.; ZELLER, J. M.; ENGSTROM, J. L.; FOGG, L. *A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants*. **Advances Neonatal Care**, v. 10, p. 206-12, 2010.

RODRIGUEZ, N. A.; GROER, M. W.; ZELLER, J. M.; ENGSTROM, J. L.; FOGG, L.; DU, H.; et al. *A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life*. **Neonatal Intensive Care**, v. 24, n. 4, p. 31-35, 2011.

RODRIGUEZ, N. A.; VENTO, M.; CLAUD, E.C.; WANG, C.E.; CAPLAN, M.S. *Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial*. **Trials**, London, v. 16, p. 453, 2015.

ROMANO-KEELER, J.; AZCARATE-PERIL, M._A.; WEITKAMP, J._H.; SLAUGHTER, J. C.; MCDONALD, W._H.; MENG, S.; LATUGA, M._S.; WYNN, J._L. *Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu*. **Journal of Perinatology**, v. 37, n 1, p. 36-41, 2017.

ROTHMAN, K. J.; GREELAND, S.; LASH, T. L. **Modern Epidemiology**. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. 758 p.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN, D. G.; MOHER, D., for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. **Annals of Internal Medicine**, v. 152, n. 11, p. 726-32, 2010. PMID: 20335313.

SEIGEL, J. K.; BRIAN SMITH, P.; ASHLEY, P. L.; MICHAEL COTTEN, C.; HERBERT, C. C.; KING, B. A.; et al. *Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants*. **Breastfeeding Medicine**, v. 8, n. 6, p. 491–5, 2013.

SHARMA, D.; KAUR, A.; FARAHBAKHS, N.; AGARWAL, S. *Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very-Low-Birth-Weight Infants for Reducing Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial*. **American Journal of Perinatology**. v. 1, n. 212, 2020.

SNYDER, R.; HERDT, A.; MEJIAS-CEPEDA, N.; IADINO, J.; CROWLEY, K.; LEVY, P. *Early Provision of Oropharyngeal Colostrum Leads to Sustained Breast Milk Feedings in Preterm Infants*. **Pediatrics & Neonatology**, v. 58, n. 6, p. 1-7, 2017.

SOHN, K.; KALANETRA, K. M.; MILLS, D. A.; UNDERWOOD, M. A. *Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants*. **Journal of Perinatology**, p. 1-6, 2015.

TAO, J.; MAO, J.; YANG, J.; et al. *Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs*. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 1, p. 1122–1131, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>

THIBEAU, S.; BOUDREAUX, C. *Exploring the Use of Mothers' Own Milk as Oral Care for Mechanically Ventilated Very Low-Birth-Weight Preterm Infants*. **Advances in Neonatal Care**, v. 13, n. 3, p. 190-197, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e318285f8e2>.

TUNGTANG, W.; DARAMAS, T.; WITTAYASOOPORN, J. *Effect of Oropharyngeal Colostrum Administration in Premature Infants on Nosocomial Infections*. **Ramathibodi Nursing Journal**, v. 24, n. 2, p. 109-21, 2018.

UNDERWOOD, M.A. *Human milk for the premature infant*. **Pediatric Clinics of North America**, v. 60, n. 1, p. 189-207, 2013.

VELOSO, F. C. S.; KASSAR, L. de M. L.; OLIVEIRA, M. J. C.; de LIMA, T. H. B.; BUENO, N. B.; GURGEL, R. Q.; KASSAR, S. B. *Analysis of neonatal mortality risk factors*

in Brazil: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Jornal de Pediatria**, v. 95, n. 5, p. 519-530, 2019.

VICTORA, C.; BARROS, F.; MATIJASEVICH, A.; SILVEIRA, M. **Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas**. Pelotas: Universidade Federal de Pelotas. 2013. 18 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Born too soon: the global action report on preterm birth**. Geneva: World Health Organization; 2012. 128 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preterm birth**. Geneva: World Health Organization; 2014. Acesso em: 15 set 2015. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes**. Geneva: WHO, 2015. 108p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths*. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 56, n. 1, p. 247-53, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION/ UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND (WHO/UNICEF). **Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn. Key findings**. Geneva: World Health Organization; 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Postnatal Growth of Preterm Infants** [Internet]. World Health Organization. 2019 [citado 15 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Preterm Birth** [Internet]. World Health Organization. 2018 [citado 15 de setembro de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Acesso em: 10 ago. 2020.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA). *Declaration of Helsinki. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*. **JAMA**. [Internet]. 1997. [cited Jan 7, 2017]; 277(11):925-6. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/414713>. Doi: 10.1001/jama.1997.035403500750038.

ZHANG, Y.; JI, F.; HU, X.; CAO, Y. LATOUR, J.M. *Oropharyngeal colostrum administration in very low birth weight infants: a randomized controlled trial.* **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 18, n. 9, p. 869-75, 2017.

APÊNDICES

Apêndice A – TCLE MÃE**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÃE**

A Sra. está sendo convidada para participar de um estudo coordenado por Dr^a Graciete Oliveira Vieira, professora Doutora da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), sobre colostroterapia, que é colocar gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe, chamado colostro, até o sétimo dia de vida do(a) filho(a). Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês com a intenção de fortalecer as defesas do corpo dele, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, reduzir doenças, acelerar o crescimento e desenvolvimento, como também, diminuir o risco de morte. Esta é uma prática já realizada neste hospital e alguns estudos que já foram feitos em outros locais trouxeram resultados positivos para a saúde do bebê e não demonstraram riscos ou desconfortos; porém, não podemos garantir que os benefícios acima descritos também ocorrerão com o seu bebê. Por outro lado, caso seu filho apresente qualquer problema ou alteração de saúde durante a colostroterapia, esta será interrompida e toda a equipe da unidade neonatal estará pronta para tomar as providências necessárias, caso seu bebê fique irritado, engasgue e/ou tenha dificuldade para respirar, como também será garantido de forma gratuita para a senhora e para o seu bebê acompanhamento e assistência pelo Hospital e equipe de profissionais envolvidos na pesquisa pelo período que for necessário, com direito a assistência integral gratuita, devido a danos diretos/indiretos e imediatos/ tardios, pelo tempo que for necessário aos participantes da pesquisa (mãe e criança), garantido pelo pesquisador responsável. Caso a senhora venha a ficar triste, insegura ou ter pensamentos desagradáveis porque seu filho está internado, este hospital também lhe oferecerá acompanhamento psicológico com equipe especializada. Se a senhora entendeu o que é esta pesquisa, o nosso objetivo e concorde em participar da mesma, aconvidamos a assinar esse documento, e, caso queira, consulte outras pessoas ou familiares e tire suas dúvidas com nossa equipe antes de tomar a decisão. Concordando em participar, a senhora responderá algumas perguntas em local reservado, mas pode se recusar a responder qualquer uma delas, ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum no cuidado hospitalar recebido por você e seu(u) filho (a). Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo chamado NUPES - Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: cep@uefs.br, o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h. Todas as informações pessoais fornecidas e coletadas não serão divulgadas associadas ao seu nome, mas sim como dados gerais de todos os participantes da pesquisa, garantindo confidencialidade, privacidade e anonimato. Não existem despesas previstas para a Sra., no entanto, se porventura houver, será ressarcida; além disso, garantimos indenização em caso de danos. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos e, após este período, serão destruídos.

Ass. Pesq. Resp./Colab.: _____ Ass. Mãe: _____

Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e para vocês, participantes, serão enviadas cartas respostas via correio.

Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos. Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Na oportunidade, solicitamos autorização para coletar informações do seu prontuário e também do bebê, que registra todo o acompanhamento da equipe clínica até a alta hospitalar da criança. Gostaríamos de registrar seu endereço e telefone, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, _____ de _____ de _____.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome da Mãe

Assinatura ou Digital

Apêndice B – TCLE RESPONSÁVEL LEGAL



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL LEGAL

Estamos solicitando o seu consentimento para que a menor e o recém-nascido sob sua tutela possam participar de um estudo coordenado por Dr^a Graciete Oliveira Vieira, professora Doutora da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), sobre colostroterapia, que é colocar gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe, chamado colostro, até o sétimo dia de vida do (a) filho (a). Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês com a intenção de fortalecer as defesas do corpo dele, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, reduzir doenças, acelerar o crescimento e desenvolvimento, como também, diminuir o risco de morte. Esta é uma prática já realizada neste hospital e alguns estudos que já foram feitos em outros locais, trouxeram resultados positivos para a saúde do bebê e não demonstraram riscos ou desconfortos, porém, não podemos garantir que os benefícios acima descritos também ocorrerão com o bebê. Por outro lado, caso ele apresente qualquer problema ou alteração de saúde durante a colostroterapia, esta será interrompida e toda a equipe da unidade neonatal estará pronta para tomar as providências necessárias, caso o bebê fique irritado, engasgue e/ou tenha dificuldade para respirar, como também será garantido de forma gratuita para a menor e para o bebê o acompanhamento e assistência pelo Hospital e equipe de profissionais envolvidos na pesquisa pelo período que for necessário, com direito a assistência integral gratuita, devido a danos diretos/indiretos e imediatos/ tardios, pelo tempo que for necessário aos participantes da pesquisa (mãe e criança), garantido pelo pesquisador responsável. Caso a menor venha a ficar triste, insegura ou ter pensamentos desagradáveis porque seu filho está internado, este hospital também oferecerá a ela acompanhamento psicológico com equipe especializada. Se a senhora entendeu o que é esta pesquisa, o nosso objetivo e concorde que a menor e o bebê participem da mesma, te convidamos a assinar esse documento, e caso queira, consulte outras pessoas ou familiares e tire suas dúvidas com nossa equipe antes de tomar a decisão. Concordando em participar, a menor responderá algumas perguntas em local reservado, mas ela pode se recusar a responder qualquer uma delas, ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum no cuidado hospitalar recebido por ela e seu filho (a). Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo chamado NUPES- Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: cep@uefs.br, o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h. Todas as informações pessoais fornecidas e coletadas não serão divulgadas associadas ao nome da menor, mas sim, como dados gerais de todos as participantes da pesquisa, garantindo confidencialidade, privacidade e anonimato. Não existem despesas previstas para a menor ou para você, no entanto, se porventura houver, ela será ressarcida; além disso, garantimos indenização em caso de danos.

Ass. Pesq. Resp./Colab.: _____ Ass. Mãe: _____

A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos e após este período serão destruídos. Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para os participantes, serão enviadas cartas respostas via correio. Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos e também respeitará as normas estabelecidas pelo Estatuto da Criança e Adolescentes (ECA) (Lei Nº. 8.069/90). Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde que a menor e o recém-nascido participem da pesquisa, por favor assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Na oportunidade, solicitamos autorização para coletar informações do prontuário do bebê e da menor, que registra todo o acompanhamento da equipe clínica até a alta hospitalar da criança. Gostaríamos de registrar o endereço e o telefone da menor, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, _____ de _____ de _____.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome da Mãe

Assinatura ou Digital

Apêndice C – TALE MÃE ADOLESCENTE



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

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÃE ADOLESCENTE

A Sra. está sendo convidada para participar de um estudo coordenado por Dr^a Graciete Oliveira Vieira, professora Doutora da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), sobre colostroterapia, que é colocar gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe, chamado colostro, até o sétimo dia de vida do (a) filho (a). Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês com a intenção de fortalecer as defesas do corpo dele, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, reduzir doenças, acelerar o crescimento e desenvolvimento, como também, diminuir o risco de morte. Esta é uma prática já realizada neste hospital e alguns estudos que já foram feitos em outros locais trouxeram resultados positivos para a saúde do bebê e não demonstraram riscos ou desconfortos, porém, não podemos garantir que os benefícios acima descritos também ocorrerão com o seu bebê. Por outro lado, caso seu filho apresente qualquer problema ou alteração de saúde durante a colostroterapia, esta será interrompida e toda a equipe da unidade neonatal estará pronta para tomar as providências necessárias, caso seu bebê fique irritado, engasgue e/ou tenha dificuldade para respirar, como também será garantido de forma gratuita para senhora e para o seu bebê acompanhamento e assistência pelo Hospital e equipe de profissionais envolvidos na pesquisa pelo período que for necessário, com direito a assistência integral gratuita, devido a danos diretos/indiretos e imediatos/ tardios, pelo tempo que for necessário aos participantes da pesquisa (mãe e criança), garantido pelo pesquisador responsável. Caso a senhora venha a ficar triste, insegura ou ter pensamentos desagradáveis porque seu filho está internado, este hospital também lhe oferecerá acompanhamento psicológico com equipe especializada. Se a senhora entendeu o que é esta pesquisa, o nosso objetivo e concorde em participar da mesma, te convidamos a assinar esse documento, e caso queira, consulte outras pessoas ou familiares e tire suas dúvidas com nossa equipe antes de tomar a decisão. Concordando em participar, a senhora responderá algumas perguntas em local reservado, mas pode se recusar a responder qualquer uma delas, ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum no cuidado hospitalar recebido por você e seu filho (a). Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo chamado NUPES- Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: cep@uefs.br, o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h. Todas as informações pessoais fornecidas e coletadas não serão divulgadas associadas ao seu nome, mas sim, como dados gerais de todos as participantes da pesquisa, garantindo confidencialidade, privacidade e anonimato. Não existem despesas previstas para a Sra., no entanto, se porventura houver, será ressarcida; além disso, garantimos indenização em caso de danos. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos e após este período serão destruídos.

Ass. Pesq. Resp./Colab.: _____ Ass. Mãe: _____

Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para vocês, participantes, serão enviadas cartas respostas via correio. Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos. Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Na oportunidade, solicitamos autorização para coletar informações do seu prontuário e também do bebê, que registra todo o acompanhamento da equipe clínica até a alta hospitalar da criança. Gostaríamos de registrar seu endereço e telefone, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, _____ de _____ de _____.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome da Mãe

Assinatura ou Digital

Apêndice D – FORMULÁRIO DA MÃE



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO/DOCTORADO ACADEMICO

Nº Quest.: _____

Data: ____/____/____

QUESTIONÁRIO – PRIMEIRA PARTE

Bloco I - Dados sócio/econômicos/geográficos	
1. Nº do prontuário:	
2. Setor:	3. Leito: _____
5. Nome da mãe:	6. RG: _____
7. Data de Nascimento: ____/____/____	8. Idade: _____ anos
10. Endereço:	11. Bairro: _____
12. Complemento:	13. Cidade: _____
14. Local de Residência: (0) urbana (1) rural (999) AIP	15. cor (autorreferida): (0) amarelo (1) branco (2) preto (3) pardo (4) indígena (999) AIP
16. Situação conjugal:	
(0) casado (1) união estável (2) separado judicialmente/divorciado (3) solteiro (4) viúvo (999) AIP	
17. Escolaridade materna:	
(0) pós-graduação	
(1) superior completo	
(2) superior incompleto	
(3) ensino médio completo	
(4) ensino médio incompleto	
(5) ensino fundamental II (5ª a 8ª série)	
(6) ensino fundamental I (1ª a 4ª série)	
(7) apenas alfabetizado	
(8) sem escolaridade	
19. Série:	(999) AIP (888) NSA
20. Trabalho materno/Ocupação habitual (DMV):	(999) AIP (888) NSA
(0) trabalho remunerado com vínculo (Empregada doméstica)	
(1) trabalho remunerado sem vínculo / Autônoma / Diarista	
(2) aposentada	
(3) desempregada	
(4) trabalho não remunerado (dona do lar/Estudante)	
(5) não soube informar	
21. Renda: _____ reais	
(0) renda em salários mínimos	
(1) entre 1 e 2 salários mínimos	
(2) renda = 1 salário mínimo	
(3) renda < 1 salário mínimo	
22. Renda em salários mínimos	
(0) renda ≥ 2 salários mínimos	
(1) entre 1 e 2 salários mínimos	
(2) renda = 1 salário mínimo	
(3) renda < 1 salário mínimo	
23. Idade gestacional: _____ semanas	
24. Número de gestações: _____ gestações	
25. Paridade: (0) multipara (1) secundípara (2) primípara (3) nulípara (999) AIP	
26. Número de Abortos(s): _____	
27. Número de consultas de pré-natal: _____ consultas	
28. Tipo de gravidez:	
(0) única	
(1) dupla	
(2) tripla ou mais	
(999) AIP	(888) NSA
29. Apresentação do parto:	
(0) cefálica	
(1) pélvica ou podálica	
(2) transversa	
(999) AIP	(888) NSA

Bloco II – Dados de atenção ao pré-natal, parto e aleitamento materno	
32. Tipo de parto:	33. Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?
(0) Normal ou PSNV	(0) médico (1) enfermeira
(1) Cesáreo ou PSAC	(2) parteira (3) outros
(2) Fórceps	(4) médico + enfermeira
(999) AIP	(888) NSA
34. Ingesta de cafeína na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
35. Ingestão de bebida alcoólica na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
36. Fumou na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
37. Registro em prontuário do uso de drogas na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
38. Uso de antibiótico pela mãe na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
39. Uso de corticoide pela mãe na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
40. Uso de anti-hipertensivo pela mãe na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
41. Uso de insulina/hipoglicêmico oral pela mãe na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
42. Uso de outros medicamentos pela mãe na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
43. Qual:	(888) NSA
44. Apresentou intercorrências no parto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
45. Qual(is):	(888) NSA
46. Apresentou hipertensão durante a gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
47. Apresentou diabetes durante a gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
48. Mãe com infecção na gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
49. Apresentou outra patologia durante a gestação:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
50. Qual:	(888) NSA
51. Apresentou manchas vermelhas na pele (exantema) anteriormente? (suspeita de zika, dengue ou chikungunya)	(0) Não (1) Sim (2) Não lembra (999) AIP
52. Se SIM, foi: (0) antes da gestação (1) depois da gestação (999) AIP (888) NSA	
53. Se SIM, apresentou: febre: _____ manchas vermelhas: _____ prurido: _____	56. Se SIM, apresentou dor nos olhos: _____
(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA	(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA
57. Se SIM, apresentou dor: _____	59. Se SIM, apresentou dor: _____
(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA	(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA
58. Mãe com infecção urinária no periparto:	59. Se SIM, apresentou outros sintomas: _____
(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA	(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA
61. Se OUTROS, descreva quais: _____	999) AIP (888) NSA
62. Mãe com febre no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
(0) Não (1) Sim (999) AIP	
63. Mãe com infecção urinária no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
(0) Não (1) Sim (999) AIP	
64. Corioamnionite:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
(0) Não (1) Sim (999) AIP	
65. Infecção por Streptococos tipo B vaginal:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
(888) NSA (para RIN abaixo de 34 semanas)	
66. Presença de outras infecções no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP
(0) Não (1) Sim (999) AIP	
67. Se SIM, qual:	(999) AIP (888) NSA
68. Tempo de ruptura de membrana: _____ horas com relação ao parto	(999) AIP (888) NSA
69. Recebeu orientação sobre aleitamento materno no pré-natal?	(0) Não (1) Sim (999) AIP
70. Vontade prévia de amamentar?	(0) Não (1) Sim (999) AIP
71. Já amamentou outros filhos?	(0) Não (1) Sim (999) AIP (888) NSA

Bloco III – Dados da criança ao nascer

72. Data de Nascimento: ____/____/____	73. Hora de nascimento: _____ h
74. Peso ao nascer: _____ g	75. Sexo: (0) feminino (1) masculino
(999) AIP (888) NSA	(999) AIP (888) NSA
76. Comprimento: _____	77. Perímetro cefálico: _____
(999) AIP (888) NSA	(999) AIP (888) NSA
78. Perímetro torácico: _____	79. Perímetro abdominal: _____
(999) AIP (888) NSA	(999) AIP (888) NSA
80. Escore de Apgar 1': _____	81. Escore de Apgar 5': _____
(999) AIP (888) NSA	(999) AIP (888) NSA

OBS.: AIP: ausência de informação no prontuário/NSA: não se aplica

Nome do Coletador: _____

Apêndice E – QUESTIONÁRIO DO RN

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO/DOCTORADO ACADEMICO

Nº Quest: _____

FORMULÁRIO DO RN – SEGUNDA PARTE

135. Sctor: (0) UTI (1) UC (2) CO (3) Canguru	136. Leito: _____ do RN:	137. Nº do Prontuário	138. Nome da mãe:
139. Data: / /	140. Dias de vida:	141. IG:	142. IGC:
SINAIS VITAIS			
Temperatura	143. mínimas: _____ °C (999) AIP (888) NGA 144. máximas: _____ °C (999) AIP (888) NGA		
Frequência Respiratória	145. mínimas: _____ irpm (999) AIP (888) NGA 146. máximas: _____ irpm (999) AIP (888) NGA		
Frequência Cardíaca	147. mínimas: _____ bpm (999) AIP (888) NGA 148. máximas: _____ bpm (999) AIP (888) NGA		
Pressão arterial (sistólica)	149. mínimas: _____ bpm NGA 150. máximas: _____ bpm (999) AIP (888) NGA		
Pressão arterial (diastólica)	151. mínimas: _____ bpm (999) AIP (888) NGA 152. máximas: _____ bpm (999) AIP (888) NGA		
Pressão venosa central (PVC)	153. mínimas: _____ (999) AIP (888) NGA 154. máximas: _____ (999) AIP (888) NGA		
Pressão arterial média (PAM)	155. mínimas: _____ (999) AIP (888) NGA 156. máximas: _____ (999) AIP (888) NGA		
Hemoglicoteste (HGT)	157. mínimas: _____ (999) AIP (888) NGA 158. máximas: _____ (999) AIP (888) NGA		
Saturação (SpO ₂)	159. mínimas: _____ (999) AIP (888) NGA 160. máximas: _____ (999) AIP (888) NGA		
OXIGENOTERAPIA			
161. Em ventilação espontânea (ar ambiente):* (0) Sim (1) Não (999) AIP			
162. Tipo de oxigenoterapia: (0) Hood ou Halo (NHL) (1) CPAP ou BiPAP (VNI) (2) Ventilação mecânica (IMV) (3) Cateter de O ₂ (999) AIP (888) NGA			
163. Se cateter de O ₂ , qual a vazão: _____ L/min (999) AIP (888) NGA			
Parâmetros de ventilação mecânica (12 h)			
164. PEEP: _____ (999) AIP (888) NGA	165. PI: _____ (999) AIP (888) NGA	166. RELIE.: _____ (999) AIP (888) NGA	167. FIO ₂ : _____ (999) AIP (888) NGA
		168. FAP: _____ (999) AIP (888) NGA	169. Tinc: _____ (999) AIP (888) NGA
Parâmetros de ventilação mecânica (24 h)			
170. PEEP: _____ (999) AIP (888) NGA	171. PI: _____ (999) AIP (888) NGA	172. RELIE.: _____ (999) AIP (888) NGA	173. FIO ₂ : _____ (999) AIP (888) NGA
		174. FAP: _____ (999) AIP (888) NGA	175. Tinc: _____ (999) AIP (888) NGA
ADMINISTRADOS			
176. Via Oral (VO): _____ (0) Sim (1) Não	177. Se VO, qual o volume nas últimas 24 horas: _____ mL (999) AIP (888) NGA		
178. Via Endovenosa (EV): _____ (0) Sim (1) Não	179. Se EV, qual o volume nas últimas 24 horas: _____ mL (999) AIP (888) NGA		
180. Via Sonda Orogástrica (SOG): _____ (0) Sim (1) Não	181. Se SOG, qual o volume nas últimas 24 horas: _____ mL (999) AIP (888) NGA		
182. Nut. Parenteral Total (NPT): _____ (0) Sim (1) Não	183. Se NPT, qual o volume nas últimas 24 horas: _____ mL (999) AIP (888) NGA		

Nome do Coletador: _____

Data da coleta: _____ / _____ / _____

230. Outros medicamentos? caféina, aminoflilina,	(999) AIP (888) NSA
231. Uso de fototerapia?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
232. Acompanhado por fonoaudiólogo?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
233. Acompanhado por fisioterapeuta?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
DISPOSITIVOS	
234. Uso de cateter umbilical?	(0) sim (1) não (999) AIP 235. Uso de cateter vesical? (0) sim (1) não (999) AIP
236. Uso de acesso venoso central (jugular ou subclávea)?	(0) sim (1) não (999) AIP 237. Uso de drenos? (0) sim (1) não (999) AIP
238. Uso de acesso periférico?	(0) sim (1) não (999) AIP 239. Uso de venoclise? (0) sim (1) não (999) AIP
240. Uso de PIC?	(0) sim (1) não (999) AIP 241. Uso de sonda? (0) sim (1) não (999) AIP
242. Faz disseção hoje?	(0) sim (1) não (999) AIP 243. Uso cateter hidroclizado? (0) sim (1) não (999) AIP
DADOS CLÍNICOS	
244. Presença de sucção?	(0) sim (1) não (999) AIP 245. Presença de deglutição? (0) sim (1) não (999) AIP
246. Distensão abdominal?	(0) sim (1) não (999) AIP 247. Desconforto respiratório? (0) sim (1) não (999) AIP
248. Presença de estridor?	(0) sim (1) não (999) AIP 249. Presença de gemido? (0) sim (1) não (999) AIP
250. Presença de cianose?	(0) sim (1) não (999) AIP 251. Presença de tiragem? (0) sim (1) não (999) AIP
252. Ictérica?	(0) sim (1) não (999) AIP 253. Hemorragia? (0) sim (1) não (999) AIP
254. Se hemorragia, qual tipo?	(999) AIP (888) NSA
255. Se hemorragia intracraniana, qual o GRAU? (1) (2) (3) (4)	(999) AIP (888) NSA
256. Suspeitas diagnósticas novas:	

DADOS NUTRICIONAIS	
257. Tipo de dieta: (0) jejum (1) leite materno exclusivo (2) fórmula padrão (3) fórmula enriquecida (4) leite mat. + fórmula	(999) AIP (888) NSA 259. Se fórmula, quantidade: (999) AIP (888) NSA
258. Se fórmula, tipo?	(999) AIP (888) NSA 259. Se fórmula, quantidade: (999) AIP (888) NSA
260. Via de dieta: (0) Seio (1) VO (2) SUG/ING (3) Seio + VO (4) Seio + SUG (5) VO + SUG (999) AIP (888) NSA	261. Volume prescrito da dieta 262. Tempo de dieta? 263. Vazão: 264. Gavage: (999) AIP (888) NSA / h (999) AIP (888) NSA mL/h (999) AIP (888) NSA
265. Se dieta, 2 Volume/dia: (999) AIP (888) NSA	266. Dieta suspensa: (0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
267. Perímetro cefálico: cm (999) AIP 268. Escora: (999) AIP	269. Perímetro torácico: cm (999) AIP 270. Escora: (999) AIP
271. Comprimento: cm (999) AIP 272. Escora: (999) AIP	273. Peso: kg (999) AIP 274. Escora: (999) AIP
HEMOGASOMETRIA	
275. pH: (999) AIP 276. pCO ₂ : (999) AIP 277. pO ₂ : (999) AIP	278. HCO ₃ : (999) AIP 279. pO ₂ : (999) AIP 280. cO ₂ : (999) AIP
281. cK ⁺ : (999) AIP 282. cNa ⁺ : (999) AIP 283. cCl ⁻ : (999) AIP	

Nome do Coletador: _____ Data de coleta: ____/____/____

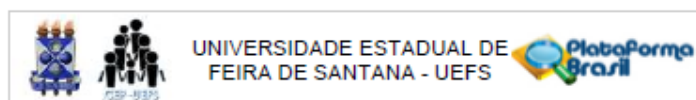
230. Outros medicamentos? caféina, aminoflilina,	(999) AIP (888) NSA
231. Uso de fototerapia?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
232. Acompanhado por fonoaudiólogo?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
233. Acompanhado por fisioterapeuta?	(0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
DISPOSITIVOS	
234. Uso de cateter umbilical?	(0) sim (1) não (999) AIP 235. Uso de cateter vesical? (0) sim (1) não (999) AIP
236. Uso de acesso venoso central (jugular ou subclávea)?	(0) sim (1) não (999) AIP 237. Uso de drenos? (0) sim (1) não (999) AIP
238. Uso de acesso periférico?	(0) sim (1) não (999) AIP 239. Uso de venoclise? (0) sim (1) não (999) AIP
240. Uso de PIC?	(0) sim (1) não (999) AIP 241. Uso de sonda? (0) sim (1) não (999) AIP
242. Faz disseção hoje?	(0) sim (1) não (999) AIP 243. Uso cateter hidroclizado? (0) sim (1) não (999) AIP
DADOS CLÍNICOS	
244. Presença de sucção?	(0) sim (1) não (999) AIP 245. Presença de deglutição? (0) sim (1) não (999) AIP
246. Distensão abdominal?	(0) sim (1) não (999) AIP 247. Desconforto respiratório? (0) sim (1) não (999) AIP
248. Presença de estridor?	(0) sim (1) não (999) AIP 249. Presença de gemido? (0) sim (1) não (999) AIP
250. Presença de cianose?	(0) sim (1) não (999) AIP 251. Presença de tiragem? (0) sim (1) não (999) AIP
252. Ictérica?	(0) sim (1) não (999) AIP 253. Hemorragia? (0) sim (1) não (999) AIP
254. Se hemorragia, qual tipo?	(999) AIP (888) NSA
255. Se hemorragia intracraniana, qual o GRAU? (1) (2) (3) (4)	(999) AIP (888) NSA
256. Suspeitas diagnósticas novas:	

DADOS NUTRICIONAIS	
257. Tipo de dieta: (0) jejum (1) leite materno exclusivo (2) fórmula padrão (3) fórmula enriquecida (4) leite mat. + fórmula	(999) AIP (888) NSA 259. Se fórmula, quantidade: (999) AIP (888) NSA
258. Se fórmula, tipo?	(999) AIP (888) NSA 259. Se fórmula, quantidade: (999) AIP (888) NSA
260. Via de dieta: (0) Seio (1) VO (2) SUG/ING (3) Seio + VO (4) Seio + SUG (5) VO + SUG (999) AIP (888) NSA	261. Volume prescrito da dieta 262. Tempo de dieta? 263. Vazão: 264. Gavage: (999) AIP (888) NSA / h (999) AIP (888) NSA mL/h (999) AIP (888) NSA
265. Se dieta, 2 Volume/dia: (999) AIP (888) NSA	266. Dieta suspensa: (0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
267. Perímetro cefálico: cm (999) AIP 268. Escora: (999) AIP	269. Perímetro torácico: cm (999) AIP 270. Escora: (999) AIP
271. Comprimento: cm (999) AIP 272. Escora: (999) AIP	273. Peso: kg (999) AIP 274. Escora: (999) AIP
HEMOGASOMETRIA	
275. pH: (999) AIP 276. pCO ₂ : (999) AIP 277. pO ₂ : (999) AIP	278. HCO ₃ : (999) AIP 279. pO ₂ : (999) AIP 280. cO ₂ : (999) AIP
281. cK ⁺ : (999) AIP 282. cNa ⁺ : (999) AIP 283. cCl ⁻ : (999) AIP	

Nome do Coletador: _____ Data de coleta: ____/____/____

ANEXOS

Anexo A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UEFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COLOSTROTHERAPIA, NUTRIÇÃO, CRESCIMENTO PONDERO-ESTATURAL E MORBIMORTALIDADE DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO ATENDIDOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS): ESTUDO DE INTERVENÇÃO

Pesquisador: Graciete Oliveira Vieira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 93056218.0.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

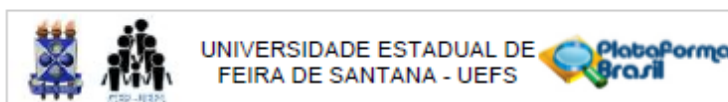
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.930.252

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo de intervenção, do tipo ensaio clínico quase experimental com grupo controle histórico. A pesquisa está vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, coordenada pela Prof. Graciete Oliveira Vieira, cuja experiência assistencial e de pesquisa tem relação com a temática abordada, envolvendo alunos do Mestrado e Doutorado em Saúde Coletiva.

O grupo intervenção será composto por todos os recém-nascidos estiverem fazendo o uso da colostroterapia (n=175). E o grupo de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados na UTI neonatal (n=175). Para o grupo de intervenção, será utilizada de tratamento será constituído diariamente por 8 administrações segundas em mucosa orofaríngea, oferecidos a cada 03 horas. Os desfechos avaliados serão: mortalidade, morbidades, tais como membrana hialina, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular espontânea, persistência do canal arterial, pneumonia, icterícia, evolução pondero-estatural e tempo para alcançar a nutrição oral.



Continuação do Parecer: 2.930.252

Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PIB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1169654.pdf	15/09/2018 00:37:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Agência	TCLE_TALE_FINAL.docx	15/09/2018 00:35:16	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_Colostroterapia_VERSAO3_CEP_14_09_18.docx	15/09/2018 00:34:41	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP_2.docx	15/09/2018 00:34:02	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Assinada.docx	15/09/2018 00:07:23	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaração_Psicologia.docx	22/07/2018 06:08:57	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_resposta_hospital.jpg	05/07/2018 14:11:52	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	05/07/2018 14:10:53	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Orçamento	Orçamento.docx	05/07/2018 14:10:01	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores_colaboradores.docx	05/07/2018 14:08:43	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisador_responsavel.docx	05/07/2018 14:08:12	Graciete Oliveira Vieira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460
UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8124 E-mail: cep@uefs.br

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460
UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
Telefone: (75)3161-8124 E-mail: cep@uefs.br

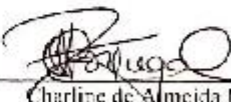
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

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

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)**Autorização da Instituição**

Eu, Charline de Almeida M. Portugal, responsável pelo complexo materno-infantil do Hospital Inácia Pinto dos Santos, declaro que cederemos aos pesquisadores apresentados neste termo o acesso aos dados solicitados para serem utilizados nesta pesquisa, considerando que o Projeto intitulado “Colostroterapia, Nutrição, Crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo Sistema Único De Saúde (SUS): estudo de intervenção” já obteve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana. Esta autorização está condicionada ao cumprimento dos pesquisadores aos requisitos da Resolução CNS 466/2012 e suas complementares, comprometendo-se, os mesmos, a utilizar os dados dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Feira de Santana, 28 de janeiro de 2019.



Charline de Almeida M. Portugal
Diretora Geral do Complexo Materno-Infantil
HIPS

ANEXO C – REGISTRO NO REBEC

The screenshot displays the REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) website interface. At the top, there is a navigation bar with various links and a red banner indicating a testing period. The main content area shows a public trial record for RBR-2cyp7c, titled "Effects of the use of colostrum as an oral therapy in very low birth weight preterm infants under the Unified Health...". The record date and last update are both 12/17/2018. The study type is listed as "Interventional". The scientific title is provided in both English (en) and Portuguese (pt-br). Under the "Trial identification" section, the UTN code (U1111-1222-0598) and the public title are listed. The UTN code is circled in red. The bottom of the screen shows the Windows taskbar with various application icons and the system clock indicating 14:42 on 31/08/2020.

teses da co x The effects x Google Trai x Plataforma x Email - Can x REBEC x REBEC x Baixe seu di x patel seigei x

Pesquisar em Pesquisa |

Apps Entrar na conta da... pdf Educação Doutorado Portal de Serviços RegistraRH-Saúde Editorial Manager LMS - Flor LMS - Tetê edX - Moinhos de...

ATENÇÃO: SITE EM PERÍODO DE TESTES

BRASIL CORONAVÍRUS (COVID-19) Simplifique! Participe Acesso à informação Legislação Canais

Go to main content [1] Go to main menu [2] Enable hight contrast [3]

@ReBEC
Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Languages ▾

Trials View

Search on trials

Public trial

RBR-2cyp7c Effects of the use of colostrum as an oral therapy in very low birth weight preterm infants under the Unified Health...

Record date: 12/17/2018
Last update: 12/17/2018

Study type:
Interventional

Scientific title:

en
Colostrotherapy, nutrition, pondero-estatural growth and morbimortality of preterm infants of very low weight attended by the Unified Health System (SUS): Intervention study

pt-br
Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS): estudo de intervenção

Trial identification

- UTN code: U1111-1222-0598
- Public title:

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o Windows.

Pesquisar no Windows

POR 14:42
PTB2 31/08/2020