



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**

MICHELLE DE SANTANA XAVIER RAMOS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS: ESTUDO DE INTERVENÇÃO E SÍNTESE DE
EVIDÊNCIA**

FEIRA DE SANTANA

2021

MICHELLE DE SANTANA XAVIER RAMOS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS: ESTUDO DE INTERVENÇÃO E SÍNTESE DE
EVIDÊNCIA**

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: Prof^a Dr^a Simone Seixas da Cruz.

Coorientadora: Prof^a Dr^a Graciete Oliveira Vieira.

FEIRA DE SANTANA

2021

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

Ramos, Michelle de Santana Xavier
R144i Imunoterapia orofaríngea de colostro e nutrição de recém-nascidos prematuros: estudo de intervenção e síntese de evidência / Michelle de Santana Xavier Ramos. - 2021.
136f.: il.

Orientadora: Simone Seixas da Cruz
Coorientadora: Graciete Oliveira Vieira

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Feira de Santana.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2021.

1. Imunoterapia. 2. Colostro. 3. Recém-nascido prematuro.
4. Muito baixo peso. 5. Ensaio clínico. I. Cruz, Simone Seixas da, orient. II. Vieira, Graciete Oliveira, coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 615.37:612.664.3

MICHELLE DE SANTANA XAVIER RAMOS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO DE RECÉM-
NASCIDOS PREMATUROS: ESTUDO DE INTERVENÇÃO E SÍNTESE DE
EVIDÊNCIA**

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.

Feira de Santana, 16 de abril de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: PROF^a DR^a SIMONE SEIXAS DA CRUZ

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB)

Examinadora: PROF^a DR^a MÔNICA APARECIDA PESSOTO

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Examinadora: PROF^a DR^a ANA CLAUDIA MORAIS GODOY FIGUEIREDO

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPCS/SECRETARIA DE ESTADO
DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL)

Examinador: PROF. DR. ISAAC SUZART GOMES FILHO

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)

Examinadora: PROF^a DR^a TATIANA OLIVEIRA VIEIRA

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS)

*Aos recém-nascidos prematuros, suas
famílias e profissionais de saúde.*

AGRADECIMENTOS

"Deus nos concede, a cada dia, uma página de vida nova no livro do tempo. Aquilo que colocarmos nela, corre por nossa conta."
(Chico Xavier)

Confesso que, na reta final desse processo de doutoramento, sentei algumas vezes na tentativa de agradecer formalmente a todos aqueles que me ajudaram de alguma forma a dar mais este passo na vida. E digo: não foi fácil, talvez porque analisar a importância das pessoas em nossa trajetória não se resume a um excelente conhecimento sobre a temática, nem um bom método de análise estatística. Não dá para apenas se lembrar das inúmeras variáveis que contribuíram para esse desfecho chamado doutorado, muito menos para fazer uma regressão ou até uma análise adicional, como uma análise de sobrevivência, no intuito de comparar a importância de cada um ao longo do tempo, como também não é possível mensurar através do “valor p” a significância de todos que cruzaram o nosso caminho.

Então, inicio com o coração tomado de gratidão pela oportunidade de viver os quatro anos desse processo de formação há longo tempo chamado doutorado.

Agradeço em primeiro lugar ao meu Deus, por cuidar de tudo nos pequenos detalhes. Confiei a Ele esse projeto de vida, e Ele me capacitou e permitiu realizá-lo. Ele me honrou com sua presença constante, de forma clara em diversos momentos. Como é bom ter a certeza de que tenho um Deus que cuida de mim!!

Ao meu esposo Harley, obrigada pelo amor e admiração manifestados através de seus atos. Ter você ao meu lado me tornou forte, fez-me superar as dificuldades e ter a certeza de que daria certo. Obrigada pelo apoio, compreensão, estímulo, parceria e tolerância no cansaço. Reafirmo aqui os agradecimentos feitos na época do mestrado, e repito: você foi fundamental na conquista dessa vitória, saiba que ela é nossa! Te amo demais!

A minha amada e linda filha Júlia, por ser meu maior e melhor presente de Deus; por ser minha fonte de força e inspiração; por demonstrar através de seus atos e processo de crescimento diário como a vida é bela; por manifestar em ti a minha melhor versão e permitir que eu continue crescendo junto com você. Filha, como tenho aprendido contigo!!! Ser tua mãe me faz acreditar que sou capaz de muito! Te amo!

A minha mãe Marisa, que felicidade tê-la junto a mim! Ter você ao meu lado me fez forte, segura e em paz. Sua presença, seu apoio, sua ajuda me fortaleceram e tornaram

possível e leve todo o processo. Obrigada por tudo, obrigada por existir, obrigada por ser a prova viva do milagre de Deus em nossas vidas, obrigada pela linda vó que se tornou e pela guerreira que é. É um exemplo de vitória. Te amo!

A minha querida avó Marivalda, por todo amor e cuidado. Sempre torceu e acreditou em mim. No cantinho dela, orando e pedindo proteção diária para minha vida. Mainha, obrigada por tudo! Te amo!

Aos meus irmãos Ludmila e Michel, cada um do seu jeito, apoiando a realização de minhas atividades, torcendo e vibrando com minhas vitórias! Obrigada por estarem comigo nessa linda jornada chamada vida! Amo muito vocês!

A minha linda sobrinha Helena, que chegou agora no finalzinho, mas já enchendo o meu coração de amor e esperança de que dias melhores virão! Titia te ama!

A Meire, profissional responsável e compromissada, que há doze anos faz parte de minha vida com sua ajuda e contribuição para o cuidado com meu lar e minha família. Deus te abençoe! Minha rede de apoio é fortalecida por sua presença. Obrigada por tudo!

A todos os meus amigos e familiares que torceram por mim, compreendendo muitas vezes os momentos de ausência.

A minha amiga e parceira de estudo Camilla Martins: como você é especial, garota! Foi Deus que fez os nossos caminhos se cruzarem, e criamos uma parceria que levaremos para a vida. Estar com você nessa trajetória tornou o caminho mais leve e possível de realizar. Vencemos desafios juntas, acreditamos uma na outra, ousamos a voos mais altos porque estávamos juntas; nós nos ajudamos e nos fortalecemos, e não desanimamos em nenhum momento. Emociono-me ao recordar as alegrias e conquistas da pesquisa, como também a força que tínhamos quando o cansaço e o desânimo chegavam. Obrigada por tudo mesmo! E como eu sempre disse: “Juntas somos mais fortes”!

A todos os colegas de turma e disciplinas cursadas, obrigada por cada um, do seu jeito, ter sido parceiro em busca do mesmo objetivo: aprendi muito com todos vocês. Lembro-me de cada um com um sentimento especial. Obrigada pela parceria!

À amiga Fernanda Souza, que foi mais um dos lindos presentes de Deus que ganhei junto ao doutorado e UFRB. Amiga, obrigada por tudo, você é muito especial. Sigamos Juntas!

À Universidade Federal do Recôncavo da Bahia, por conceder afastamento integral das minhas atividades como docente durante três anos para a realização do doutorado. Como foi importante esse tempo para investir na qualidade do estudo!!!! E aos colegas de trabalho, por terem corroborado para que o afastamento fosse possível. A todos, minha eterna gratidão.

À Universidade Estadual de Feira de Santana, por mais uma vez ser um espaço de formação na minha carreira profissional e acadêmica. Como me orgulho de ter me graduado e agora pós-graduado em uma instituição séria, de qualidade e que me fez evoluir em todos os aspectos de minha vida. Ser aluna da UEFS e também ter sido professora por um tempo me fez descobrir um mundo de possibilidades.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, por todo conhecimento compartilhado e qualidade no ensino prestado. Agradeço muito a vocês por meu crescimento nas áreas da Saúde Coletiva e Epidemiologia.

A Maria Goreth de Sousa Pinho e Jorge Barros, pela atenção, orientação e cuidado. À equipe de vigilância do prédio e apoio: vocês são muito importantes, meu muito obrigada!

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio concedido.

À Prof^a Dr^a Simone Seixas da Cruz, minha querida orientadora, exemplo de competência e qualidade no que faz. Gratidão por tudo!!! Você foi mais um presente de Deus que eu precisava para avançar no meu processo de construção ao longo do doutorado. Obrigada por cada momento de orientação, cuidado, atenção, esclarecimentos e confiança.

À querida Prof^a Dr^a Graciete Oliveira Vieira, minha coorientadora. Como foi importante ter você no processo! É fonte de inspiração e admiração. Apreendi muito ao estar ao seu lado. Obrigada por tudo!

Aos professores integrantes da banca de qualificação e defesa da tese: prof. Dr. Isaac Suzart Gomes-Filho; Prof^a Dr^a Mônica Aparecida Pessoto; Prof^a Dr^a Ana Claudia Morais Godoy Figueiredo; e Prof^a Dr^a Tatiana Oliveira Vieira, pela disponibilidade em participarem deste momento de partilha do conhecimento. Obrigada pelas relevantes considerações com o objetivo de melhorar a qualidade do trabalho. E às Professora Doutoras suplentes da Banca, Johelle de Santana Passos Soares, Suélem Maria Santana Pinheiro Ferreira e Maria Isabel Pereira Vianna, por aceitarem o convite. Gratidão!

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 estudo, e pela bolsa concedida durante 15 (quinze) meses.

À Fundação Hospitalar de Feira de Santana, Hospital Inácia Pinto dos Santos e Equipe de todos os setores do hospital, em especial Banco de Leite e unidades neonatais, por terem permitido e colaborado para a implementação da imunoterapia orofaríngea de colostro e

realização da pesquisa. Nosso muito obrigada a cada um de vocês: sem essa colaboração não seria possível.

Às mães de prematuros que participaram desta pesquisa. Obrigada por confiarem em nossa proposta de tratamento e acreditarem nos possíveis benefícios da terapia, além de também aceitarem o convite para participar da pesquisa. Somos gratas, sem vocês não seria possível.

A toda a equipe de coleta, formada por profissionais e estudantes da área de saúde. Não irei citar nomes, pois foram muitos. Mas me lembro de cada um com muito carinho e gratidão, por terem aceitado participar de forma voluntária das atividades relacionadas à pesquisa. A participação de vocês foi extremamente importante na concretude da mesma. Desejo sucesso e crescimento constante na trajetória de vocês.

À equipe do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde (NUPES), em especial à professora Dr^a Tatiana Oliveira Vieira, Prof.^a Dra Suelly Pinto, Liliane Vidal, Camilla Martins, Mara Viana, Ellayne Cerqueira e Jéssica Costa, pelas valiosas contribuições e por acreditarem na pesquisa.

À Equipe do NES/UFRB e NEPI/UEFS, por permitir que eu fizesse parte das atividades dos núcleos de pesquisa, as quais foram extremamente relevantes para minha formação como pesquisadora. Obrigada a cada um de vocês que contribuíram de forma direta e indireta. Gratidão!

Enfim, esse momento de agradecimento me fez refletir sobre a chuva de bênçãos diárias que cai sobre nós. E como é importante confiar e ser feliz durante o processo. A todos, mais uma vez, meu muito obrigada!

“Esses prematuros

De quem cuidamos, tão frágeis, tão difíceis

e tão serenos.

São muito mais fortes do que imaginamos!”

(Dr. Luis Tavares, “O diário de um bebê prematuro”).

RESUMO

RAMOS, Michelle de Santana Xavier. **Imunoterapia orofaríngea de colostro e nutrição de recém-nascidos prematuros**: estudo de intervenção e síntese de evidência. Tese (136f.) 2021. Doutorado em Saúde Coletiva - Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana – BA, 2021.

Introdução: A nutrição para os recém-nascidos pré-termos (RNPT), principalmente para os de muito baixo peso (MBP), constitui-se um desafio para o campo da Saúde. As condições nutricionais interferem diretamente no desenvolvimento cerebral dos neonatos e nos desfechos clínicos que repercutem em eventos de morbimortalidade. A imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) tem sido apontada como uma estratégia capaz de promover uma suplementação imunológica, sem fins nutricionais, realizada com a utilização do colostro cru da mãe de recém-nascido prematuro, com início nas primeiras horas de vida, visando a favorecer o desenvolvimento do sistema imunológico e gastrointestinal. **Objetivos:** Realizar revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos e estudo de intervenção sobre o efeito da IOC na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em RNPT-MBP. **Métodos:** 1) A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO, sob o número de protocolo CRD42019126088, e contou com as seguintes etapas: critérios de elegibilidade dos estudos, busca de informações, definição de estratégias de pesquisa, seleção e extração de dados, avaliação da qualidade dos estudos e análise dos dados. O programa estatístico utilizado foi o Stata 15.1; 2). O estudo de intervenção com grupo controle histórico foi realizado com 126 díades mãe-filho. O grupo tratamento, composto por 69 recém-nascidos (RN), fez uso da IOC, através da administração de 2 gotas de colostro cru na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando 4 gotas e 8 administrações a cada 24 horas até 7º dia de vida. O grupo controle, ao qual não foi ofertada a intervenção, foi composto por 57 RN admitidos no bloco neonatal nos três anos anteriores à implementação da IOC. Realizou-se análise descritiva, teste de hipóteses do Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, Mann-Whitney e análise de regressão logística não-condicional com ajuste para as possíveis covariáveis confundidoras. **Resultados:** Por meio, desta tese foram produzidos dois artigos científicos. 1) No estudo de revisão, foram selecionados 10 artigos para revisão sistemática e 5 para metanálise, oriundos de ensaios clínicos randomizados, com população total de 764 RNPT-MBP, semana gestacional de nascimento entre 25 e 32 semanas e peso menor que 1500g. As pesquisas foram realizadas entre os anos de 2011 e 2018, em países da América Norte, Ásia, África e apenas um dos estudos na América do Sul. Os estudos incluídos relataram o número de dias em que 708 RNPT-MBP levaram para atingir a alimentação enteral plena. A medida metanalítica mostrou uma diferença da média de -4,26 95% [IC -7,44 e -1,06], com alta heterogeneidade ($I^2=83,1\%$). 2). No estudo de intervenção, observou-se que o grupo não-tratado com a IOC apresentou maior incidência para o alcance da nutrição enteral plena (150 ml/kg/dia), em um tempo maior (> 10 de dias de vida). A medida de associação (OR= 0,13; IC: 0,02; 0,88; $p=0,04$) foi ajustada por idade materna, situação conjugal, número de consulta de pré-natal, dias de ventilação mecânica e hipertensão gestacional. O grupo tratado alcançou, com incidência 87% menor, a nutrição enteral plena em um tempo superior a 10 dias de vida, quando comparado ao grupo controle. **Conclusão:** A IOC foi considerada benéfica para redução do tempo necessário para o alcance da nutrição enteral plena nos dois manuscritos realizados, sendo esse efeito fundamental na redução de morbimortalidade dos RNPT-MBP.

Palavras-chave: Imunoterapia; colostro; recém-nascido prematuro; muito baixo peso; ensaio clínico.

ABSTRACT

RAMOS, Michelle de Santana Xavier. **Colostrum oropharyngeal immunotherapy and nutrition of premature newborns:** intervention study and evidence synthesis. Thesis (136f.) 2021. Doctorate in Public Health – Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana - BA, 2021.

Introduction: The nutrition for the preterm newborns (PTNB), especially for the ones with very low birth weight (VLBW), is a challenge for the health field. The nutritional conditions directly interfere in the brain development of newborns and in the clinical outcomes that have repercussions on morbimortality events. Colostrum oropharyngeal immunotherapy (COI) has been identified as a strategy capable of promoting an immunological supplementation, without nutritional purposes, and is performed using raw colostrum from the mother of a premature newborn, beginning in the first hours of life, aiming to promote the immune and gastrointestinal systems development. **Objectives:** To carry out a systematic review with metaanalysis of clinical trials and an intervention study on the effect of COI in reducing the time to achieve full enteral nutrition in PTNB-VLBW. **Methods:** 1) The systematic review was registered in the PROSPERO under protocol number CRD42019126088 and included the following steps: study eligibility criteria, search for information, definition of research strategies, selection and data extraction, evaluation of the quality of the studies and data analysis. The statistical program used was Stata 15.1; 2) The intervention study with a historical control group was carried out with 126 mother-child dyads. The treatment group composed of 69 newborns (NBs) who made use of COI, through the administration of 2 drops of raw colostrum in the right and left oropharyngeal mucosa, totaling 4 drops and 8 administrations every 24 hours until the 7th day of life. The control group, which was not offered the intervention, was composed of 57 newborns admitted to the neonatal unit in the three years prior to the implementation of COI. It was made a descriptive analysis, Pearson's Qui-square or Fisher, Mann-Whitney's exact hypothesis test and unconditional logistic regression analysis with adjustment for possible confusing covariants. **Results:** Through this thesis, two scientific articles were produced. 1) In the review study, 10 articles were selected for systematic review and 5 for metaanalysis, from randomized clinical trials, with a total population of 764 PTNB-VLBW, gestational week of birth between 25 and 32 weeks and weight less than 1500g. The researches were carried out between the years of 2011 and 2018, in countries from North America, Asia, Africa and only one of the studies was from South America. The included studies reported the number of days it took 708 PTNB to reach full enteral nutrition. The metanalytical measure showed a difference of the average number of -4.26 95% [IC -7.44 and -1.06], with high heterogeneity ($I^2 = 83.1\%$). 2). In the intervention study, it was observed that the group not treated with COI had a higher incidence for achieving full enteral nutrition (150 ml / kg / day), in a longer time (> 10 days of life). The measure of association (OR = 0.13; CI: 0.02; 0.88; p = 0.04) was adjusted for maternal age, marital status, number of prenatal visit, days of mechanical ventilation and gestational hypertension. The treated group achieved, with an 87% lower incidence, full enteral nutrition in a time greater than 10 days of life, when compared to the control group. **Conclusion:** COI was considered beneficial for reducing the time required to achieve full enteral nutrition in the two manuscripts produced, this effect being fundamental in reducing the morbimortality of the PTNB-VLBWs.

Keywords: Immunotherapy; colostrum; premature newborn; very low birth weight; clinical trial.

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Figura 01: Diagrama do modelo teórico proposto para avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso.....	28
Figura 02: Diagrama da plausibilidade biológica para o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso.....	32
Figura 03: Capa e Sumário da Cartilha Sobre Imunoterapia Orofaríngea de Colostro.....	90
 SUBPRODUTO 2	
Figura 01: Diagrama do estudo de intervenção com controle histórico.....	37
Quadro 01: Covariáveis maternas e do recém-nascido que foram pesquisadas.....	40
 ARTIGO 2	
Figura 01: Linha do tempo do estudo.....	55
Figura 02: Fluxograma do estudo.....	57
Tabela 1: Características maternas e de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, segundo a presença da imunoterapia orofaríngea de colostro (n=126)..	59
Tabela 2: Efeito da IOC no tempo (superior a 10 dias) para alcançar a nutrição enteral plena de 150 ml/kg/dia em RNPT-MBP (n=126).....	60

LISTA DE ABREVIATURAS

BLH	Banco de Leite Humano
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DEC	Descritores de Ciências da Saúde
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
IDHM	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IgA	Imunoglobulina A
IOC	Imunoterapia Orofaríngea de Colostro
MBP	Muito Baixo Peso
NUPEs	Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
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
TCUD	Termo de Consentimento para Utilização de Dados
TNFa	Fator de Necrose Tumoral
UCI	Unidade de Cuidados Intermediários
UEFS	Universidades Estadual de Feira de Santana
UTIN	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3.1 PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER.....	18
3.2 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO.....	19
3.3 NUTRIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS.....	22
4 MARCO TEÓRICO.....	25
4.1 NEXO SOCIAL.....	25
4.2 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA.....	28
5 MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
5.1 SUBPRODUTO 1.....	33
5.2 SUBPRODUTO 2.....	36
6 RESULTADOS.....	46
6.1 ARTIGO 1 – <i>OROPHARYNGEAL COLOSTRUM IMMUNOTHERAPY AND TIME TO ACHIEVE FULL ENTERAL NUTRITION IN VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM NEWBORNS: A META-ANALYSIS</i>	46
6.2 ARTIGO 2 - IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO ENTERAL PLENA EM PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO: ESTUDO DE INTERVENÇÃO.....	47
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
8 PERSPECTIVAS.....	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES.....	79
ANEXOS.....	131

1 INTRODUÇÃO

A nutrição enteral plena é um dos grandes desafios para os recém-nascidos prematuros (RNPT) (< 37 semanas) e, sobretudo, os de muito baixo peso (MBP) (< 1500g). Essa dificuldade ocorre devido à imaturidade dos órgãos e sistemas, expondo tais recém-nascidos a problemas infecciosos, gastrointestinais, respiratórios e/ou neurológicos (WHO, 2014; ZIEGLER, 2011; GAROFALO; CAPLAN, 2019).

A imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) tem sido apontada como uma estratégia capaz de promover uma suplementação imunológica, sem fins nutricionais, realizada com a utilização do colostro cru da mãe de recém-nascido prematuro, com início nas primeiras horas de vida (RODRIGUEZ et al., 2009). É uma prática clínica viável, barata e bem tolerada (SEIGEL et al., 2013; BRASIL, 2017), que é recomendada pelo Ministério da Saúde do Brasil para recém-nascidos prematuros (BRASIL, 2017).

O colostro utilizado na terapia é o produto da lactação secretada pela mãe, até o 7º dia do período pós-parto. Ele contém elevado teor de peptídeos antimicrobiano, bactericida, antiviral, antiinflamatório e imunomodulador, que protege o recém-nascido contra infecções devido a sua riqueza de glóbulos brancos, anticorpos, citocinas, fatores de crescimento e outros componentes do sistema imune (BALLARD; MORROW, 2013), como também, promove a maturação do trato gastrointestinal e do sistema imunológico (TUDEHOPE, 2013).

A teoria acerca do mecanismo biológico da IOC indica que o contato direto dos biofatores presentes no colostro (imunoglobulina A (IgA), lactoferrina, citocinas, lisozima, oligossacarídeos, mucina, fibronectina e moléculas do sistema complemento) com a orofaringe dos recém-nascidos estimula as células dos tecidos linfóides e, conseqüentemente, favorece o desenvolvimento do sistema imunológico e intestinal (RODRIGUEZ et al., 2011).

Além disso, a introdução precoce da nutrição enteral pode contribuir para a maturidade intestinal, o alcance mais rápido da nutrição enteral plena, a diminuição de problemas infecciosos e alterações metabólicas prevalentes no período neonatal (MARTIN et al., 2009; RODRIGUEZ et al., 2010; DUTTA et al., 2015), uma vez que a presença de nutrientes na luz do trato gastrointestinal colabora para o aumento do peso da mucosa intestinal e reduz o risco de translocação bacteriana, o que constitui um processo comum no intestino imaturo dos recém-nascidos (ODDIE; YOUNG; MCGUIRE, 2017; DUTTA et al., 2015).

Por definição, a nutrição enteral plena é atingida quando o recém-nascido faz a ingestão de 100 a 150 ml/kg/dia de leite (MARGOTO, 2013) ou a tolerância enteral de pelo menos 150ml/kg/dia (CORVAGLIA et al., 2014). Um prazo importante para atingir a nutrição enteral plena é de 10 dias; quando ultrapassado esse período, há um aumento significativo de risco de sepse tardia (RENNESTAD et al., 2005).

Apesar das poucas publicações sobre a IOC, alguns ensaios clínicos controlados randomizados que avaliaram o tempo para atingir a nutrição enteral plena identificaram que os prematuros de muito baixo peso tratados foram beneficiados em relação ao grupo placebo (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; ZHANG et al., 2017). Já outros estudos não encontraram os mesmos resultados (LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017). Estas investigações, de uma forma geral, apresentaram algumas limitações como: a ausência de definição de desfechos clínicos importantes; pequenos tamanhos de amostra; além da multiplicidade de protocolos, no que se refere ao início da terapia; número de doses diárias e período de tratamento (SOHN et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2011; GLASS et al., 2017; ROMANO KELLER et al., 2017).

A IOC pode ser considerada uma estratégia de prevenção primária com possibilidade de redução do risco de morbimortalidade neonatal e de custos com a saúde, uma vez que neonatos prematuros de muito baixo peso, quando não expostos à alimentação entérica, retardam a nutrição enteral plena e aumentam o risco de complicações infecciosas e de morte (WHO/UNICEF, 2018; SEIGEL et al., 2013; ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; GAROFALO; CAPLAN, 2018).

Diante da existência de poucos estudos sobre IOC – apenas um estudo nacional publicado – e das controvérsias encontradas, propõe-se realizar uma revisão sistemática e um estudo de intervenção sobre o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- ➔ Realizar uma revisão sistemática e um estudo de intervenção sobre o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo que os recém-nascidos prematuros com muito baixo peso levam para alcançarem a nutrição enteral plena.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ➔ Realizar revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos sobre o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso;
- ➔ Avaliar através de um estudo de intervenção o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo que os recém-nascidos prematuros com muito baixo peso levam para alcançarem a nutrição enteral plena.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O capítulo de revisão de literatura desta tese é composto pelos seguintes temas: prematuridade e baixo peso ao nascer; imunoterapia orofaríngea de colostro; e nutrição de recém-nascidos prematuros.

3.1 PREMATURIDADE E BAIXO PESO AO NASCER

A prematuridade ocorre quando o nascimento acontece antes da gestação completar 37 (trinte e sete) semanas ou 259 (duzentos e cinquenta e nove) dias, a partir do primeiro dia da última menstruação (ALMEIDA FILHO; BARRETO, 2013). No mundo, aproximadamente 30 (trinta) milhões de crianças nascem precocemente e 16% dos neonatos apresentam baixo peso (WHO, 2014).

O recém-nascido prematuro é classificado como de baixo peso quando, ao nascer, apresenta menos de 2500g; de muito baixo peso, quando possui menos de 1500g; e de extremo baixo peso, para pesagens inferiores a 1000g. Ou seja, condições que os classificam como recém-nascidos graves, com potenciais riscos biológicos e sociais (WHO, 2014).

No Brasil, o baixo peso ao nascer apresentou uma variação crescente de 7,6% para 8,2% entre os anos de 2001 e 2010 (NILSON et al., 2015). No ano de 2013, nasceram 138.625 (cento e trinta e oito mil, seiscentos e vinte e cinco) prematuros com baixo peso no país (WHO, 2014). Na América Latina, é estimado que 9% das crianças apresentem, ao nascer, peso abaixo do ideal (WHO/UNICEF, 2018).

Muitos estudos têm demonstrado uma estreita relação da prematuridade e baixo peso com condições socioeconômicas das mães (VICTORA et al., 2011; AZAD et al., 2016). Fatores de determinação social, como: condição nutricional da mulher durante a gestação, idade, etnia/raça, estatura, nível de escolaridade materna, morbidade materna, paridade, condições socioeconômicas precárias da gestante, história obstétrica anterior e comportamentos de risco, a exemplo do hábito de fumar, consumo de drogas/bebidas alcoólicas e ingestão de café estão relacionados à prematuridade e ao baixo peso (VICTORA

et al., 2011; AZAD et al., 2016; HENTGES et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2016; PORTO et al., 2013).

Para Victora et al. (2011), outras causas também podem estar associadas à prematuridade e/ou baixo peso, como: problemas ligados ao aparelho genital feminino, alterações placentárias (placenta prévia e descolamento prematuro) e excesso de líquido amniótico. Os recém-nascidos prematuros de muito baixo peso frequentemente apresentam morbidades, como: enterocolite necrosante, taquipnéia transitória do recém-nascido, hemorragia periintraventricular, síndrome do desconforto respiratório, icterícia, pneumonia, sepse (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; SHARMA et al., 2020; SEIGEL et al., 2013). Além da morbimortalidade, globalmente, os custos relacionados com atenção à saúde desse grupo populacional são elevados (WHO/UNICEF, 2018).

Estratégias de baixo custo podem contribuir para a prevenção de morbidades e tratamento desses recém-nascidos. Dentre elas, destaca-se a IOC como uma alternativa possível e viável para auxiliar o desenvolvimento dos neonatos (RODRIGUEZ et al., 2011; SEIGEL et al., 2013). Com o avanço da neonatologia, um número crescente de recém-nascidos prematuros com muito baixo tem sobrevivido. Na atenção à saúde dos neonatos, é preciso buscar como meta a redução de danos e sequelas para permitir uma melhor qualidade de vida para essa população e suas famílias.

As mulheres precisam de melhores condições de vida e saúde, de uma qualificada assistência de planejamento familiar e pré-natal. Recém-nascidos prematuros com muito baixo peso podem ser salvos, aliando-se viáveis práticas de baixo custo, tais como: administração de injeções de esteroides pré-natais às mulheres grávidas em risco de trabalho de parto prematuro, cuidados de rotina no pré-parto e pós-parto para a díade mãe e filho, estabelecimento do “método canguru” e administração de antibióticos para tratar as infecções (WHO, 2014).

3.2 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO

A imunoterapia orofaríngea de colostro se dá pela introdução do colostro cru da mãe diretamente na mucosa oral dos recém-nascidos prematuros, sobretudo os de muito baixo peso, com fins imunológicos e não nutricionais (RODRIGUEZ et al., 2009). Embora a administração orofaríngea de gotas de colostro seja a forma mais comum desta terapia, pela

facilidade de aplicação e absorção via oral dos efeitos imunomoduladores do colostro, outras vias também já foram utilizadas, como: a higiene oral, com a utilização de um *swab* na mucosa oral direita e esquerda (GLASS et al., 2015) e lavagem gástrica (RODRIGUEZ et al., 2011; GLASS et al., 2015; PATEL, SHAIKH, 2007).

O conceito da imunoterapia orofaríngea de colostro é relativamente novo, com estudos datados dos anos 2000 (RODRIGUEZ et al., 2009; RODRIGUEZ et al., 2011; GLASS et al., 2015; ABD-ELGAWAD et al., 2020; ZHANG et al., 2017; LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017; SHARMA et al., 2019) que, até o momento, vêm tentando provar evidências dos efeitos benéficos dessa terapia na saúde dos neonatos prematuros. Tais investigações são baseadas no pressuposto de potencial interação das citocinas colostrais com as células do tecido linfóide da orofaringe dos neonatos, que potencialmente pode levar a efeitos imunoestimulatórios (RODRIGUEZ et al., 2011). Dentre os componentes imunobiológicos do colostro, destacam-se: a Imunoglobulina A Secretória (IgA secretória), lisozima, leucócitos, interleucina 10 e fator de necrose tumoral (TNF α), que atuam diretamente nas mucosas, protegendo-as dos agentes infecciosos. Existem ainda a lactoferrina e os oligossacarídeos, que protegem a mucosa intestinal de lesões causadas pelos radicais livres. Esses elementos consistem em uma barreira de proteção nas mucosas contra agentes patógenos e atuam na prevenção da enterocolite, que é uma das principais morbidades que acometem os recém-nascidos prematuros (ANDREAS et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2015).

A imunoterapia com a utilização do colostro cru pode funcionar como substituto natural da exposição ao líquido amniótico até que os alimentos orais possam ser introduzidos de forma segura para os recém-nascidos prematuros com muito baixo peso (UNDERWOOD; GILBERT; SHERMAN, 2005). Defende-se que esta terapia poderá resultar em respostas imunes benéficas e distintas da exposição enteral, por meio da alimentação nasogástrica (RODRIGUEZ et al., 2010).

É importante destacar que, no espaço intrauterino, o feto deglute uma quantidade significativa de líquido amniótico, o qual possui uma ação de maturidade direta no trato gastrointestinal. Ademais, no último trimestre de gestação, uma alta concentração de fatores de crescimento atingem as células epiteliais do trato gastrointestinal, havendo um aumento do peso da mucosa intestinal na ordem de 146% e o feto deglute até 750ml (setecentos e cinquenta mililitros) de líquido amniótico por dia (UNDERWOOD; GILBERT; SHERMAN, 2005).

O recém-nascido prematuro tem seu desenvolvimento intrauterino interrompido no último trimestre, importante fase para prover a maturidade de seus sistemas gastrointestinal e imunológico. Dessa forma, no período logo após o nascimento, existem alterações estruturais e funcionais no trato gastrointestinal, representando uma janela crítica para regulação de processos inflamatórios que podem atuar localmente ou se disseminarem para órgãos à distância (GAROFALO; CAPLAN, 2018).

Devido a essa semelhança da composição do colostro com o líquido amniótico e da necessidade de se ofertar aos recém-nascidos prematuros com muito baixo peso condições que mimetizem seu crescimento intraútero, é que neonatologistas e estudiosos têm buscado avaliar possíveis intervenções como o uso da terapia imunológica de colostro (BRASIL, 2017).

Uma coorte retrospectiva realizada nos anos de 2007 a 2011 com recém-nascidos prematuros nos primeiros dois dias de vida considerou que o uso da IOC é seguro, viável e pode trazer benefícios nutricionais, além de reduzir algumas doenças gastrointestinais. No entanto, concluíram que mais estudos são necessários para determinar a redução da morbimortalidade neonatal (SEIGEL et al., 2013).

Um ensaio clínico controlado randomizado observou que a administração de colostro na mucosa oral dos recém-nascidos, nos primeiros dias de vida, altera a microbiota oral. Nesse estudo, a microbiota bucal mudou significativamente ao longo do período de 96 (noventa e seis) horas em todos os recém-nascidos. Os padrões de colonização diferiram entre os grupos com Planococcaceae, nas 48 (quarenta e oito) e 96 (noventa e seis) horas no grupo de colostro, e Moraxellaceae e Staphylococcaceae, com predominância das 48 (quarenta e oito) e 96 (noventa e seis) horas, respectivamente, no grupo controle (SONH et al., 2016).

Outro ensaio clínico prospectivo aleatório realizado por Romano-Keeler et al. (2017) para determinar os efeitos da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre a representação salivar de péptido imune em lactentes prematuros não demonstrou diferença na microbiota oral na comparação entre os grupos de estudos, mas identificou a redução de 16 (dezesesseis) dias na mediana do tempo de internação no grupo tratado com colostro.

Ensaio clínico controlado randomizado ocorrido no Brasil, que utilizou 0,2 ml de colostro materno comparado à utilização de água estéril via orofaríngea, a cada 2 (duas) horas (por 48 horas) na mucosa oral dos recém-nascidos prematuros, começando nas primeiras 48 (quarenta e oito) horas até 72 (setenta e duas) horas de vida, mostrou que 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 medidas de IgA na urina não apresentaram diferença (FERREIRA et al., 2019).

Um ensaio clínico realizado na Tailândia para investigar o efeito da administração de colostro orofaríngeo sobre infecções nosocomiais em recém-nascidos prematuros não mostrou diferença significativa na taxa de infecção entre os grupos (TUNGTANG; DARAMAS; WITTAYASOOPORN, 2018). Outros estudos avaliaram diferentes desfechos, como: pneumonia associada ao uso do ventilador (THIBEAU et al., 2013), mortalidade (ABD-ELGAWAD et al., 2020; FERREIRA et al., 2019; RODRIGUEZ et al., 2011; LEE et al., 2015; PATEL; SHAIKH, 2007; SHARMA et al., 2019; THIBEAU et al., 2013), tempo para alcançar a nutrição enteral plena (ABD-ELGAWAD et al., 2020; FERREIRA et al., 2019; RODRIGUEZ et al., 2011; LEE et al., 2015, SHARMA et al., 2019; GLASS et al., 2015, ZHANG et al., 2017), dentre outros.

De uma forma geral, os estudos publicados sobre a utilização da IOC apresentam uma variedade na aplicação do protocolo de tratamento, variando no tempo para início, número de doses e duração da terapia (2 (dois) a 7 (sete) dias, ou até o recém-nascido prematuro completar 32 semanas gestacionais corrigidas, ou até mesmo atingir a nutrição enteral plena), como também no volume das doses administradas (0,1-1,0 ml). A maioria dos protocolos utilizou 0,1 ml de colostro orofaríngeo nas mucosas oral direita e esquerda dos recém-nascidos de 3 (três) em 3 (três) horas (RODRIGUEZ et al., 2011; LEE et al., 2015; SOHN et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2016; GLASS et al., 2017; ZHANG et al., 2017; FERREIRA et al., 2019, da CRUZ MARTINS et al., 2020).

3.3 NUTRIÇÃO DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

Recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (<1500g) apresentam reservas nutricionais para poucos dias, diretamente proporcionais ao seu tamanho, além de um hipermetabolismo (UNDERWOOD, 2013), sendo, portanto, necessário um suporte seguro e rápido que promova não somente o crescimento adequado, mas o bom desenvolvimento neurológico (BRASIL, 2011).

O grande desafio na nutrição dos recém-nascidos prematuros é conseguir oferecer uma quantidade adequada de nutrientes equivalente àquela recebida por via placentária (OLIVEIRA; SIQUEIRA; ABREU, 2008). Torna-se meta ofertar a esses recém-nascidos

(RN) um suporte nutricional apropriado, com o intuito de fazer com que o peso dos mesmos se aproxime do ganho ponderal e do desenvolvimento de um feto que nasceria a termo, sem apresentar efeitos metabólicos indesejáveis, deficiências nutricionais ou toxicidades decorrentes de uma exagerada oferta nutricional (BRASIL, 2011).

Os fatores relacionados à desnutrição proteico-calórica causam alteração no crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor dos recém-nascidos prematuros. A condição de alta taxa metabólica associada à baixa oferta de nutrientes sugere que seja realizada, nesses recém-nascidos, uma avaliação nutricional imediata, com o intuito de diminuir os danos neurológicos frequentes (HULST et al., 2004). Esses prematuros com muito baixo peso apresentam características anatomofisiológicas que são específicas da condição da prematuridade e os tornam vulneráveis no período neonatal.

Uma das maneiras adequadas para prover a adaptação desses indivíduos ao ambiente extrauterino é nutrir precocemente para favorecer o seu desenvolvimento e crescimento apropriados. Com o objetivo de evitar sequelas, por conta do comprometimento no crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor nos recém-nascidos, torna-se imperativo o início precoce da alimentação parenteral e enteral, bem como uma adequada avaliação nutricional (ODDIE; YOUNG; MCGUIRE, 2017).

A avaliação nutricional deve ser feita por especialistas, com o intuito de mensurar o perfil metabólico com indicadores clínicos, bioquímicos e antropométricos. É importante avaliar o ganho ponderal dos RN, identificando as necessidades específicas para cada um deles, uma vez que existem características inerentes à semana gestacional ao nascer. A monitorização nutricional no prematuro é feita a partir da obtenção de medidas antropométricas, como: peso, comprimento, perímetro cefálico e circunferência braquial (MARGOTTO, 2013).

Após um adequado critério avaliativo estabelecido, os RN precisam se alimentar, conforme indicação e estabilidade clínica. Recém-nascidos com muito baixo peso precisam de cuidados específicos, pois possuem dificuldade para sugar o seio materno, por não conseguirem coordenar a sucção-deglutição-respiração, podendo apresentar risco de aspiração (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004).

Nas últimas décadas, foram identificadas algumas práticas nutricionais inadequadas associadas a fatores de risco que podem comprometer a saúde dos neonatos prematuros. Dentre elas, encontra-se o retardo na introdução da alimentação enteral, justificada por alguns profissionais como uma prevenção das complicações do trato gastrointestinal. De acordo com Ziegler (2011), o início precoce da nutrição enteral está associado ao risco de enterocolite.

No entanto, recomendações mais recentes vêm mostrando o contrário, pois já se justifica que a nutrição precoce, por meio do recebimento de nutrientes na luz do trato gastrointestinal, será uma colaboradora vital para o crescimento do órgão e favorecimento de muitos outros benefícios (ODDIE; YOUNG; MCGUIRE, 2017).

Inclusive, o tempo em que o recém-nascido prematuro se mantém em jejum favorece a translocação bacteriana no intestino imaturo, expondo-o a um maior risco infeccioso e de enterocolite (DUTTA et al., 2015). Além disso, a nutrição do recém-nascido prematuro beneficia o crescimento físico e o desenvolvimento das células cerebrais, o que faz com que o cérebro fique maior e melhore a função cognitiva (OLIVEIRA; SIQUEIRA; ABREU, 2008; ZOMIGNANI *et al.*, 2009).

Nas primeiras semanas de vida, é importante avaliar a qualidade e quantidade da oferta nutricional diária, pois as calorias, lipídios e aminoácidos oferecidos via nutrição parenteral estão associadas ao desenvolvimento posterior. A nutrição parenteral é indicada no período de instabilidade clínica dos neonatos prematuros, quando o trato digestório ainda não está apto para a via alimentar, embora esse tipo de nutrição não consiga ofertar todos os nutrientes necessários para o desenvolvimento dos recém-nascidos. Assim, a nutrição parenteral exclusiva deve ocorrer por um curto período e, logo que possível, deverão receber a nutrição enteral mínima ou trófica (DUTTA et al., 2015).

Considera-se nutrição enteral mínima ou trófica aquela em que o recém-nascido prematuro ingere pequenas quantidades, em até 25ml/kg/dia, e nutrição enteral plena como sendo uma oferta de 100 a 150ml/kg/dia (MOREIRA et al., 2013). A nutrição enteral contribui por evitar a atrofia das vilosidades da mucosa intestinal, além de favorecer benefícios, como: atingir mais rápido a alimentação enteral plena, ganho ponderal mais rápido, menor necessidade de fototerapia e menor intolerância alimentar (OLIVEIRA; SIQUEIRA; ABREU, 2008).

O recém-nascido prematuro com baixo peso é incapaz de receber a alimentação por via oral, necessitando de sondas para nutrição enteral. Sendo assim, a via de escolha é a gástrica, reservando-se a pós-pilórica para as exceções. A transição para a via oral deve ser realizada em tempo oportuno, o mais precocemente possível (DUTTA et al., 2015).

A velocidade de transição entre as alimentações dos recém-nascidos prematuros acontece de forma individualizada: a mesma irá variar conforme tolerância e capacidade clínica de absorção para cada organismo (LAPILLONE et al., 2013). As primeiras 48 (quarenta e oito) horas de vida são consideradas como um período ideal para iniciar a dieta enteral, que deve conter em torno de 20ml/Kg/dia, priorizando sempre o leite humano ou

fórmula específica para o prematuro. Para os prematuros com peso de 1000g, realizar avanços de 20-30ml/Kg/dia; e para os menores, o avanço de 15 a 25ml/Kg/dia pode ser considerado adequado (NEU, 2007). Um mínimo intervalo entre as dietas ofertadas via sonda gástrica por bomba de infusão contínua pode favorecer uma melhor tolerância e possibilitar uma progressão mais rápida para a dieta enteral plena (PREMJI; CHESSEL, 2011).

4 MARCO TEÓRICO

4.1 NEXO SOCIAL

Algumas variáveis podem interferir diretamente na relação do efeito da IOC, no período necessário para alcançar a nutrição enteral plena, em RNPT-MPB. Assim, a construção de um modelo teórico objetiva apresentar o mecanismo de determinação social e biológico entre a exposição e o desfecho desta investigação, sob a égide do conhecimento vigente.

A prematuridade é um fator de risco para a morbimortalidade neonatal, sendo responsável por grande parte da sua ocorrência (BOCCOLINI, 2017). O peso ao nascer e suas categorias (muito baixo peso e extremo baixo peso) constituem, por sua vez, uma outra importante condição para agravar a saúde na infância e vida adulta, além de contribuírem para alterar o nível socioeconômico de um país (UNICEF/OMS, 2018). Considera-se que a ocorrência simultânea desses dois eventos pode potencializar os riscos de doenças infecciosas, de mortalidade neonatal e de possíveis sequelas futuras (WHO, 2012)

Países em desenvolvimento, como o Brasil, apresentam elevadas taxas de prematuridade e baixo peso ao nascer (WHO, 2018). Essa condição confere ao país um indicador desfavorável à saúde da população, ocupando a 10ª posição entre as nações onde são registrados mais casos de prematuridade (WHO, 2018). Nos países em desenvolvimento, a prematuridade está associada aos fatores de ordem socioeconômica e de estilo de vida, tais como: doenças e infecções maternas; consumo de bebida alcoólica, droga e fumo na gestação; baixo índice de massa corporal materna pré-gestacional; fatores étnico-raciais; renda familiar; nível de escolaridade; idade materna; ocupação (trabalho materno); e menor número de consultas de pré-natal realizadas (AZAD et al., 2016; WHO, 2014; VICTORA et al., 2011,

HENTGES et al., 2010; PORTO et al., 2013; BEHRMAN; BUTLER, 2007; CARVALHO; OLIVEIRA, 2019).

Esses fatores de determinação social da saúde se relacionam diretamente às condições de vida das gestantes e as expõem a maiores riscos e piores prognósticos durante a gestação. Ademais, o prematuro de muito baixo peso pode apresentar uma condição de saúde vulnerável, devido à imaturidade generalizada de seus órgãos e sistemas, sobretudo uma imaturidade dos sistemas imunológico e gastrointestinal (WHO, 2014).

O prematuro de muito baixo peso pode apresentar restrição de crescimento extrauterino e desnutrição associada ao elevado metabolismo nos primeiros dias de vida: isso pode ocorrer devido a uma maior perda de calor e evaporação relacionados à pele fina e à maior relação superfície/massa. Algumas situações, como: dificuldade respiratória e sepse, medicações como cafeína, insulina e dexametasona podem também aumentar os gastos energéticos do pré-termo (WAHLIG, et al., 1994), fazendo com os neonatos necessitem de um adequado suporte nutricional precoce. Espera-se que a nutrição ocorra pela via gástrica, sendo, inicialmente, a nutrição enteral trófica ou mínima e, logo posteriormente, a plena (DUTTA et al., 2015).

Neste sentido, a IOC tem sido aventada como uma estratégia que pode promover a redução do tempo no alcance da nutrição enteral plena para esses recém-nascidos (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; SHARMA et al., 2019; GLASS et al., 2015, ZHANG et al., 2017). No entanto, outros fatores associados ao nascimento prematuro podem influenciar de forma negativa o alcance da utilização precoce da via enteral, a exemplo da idade gestacional e peso ao nascer. Isso ocorre porque, quanto menor for o recém-nascido, mais imaturo e instável ele pode se apresentar, com maior risco para escore de Apgar reduzido, e maior instabilidade clínica, retardando a introdução precoce da alimentação entérica e apresentando complicações e intolerância alimentar (MARGOTO, 2013; WHO, 2012).

A inexistência de qualidade na assistência recebida ao nascer, ausência de uma companhia na situação conjugal e a presença de alguma doença específica nesses indivíduos são outros fatores que podem agravar o quadro de saúde e retardar a alimentação pela via gástrica (OLIVEIRA et al., 2016; (MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004).), assim como hipertensão gestacional (VICTORA et al., 2013; WHO, 2014) e um maior número de dias em uso da ventilação mecânica (COUTO; MOREIRA; HOHER, 2012), que podem levar a piores prognósticos gestacionais e de saúde do neonato.

A hipertensão gestacional pode favorecer o nascimento precoce associado a um peso insuficiente – condições que configuram o neonato como grave e potencialmente de risco,

devido a uma maior imaturidade do sistema imunológico (VICTORA et al., 2013; WHO, 2014). De uma forma geral, esse neonato poderá estar mais exposto a desfechos clínicos desfavoráveis, inclusive o retardo para alcançar a nutrição plena (LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017).

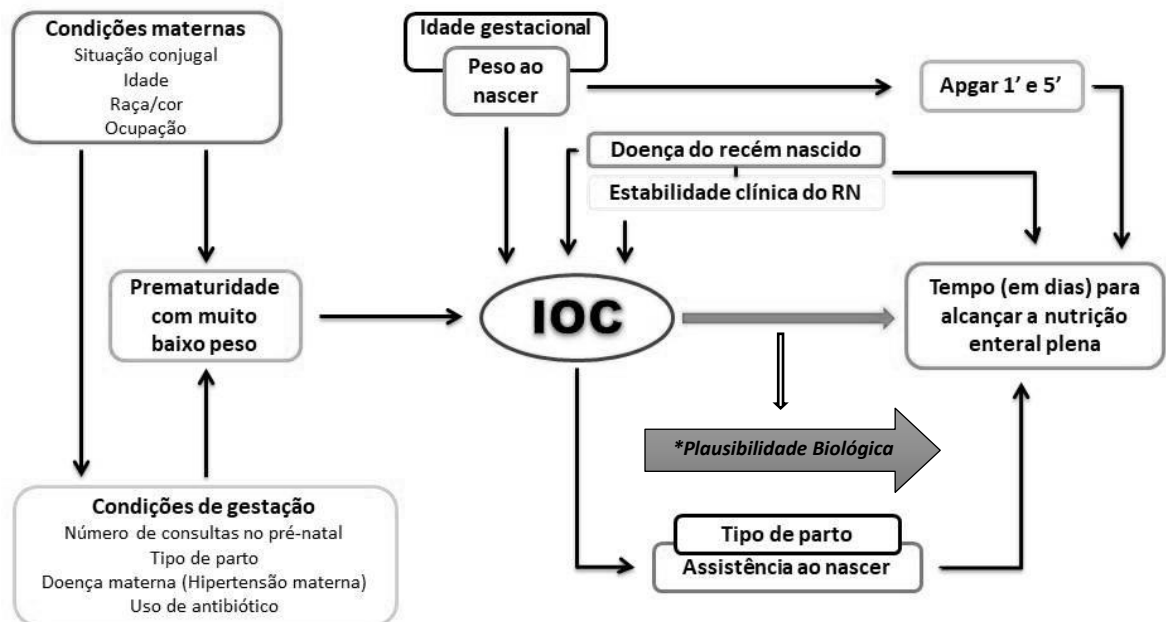
Ademais, RNPT-MBP quase sempre necessitarão de suporte ventilatório, pois podem apresentar a síndrome do desconforto respiratório, que os farão requerer ventilação mecânica após o nascimento (EDWARS; KOTTECHA; KOTTECHA, 2013; RAMANATHA; SARDESAI, 2008). Uma maior duração da ventilação mecânica ainda pode levar à morbidade respiratória, incluindo pneumonia associada à ventilação e displasia broncopulmonar (BATTIN; KNIGHT; KUSCHEL; HOWIE, 2012) – condições importantes que podem retardar a recuperação do neonato.

Todavia, com apoio, promoção e incentivo ao aleitamento materno, além da atuação com estimulação não nutritiva e, quando oportuna, nutritiva pode-se auxiliar o desenvolvimento do sistema estomatognático e, assim, pode haver um avanço da nutrição e consequente melhor ganho de peso (NEIVA, 2003; MOREIRA, LOPES, CARVALHO, 2004). Considerando que a sucção é a forma mais adequada e eficiente de oferecer os nutrientes necessários para os recém-nascidos, a correção dessa função ao lado dos potenciais benefícios do uso do colostro via orofaríngea podem, em tese, constituir benefícios importantes a esse grupo populacional.

O tipo de parto é um fator predisponente para melhores condições de saúde dos recém-nascidos, visto que nascer de parto natural confere ao organismo dos prematuros uma melhor resposta imunológica, inclusive maturação da microbiota intestinal, em relação aos que nascem de parto cesáreo. O contato precoce desses recém-nascidos com as bactérias do canal vaginal, como os lactobacilos e bifidobactérias é considerado um importante fator protetor para reduzir os riscos de desordens imunes. O parto cesáreo, quando associado ao uso de antibiótico, causa uma transferência insuficiente de bactérias da mãe para o neonato que leva a um desequilíbrio microbiano (SANDALL et al., 2018).

Sendo assim, os fatores supracitados podem influenciar, com diferentes intensidades, o efeito da intervenção com uso do colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (Figura 01).

Figura 01: Diagrama do modelo teórico proposto para avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso



Fonte: Elaboração própria (2021).

4.2 PLAUSIBILIDADE BIOLÓGICA

A IOC pode oferecer aos recém-nascidos prematuros uma melhora imunológica e desenvolvimento da maturidade intestinal, o que pode proporcionar o início precoce da nutrição enteral e melhor desenvolvimento (RODRIGUEZ et al., 2009; SEIGEL, et al., 2013; ABD-ELGAWAD et al., 2020). É importante que o trato gastrointestinal dos recém-nascidos seja colonizado de forma completa por bactérias entéricas que favoreçam as funções antibacterianas, de imunomodulação e metabólitos nutricionais reduzindo, assim, a proliferação e disseminação de bactérias multirresistentes em fases posteriores (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

No colostro são encontradas substâncias com atividade antiinflamatória, como: imunoglobulina A (IgA), lactoferrina, lisozima, oligossacarídeos, mucina, fibronectina, moléculas do sistema complemento, fatores de crescimento, prostaglandina E1 e E2, e alguns

dos fatores com atividade antimicrobiana. Além disso, são encontradas citocinas, agentes antioxidantes, como catalase, alfa-tocoferol, beta-caroteno e antiproteases, como a alfa1 anti-tripsina e o inibidor da elastase (CASTELLOTE et al., 2011).

Ademais, as imunoglobulinas IgA e IgM são presentes em maior quantidade no leite materno, resultantes da estimulação antigênica da mãe associada aos tecidos linfoides ligados à mucosa (MALT), em particular, à árvore brônquica (BALT), devido ao contato materno com agentes infecciosos durante o período perinatal (ANDREAS et al., 2015).

A IgM é a segunda imunoglobulina mais abundante no colostro: quando não há IgA suficiente no leite materno, ela atua como mecanismo compensatório. Sendo assim, anticorpos IgM podem ter um importante papel na defesa das superfícies mucosas do lactente, pois, em alta avidéz, esses anticorpos são reativos para vírus e bactérias (ANDREAS et al., 2015). Outras imunoglobulinas, como a IgE, encontram-se também em baixa concentração no colostro humano, podendo se ligar a microrganismos e outros antígenos nas mucosas. A IgE, quando realiza essa ligação, leva à liberação de mediadores químicos pelos plamócitos, aumentando a permeabilidade vascular e facilitando a passagem de IgG para a luz intestinal (XANTHOU, 1998).

O colostro, em sua composição, apresenta também os componentes celulares como fagócitos polimorfonucleares e mononucleares, linfócitos, plasmócitos e células epiteliais. Desses componentes celulares se destacam os macrófagos, que apresentam alta atividade fagocitária para os microrganismos, pois apresentam receptores para a fração Fc da IgG e IgA e para componente o C3 do complemento, o que favorece sua atividade fagocitária (ISLER et al., 2008). Além de serem responsáveis pela fagocitose, os macrófagos produzem os fatores do complemento (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

Componentes imunológicos e bioquímicos, além das células imunocompetentes existentes no colostro, interagem entre si e com a mucosa dos tratos digestivo e respiratório do lactente, conferindo não apenas imunidade passiva, como também estímulo ao desenvolvimento e maturação do próprio sistema imune de mucosas do neonato (PASSANHA; CERVATO-MANCUSO; SILVA, 2010).

A barreira imunológica do trato gastrointestinal é formada por células do epitélio mucoso, tais como: Placa Peyer, lâmina própria, barreira linfoepitelial e a circulação hemato-linfática (DOUGLAS; CISTERNAS, 2004). Dividido em duas estruturas funcionais, o tecido linfoide está ligado ao intestino (GALT), que possui um local em que o sistema imune é ativado por linfócitos intraepiteliais/lâmina própria que estão distribuídos aleatoriamente e

têm contato direto com o antígeno e por células T que acionam os linfócitos B imaturo e a IgM a trocar o isótopo por IgA (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Também são encontrados no trato gastrointestinal dos recém-nascidos fatores de crescimento que são hormônios polipeptídicos, tais como: fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento insulina *simile* 1 (IGF-1), e fatores transformadores do crescimento alfa e beta: eles promovem maturação da mucosa gastrointestinal, restringem a penetração de substâncias antigênicas potencialmente lesivas e demonstram ainda atividade antiinflamatória, suprimindo a função linfocitária (HURLEY; THEIL, 2011).

Os tratos respiratório e intestinal dos neonatos apresentam fatores de reconhecimento, que podem ser encontrados em grande quantidade no colostro. Os principais são os receptores tipo Toll (TLR-2 e TLR-4), os quais interagem de forma sinérgica com os correceptores CD14 e CD14 solúvel para proporcionar o reconhecimento microbiano. No leite humano, os receptores solúveis tipo Toll 2 (STRL-2), através do TRL-2 de superfície celular, regulam a ativação das vias de defesa, considerando que existe uma reduzida resposta dessa célula no organismo do neonato, que ocorre para favorecer a presença das bifidobactérias, para estabelecer uma microbiota benéfica (ANDREAS et al., 2015).

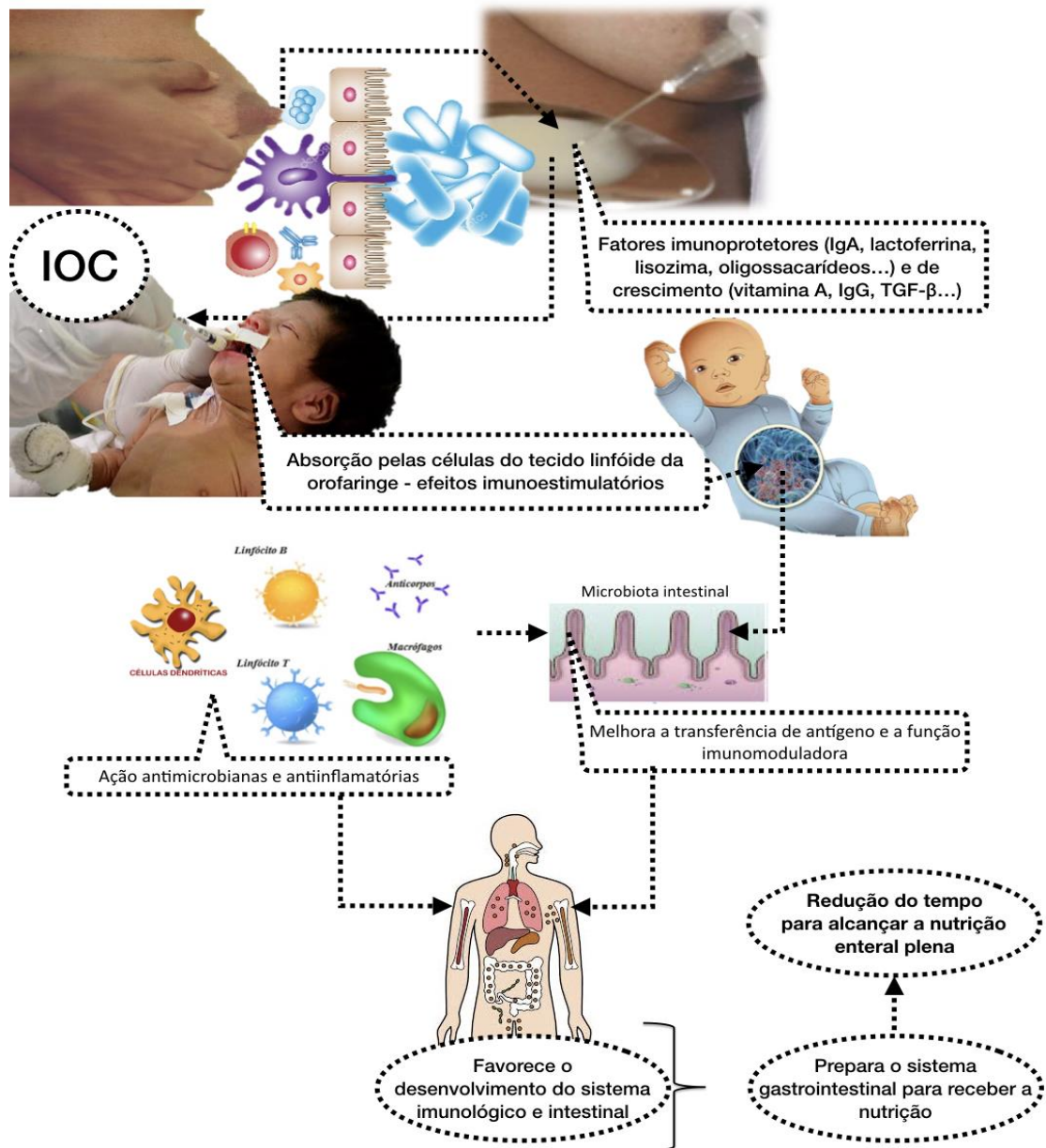
No recém-nascido pré-termo, foi observado que o colostro estimula o sistema imune imaturo, funcionando como um prebiótico, desenvolvendo os tecidos linfóides da orofaringe e intestino (RODRIGUES et al., 2009). Esses prebióticos funcionam como substratos para o crescimento de bactérias benéficas que inibem a adesão e o crescimento de micro-organismos patogênicos.

A lactoferrina também é um prebiótico com funções antimicrobianas, antiinflamatórias, imunomoduladoras que se liga ao ferro impedindo seu consumo por organismos patogênicos. Também pode agir em conjunto com a lisozima, encontrada em grande concentração no leite humano, e de forma sinérgica destruir bactérias gram-negativas, normalmente resistentes à ação bactericida, ao promover a lise da membrana externa dos patógenos (ORIÁ; BRITO, 2016).

Além disso, os oligossacarídeos presentes no leite humano promovem uma função imunológica através da modulação da microbiota intestinal: são carboidratos de cadeias curtas que não são absorvidos, mas servem de combustível prebiótico para Bifidobactérias e Bacteroides, duas espécies bacterianas altamente benéficas no microbioma infantil, que fortalecem a função da barreira intestinal e podem inibir diretamente as bactérias patogênicas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Desta forma, parece plausível a utilização de colostro como terapia imunológica para recém-nascidos prematuros com muito baixo peso, uma vez que os componentes imunológicos presentes no colostro e ofertados via terapia imunológica e/ ou ingeridos pelos recém-nascidos, por meio de uma alimentação enteral, poderão favorecer adaptação imunológica adquirida por meio de benefícios, como: uma colonização intestinal com a microbiota adequada, melhora do funcionamento intestinal, inibição das respostas inflamatórias epiteliais, transferências e respostas antigênicas adequadas, como também não causa malefícios, por ser considerada uma prática segura, viável, bem tolerada e que pode trazer benefícios nutricionais (SEIGEL et al., 2013), conforme demonstra a Figura 02.

Figura 02: Diagrama da plausibilidade biológica para o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro e redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso



5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 SUBPRODUTO 1

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados, por meio da análise de estudos primários que avaliaram o efeito do uso da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso, seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis*) (MOHER et al., 2015).

Antes de iniciar a elaboração de um protocolo para a realização da revisão sistemática, foram consultadas as seguintes bases de dados: *Cochrane Library*, Biblioteca *Cochrane* na BVS, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Clinical Queries PubMed* e PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), e não foi identificada nenhuma revisão sistemática em andamento ou concluída sobre a temática. Um protocolo de revisão foi estabelecido antes da conclusão do estudo e registrado no PROSPERO.

5.1.1 Critérios de Elegibilidade dos Estudos

Os critérios de elegibilidade consistiram em ensaios clínicos randomizados que avaliaram o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro no tempo que os RNPT MBP (idade gestacional até 37 semanas e peso menor que 1500 g) levaram para alcançar a nutrição enteral plena. Não houve restrição quanto à data de publicação. Foram excluídos os ensaios clínicos não-randomizados, os estudos de coorte, de revisão de literatura narrativa e sistemática.

5.1.2 Fontes de informação (Bases de Dados)

Utilizamos como base de dados *PubMed/Medline*, *Lilacs/ Bireme/Bvs*, *Scopus*, *Embase*, *Cochrane Central* e *Web of Science*. Para a literatura cinzenta foram consideradas as seguintes publicações: Banco de Teses do Portal da CAPES, *ISI of Knowledge* (Portal CAPES), *ProQuest Dissertations & Theses Databases*, protocolos de estudos do Clinical

Trials e de estudos do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos. Foi realizada uma verificação da lista de “Referências Bibliográficas” de estudos incluídos na revisão.

5.1.3 Estratégia de Busca

Para o buscador Pubmed/Medline e o *Cochrane Central*, os descritores utilizados e seus sinônimos foram retirados do *Medical Subject Headings* (MeSH); para a *Lilacs* e Bireme, foram consultados os Descritores de Ciências da Saúde (DEC). Para garantir uma boa recuperação das informações no *Lilacs* e Bireme/BVS, foi elaborada uma estratégia de busca com o operador booleano de adição (AND) dos termos nos dois idiomas (inglês e espanhol). Na base *Medline*, foi adotada a estratégia que permite aumentar a sensibilidade da busca incluindo os chamados “*entry terms*” ou operadores booleanos que se encontram dentro da definição do termo MeSH.

5.1.4 Seleção dos estudos (triagem e seleção dos artigos)

Dois revisores selecionaram trabalhos mediante a leitura dos títulos e dos resumos. Durante o processo de seleção, os pesquisadores não estavam cientes das decisões tomadas pelo outro revisor. Após essa fase, os dois pesquisadores leram, independentemente, o texto completo dos artigos individualmente selecionados. Trabalhos que preencheram os critérios de elegibilidade foram incluídos na revisão sistemática. Qualquer desacordo entre os pesquisadores sobre os critérios de elegibilidade foi resolvido por consenso por um terceiro revisor.

5.1.5 Extração dos dados

Os dados foram extraídos dos trabalhos selecionados por dois pesquisadores independentes e, posteriormente, julgados também por consenso entre eles e pelo terceiro revisor. Os dados foram digitados em formato eletrônico na planilha do *Microsoft Excel* contendo os seguintes campos: tipo de publicação, autor, ano de publicação, título do artigo, objetivo, método de análise, resultados, conclusões, nome e QUALIS/ CAPES da revista, ano da pesquisa, duração do seguimento, financiamento da pesquisa, país do estudo, continente do estudo, critério de inclusão e de exclusão, tamanho da amostra, idade média dos participantes, desvio padrão da idade média, descrição da intervenção e controle, tempo de imunoterapia

orofaríngea de colostro, tempo para atingir a nutrição enteral mínima e nutrição enteral plena, covariáveis confundidoras e conflitos de interesses.

5.1.6 Avaliação da qualidade dos estudos

Os artigos selecionados, após preencherem os critérios de elegibilidade, tiveram sua qualidade metodológica avaliada por dois examinadores diferentes para posterior comparação. A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada usando o instrumento de risco-de-viés recomendado pela *Cochrane Collaboration* para ensaios clínicos randomizados, *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials -RoB 2* (STERNE, et al., 2019). Essa ferramenta de avaliação de qualidade metodológica contempla cinco domínios acerca de potenciais vieses, como: I) risco de viés decorrente do processo de randomização; II) risco de viés no cegamento dos participantes e equipe referente à alocação ou aderência; III) incompletude dos dados referentes aos desfechos; IV) risco de viés na avaliação da medida de desfecho e V) risco de relato seletivo dos desfechos. Para cada pergunta dos domínios, existem as seguintes respostas: a) sim; b) provavelmente sim; c) provavelmente não; d) não; e) não informado. Ao final de cada um dos cinco domínios, deve ser realizado o julgamento de risco de viés (STERNE, et al., 2019).

Os vieses foram classificados em um risco global de acordo com os seguintes critérios: 1) alto, quando pelo menos um domínio for julgado como de alto risco de viés; 2) algumas preocupações, quando pelo menos um domínio suscitar algumas preocupações; e 3) baixo, quando todos os domínios forem de baixo risco (STERNE, et al., 2019).

5.1.7 Procedimento de Análise dos dados

Os estudos foram pré-selecionados de acordo com os critérios de inclusão (por dois revisores) com a ferramenta StArt (*State of the Art by Systematic Review*), e um terceiro revisor foi consultado para obter consenso. Foi elaborado um resumo dos dados qualitativos dos estudos incluídos, apresentando as características das investigações para cada estudo. A heterogeneidade estatística foi avaliada usando o I^2 da medida de associação global (HIGGINS et al., 2003) e uma metanálise foi realizada. Para avaliar a diferença média em dias para alcançar a nutrição enteral plena, a técnica não-padronizada foi utilizada na metanálise de efeitos aleatórios (TURNER et al., 2012).

Para combinar as estimativas de tamanho de efeito do estudo foi utilizado o método da diferença de média ponderada. Assim, a estimativa do efeito combinado nesse método representou uma média ponderada de todos os estudos que incluíram comparações de grupo.

O peso atribuído a cada resultado individual na comparação do grupo de estudo na análise é em proporção inversa à variância. Foi utilizado o programa estatístico STATA (*Data Analysis and Statistical Software*) na versão 15.1 (número de série: 401506208261).

5.2 SUBPRODUTO 2

Foi conduzido um estudo de intervenção em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados em unidade hospitalar de terapia intensiva neonatal, com o objetivo de avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena nestes recém-nascidos. O relato desse estudo científico foi baseado nas recomendações do *Consolidated Standards of Reporting Trials* - CONSORT-2010 (SCHULZ et al., 2010).

Esse estudo faz parte de um projeto maior de pesquisa intitulado “Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS): Ensaio clínico randomizado”.

5.2.1 Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo de intervenção com grupo controle histórico, no qual o fator de exposição (imunoterapia orofaríngea de colostro) foi manipulado pelo grupo de pesquisa. O grupo tratamento foi comparado ao grupo controle, no que se refere à redução do número de dias para os recém-nascidos alcançarem a nutrição enteral plena.

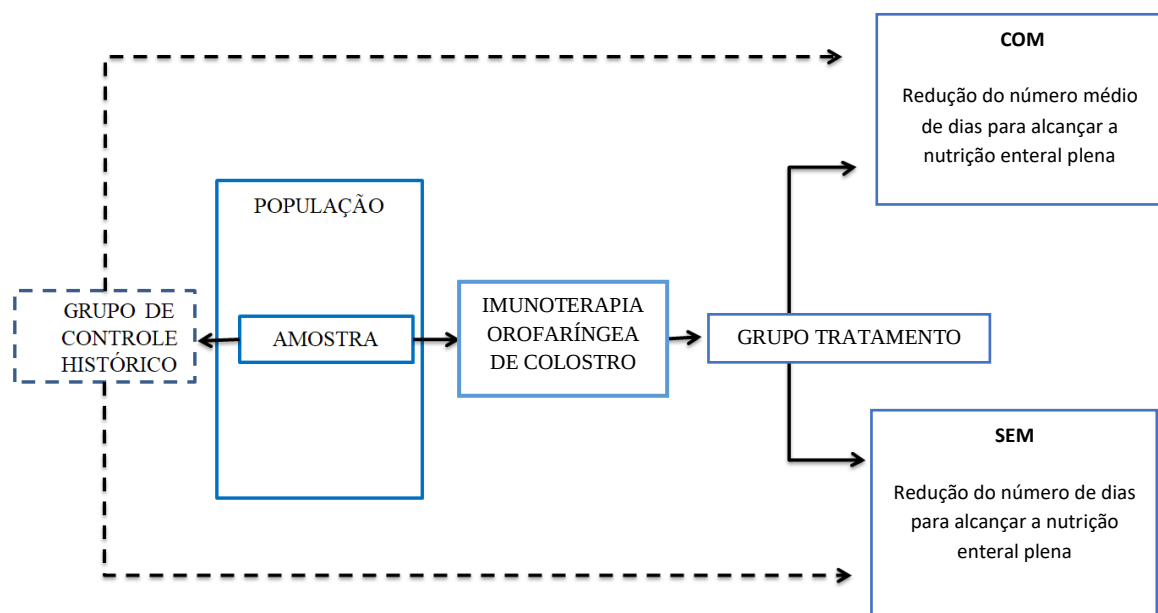
Tal delineamento foi adotado pela obrigatoriedade ética, a qual demandava que todos os indivíduos envolvidos, a partir do início da implementação de protocolo da intervenção, fossem submetidos à imunoterapia orofaríngea de colostro pela considerável expectativa da superioridade do efeito com a introdução da terapia, conforme parecer emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo A). Para minimizar a impossibilidade de randomização e

cegamento, foram utilizados métodos analíticos para neutralizar a influência de potenciais covariáveis confundidoras (THIESE, 2014; HULLEY et al., 2015).

Grupo Tratamento: recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, internados em unidade neonatal, que foram submetidos à intervenção a partir do período da implementação do protocolo de imunoterapia orofaríngea de colostro nas unidades neonatais. Maiores detalhes do referido protocolo encontram-se previamente publicados (da CRUZ MARTINS et al., 2020) (Apêndice H).

Grupo controle histórico: recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, assitidos nas unidades neonatais envolvidas no protocolo de intervenção, previamente à implementação do protocolo da imunoterapia orofaríngea de colostro na unidade neonatal.

Figura 01: Diagrama do estudo de intervenção com controle histórico.



Fonte: Elaboração própria (2021).

5.2.2 Participantes

Os participantes do estudo foram a díade mãe-filho. Destaca-se, como critério de inclusão para a mãe, ter dado à luz a um recém-nascido prematuro de muito baixo peso (<37 semanas gestacionais e peso ao nascer < 1.500g), admitido nas unidades neonatais envolvidas.

Constituíram critérios de inclusão para os recém-nascidos: iniciar a terapia até 72h de vida, estar em “dieta zero” (não estar usando nenhum tipo de alimentação por via enteral); em uso de alimentação parenteral; clinicamente estáveis (normotenso, eupneico, afebril e com saturação de oxigênio > 93%) nas três horas que anteciparam o início do protocolo de IOC.

Dentre os critérios de exclusão para a mãe, considerou-se o registro em prontuário: histórico materno de abuso de substâncias ou drogas ilícitas; presença de desordem psicológica (depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar); gestação múltipla, a partir de trigêmeos; e mães contraindicadas para amamentar (retrovírose e citomegalovírus – Igm positivo no momento da admissão). Quanto aos RN, os critérios de exclusão foram: uso de medicamento vasopressor >10mcg/Kg/min e necessidade de intervenção cirúrgica imediata.

5.2.3 Local do estudo

O presente estudo foi realizado no município de Feira de Santana, a primeira cidade do interior nordestino em população, segunda cidade mais populosa do estado da Bahia, em torno de 619.609 (seiscentos e dezenove mil, seiscentos e nove) habitantes (IBGE, 2020). Está localizada na região do semiárido nordestino, considerada uma cidade de grande porte e com um Produto Interno Bruto (PIB) per capita no ano de 2018 de 24.074,06 reais e um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,712 (alto) em 2010, possuindo uma qualidade de vida superior a 72,24% dos municípios brasileiros (IBGE, 2020).

A cidade de Feira de Santana tem o 69º maior PIB Municipal da nação, o terceiro maior da Bahia e o maior do interior do Nordeste. É um importante centro industrial e comercial do Brasil, possui um comércio forte e um grande poder de compra. Vivem na zona urbana cerca de 91,7% da população do município, e na zona rural apenas 8,3%. 52,72% da população do município são mulheres e 47,42%, homens (IBGE, 2020).

O cenário de pesquisa foi constituído pelas unidades neonatais de cuidados intensivos e intermediários do Hospital Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher). A referida instituição é mantida pela Fundação Hospitalar de Feira de Santana, com administração indireta da Rede Municipal; e atende, por meio do SUS, à demanda da cidade e microrregião. Atualmente, a Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) conta com oito leitos; e a Unidade de Cuidados Intermediários (UCI), seis leitos.

O Hospital da Mulher é uma instituição pública de médio porte, que possui o título de Hospital Amigo da Criança desde 1992, e oferece serviços ambulatoriais diversos, além do atendimento hospitalar à mulher e ao recém-nascido durante a gestação, trabalho de parto, parto e puerpério (BRASIL, 2019).

5.2.4 Instrumentos de coleta de dados

Em ambos os grupos foram coletados os dados através dos formulários de evolução clínica, nutricional e pôndero-estatural do recém-nascido, e características sociodemográficas das mães. Para tanto, no grupo tratamento foram consultados os prontuários dos respectivos setores de internamento e, no grupo controle, os prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), uma vez que os formulários que constituem os prontuários são iguais, como também são estruturados da mesma forma para a coleta de informações.

Três questionários/formulários estruturados foram utilizados para a coleta de dados. O primeiro, referente aos dados sociodemográficos maternos (data de nascimento, raça, paridade, renda familiar, ocupação habitual, nível de escolaridade/ anos de estudo); dados obstétricos: pré-natal (número de consultas, orientação quanto ao aleitamento materno), parto (idade gestacional, tipo de parto) e hábitos de vida (uso de medicamento/antibiótico/corticosteróide, tabagismo, ingestão de bebida alcoólica, ingestão de cafeína). Esse instrumento de coleta de dados contém informações sobre o recém-nascido, como: data de nascimento, sexo, peso ao nascer, escore de Apgar (no 1º e 5º minuto de vida) e medidas antropométricas (altura, perímetro cefálico, torácico e abdominal).

O segundo formulário permitiu registrar dados sobre a evolução clínica diária do recém-nascido na unidade neonatal. No terceiro formulário foram registrados dados sobre os desfechos relacionados à mortalidade e morbidades, como: displasia broncopulmonar, doença da membrana hialina, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, insuficiência renal, perfuração intestinal espontânea, persistência do canal arterial, pneumonia, pneumotórax,

retinopatia do prematuro e sepse, como também o registro da evolução pôndero-estatural e clínica da criança.

Quadro 01: Covariáveis maternas e do recém-nascido que foram pesquisadas

Variável Independente		Desfecho	
Imunoterapia orofaríngea de colostro		Redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena	
0=tratamento 1=controle		Dias - ponto de corte de 10 dias	
Variável Independente (Covariáveis):			
Categorização ou unidade de medida utilizada			
Materna		Recém-nascido	
Idade materna	Raça <u>auto-referida</u>	Idade gestacional	Sexo
em anos	0= negro 1= não negro	medida em semanas	0= feminino 1= masculino
Situação Conjugal	Trabalho	Peso ao nascer	Escore de <u>Apgar 5'</u>
0= separado judicialmente, divorciado, solteiro e viúvo 1= casado e união estável	0= não-remunerado 1= remunerado	0= ≤1000 gramas 1= ≥1001 gramas	0= <6 1= ≥7
Local de residência	Número de gestações	Tempo de uso de antibiótico	Tempo de uso de ventilação mecânica
0= rural 1= urbano	0= primigesta 1= outra situação	(dias)	(dias)
Número de consultas pré-natal	Tipo de parto	Idade que alcançou a nutrição enteral mínima	Tipo de alimento na alta hospitalar
0= <6 consultas 1= ≥6 consultas	0= artificial 1= normal	(dias)	0= leite materno exclusivo 1= fórmula + leite materno
Infecção na gestação	Ruptura de membrana	Idade que recuperou o peso ao nascer	Menor peso durante o internamento
0= sim 1= não	0= >24 horas 1= ≤24 horas	(dias)	em gramas
Hipertensão gestacional	Uso de corticóide na gestação	Peso na alta hospitalar	
0= sim 1= não	0= sim 1= não	em gramas	

Fonte: Elaboração própria (2021).

5.2.5 Intervenção

A variável independente principal foi a imunoterapia orofaríngea de colostro, definida como a utilização do colostro cru da mãe do recém-nascido prematuro, diretamente depositada na mucosa oral, com fins imunológicos e não nutricionais (RODRIGUEZ et al., 2009; da CRUZ MARTINS et al., 2020).

Para o grupo tratamento, a mãe que teve seu recém-nascido elegível para fazer o uso da imunoterapia orofaríngea de colostro foi orientada sobre a prática clínica. Nesse momento, as possíveis dúvidas foram esclarecidas e ofertado apoio à genitora da criança. Foi utilizado também um livreto informativo com linguagem acessível sobre a terapia e estimulação da produção precoce do colostro através da extração (Apêndice G).

Em seguida, as genitoras foram encaminhadas ao banco de leite humano (BLH) e incentivadas a realizarem extração manual ou utilizarem a bomba extratora de leite (Medela®), a cada duas ou três horas, durante sete dias, com o objetivo de estimular a lactogênese.

O colostro extraído foi armazenado em copo estéril devidamente identificado com etiqueta, contendo as seguintes informações: nome da mãe, data do parto, data de extração, horário e número de ordem da coleta, validade e assinatura do coletador; e mantido sob refrigeração por até 12 (doze) horas. Esse colostro foi manipulado em campo de chama estéril e distribuído em alíquotas de 0,2 ml em seringas descartáveis tuberculinas, devidamente identificadas com as mesmas informações do copo estéril. Foram fracionadas doses em quantidades adequadas para completar o tratamento previsto para o dia, conforme o tempo de início de coleta do colostro.

Importante ressaltar que as mães de recém-nascidos prematuros ficam alojadas na “Casa da Puérpera”, espaço destinado à hospedagem da puérpera enquanto o recém-nascido prematuro encontra-se internado nas unidades neonatais; e, ao receber alta para o “Método Canguru” a puérpera passa a ficar em alojamento conjunto com o recém-nascido.

O setor de distribuição do banco de leite humano dispensou as seringas contendo as doses de colostro, conforme prescrição médica e solicitação do setor de terapia intensiva. Em caso de ter excedido a quantidade de colostro necessária para ser utilizada, o mesmo ficou acondicionado sob congelamento em copo estéril, identificado e armazenado em temperatura entre -22°C e -3°C negativos em freezer vertical. Após o período de 15 (quinze) dias, o colostro excedente foi pasteurizado, armazenado no estoque do banco de leite humano e disponibilizado para qualquer recém-nascido da unidade hospitalar.

Os recém-nascidos que foram tratados com a imunoterapia orofaríngea de colostro iniciaram a terapia até 72 (setenta e duas) horas de vida, receberam oito doses diárias de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro a serem gotejadas na mucosa orofaríngea, a cada três horas, até o sétimo dia de vida do recém-nascido; sendo 0,1 ml (duas gotas) direcionado para o tecido mucoso oral direito nos primeiros cinco segundos, e as duas gotas restantes foram administradas no tecido mucoso oral esquerdo, até o décimo segundo, pela técnica de enfermagem da unidade neonatal, previamente treinada para a administração da terapia.

Durante o procedimento, foram monitorados: batimento cardíaco, frequência respiratória, pressão sanguínea e saturação do oxigênio de pulso. O tratamento seria imediatamente interrompido, caso fossem observados: sinais de agitação, episódio de dessaturação com saturação de oxigênio menor que 93% ou percepção de alteração dos sinais vitais (pressão arterial, temperatura e respiração). Assim que o recém-nascido voltasse a se estabilizar clinicamente, poderia ser retomado o tratamento.

Ao grupo controle não foi ofertada a intervenção, visto que o mesmo se constituiu de um controle histórico: eram participantes que foram internados nos três anos anteriores à implementação da imunoterapia orofaríngea de colostro nas unidades neonatais envolvidas.

5.2.6 Desfecho

O desfecho principal avaliado foi o alcance da nutrição enteral plena pelo recém-nascido, em um tempo superior a 10 dias de vida. Esta, por sua vez, foi considerada quando houve uma ingestão nutricional mais completa, contendo 150 ml/kg/dia (MARGOTO, 2013). A nutrição enteral plena foi considerada quando o volume diário da dieta registrada em prontuários fosse igual 150 ml/kg/dia de leite da própria mãe, do BLH ou fórmula padrão para a idade. Assim, o desfecho (pior condição) foi identificado quando o RN atingiu a nutrição adequada, em um prazo superior a 10 dias. Quando a nutrição enteral plena foi alcançada em um tempo inferior a 10 dias, considerou-se a melhor condição.

5.2.7 Tamanho da amostra

Para cálculo da amostra, foi utilizado o *software OpenEpi* 3.01 (2013): $\alpha = 0,05$ e $1-\beta = 0,95$. Foram adotados os parâmetros do estudo de Rodriguez et al. (2011), relacionados ao desfecho: tempo, em dias, para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. No grupo tratamento, a média em dia para alcançar o desfecho de interesse foi de 14.3 e o desvio padrão de 5.7, e no grupo controle a média em dias foi de 24.2 ± 8.7 .

Para o cálculo, adotou-se a relação entre as amostras de 1:1; assim, estimou-se um número mínimo de 26 (vinte e seis) participantes no grupo tratamento e 26 (vinte e seis) no grupo controle. Com o intuito de compensar as possíveis perdas, foram acrescentados em cada grupo 20%, totalizando 62 (sessenta e dois) participantes para o estudo.

5.2.8 Recrutamento do Grupo tratamento

O grupo tratamento foi composto dos RNPT-MBP submetidos à intervenção (IOC) - a partir outubro de 2018 até setembro de 2020.

5.2.9 Seleção Grupo Controle

O grupo controle histórico, por sua vez, foi avaliado por meio de prontuários dos RNPT-MBP internados, em um período que antecedeu a implementação do protocolo de IOC, de maio de 2015 a setembro de 2016.

5.2.10 Procedimento de análise de dados

Para a elaboração do banco, tabulação de dados e para análise de associação entre as variáveis de interesse, foram empregados os *softwares* IBM-SPSS (versão 24.0, Chicago, IL, USA, número de série: 10101181103) e o STATA (*Data Analysis and Statistical Software*) na versão 15.1(número de série: 401506208261).

Na análise descritiva, foram obtidas as frequências simples e relativas das covariáveis categóricas. Para as covariáveis contínuas, foram estimadas as medidas de tendência central e de dispersão. Para avaliar a normalidade dos dados, foi empregado o teste de Shapiro-Francia.

O teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foi empregado para avaliar a distribuição das covariáveis categóricas entre os grupos de comparação. O teste de Mann Whitney foi adotado para comparação das covariáveis contínuas entre os grupos, caso a distribuição fosse não-paramétrica. Mediante distribuição normal, foi utilizado o Teste t de Student para verificar diferenças entre os grupos.

Foi empregada a análise de regressão logística não-condicional, com o intuito de avaliar a dimensão do efeito da intervenção no alcance da nutrição enteral plena de 150 ml/kg/dia, em 10 dias de vida, entre os grupos de comparação. Inicialmente, o efeito foi estimado pela *Odds ratio* bruta e seu respectivo intervalo de confiança a 95%.

As covariáveis foram testadas quanto à existência de confundimento, com o emprego da estratégia *backward*, sendo considerada confundidora aquela que produziu uma alteração na medida de associação de, no mínimo, 10%. Além disso, com base no modelo teórico-conceitual elaborado por meio do critério da importância epidemiológica na hipótese sob estudo, foram incluídas outras covariáveis consideradas confundidoras, como: idade materna, hipertensão gestacional e dias de ventilação mecânica (AZAD et al., 2016; WHO, 2014; VICTORA et al., 2011; HENTGES et al., 2010; PORTO et al., 2013; BEHRMAN; BUTLER, 2007; CARVALHO; OLIVEIRA, 2019; COUTO; MOREIRA, 2012; RODRIGUEZ et al., 2015). Posteriormente, foi calculada a *Odds ratio* e intervalo de confiança, devidamente ajustados. O nível de significância empregado em todo o estudo foi de 5%.

5.2.11 Aspectos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana e aprovado sob CAAE nº 93056218.0.0000.0053 (Anexo A). Os dados obtidos foram utilizados exclusivamente para a pesquisa, conforme previsto na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e na Lei No. 8.069/90 (Estatuto da Criança e do Adolescente), no Código de Ética Médica (Resolução CFM Nº 1931/2009) e no Código de Ética da Enfermagem Brasileira (Res. 564/07). Foram asseguradas: confidencialidade, privacidade, proteção da imagem e não estigmatização dos participantes.

Todos os participantes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, no caso de menores, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), explicando a realização do estudo, os objetivos, riscos e benefícios a que poderiam estar expostos. Este termo foi feito em duas vias, sendo que a primeira ficava com o participante e a segunda era arquivada pelo pesquisador. Foi utilizado também o Termo de Consentimento para Utilização de Dados (TCUD), para coletar informações presentes nos prontuários.

A participação em cada etapa do estudo foi voluntária, podendo haver desistência em qualquer uma das fases de coleta de dados. Foi assegurada a confidencialidade no uso das informações, excluindo-se o nome da participante das bases de dados, bem como de todas as publicações que venham a ser realizadas.

O produto de coleta de dados deste projeto de pesquisa ficará arquivado por um período de 5 (cinco) anos. Foram guardados, no NUPES, os questionários/formulários e os demais documentos da pesquisa, conforme indicado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

5.2.12 Registro

O ensaio clínico se encontra cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico sob número de inscrição do UTN: U1111-1222-0598, intitulado “*Effects of the use of colostrum as an oral therapy in very low birth weight preterm infants under the Unified Health System (SUS)*”.

5.2.13 Protocolo

O protocolo completo do estudo clínico pode ser acessado em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> e descrito no estudo de Cruz Martins et al. (2020) (<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>).

5.2.14 Fomento

O projeto de pesquisa contou com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), através do Edital 003/2017 – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em Saúde – PPSUS/BA –FAPESB/SESAB/CNPQ/MS. MS (<concessão nº 4996/2017 [para VIEIRA, GO]).

6 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados sob a proposta de dois artigos científicos que compõem esta tese de doutorado.

6.1 ARTIGO 01: IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO ENTERAL PLENA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UMA METANÁLISE (Apêndice H)

O manuscrito intitulado “*Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns:meta-analysis*” objetivou investigar sistematicamente o efeito da

imunoterapia orofaríngea de colostro na redução do tempo para alcançar a nutrição enteral plena em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso.

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos controlados randomizados, seguindo as recomendações do PRISMA (*Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis* – MOHER et al., 2015) e incluiu as seguintes etapas: registro e protocolo, critérios de elegibilidade do estudo, fontes de informação, definição de estratégias de pesquisa, seleção de dados, extração, análise e avaliação da qualidade dos estudos.

Um protocolo de revisão foi estabelecido antes da conclusão do estudo e registrado no PROSPERO sob o número CRD42019126088. Não houve desvios significativos do protocolo durante a pesquisa. Ressaltamos que o referido artigo foi aceito para publicação na Revista de Saúde Pública (Qualis A2 em Saúde Coletiva) (Anexo D).

6.2 ARTIGO 02: IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO ENTERAL PLENA EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS COM MUITO BAIXO PESO: ESTUDO DE INTERVENÇÃO

O manuscrito intitulado “**Imunoterapia orofaríngea de colostro e nutrição enteral plena em recém-nascidos pré-termos com muito baixo peso: estudo de intervenção**” teve como objetivo investigar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na redução do tempo que os recém-nascidos pré-termos com muito baixo peso (RNPT-MBP) levam para alcançar a nutrição enteral plena.

Foi realizado um estudo de intervenção com grupo controle histórico com 126 (cento e vinte e seis) díades mãe-filho. As etapas metodológicas utilizadas na construção desse manuscrito atenderam às recomendações CONSORT 2010 (SCHULZ et al., 2010).

RESUMO

Objetivo: investigar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na redução do tempo que os recém-nascidos pré-termos com muito baixo peso (RNPT-MBP) levam para alcançar a nutrição enteral plena. **Método:** Estudo de intervenção com grupo controle histórico, realizado com 126 díades mãe-filho. O grupo intervenção foi composto por 69 RNPT-MBP que fizeram uso da IOC por meio da administração de 2 gotas de colostro cru na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando 4 gotas e 8 administrações a cada 24 horas, até o 7º dia de vida. O grupo controle não fez uso do tratamento, sendo composto por 57 RNPT-MBP admitidos na mesma unidade neonatal nos três anos que antecederam a implementação da IOC. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS e cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC). Realizaram-se análise descritiva, teste de hipóteses com Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher; Mann-Whitney ou teste T de Student. Empregou-se também análise de regressão logística múltipla com ajuste para as possíveis covariáveis confundidoras. **Resultados:** Observou-se que o grupo não-tratado com a IOC apresentou maior incidência para o alcance da nutrição enteral plena (150 ml/kg/dia), em um tempo maior (> 10 de dias de vida). A medida de associação (OR= 0,13; IC: 0,02; 0,88; $p=0,04$) foi ajustada por: idade materna, situação conjugal, número de consulta de pré-natal, dias de ventilação mecânica, hipertensão gestacional. O grupo tratado alcançou, em uma incidência 87% menor, a nutrição enteral plena em um tempo superior a 10 dias de vida, quando comparado ao grupo controle. **Conclusão:** A IOC foi considerada benéfica para a redução do tempo necessário para o alcance da nutrição enteral plena.

Palavras-chave: Imunoterapia; colostro; recém-nascido prematuro; muito baixo peso; ensaio clínico.

INTRODUÇÃO

A nutrição dos recém-nascidos pré-termos (RNPT), principalmente os de muito baixo peso (MBP) e de extremo baixo peso, é um desafio. É essencial para o desenvolvimento ótimo nessa fase da vida, por interferir diretamente no desenvolvimento cerebral dos neonatos (HULST et al., 2004) e nas condições clínicas que repercutem em morbidades e mortalidade. É uma condição fundamental para a saúde, tão relevante quanto as medidas de suporte hemodinâmico e ventilatório (VALETE et al., 2009).

Dentre as modalidades de nutrição dos RNPT, a entérica é a preferida, pois evita complicações relacionadas à nutrição parenteral e jejum (DUTTA et al., 2015). No entanto, é um desafio para esses neonatos o alcance da nutrição enteral plena, ou seja, ingestão e tolerância do volume de pelo menos 100 a 150 ml/kg/dia (MARGOTO, 2013), em um tempo apropriado que favoreça um adequado crescimento e desenvolvimento (DUTTA et al., 2015)

sem apresentar efeitos metabólicos indesejáveis, deficiências nutricionais ou toxicidades decorrentes de uma exagerada oferta nutricional, ou seja, uma oferta de nutrientes superior a sua capacidade de absorção (BRASIL, 2011).

O período de uma semana a dez dias para o alcance da nutrição enteral plena é considerado favorável à saúde dos RNPT-MBP (RENNESTAD et al., 2005; DUTTA et al., 2015), pois, quando ultrapassado esse período, há um aumento significativo de risco de sepse tardia (RENNESTAD et al., 2005). Alguns estudos na literatura apontam que o uso da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) pode reduzir o tempo para os RNPT-MBP alcançarem a nutrição enteral plena (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; ZHANG et al., 2017). A IOC consiste na oferta de pequena quantidade de colostro cru materno, diretamente na mucosa oral, com o intuito de promover uma suplementação imunológica e não nutricional (RODRIGUEZ et al., 2009; da CRUZ MARTINS et al., 2020).

Em tese, esta terapia promove uma interação potencial das citocinas colostrais com as células do tecido linfóide da orofaringe dos neonatos. O colostro materno fornece nutrientes funcionais e componentes bioativos que favorecem um microambiente de defesa com efeitos imunoestimulatórios (RODRIGUEZ et al., 2011) e repercutem no desenvolvimento do trato gastrointestinal, favorecendo a maturação das células epiteliais das mucosas (JACOB; ODLE, 2012; CACHO; LAWREANCE, 2017). Ademais, promove um microbioma saudável, por meio de bactérias entéricas com funções antibacterianas, de imunomodulação e de produção dos metabólitos nutricionais (CONG et al., 2017).

Apesar da plausibilidade biológica, outras investigações não apresentaram os mesmos resultados no que diz respeito à interferência positiva da IOC no tempo que os RNPT-MBP levam para alcançarem a nutrição enteral plena (LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017). Além disso, alguns estudos que avaliaram o uso da IOC em relação à nutrição enteral dos RNPT apresentaram algumas limitações, como: ausência de definição de desfechos clínicos importantes; pequenos tamanhos de amostra; além da multiplicidade de protocolos, no que se refere ao início da terapia, número de doses diárias e período de tratamento (SOHN et al., 2015; RODRIGUEZ et al., 2011; GLASS et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017).

Assim, diante das controvérsias identificadas acerca dos efeitos da IOC sobre os desfechos favoráveis à saúde dos RNPT, como também da relevância da nutrição enteral para o desenvolvimento dos mesmos, assim como a importância dessa prática clínica para a melhoria da qualidade da assistência neonatal prestada pelos profissionais de saúde, o atual

estudo objetiva investigar o efeito da IOC na redução do tempo para os RNPT-MBP alcançarem a nutrição enteral plena.

MÉTODOS

DESENHO DO ESTUDO

Estudo de intervenção com grupo controle histórico. O grupo intervenção constituiu-se de RNPT-MBP internados em duas unidades neonatais do Hospital Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher) em Feira de Santana (Bahia/Brasil), a partir do período da implementação do protocolo de IOC. Maiores detalhamentos do referido protocolo encontram-se previamente publicados (da CRUZ MARTINS et al., 2020).

O grupo controle histórico foi composto por RNPT-MBP internados nas mesmas unidades neonatais do grupo intervenção, previamente à implementação do protocolo da IOC. Esses recém-nascidos utilizaram o mesmo esquema de alimentação que os recém-nascidos do grupo intervenção, seguindo o mesmo padrão de início e avanço da dieta, embora a unidade não disponha de um protocolo de nutrição padronizado.

Na impossibilidade de utilização do colostro cru da própria mãe, foi utilizado para os dois grupos (intervenção e controle histórico) leite de banco de leite humano, com exceção apenas para os recém-nascidos que tinham alguma contraindicação para o uso. Todas as mães pertencentes aos dois grupos permaneceram no espaço hospitalar da “casa da puérpera”, enquanto seus recém-nascidos encontravam-se internados. Em relação à semana gestacional, peso ao nascer, tipo de parto e o uso de corticóide, a distribuição dessas variáveis neste grupo foi semelhante ao do grupo intervenção.

LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido nas unidades neonatais de cuidados intensivos e intermediários do Hospital Inácia Pinto dos Santos, no município de Feira de Santana –

Bahia: trata-se de uma instituição pública, de médio porte, que oferece atendimento hospitalar à mulher e ao recém-nascido durante a gestação, trabalho de parto, parto e puerpério, além de serviços ambulatoriais diversos (BRASIL, 2019).

Feira de Santana é a primeira cidade do interior nordestino em população, segunda cidade mais populosa do estado da Bahia, em torno de 619.609 (seiscentos e dezenove mil, seiscentos e nove) habitantes (IBGE, 2020). Está localizada na região do semiárido nordestino, sendo considerada uma cidade de grande porte e com um Produto Interno Bruto (PIB) per capita no ano de 2018 de 24.074,06 reais e um Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDHM) de 0,712 (alto) em 2010, possuindo uma qualidade de vida superior a 72,24% dos municípios brasileiros (IBGE, 2020).

É um importante centro industrial e comercial do Brasil: possui um comércio forte e um grande poder de compra. Vivem na zona urbana cerca de 91,7% da população do município e, na zona rural, apenas 8,3%. 52,72% da população do município são mulheres, e 47,42%, homens (IBGE, 2020).

PARTICIPANTES

Os participantes do estudo foram a díade mãe-filho. Destacou-se, como critério de elegibilidade, para a mãe: ter dado à luz a um RNPT – MBP (< 37 semanas gestacionais e peso ao nascer <1.500gr), admitido nas unidades neonatais envolvidas; e para os RN: iniciar a terapia até 72 (setenta e duas) horas de vida; estar em “dieta zero” (não estar usando nenhum tipo de alimentação por via enteral); em uso de alimentação parenteral, clinicamente estáveis (normotenso, eupneico, afebril e com saturação de oxigênio >93%) nas três horas que anteciparam o início do protocolo de IOC.

Dentre os critérios de exclusão para a mãe, considerou-se o registro em prontuário: histórico materno de abuso de substâncias ou drogas ilícitas; presença de desordem psicológica (depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar); gestação múltipla, a partir de trigêmeos; e mães contraindicadas para amamentar (retrovíroses e citomegalovírus – Igm positivo no momento da admissão). A ausência de resultados não gerou exclusão da pesquisa. Quanto aos RN, os critérios de exclusão foram: uso de medicamento vasopressor >10mcg/Kg/min e necessidade de intervenção cirúrgica imediata.

INTERVENÇÃO

A intervenção consistiu na administração da IOC. Para o grupo tratamento, a mãe que teve seu recém-nascido elegível para fazer o uso da terapia foi orientada sobre a prática clínica. Nesse momento, as possíveis dúvidas foram esclarecidas e ofertado apoio à genitora da criança. Foi utilizado também um livreto informativo com linguagem acessível sobre a terapia e estimulação da produção precoce do colostro através da extração. Em seguida, as genitoras foram encaminhadas ao Banco de Leite Humano (BLH) e incentivadas a realizarem extração manual ou utilizarem a bomba extratora de leite (Medela®), a cada duas ou três horas, durante sete dias, com o objetivo de estimular a lactogênese.

O colostro extraído foi armazenado em copo estéril devidamente identificado com etiqueta, contendo as seguintes informações: nome da mãe, data do parto, data da extração, horário e número de ordem da coleta, validade e assinatura do coletador; e mantido sob refrigeração por até 12 (doze) horas. Esse colostro foi manipulado em campo de chama estéril e distribuído em alíquotas de 0,2 ml, em seringas descartáveis tuberculinas, devidamente identificadas com as mesmas informações do copo estéril. Foram fracionadas doses em quantidades adequadas para completar o tratamento previsto para o dia, conforme o tempo de início de coleta do colostro. O setor de distribuição do BLH dispensava as seringas contendo as doses de colostro, conforme prescrição médica.

Os recém-nascidos que foram tratados com a IOC iniciaram a terapia em até 72 (setenta e duas) horas de vida, receberam oito doses diárias de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro a ser gotejado em até dez segundos na mucosa orofaríngea, a cada três horas, até o sétimo dia de vida do recém-nascido; sendo 0,1 ml (duas gotas) direcionada para o tecido mucoso oral direito nos primeiros cinco segundos, e as duas gotas restantes foram administradas no tecido mucoso oral esquerdo até o décimo segundo, pela técnica em enfermagem da unidade neonatal, previamente treinada para a administração da terapia.

Durante o procedimento, foram monitorados: batimento cardíaco, frequência respiratória, pressão sanguínea e saturação do oxigênio de pulso. O tratamento seria imediatamente interrompido, caso fossem observados: sinais de agitação, episódio de dessaturação de oxigênio inferior a 93% ou percepção de alteração dos sinais vitais (pressão arterial (hipo ou hipertensão), temperatura (hipo ou hipertermia) e respiração (taqui, bradpnéia ou dispnéia). Assim que o RN voltasse a se estabilizar clinicamente, poderia ser retomado o tratamento.

DESFECHO

O desfecho principal foi definido pelo alcance da nutrição enteral plena realizada pelo RN em um tempo superior a 10 dias de vida (MARGOTO, 2013). A nutrição enteral plena foi considerada quando o volume diário da dieta registrada em prontuários fosse igual 150 ml/kg/dia de leite da própria mãe, do BLH ou fórmula padrão para a idade. Assim, o desfecho (pior condição) foi identificado quando o RN atingiu a nutrição adequada em um prazo superior a 10 dias. Já a melhor condição ocorreu quando a nutrição enteral plena foi alcançada em um tempo inferior aos 10 dias.

VARIÁVEIS PESQUISADAS

Para os grupos intervenção e controle, foram pesquisadas as variáveis: 1) características sociodemográficas maternas: idade (<18 anos/ $\geq$ 18 anos), raça autorreferida (negro/não-negro), situação conjugal (sem companheiro/ com companheiro), trabalho (não-remunerado/remunerado), local de residência (rural/urbana); 2) variáveis do pré-natal e parto: idade gestacional (<28 semanas/ $\geq$ 28 semanas), número de gestações (primigesta/outra situação), número de consultas no pré-natal (<6 consultas/ $\geq$ 6 consultas), tipo de parto (artificial/normal), infecção na gestação (sim/não), ruptura de membrana ($\leq$ 24h/ $>$ 24h) hipertensão gestacional (sim/não), uso de corticóide na gestação (sim/não); 3) variáveis referentes ao RN: sexo (feminino/masculino), peso ao nascer ($\leq$ 1000 gramas/ $\geq$ 1001 gramas), escore de Apgar no 5' ($\geq$ 7/ $<$ 6) , tempo de permanência na UTI (em dias) e tempo de uso de ventilação mecânica (em dias).

TAMANHO DA AMOSTRA

Para cálculo da amostra foi utilizado o *software OpenEpi 3.01* (2013): $\alpha = 0,05$ e $1-\beta = 0,95$. Foram adotados os parâmetros do estudo de Rodriguez et al. (2011), relacionados ao desfecho tempo, em dias, para alcançar a nutrição enteral plena em RNPT-MBP. No grupo tratamento, a média, em dias, para alcançar o desfecho de interesse foi de 14,3 e o desvio padrão de 5,7; e no grupo controle a média em dias foi de $24,2 \pm 8,7$ dias.

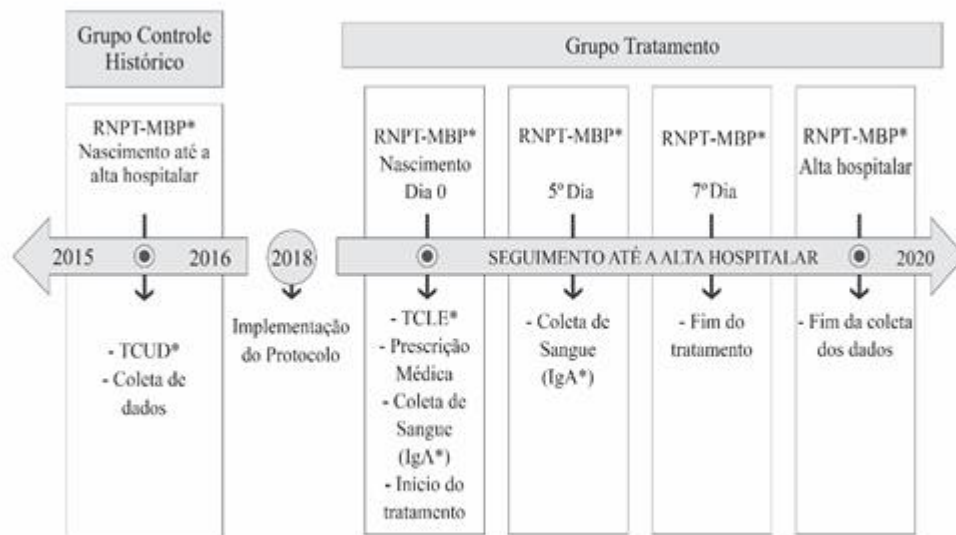
Para o cálculo, adotou-se a relação entre as amostras de 1:1. Assim, estimou-se um número mínimo de 26 (vinte e seis) participantes no grupo tratamento e 26 (vinte e seis) no grupo controle. Com o intuito de compensar as possíveis perdas, foram acrescidos em cada grupo 20%, totalizando 62 (sessenta e dois) participantes para o estudo.

Foi considerada perda a desistência de participação na pesquisa por parte do responsável pelo recém-nascido. Durante todo o recrutamento, as perdas de acompanhamento foram monitoradas e houve reposição de participantes através do prolongamento do período de coleta de dados com o intuito de manter o tamanho da amostra calculada.

RECRUTAMENTO

O grupo tratamento foi composto pelos RNPT-MBP submetidos à intervenção (IOC) – a partir outubro de 2018 até setembro de 2020. O grupo controle histórico, por sua vez, foi avaliado por meio de prontuários dos RNPT-MBP internados, em um período que antecedeu a implementação do protocolo de IOC, de maio de 2015 a setembro de 2016 (Figura 1).

Destaca-se que o recrutamento da intervenção possui previsão de término para novembro de 2022 e a coleta de dados do grupo controle histórico ocorreu com a avaliação dos prontuários dos RNPT-MBP nascidos até setembro de 2018, último mês que antecedeu a implementação da terapia na unidade de estudo.

Figura 01: 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: da Cruz Martins (2020, adaptado).

PROCEDIMENTO DE ANÁLISE DE DADOS

Para a elaboração do banco, tabulação de dados e análise de associação entre as variáveis de interesse foram empregados os *softwares* IBM-SPSS (versão 24.0, Chicago, IL, USA, número de série: 10101181103) e STATA (*Data Analysis and Statistical Software*), na versão 15.1 (número de série: 401506208261).

Na análise descritiva foram obtidas as frequências simples e relativas das covariáveis categóricas. Para as covariáveis contínuas, foram estimadas as medidas de tendência central e de dispersão. Para avaliar a normalidade dos dados, foi empregado o teste de Shapiro-Francia.

O teste Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foi empregado para avaliar a distribuição das covariáveis categóricas entre os grupos de comparação. O teste de Mann Whitney seria adotado para comparação das covariáveis contínuas entre os grupos, caso a distribuição fosse não-paramétrica. Mediante distribuição normal, foi utilizado o Teste t de Student para verificar diferenças entre os grupos.

Foi empregada a análise de regressão logística não-condicional, com o intuito de avaliar a dimensão do efeito da intervenção no alcance da nutrição enteral plena de 150

ml/kg/dia, em 10 (dez) dias de vida, entre os grupos de comparação. Inicialmente, o efeito foi estimado pela *Odds ratio* bruta e seu respectivo intervalo de confiança a 95%.

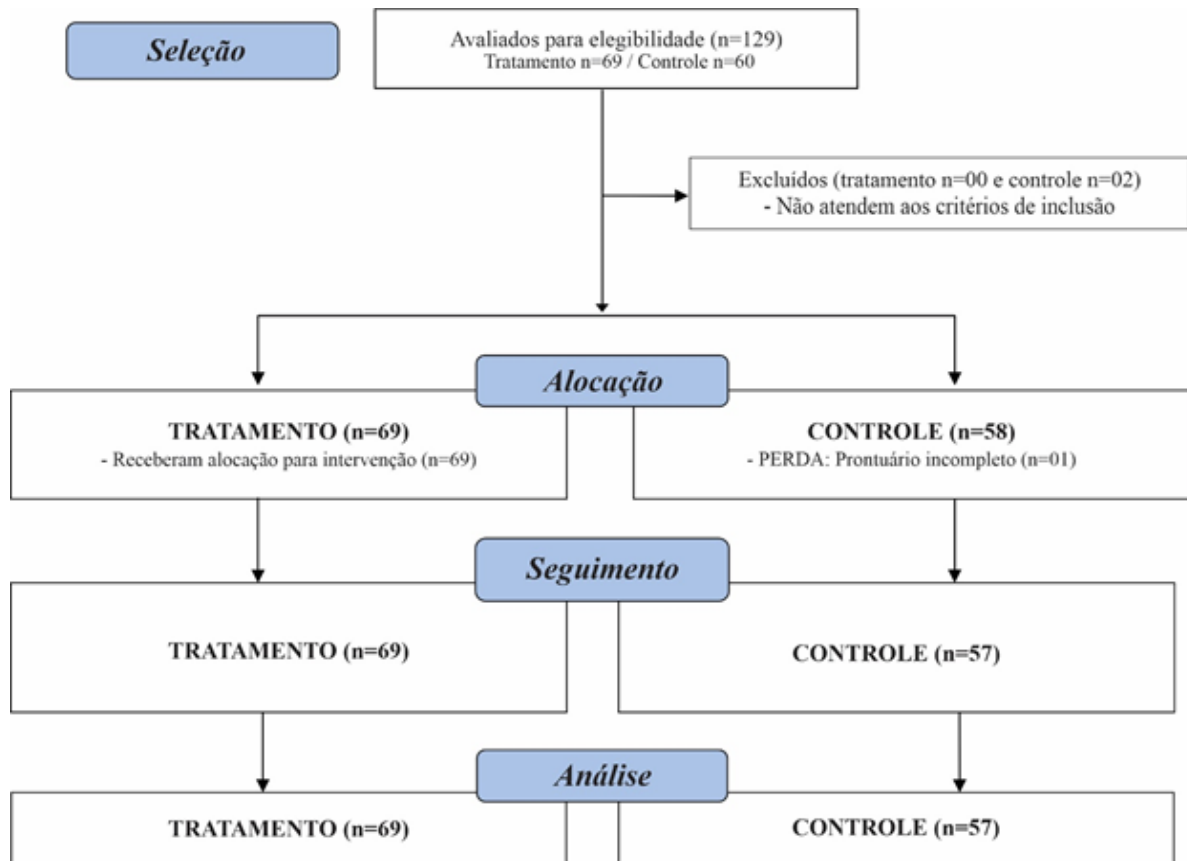
As covariáveis foram testadas quanto à existência de confundimento, com o emprego da estratégia *backward*, sendo considerada confundidora aquela que produziu uma alteração na medida de associação de, no mínimo, 10%. Além disso, com base no modelo teórico-conceitual, elaborado por meio do critério da importância epidemiológica na hipótese sob estudo, foram incluídas outras covariáveis consideradas confundidoras, como: idade materna, hipertensão gestacional e dias de ventilação mecânica (AZAD et al., 2016; WHO, 2014; VICTORA et al., 2011, HENTGES et al., 2010; PORTO et al., 2013; BEHRMAN; BUTLER, 2007; CARVALHO; OLIVEIRA, 2019; COUTO; MOREIRA, 2012; RODRIGUEZ et al., 2015). Posteriormente, foi calculada a *Odds ratio* e intervalo de confiança, devidamente ajustados. O nível de significância empregado em todo o estudo foi de 5%.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana, e aprovado sob CAAE nº 93056218.0.0000.0053.

RESULTADOS

Um total de 129 (cento e vinte e nove) RNPT-MBP foram pré-selecionados, sendo que 3 (três) deles não foram alocados por não atenderem aos critérios de inclusão da pesquisa (dois apresentavam má formação congênita e, no outro, os dados do prontuário estavam incompletos). No total, 126 (cento e vinte e seis) neonatos foram incluídos, sendo 69 (sessenta e nove) no grupo tratamento e 57 (cinquenta e sete) no controle (Figura 02).

Figura 02: Fluxograma do estudo

Fonte: Elaboração própria (2020).

Ao comparar os grupos tratamento (69 díades mãe e filho) e controle (57), foram identificadas diferenças estatísticas significativas para as covariáveis situação conjugal e número de consultas de pré-natal. Embora para as demais covariáveis estudadas não tenha havido diferenças estatísticas, foi observada uma redução de 5 (cinco) dias (na mediana) em relação ao tempo de permanência na UTI para os RNPT-MBP submetidos ao tratamento (grupo tratamento 16 (10-44) e grupo controle 20 (9-47), bem como uma diferença de risco para mortalidade da ordem de 20%, quando comparado ao grupo controle.

Em relação ao tratamento com a IOC, foram administradas 2.735 (duas mil, setecentas e trinta e cinco) seringas contendo 0,2 ml de colostro da própria mãe e 50% dos RNPT-MBP iniciaram a terapia nas primeiras 24 (vinte e quatro) horas de vida. Observou-se que o grupo não-tratado com a IOC apresentou maior incidência para o alcance da nutrição enteral plena (150 ml/kg/dia) em um tempo maior (> 10 de dias de vida). A medida de associação (OR= 0,13; IC: 0,02; 0,88; $p=0,04$) foi ajustada por idade materna, situação conjugal, número de

consultas pré-natais, dias de ventilação mecânica e hipertensão gestacional. O grupo tratado alcançou, com incidência 87% menor, a nutrição enteral plena em um tempo superior a 10 (dez) dias de vida, quando comparado ao grupo controle (Tabelas 01 e 02).

Tabela 01: Características maternas e de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso, segundo a presença da imunoterapia orofaríngea de colostro (n=126)

Variáveis	Tratamento n(%)	Controle n(%)	Valor de P
Idade materna			
<18 anos	7 (10,1)	11 (19,3)	0,14
≥18 anos	62 (89,9)	46 (80,7)	
Raça/cor autorreferida			
Negro	62 (89,9)	55 (96,5)	0,15
Não negro	7 (10,1)	2 (3,5)	
Situação Conjugal *2			
Sem companheiro	34 (50,7)	52 (91,2)	≤ 0,00
Com companheiro	33 (49,3)	5 (8,8)	
Trabalho *8			
Não remunerado	42 (64,6)	18 (34,0)	0,87
Remunerado	23 (35,4)	35 (66,0)	
Local de residência			
Rural	14 (20,3)	15 (26,3)	0,42
Urbano	55 (79,7)	42 (73,7)	
Idade gestacional *2			
< 28 semanas	13 (23,6)	26 (38,2)	0,08
≥ 28 semanas	42 (76,4)	42 (61,8)	
Número de gestações *1			
Primigesta	29(42,0)	29(51,8)	0,28
Outra situação	40(58,0)	27(48,2)	
Número de consultas de pré-natal *13			
<6 consultas	48 (71,6)	42 (91,3)	0,01
≥6 consultas	19 (28,4)	4 (8,7)	
Tipo de parto			
Artificial	17 (24,6)	20 (35,1)	0,20
Normal	52 (75,4)	37 (64,9)	
Infecção na gestação *18			
Sim	25 (37,9)	11 (26,2)	0,21
Não	41 (62,1)	31 (73,8)	
Ruptura de membrana *56			
≤24 horas	18 (85,7)	8 (88,9)	0,65
>24 horas	3 (14,3)	1 (11,1)	
Hipertensão gestacional *15			
Sim	16 (23,2)	14 (33,3)	0,24
Não	53 (76,8)	28 (66,7)	
Uso de corticoide na gestação *22			
Sim	16 (24,2)	11 (28,9)	0,60
Não	50 (75,8)	27 (71,1)	
Sexo do recém-nascido *1			
Feminino	35 (50,7)	25 (44,6)	0,49
Masculino	34 (49,3)	31 (55,4)	
Peso ao nascer			
≤1000 gramas	28 (40,6)	18 (31,6)	0,30
>1000 gramas	41 (59,4)	39 (68,4)	
Escore de Apgar 5' *19			
≤ 5	58 (90,6)	35 (81,4)	0,16
> 5	6 (9,4)	8 (18,6)	

Fonte: Elaboração própria (2020).

Tabela 02: Efeito da IOC no tempo (superior a 10 dias) para alcançar a nutrição enteral plena de 150 ml/kg/dia em RNPT-MBP (n=126)

	Tratamento n(%)	Controle n(%)	Odds Ratio Bruto (IC_{95%})	Valor de P	Odds Ratio Ajustado (IC_{95%})*	Valor de P *
Não	61 (88,4)	53 (93,0)	1	0,38	1	0,04
Sim	8 (11,6)	4 (7,0)	0,57 (0,16;2,02)		0,13 (0,02; 0,88)	

* Ajustado por idade materna, situação conjugal, número de consulta de pré-natal, dias de ventilação mecânica, hipertensão gestacional.

Fonte: Elaboração própria (2020).

DISCUSSÃO

O grupo tratado com a IOC, em comparação ao grupo controle, apresentou melhor desempenho em relação ao número de dias para alcançar a nutrição enteral plena, quando o efeito da terapia foi ajustado por idade materna, situação conjugal, dias de ventilação mecânica, hipertensão gestacional e número de consultas de pré-natal. Um achado adicional observado, sem confirmação estatística, foi que o grupo tratado apresentou uma redução no tempo de permanência na UTI e no número de mortes, quando comparado ao grupo controle.

Estratégias como a IOC vêm sendo implementadas no intuito de prover melhores desfechos clínicos para a saúde dos neonatos (da CRUZ MARTINS et al., 2020). Dentre eles, encontram-se o alcance de uma nutrição ótima em menor período de tempo, objetivando favorecer o crescimento e desenvolvimento adequado, bem como evitar sequelas a médio e longo prazo (DUTTA et al., 2015).

A utilização de protocolos de alimentação padronizados melhora o prognóstico de RNPT-MBP, o que torna possível o alcance da nutrição enteral plena em um tempo médio de 7 (sete) dias, sem aumento de apneias, interrupções de alimentação e intolerância (ROCHOW et al., 2012; MCCALLIE et al., 2011; KRISHNMURTHY; GUPTA; DEBNATH; GOMBER, 2010). Alcançar a alimentação enteral plena mais rapidamente resulta em remoção mais precoce de cateteres vasculares e outras complicações relacionadas ao cateter (HARTEL et al., 2009; ROCHOW et al., 2012).

Neste estudo, o interstício de tempo de até 10 (dez) dias para o alcance da nutrição plena, tomado como ponto de corte para a dicotomização do desfecho, foi considerado adequado (RENNESTAD et al., 2005), uma vez que, nesse prazo, outros benefícios para os

RNPT-MBP podem ocorrer, como a redução significativa do risco de sepse tardia, uma das principais causas de morte desse grupo populacional.

Estudos anteriores, que avaliaram o efeito da IOC no tempo necessário para que RNPT- MBP alcancem a nutrição enteral plena (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; ZHANG et al., 2017; NASUF; OJHA; DORLING, 2018; TAO et al., 2020; TAO; MAO; YANG; SU, 2020; MA et al., 2021) também detectaram achados semelhantes a esta pesquisa. Nos referidos estudos, a nutrição foi considerada adequada quando correspondia à ingestão de 100 a 150 ml/kg/dia de leite (MARGOTO, 2013).

Nos ensaios clínicos supracitados (ABD-ELGAWAD et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2011; ZHANG et al., 2017), os grupos que foram tratados com a IOC apresentaram uma redução na média de quatro a dez dias para alcançarem a nutrição plena, quando comparados com o grupo controle (NASUF; OJHA; ORLING, 2018; TAO et al., 2020; TAO; MAO; YANG; SU, 2020; MA et al., 2020). Esses achados foram corroborados em metanálise (XAVIER RAMOS et al., 2021, no prelo), na qual foi estimada uma medida global de diferença de média na ordem de -4,26, (95% IC: -7,44 e -1,06), demonstrando que o uso da imunoterapia orofaríngea de colostro pode efetivamente reduzir o tempo para alcançar a nutrição plena em RNPT-MBP, quando comparados aos que utilizaram placebo ou cuidados de rotina.

Tais achados são relevantes e semelhantes ao do atual estudo, pois a utilização do colostro através da IOC e do leite materno como alimentação enteral precoce pode promover efeito benéfico para evitar a atrofia intestinal, reduzir o risco de intolerância alimentar, inflamação local, infecção hospitalar e enterocolite necrosante (RODRIGUEZ et al., 2010).

Os mecanismos que justificam o referido efeito benéfico da IOC ainda não estão claros. Todavia, acredita-se que as citocinas, fatores de crescimento e demais imunoprotetores contidos no colostro sejam absorvidos pela mucosa oral, havendo aumento da motilidade e a maturação intestinal (PAIXÃO; CASTRO, 2016). Tais efeitos sobre o sistema gastrointestinal podem favorecer o alcance de uma nutrição adequada em um menor tempo nos RNPT-MBP (RODRIGUEZ et al., 2011).

Além disso, o colostro estimula o sistema imune imaturo, funcionando como um prebiótico que favorece o crescimento de bactérias benéficas que inibem a adesão e o crescimento de microrganismos patogênicos (RODRIGUEZ et al., 2009), contribuindo para a redução do risco de enterocolite necrosante (GAROFALO; CAPLAN, 2019), septicemia (LEE et al., 2015; PATEL; SHAIKH, 2007), pneumonia associada à ventilação mecânica (ABD-ELGAWAD et al., 2020), bem como redução no tempo de uso de antibiótico (LEE et

al., 2015) e de internação (ABD-ELGAWAD et al., 2020; PATEL; SHAIKH, 2007; SHARMA et al., 2020). O uso da IOC repercute também resultados nutricionais, como a predominância do uso de leite materno na alta hospitalar e melhor tolerância alimentar (SEIGEL et al., 2013; SNYDER et al., 2017).

Por outro lado, o jejum prolongado, com a não utilização do trato enteral ou alimentação por meio de um tubo gástrico que ignora a orofaringe, produz carência nutricional e priva o RNPT-MBP da exposição aos biofatores de proteção durante um período crítico de desenvolvimento pós-natal. Essa condição pode levar a consequências danosas, tais como: nutrição parenteral prolongada com translocação bacteriana no espaço intestinal; exposição a morbidades metabólicas e infecciosas (ODDIE; YOUN; MCGUIRE, 2017); alteração no desenvolvimento cerebral, com a redução do número de células cerebrais, podendo comprometer o crescimento e o desenvolvimento neuropsicomotor e/ou gerar sequelas neurológicas a longo prazo (HULST et al., 2004).

Destaca-se que, quando analisamos a associação bruta entre os grupos de comparação, não se observou significância estatística do efeito da IOC no alcance da nutrição enteral plena em um tempo superior a 10 (dez) dias. De modo semelhante, outros estudos não encontraram associação positiva entre a IOC e o desfecho estudado (LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017).

A justificativa para esse achado, provavelmente, encontra-se no pequeno tamanho da amostra, que gera poder insuficiente para o teste da hipótese, levando ao denominado erro tipo II, impedindo que a IOC seja identificada como benéfica, quando de fato esse efeito pode existir. Ao serem aplicados os recursos estatísticos para ajuste de covariáveis confundidoras, houve menor variabilidade dos achados, como pode ser constatado na redução do intervalo de confiança da medida de associação ajustada, atribuindo maior precisão ao achado e conferindo significância estatística ao efeito da IOC.

Inicialmente, foram consideradas confundidoras aquelas que obtiveram confirmação no processo de modelagem estatística, por produzirem uma variação importante na medida de associação: situação conjugal e número de consultas de pré-natal. Além disso, sabe-se que condições, como: mães menores de idade, sem companheiro e que apresentam número insuficiente de consultas de pré-natal, estão associadas a um pior prognóstico clínico dos RNPT (AZAD et al., 2016; WHO, 2014; VICTORA et al., 2011, HENTGES et al., 2010; PORTO et al., 2013; BEHRMAN; BUTLER, 2007; CARVALHO; OLIVEIRA, 2019).

As demais covariáveis – hipertensão gestacional e o número de dias em uso ventilação mecânica – foram acrescentadas ao modelo de acordo com a relevância epidemiológica das

mesmas para a hipótese em estudo (VICTORA et al., 2013; WHO, 2014; COUTO; MOREIRA, 2012). A hipertensão gestacional pode contribuir para o nascimento de um neonato potencialmente grave, devido a uma maior imaturidade do sistema imunológico, ocasionada pelo nascimento precoce e peso inadequado (VICTORA et al., 2013; WHO, 2014). Essa condição os expõe a desfechos clínicos desfavoráveis, inclusive o retardo para alcançar a nutrição enteral plena (LEE et al., 2015; ROMANO KELLER et al., 2017).

Ademais, RNPT- MBP podem apresentar síndrome do desconforto respiratório, os quais irão requerer ventilação mecânica após o nascimento (EDWARDS; KOTTECHA; KOTTECHA, 2013; RAMANATHA; SARDESAI, 2008). Uma maior duração da ventilação mecânica pode levar à morbidade respiratória, incluindo pneumonia associada à ventilação e displasia broncopulmonar (BATTIN; KNIGHT; KUSCHEL; HOWIE, 2012), morbidades importantes que podem culminar num maior tempo para o alcance da nutrição enteral (COUTO; MOREIRA, 2012).

Desta forma, os achados deste estudo estão sustentados na plausibilidade biológica vigente, na segurança e viabilidade da IOC, nos métodos estatísticos e no modelo teórico-conceitual para controle de confundimento adotado. A principal limitação do estudo foi a impossibilidade de cegamento e randomização pela obrigatoriedade ética, a qual demandava que todos os indivíduos envolvidos, a partir do início da implementação do protocolo da intervenção, fossem submetidos à IOC, uma vez que o grupo controle não poderia ser privado de uma conduta considerada benéfica (Material Suplementar 1 – Parecer do CEP).

Também se destaca a pandemia da COVID-19, que veio a impactar diretamente o processo da coleta de dados para a pesquisa e a continuidade da realização da terapia, que precisou aguardar uma orientação específica para seguir com a utilização do leite cru para RNPT-MBP. Essas condições refletiram diretamente no poder do estudo.

No entanto, pela primeira vez, dentre os estudos identificados com a temática, utilizaram-se recursos para compensar os possíveis vieses de seleção provenientes da não-randomização, ao serem empregados meios de neutralizar as covariáveis com potencial para distorcer os resultados.

Em conclusão, os resultados desta pesquisa sustentam a hipótese de que o uso da IOC é benéfico para a saúde dos neonatos prematuros de muito baixo peso, uma vez que o grupo não tratado apresentou maior incidência para atingir a nutrição enteral plena em um tempo superior a 10 (dez) dias de vida. Quando a criança tem a necessidade de um maior número de dias para atingir a nutrição adequada, pode haver um efeito negativo no seu crescimento e desenvolvimento, além de elevação do risco de morbimortalidade neonatal. No entanto, serão

necessários novos estudos com maior tamanho amostral para confirmar os resultados encontrados.

REGISTRO

O ensaio clínico se encontra cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico, sob número de inscrição do UTN: U1111-1222-0598, intitulado “*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 do estudo clínico pode ser acessado em <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/> e descrito no estudo de Cruz Martins et al. (2020) (<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>).

FOMENTO

O projeto de pesquisa contou com o financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), através do Edital 003/2017 – Programa Pesquisa para o SUS: Gestão compartilhada em Saúde – PPSUS/BA –FAPESB/SESAB/CNPQ/MS. MS (<concessão nº 4996/2017 [para VIEIRA, GO]).

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, nº 1, p. 92–104, 2020.
- 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. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.06.001>. Acesso em: 10 de jun. 2018.
- BATTIN, M. R.; KNIGHT, D. B.; KUSCHEL, C. A.; HOWIE, R. N. *Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre*. **J Paediatr Child Health**. 48: 596-599, 2012.
- 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: 20 set. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS**. 2019. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=2910802799278. Acesso em: 23 maio 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Atenção Humanizada ao Recém-nascido de Baixo Peso: Manual Técnico Método Canguru**. Brasília, 2011.
- CACHO, N. T.; LAWRENCE, R. M. **Innate immunity and breast milk** *Frontiers in immunology*. 8 584, 2017.
- 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, nº 1, p. 100-108, 2019.
- CONG, X. et al. *Influence of Infant Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants*. **Nurs Res**. 66(2):123–33, 2017.
- COUTO, C. F. L.; MOREIRA, J. S.; HOHER, J. A. Terapia nutricional enteral em politraumatizados sob ventilação mecânica e oferta energética. **Rev. Nutr. Campinas**. 25 (6): 695-705, 2012.
- 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, nº 371, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>. Acesso em: 08 set.2020.
- DUTTA, S.; SINGH, B.; CHESSELL, L.; WILSON, J.; JANES, M.; MCDONALD, K. et al. *Guidelines for feeding very low birthweight infants*. **Nutrients**. 7(1):423–42, 2015.

EDWARDS, M. O; KOTACHA, S. J; KOTACHA, S. *Respiratory distress of the term newborn infant. **Paediatr Respir Rev.** 14: 29-36, 2013.*

GAROFALO, N. A.; CAPLAN, M. S. *Oropharyngeal Mother's Milk: State of the Science and Influence on Necrotizing Enterocolitis. **Clinical Perinatology**, v. 46, nº 1, p. 77-88, 2019.* Disponível em: DOI: 10.1016/j.clp.2018.09.005. Acesso em: 12 Dez. 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, nº 6, p. 1337-51, 2015.*

HARTEL, C.; HAASE, B.; BROWNING-CARMO, K.; GEBAUER, C.; KATTNER, E.; KRIBS, A.; SEGERER, H.; TEIG, N.; WENSE, A.; WIEG, C. et al. *Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** 2009; 48:464–470.* Disponível em: DOI: 10.1097/MPG.0b013e31818c5fc3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 20 ago 2020.

HENTGES, C. R.; GUEDES, R. R.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. *Serum levels of caffeine in umbilical cord and apnea of prematurity. **Journal Pediatrics**, v. 86, nº 2, p. 137-142, 2010.*

HULST, J.; JOOSTEN, K. et al. *Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. **Clinical Nutrition**, 23(2), 223–232, 2004.* Disponível em: doi: 10.1016/S0261-5614(03)00130-4.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Estimativa populacional 2020.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 29 ago. 2020.

JACOBI, S. K.; ODLE, J. *Nutritional Factors Influencing Intestinal Health. **Adv Nutr.** 3:687–96, 2012.*

KRISHNANMURTHY, S.; GUPTA, P.; DEBNATH, S.; GOMBER, S. *Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000–1499 g: A randomized controlled trial. **Acta Paediatr.** 99:42–46, 2010.* Disponível em: DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01519.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 05 maio 2019.

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, nº 2, p. 357-66, 2015.*

MA, A.; YANG, J.; LI, Y. et al. *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Res**, 89, 54–62, 2021.* Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0854-1>. Acesso em: 02 mar 2021.

MARGOTTO, P. R. **Assistência ao recém-nascido de risco.** 3 ed. Brasília: Escola Superior de Ciências da Saúde, 2013.

MCCALLIE, K. R.; LEE, H. C.; MAYER, O.; COHEN, R. S.; HINTZ, S. R.; RHINE, W. D. *Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. J. Perinatol.*; 31:S61–S67, 2011. Disponível em: DOI: 10.1038/jp.2010.185. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 12 out. 2020.

MOHER, D., SHAMSEER, L., CLARKE, M. et al. **Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement.** Syst Rev 4, 1 (2015). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. *Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane database of systematic reviews*, 9 Cd011921, 2018.

ODDIE, S. J.; YOUN, L.; MCGUIRE, W. *Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews*, 2017.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. dos S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Univ Ciências da Saúde**. 14(1), 2016. - Disponível em: Doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. Acesso em: 02 fev. 2019.

PATEL, A. B.; SHAIKH, S. *Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates. Indian Pediatrics*, v. 44, nº 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, nº 2, p. 161-166, 2013.

RAMANATHA, R.; SARDESAI, S. *Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants. J Perinatol.*; 28: S41-S46, 2008.

RENNESTAD, A. et al. *Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. Pediatrics*. Mar;115(3):e269-76, 2005. Epub 2005 Feb 1review. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:1920–32.

ROCHOW, N.; FUSCH, G.; MUHLINGHAUS, A.; NIESYTTO, C.; STRAUBE, S.; UTZIG, N.; FUSCH, C. *A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants. Clin. Nutr.*; 31:124–131, 2012. Disponível em: DOI: 10.1016/j.clnu.2011.07.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 04 maio 2019.

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, nº 4, p. 31-35, 2011.

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, nº 1, p. 1-7, 2009.

RODRIGUEZ, N. A. et al. *A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants.* **Adv. Neonatal Care.** 2010; 10:206–212. Disponível em: DOI: 10.1097/ANC.0b013e3181e94133. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: mar 2017.

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, nº 1, p. 36-41, 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.; SU, Y. *Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs.* **Eur J Clin Nutr**, 2020.

VALETE, C. O. et al. *Análise das práticas de alimentação de prematuros em maternidade pública no Rio de Janeiro.* **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 22, nº 5, p. 653-659, set./out., 2009.

VICTORA, C. G. et al. *Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges.* **Lancet** [Internet].; 377(9780):1863–76, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60138-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60138-4). Acesso em: 20 nov.2018.

XAVIER RAMOS, M. S.; MARTINS, C. C.; SOUZA, E. S.; VIEIRA, G. O.; GOMES-FILHO, I. S.; FIGUEREDO, A. C. M. G.; PEREIRA, M. G.; CRUZ, S. S. *Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis.* **Rev. Saúde Pública**, 2021. No prelo.

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.

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, nº 9, p. 869-75, 2017.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos dois manuscritos, produtos desta tese, a IOC foi considerada benéfica para o alcance da nutrição enteral plena nos RNPT-MBP, sendo esse efeito fundamental na redução da morbimortalidade. O conhecimento produzido se torna relevante para a comunidade científica e população em geral, para os profissionais e unidades envolvidos com a assistência neonatal.

Uma melhor elucidação do efeito da IOC nos desfechos clínicos favoráveis ao desenvolvimento dos recém-nascidos prematuros poderá demonstrar a eficácia da terapia, assim como orientar a utilização da mesma através do protocolo padrão instituído nas unidades neonatais para o tratamento destes recém-nascidos.

A implementação de um protocolo padronizado da IOC poderá ajudar os recém-nascidos a usufruírem de forma precoce dos benefícios do colostro materno, reduzindo a morbimortalidade neonatal, conforme foi demonstrado pelo estudo, inclusive com a identificação de um menor número de óbito e redução do tempo de internamento em unidade neonatal para os recém-nascidos que foram tratados com a IOC. Além disso, também beneficia os profissionais de saúde na melhoria da qualidade da assistência neonatal ofertada aos prematuros.

Acredita-se que os resultados deste estudo poderão contribuir com destaque para uma melhor investigação sobre a nutrição dos RNPT-MBP, considerado um desfecho clínico importante no desenvolvimento físico e neurológico dos neonatos. No entanto, serão necessários novos estudos com maior tamanho amostral para confirmar os resultados encontrados.

Produtos desta tese de doutorado: publicação de artigo científico em periódico importante; apresentação de trabalhos científicos em congressos locais e nacionais; produção de um material didático-instrucional para orientar mães e familiares dos prematuros; construção de outro manuscrito que será encaminhado para publicação.

A população do estudo foi beneficiada através da estimulação precoce do colostro materno, apoio e orientações oferecidas pela equipe de profissionais em relação à terapia, além do tratamento com colostro cru recebido pelos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados nas duas unidades neonatais do estudo.

8 PERSPECTIVAS

A pesquisa sobre a utilização da IOC em RNPT-MBP não finaliza com esta etapa de conclusão do doutorado, ainda se mantêm os compromissos firmados com os órgãos que contribuíram e permitiram a realização da mesma.

Com a FAPESB, agência financiadora do projeto: seguir realizando a coleta de dados até o ano de 2022; produção de relatórios parciais e finais; produção de vídeo sobre a IOC, o qual objetivará explicar a terapia e incentivar a implantação do protocolo nas unidades neonatais; e, ainda, pretende-se a elaboração de dois livros sobre a IOC.

Com o CEP-UEFS, REBEC e CONSEPE/UEFS: produção dos relatórios parciais e finais; encaminhar para publicação o segundo artigo produto desta tese de doutorado; divulgação da evidência da IOC em RNPT-MBP em trabalhos científicos que serão apresentados em eventos da área; assim como produção de outros manuscritos que poderão ser estruturados como produtos da pesquisa.

É importante destacar que o estudo contou com o apoio da Universidade Estadual de Feira de Santana e da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia para a sua execução e forneceram como contrapartida: professores orientadores, sala de apoio para delineamento do estudo, grupo de pesquisa para aplicação dos questionários e análises dos resultados, dentre outros.

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.
- ALMEIDA FILHO, N. de; BARRETO, M. L. **Epidemiologia & Saúde**: fundamentos, métodos e aplicações. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 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.
- 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. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.06.001>, 2016. Acesso em: 10 de jun.2018.
- BALLARD, O.; MORROW, A. L. *Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors*. **Pediatr Clin North Am** [Internet].;60(1):49–74, 2013. Disponível em: doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002. Acesso em: 23 maio 2018.
- BATTIN, M. R.; KNIGHT, D. B.; KUSCHEL, C. A.; HOWIE, R. N. *Improvement in mortality of very low birthweight infants and the changing pattern of neonatal mortality: the 50-year experience of one perinatal centre*. **J Paediatr Child Health**. 48: 596-599, 2012.
- 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: 20 set. 2020.
- BRANDT, K.; SAMPAIO, M.; MIUKI, C. *Importance of the intestinal microflora*. **Pediatria**, São Paulo, v. 28, n° 2, p. 117-127, ago./set., 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à 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. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Atenção Humanizada ao Recém-nascido de Baixo Peso**: Manual Técnico Método Canguru. Brasília, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. 2019. Disponível em: http://cnes2.datasus.gov.br/cabecalho_reduzido.asp?VCod_Unidade=2910802799278. Acesso em: 23 maio 2019.
- 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.

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, nº 1, p. 100-108, 2019.

CASTELLOTE, C.; CASILLAS, R.; RAMÍREZ-SANTANA, C.; PÉREZ-CANO, F. J.; CSTEEL, M.; MORETONES M.G. et al. *Premature delivery influences the immunological composition of colostrum and transitional and mature human milk*. **J Nutr**.141(6):1181–7, 2011.

CONG, X. et al. *Influence of Infant Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants*. **Nurs Res**. 66(2):123–33, 2017.

COUTO, C. F. L.; MOREIRA, J. S.; HOHER, J. A. Terapia nutricional enteral em politraumatizados sob ventilação mecânica e oferta energética. **Rev. Nutr. Campinas**; 25 (6): 695-705, 2012.

CORVAGLIA, L. et al. *Predictors of Full Enteral Feeding Achievement in Very Low Birth Weight Infants*. **PLoS One**. Mar. 19;9, 2014.

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, nº 371, p. 1-11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>. Acesso em: 08 set.2020.

DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS J. R. **Fisiologia clínica do sistema digestório**. São Paulo: Tecmed, 2004.

DUTTA, S.; SINGH, B.; CHESSELL, L.; WILSON, J.; JANES, M.; MCDONALD, K. et al. *Guidelines for feeding very low birthweight infants*. **Nutrients**. 7(1):423–42, 2015.

EDWARDS, M. O; KOTACHA, S. J; KOTACHA, S. *Respiratory distress of the term newborn infant*. **Paediatr Respir Rev**; 14: 29-36, 2013.

FERREIRA D.; OLIVEIRA, A.; DE LEVES, D.; DE BEM, E.; 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.

GAROFALO, N. A.; CAPLAN, M. S. *Oropharyngeal Mother's Milk: State of the Science and Influence on Necrotizing Enterocolitis*. **Clinical Perinatology** [Internet], v. 46, nº 1, p. 77-88, 2019. Disponível em: DOI: 10.1016/j.clp.2018.09.005. Acesso em: 12 Dez. 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, nº 6, p. 1337-51, 2017.

- HARTEL, C.; HAASE, B.; BROWNING-CARMO, K.; GEBAUER, C.; KATTNER, E.; KRIBBS, A.; SEGERER, H.; TEIG, N.; WENSE, A.; WIEG, C. et al. *Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants?* **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** 2009; 48:464–470. Disponível em: doi: 10.1097/MPG.0b013e31818c5fc3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 11jun.2019.
- HENTGES, C.R.; GUEDES, R. R.; SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S. *Serum levels of caffeine in umbilical cord and apnea of prematurity.* **Journal Pediatrics**, v. 86, nº 2, p. 137-142, 2010.
- HIGGINS, J. P.; THOMPSON S. G.; DEEKS, J. J.; ALTMAN, D. G. *Measuring inconsistency in meta-analyses.* **BMJ**; 327: 557-60, 2003.
- HULST, J.; JOOSTEN, K. et al. *Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge.* **Clinical Nutrition**, 23(2), 223–232, 2004. Disponível em: DOI:10.1016/s0261-5614(03)00130-4. Acesso em: 06 jul.2019.
- HURLEY, W. L.; THEIL, P. K. *Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk.* **Nutrients**, v. 3, p. 442-74, 2011.
- HULLEY, S. B. et al. **Delineando a pesquisa clínica**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 400 p.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Estimativa populacional 2020**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/>. Acesso em: 29 ago. 2020.
- ISSLER, H. e col. **Aleitamento materno no contexto atual**. Políticas, Práticas e Bases Científicas. São Paulo: Sarvier, 2008.
- JACOBI, S. K.; ODLE, J. *Nutritional Factors Influencing Intestinal Health.* **Adv Nutr.**; 3:687–96, 2012.
- KRISHNMURTHY, S.; GUPTA, P.; DEBNATH, S.; GOMBER, S. *Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000–1499 g: A randomized controlled trial.* **Acta Paediatr.** 2010;99:42–46. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01519.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. 05 maio 2019.
- LAPILLONE, A.; CARNIELLI, V. P.; EMBLETON, N. D.; MIHATSCH, W. *Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries.* **BMJ Open**; 3: e003478, 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, nº 2, p. 357-66, 2015.
- MA, A.; YANG, J.; Li, Y. et al. *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and*

meta-analysis. **Pediatr Res** 89, 54–62 (2021). Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0854-1>. Acesso em: 02 mar 2021.

MARGOTTO, P. R. **Assistência ao recém-nascido de risco**. 3 ed. Brasília: Escola Superior de Ciências da Saúde, 2013.

MARTIN, C. R.; BROW Y. F.; EHRENKRANZ, R. A.; O'SHEA, T. M.; ALLERED, E. M.; BELFORT, M. D. et al. *Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants*. **Pediatrics**; 124; 649-57, 2009.

MCCALLIE, K. R.; LEE, H. C.; MAYER, O.; COHEN, R. S.; HINTZ, S. R.; RHINE, W. D. *Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants*. **J. Perinatol.** 2011; 31:S61–S67. doi: 10.1038/jp.2010.185. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 12 out. 2020.

MOREIRA, A. L. do N.; MOREIRA, A. de C. G.; MARGOTTO, P.R.; COUTINHO, E.S.; MONROE, P.C.; ALMEIDA, T.T. de. **Nutrição enteral. Assistência ao recém-nascido de risco**. Brasília: ESC., 2013.

MOREIRA, M.E.L.; LOPES, J.M.A.; CARALHO, M., orgs. **O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. 564 p. ISBN 85-7541-054-7. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>

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. Disponível em: DOI: 10.1002/14651858.CD011921.pub2. Acesso em: 02 maio 2019.

NEIVA, F. C. B; LEONE, C. R. **Análise evolutiva do padrão de sucção e da influência da estimulação através da sucção não-nutritiva em recém nascidos pré-termo**. 2003. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

NEU, J. *Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants*. **Am J Clin Nutr**; 85: S629-34, 2007.

NILSON, L.G.; WARMLING, D., OLIVEIRA. M.V.S.; GOUVEIA, G.D.A. *Proporção De Baixo Peso Ao Nascer no Brasil e regiões Brasileiras segundo variáveis sócio-demográficas*. **Rev Saúde Pública St Catarina**;8(1):69–82, 2015.

ODDIE, S. J.; YOUN, L.; MCGUIRE, W. *Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants*. **Cochrane database of systematic reviews**, 2017.

OLIVEIRA, A. G.; SIQUEIRA, P. P.; ABREU, L. C. Cuidados Nutricionais no Recém-nascido de muito baixo peso. **Rev Bras Crescimento Desenvol Hum.**; 18(2): 148-54, 2008.

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, nº 3, p. 382-389, 2016. Disponível em: DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-623420160000400002>. Acesso em: 20 fev 2020.

ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. de C. Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica. **Sist Dig Integr Básico-Clínica**. November: 1–24, 2016.

PAIXÃO, L. A; CASTRO, F. F dos S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Univ Ciências da Saúde**. 14(1), 2016. Disponível em: DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3629. Acesso em: 02 mar 2019.

PALMEIRA, P.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. *Immunology of breast milk*. **Rev Assoc Med Bras.**;62(6):584–93, 2016.

PASSANHA, A.; CERVATO- MANCUSO, A. M.; SILVA, M. E. M. P. Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrintestinais e respiratórias. **Rev. Bras. Cresc. e Desenv. Hum.**; 20(2): 351-360, 2010.

PATEL, A. B.; SHAIKH, S. *Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates*. **Indian Pediatrics**, v. 44, nº 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, nº 2, p. 161-166, 2013.

PREMJI, S. S.; CHESSEL, L. *Continuous nasogastric milk feeding versus intermitent bolus milk feeding for premature infants less tha 1500 grams*. **Cochrane Database Syst Ver**; 11: CD 001819, 2011.

RAMANATHA, R.; SARDESAI, S. *Lung protective ventilatory strategies in very low birth weight infants*. **J Perinatol**; 28: S41-S46, 2008.

RENNESTAD, A. et al. *Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants*. **Pediatrics**. Mar.;115(3): e269-76. Epub 2005 Feb 1review. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:1920–32, 2005.

ROCHOW, N.; FUSCH, G.; MUHLINGHAUS, A.; NIESYTTO, C.; STRAUBE, S.; UTZIG, N.; FUSCH, C. *A nutritional program to improve outcome of very low birth weight infants*. **Clin. Nutr**. 2012; 31:124–131. doi: 10.1016/j.clnu.2011.07.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]. Acesso em: 04 maio 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, nº 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. Acesso em: mar 2017.

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.

SANDALL, J. et al. *Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children.* **Lancet**. 392(10155):1349-57, 2018.

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.

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.

STERNE, J. A. et al. *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.* **BMJ**, 2019.

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. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>. Acesso em: 15 dez. 2020.

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>. Acesso em: 12 abr 2019.

TUDEHOPE, D. I. *Human milk and the nutritional needs of preterm infants*. **J Pediatr**. 162(3 SUPPL.):S17–25, 2013. Disponível em DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.049. Acesso em: 16 maio 2018.

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.

TURNER, R. M.; DAVEY, J.; CLARKE M. J.; THOMPSON, S. G.; HIGGINS, J. P. *Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic*. **Reviews International journal of epidemiology**. 41. 818-27, 2012.

THIESE, M.S. Observational and interventional study design types; an overview. **Biochem Med (Zagreb)**. 2014;24(2):199-210. doi: 10.11613/BM.2014.022. Epub 2014 Jun 15. PMID: 24969913; PMCID: PMC4083571.

UNDERWOOD, M. A.; GILBERT, W. M; SHERMAN, M. P. *Amniotic fluid: Not just fetal urine anymore*. **J Perinatol**; 25(5):341–8, 2005.

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

VALETE, C. O. et al. Análise das práticas de alimentação de prematuros em maternidade pública no Rio de Janeiro. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 22, n° 5, p. 653-659, set./out., 2009.

VICTORA, C.G. et al. *Maternal and child health in Brazil: Progress and challenges*. **Lancet** [Internet].; 377(9780):1863–76, 2011. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60138-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60138-4). Acesso em: 20 nov.2018.

WAHLIG, T. M.; GATHO, C. W.; BOROS, S. J.; MAMMEL, M. C.; MILLS, M. M.; GEORGIEFFE, M. K. *Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness*. **J Pediatr**.;124:283,1994.

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.

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.

XANTHOU, M. *Immune protection of human milk*. **Biol Neonate**.;74(2):121–33, 1998.

XAVIER RAMOS, M. S.; MARTINS, C. C.; SOUZA, E. S.; VIEIRA, G. O.; GOMES-FILHO, I. S.; FIGUEREDO, A. C. M. G.; PEREIRA, M. G.; CRUZ, S. S. *Oropharyngeal*

colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Rev. Saúde Pública**; 2021. No prelo.

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, nº 9, p. 869-75, 2017.

ZIEGLER, E. E. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth-Weight Infant. **Ann Nutr Metab** [Internet].;58(s1):8–18, 2011.

ZOMIGNANI, P. A.; ZAMBELLI, J. H. L. et al. Desenvolvimento cerebral em recém-nascidos prematuros. **Rev Paul Pediatr.**; 27(2):198–203, 2009.

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 A MÃE**

A Sra. está sendo convidada para participar de um estudo coordenado pela 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, a fim de permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, além de reduzir doenças, acelerar o crescimento e desenvolvimento, e 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), garantidos pelo pesquisador responsável. Caso a senhora venha a ficar triste, insegura ou ter pensamentos desagradáveis porque seu bebê 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, 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 a 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 grupo 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 das 08:00 às 12:00h e das 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 a minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos; após este período, serão destruídos. Informamos que os resultados desta

pesquisa serão divulgados para toda a sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para vocês, participantes, serão enviadas cartas respostas via Correios.

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 o protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso se sinta devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor, assine este 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 pela 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), garantidos 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, convidamos a assinar este 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 a 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 bebê. Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo grupo 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 das 08:00 às 12:00h e das 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 os 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. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de Pesquisa (NUPES), sob a minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos; após este período, serão destruídos. Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda a sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para os participantes, serão enviadas cartas respostas via Correios. 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 N°. 8.069/90). Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob o protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso se sinta devidamente esclarecida e concorde que a menor e o recém-nascido participem da pesquisa, por favor, assine este 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
DOUTORADO EM SAÚDE COLETIVA**

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÃE ADOLESCENTE

A Sra. está sendo convidada para participar de um estudo coordenado pela 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), garantidos pelo pesquisador responsável. Caso a senhora venha a ficar triste, insegura ou ter pensamentos desagradáveis porque seu bebê 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, 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 a 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 grupo 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 das 08:00 às 12:00h e das 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 a minha responsabilidade, por até 5 (cinco) anos; após este período, serão destruídos. Informamos que os

1/2

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

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

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 o protocolo CAAE: 93056218.0.0000.0053. Caso se sinta devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor, assine este 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.:
QUESTIONÁRIO – PRIMEIRA PARTE		Data: ____/____/____
Bloco I - Dados sócio/econômicos/geográficos		
1. Nº do prontuário:	3. Sexo:	4. Data do Parto: ____/____/____
2. Setor:	5. Nome da mãe:	6. RG:
7. Data de Nascimento: ____/____/____	8. Idade: ____ anos	9. Contato: (999) AIP
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:	17. Escolaridade materna:	18. Anos de estudo:
19. Série:	20. Trabalho materno/Ocupação habitual (ONV):	21. Renda: ____ reais
22. Renda em salários mínimos	23. Idade gestacional: (999) AIP	24. Número de gestações: gestações
25. Paridade: (0) multipara (+3 gest) (1) secundípara (2) primípara (3) nulípara (999) AIP	26. Número de Aborto(s): (999) AIP	27. Número de consultas de pré-natal: consultas
28. Tipo de gravidez:	29. Apresentação do parto:	30. Indução do parto:
(0) única	(0) cefálica	(0) sim
(1) dupla	(1) pélvica ou podálica	(1) não
(2) tripla ou mais	(2) transversa	(999) AIP
(999) AIP	(999) AIP	(888) NSA
Nome do Coletador: _____		

31. Tipo de parto:	32. Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?	33. Assistência ao nascer:
(0) Normal ou PSNV	(0) sim	(0) médico (1) enfermeira
(1) Cesárea ou PSAC	(1) não	(2) parteira (3) outros
(999) AIP	(999) AIP	(4) médico + enfermeira
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/hipoglicemiante 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: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
54. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
55. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
56. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
57. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
58. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
59. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
60. Se SIM, apresentou: (0) Não (1) Sim (999) AIP		
61. Se OUTROS, descreva quais:	(888) NSA	
62. Mãe com febre no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP	
63. Mãe com infecção urinária no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP	
64. Corioamnionite:	(0) Não (1) Sim (999) AIP	
65. Infecção por Estreptococos tipo B vaginal:	(888) NSA (para RN abaixo de 34 semanas)	
66. Presença de outras infecções no periparto:	(0) Não (1) Sim (999) AIP	
67. Se SIM, qual:	(999) AIP	
68. Tempo de ruptura de membrana: ____ horas com relação ao parto	(999) AIP	
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	
Bloco III – Dados da criança ao nascer		
72. Data de Nascimento: ____/____/____	73. Hora de nascimento: ____h ____m ____s	(999) AIP
74. Peso ao nascer: ____g	(999) AIP	(999) AIP
75. Sexo: (0) feminino (1) masculino	(999) AIP	(999) AIP
76. Comprimento: ____cm	(999) AIP	(999) AIP
77. Perímetro cefálico: ____cm	(999) AIP	(999) AIP
78. Perímetro torácico: ____cm	(999) AIP	(999) AIP
79. Perímetro abdominal: ____cm	(999) AIP	(999) AIP
80. Escore de Apgar 1: ____	(999) AIP	(999) AIP
81. Escore de Apgar 5: ____	(999) AIP	(999) AIP
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 ACADÊMICO

N.º Quest.:

FORMULÁRIO DO RN- SEGUNDA PARTE

135. Setor: (0) UTI (1) UCI (2) CO (3) Canguru	136. Leito: _____ do RN:	137. N.º do Prontuário	138. Nome da mãe:
139. Data: / /	140. Dias de vida:	141. IG:	142. IGC:
SINAIS VITAIS			
Temperatura	143. mínima: _____ °C	(999) AIP (888) NGA	144. máxima: _____ °C (999) AIP (888) NGA
Frequência Respiratória	145. mínima: _____ irpm	(999) AIP (888) NGA	146. máxima: _____ irpm (999) AIP (888) NGA
Frequência Cardíaca	147. mínima: _____ bpm	(999) AIP (888) NGA	148. máxima: _____ bpm (999) AIP (888) NGA
Pressão arterial (sistólica)	149. mínima: _____ bpm	(999) AIP (888) NGA	150. máxima: _____ bpm (999) AIP (888) NGA
Pressão arterial (diastólica)	151. mínima: _____ bpm	(999) AIP (888) NGA	152. máxima: _____ bpm (999) AIP (888) NGA
Pressão venosa central (PVC)	153. mínima: _____	(999) AIP (888) NGA	154. máxima: _____ (999) AIP (888) NGA
Pressão arterial média (PAM)	155. mínima: _____	(999) AIP (888) NGA	156. máxima: _____ (999) AIP (888) NGA
Hemiglicoteste (HGT)	157. mínima: _____	(999) AIP (888) NGA	158. máxima: _____ (999) AIP (888) NGA
Saturação (SPO ₂)	159. mínima: _____	(999) AIP (888) NGA	160. máxima: _____ (999) AIP (888) NGA
OXIGENOTERAPIA			
161. Em ventilação espontânea (ar ambiente)?	(0) Sim	(1) Não	(999) AIP
162. Tipo de oxigenoterapia: (0) Hood ou BIPAP (VN) (999) AIP (888) NGA	(1) CPAP ou BIPAP (VN) (2) Ventilação mecânica (IMV) (3) Cateter de O ₂		
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. P _L : _____ (999) AIP (888) NGA	166. REL.E.: _____ (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. P _L : _____ (999) AIP (888) NGA	172. REL.E.: _____ (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
232. Acompanhado por fonocardiólogo?	(0) sim (1) não (999) AIP
233. Acompanhado por fisioterapeuta?	(0) sim (1) não (999) AIP
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 subclávia)?	(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: 265. Se dieta, 2 Volume/dia: mL/h (999) AIP (888) NSA 266. Dieta suspensa: (0) sim (1) não (888) NSA
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
267. Perímetro cefálico: cm	(999) AIP 268. Escore: (999) AIP
269. Perímetro torácico: cm	(999) AIP 270. Escore: (999) AIP
271. Comprimento: cm	(999) AIP 272. Escore: (999) AIP
273. Peso: kg	(999) AIP 274. Escore: (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 ⁻:
281. cO ₂ ⁻:	(999) AIP 282. cH ₂ ⁺: (999) AIP 283. cO ₂ ⁻: (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
232. Acompanhado por fonocardiólogo?	(0) sim (1) não (999) AIP
233. Acompanhado por fisioterapeuta?	(0) sim (1) não (999) AIP
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 subclávia)?	(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: 265. Se dieta, 2 Volume/dia: mL/h (999) AIP (888) NSA 266. Dieta suspensa: (0) sim (1) não (888) NSA
DADOS ANTROPOMÉTRICOS	
267. Perímetro cefálico: cm	(999) AIP 268. Escore: (999) AIP
269. Perímetro torácico: cm	(999) AIP 270. Escore: (999) AIP
271. Comprimento: cm	(999) AIP 272. Escore: (999) AIP
273. Peso: kg	(999) AIP 274. Escore: (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 ⁻:
281. cO ₂ ⁻:	(999) AIP 282. cH ₂ ⁺: (999) AIP 283. cO ₂ ⁻: (999) AIP

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

Apêndice F – QUESTIONÁRIO DESFECHO

Nº. Quest.:

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

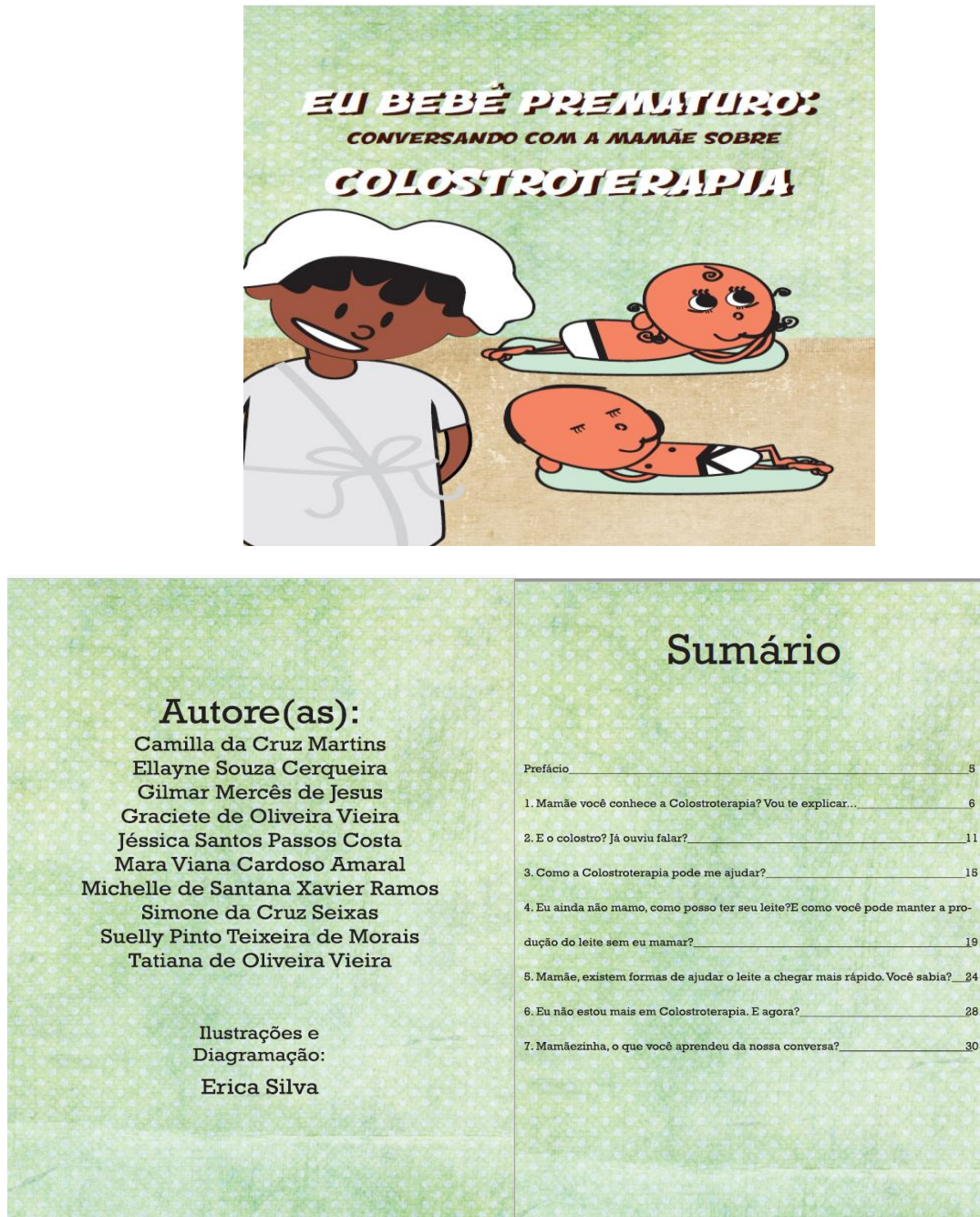
FORMULÁRIO DO RN - TERCEIRA PARTE

82. Nome da Mãe do RN:		84. Setor: (0) UTI (1) UCI		85. Leito:	
83. Rg. Prontuário do RN:		Categorias			
Variáveis					
86. Dispneia broncopulmonar (DBP)		0) sim (1) não			
87. Tipo DBP?		0) Leve (1) Moderada (2) Severa		(999) AIP (888) NSA	
88. Doença de membrana hialina (DMH/SDR)		0) sim (1) não			
89. Enterocolite necrosante (ECN/NEC)		0) sim (1) não			
90. Estágio ECN?		0) Est. 1 (1) Est. 2 (2) Est. 3		(999) AIP (888) NSA	
91. Hemorragia intraventricular (HIV)		0) sim (1) não			
92. Grau HIV?		0) G 1 (1) G 2 (2) G 3 (3) G 4		(999) AIP (888) NSA	
93. Insuficiência Renal (IR)		0) sim (1) não			
94. Perfuração intestinal espontânea (PIE)		0) sim (1) não			
95. Perforação do canal arterial (PCA)		0) sim (1) não			
96. Pneumonia		0) sim (1) não			
97. Pneumotórax		0) sim (1) não			
98. Retropneumotórax prematuro (ROP)		0) sim (1) não			
99. Grau de ROP?		0) G 1 (1) G 2 (2) G 3 (3) G 4 (4) G 5		(999) AIP (888) NSA	
100. Sepsis precoce/Risco Infec/Infec neonatal		0) sim (1) não			
101. Sepsis tardia		0) sim (1) não			
102. Outros		0) sim (1) não			
103. Se outros, qual?				(999) AIP (888) NSA	
104. Óbito		0) sim (1) não		(999) AIP	
105. Data do óbito				(999) AIP (888) NSA	
106. Causa do óbito (Declaração de óbito)					
DIAGNÓSTICO MÉDICO					
107a. Tempo de permanência na UTI (dias) – 12 internamento				(999) AIP (888) NSA	
107b. Tempo de permanência na UCI (dias) – 12 internamento				(999) AIP (888) NSA	
107c. Tempo de permanência no Canguru (dias) – 12 internam.				(999) AIP (888) NSA	
108. Tempo de permanência na UCI (dias) – re-internamento				(999) AIP (888) NSA	
109. Data de alta hospitalar				(999) AIP (888) NSA	
110. Dias pós-natal até a alta hospitalar				(999) AIP (888) NSA	
111. Tempo de uso de antibiótico em UN (dias)				(999) AIP (888) NSA	
112. Tempo de dieta zero (dias)				(999) AIP (888) NSA	
113. Data de início da nutrição parenteral		Data início:		(999) AIP (888) NSA	
114. Data de fim da nutrição parenteral		Data fim:		(999) AIP (888) NSA	
115. Data de início da nutrição enteral mínima/trófica (NEM)		Data início:		(999) AIP (888) NSA	
116. Data de fim da nutrição enteral mínima/trófica (NEM)		Data fim:		(999) AIP (888) NSA	
117a. Data que atingiu a NE PLENA com volume de 100ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
117b. Data que atingiu a NE PLENA com volume de 120ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
117c. Data que atingiu a NE PLENA com volume de 150ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
118a. Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 100ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
118b. Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 120ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
118c. Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 150ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
119a. Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 100ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
119b. Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 120ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
119c. Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 150ml/kg/dia				(999) AIP (888) NSA	
120. Menor peso (gr)				(999) AIP (888) NSA	
121. Idade a recuperar o peso de nascimento (gr)				(999) AIP (888) NSA	
122. Idade de suspensão de nutrição parenteral (NP)				(999) AIP (888) NSA	

123. Número de dias em ventilação mecânica	(999) AIP (888) NSA
124. Número de dias em ventilação não-invasiva	(999) AIP (888) NSA
125. Idade em que conseguiu ficar em ar ambiente	(999) AIP (888) NSA
126. Número de dias com cateter umbilical	(999) AIP (888) NSA
127. Número de dias com acesso venoso central	(999) AIP (888) NSA
128. Número de dias com PIC	(999) AIP (888) NSA
129. Dias pós-natal até o óbito	(999) AIP (888) NSA
130. Tipo de alimentação na alta hospitalar	0) leum (1) leite materno exclusivo (2) fórmula padrão (3) fórmula enriquecida (4) leite materno + fórmula (999) AIP
131. Peso na alta hospitalar	(999) AIP (888) NSA
132. Peso no dia do óbito	(999) AIP (888) NSA
133. Dias de vida que estabilizou o ganho de peso	(999) AIP (888) NSA
134. Peso ao estabilizar o ganho ponderal	(999) AIP (888) NSA
135. Peso no 7º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
136. Peso no 14º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
137. Peso no 21º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
138. Peso no 28º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
139. Peso no 60º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
140. Peso no 90º dia de vida	(999) AIP (888) NSA
141. Mãe seguiu o bebê no colo com firmeza	0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
142. Mãe e bebê mantiveram contato visual	0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
143. Grande quantidade de toque mãe/ filho	0) sim (1) não (999) AIP (888) NSA
Condição do RN:	Alta Transfêrência Óbito

Apêndice G – MATERIAL DIDÁTICO INSTRUCIONAL – CARTILHA SOBRE IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO

Figura 03: Capa e Sumário da Cartilha Sobre Imunoterapia Orofaringea de Coloastro



Fonte: Elaboração própria da equipe de pesquisa

Apêndice H – STUDY PROTOCOL – COLOSTRUM OROPHARYNGEAL IMMUNOTHERAPY FOR VERY LOW BIRTH WEIGHT PRETERM INFANTS: PROTOCOL OF NA INTERVENTION STUDY

Cruz Martins et al. *BMC Pediatrics* (2020) 20:371
<https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>

BMC Pediatrics

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 d'A 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, Registered 09 October 2018, <http://www.salsosclinicos.gov.br/rg/RBR-2qyp7c/>.

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.

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/U1111-1222-0598), 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

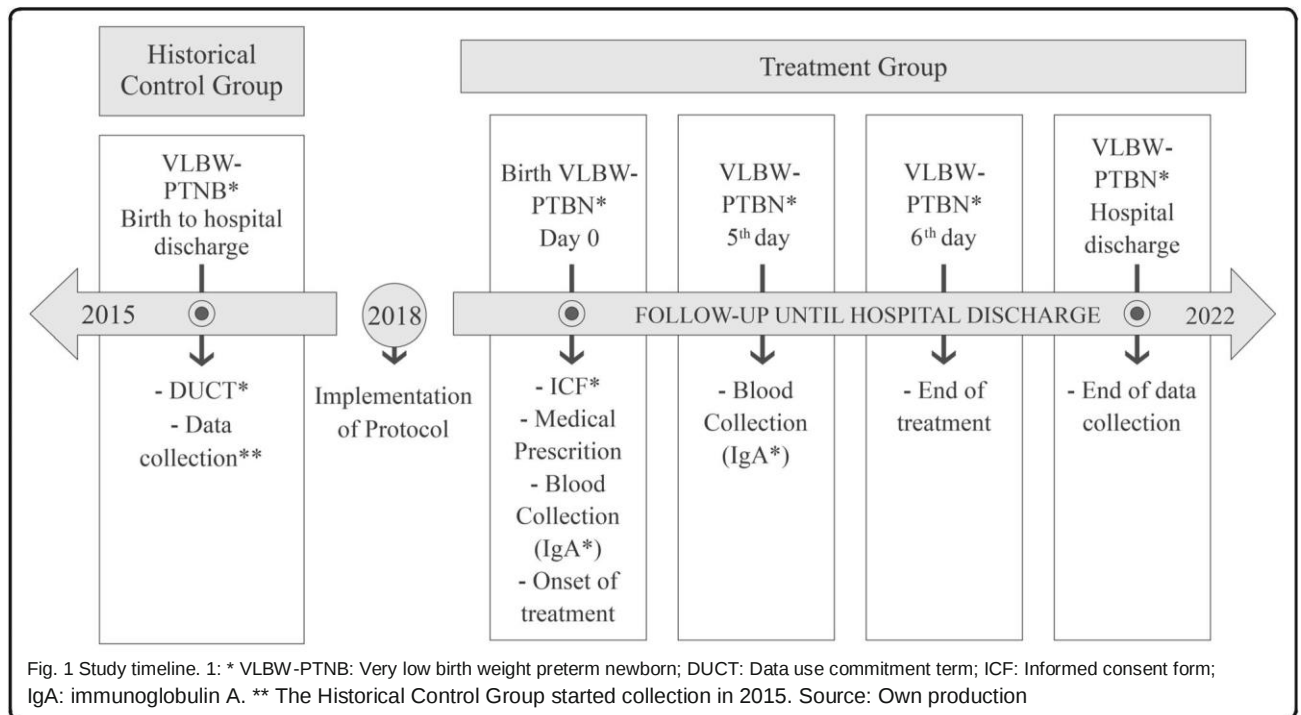
The size of the fixed sample is calculated with the help of the Bioestat 5.3 software and based on the following parameters: $\alpha = 5\%$; $\beta = 80\%$; incidence of the death outcome in the intervention group = 12.5% and in the control group = 25%, in a 1:1 proportion. The parameters for calculating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



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 Intergrrowth-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,

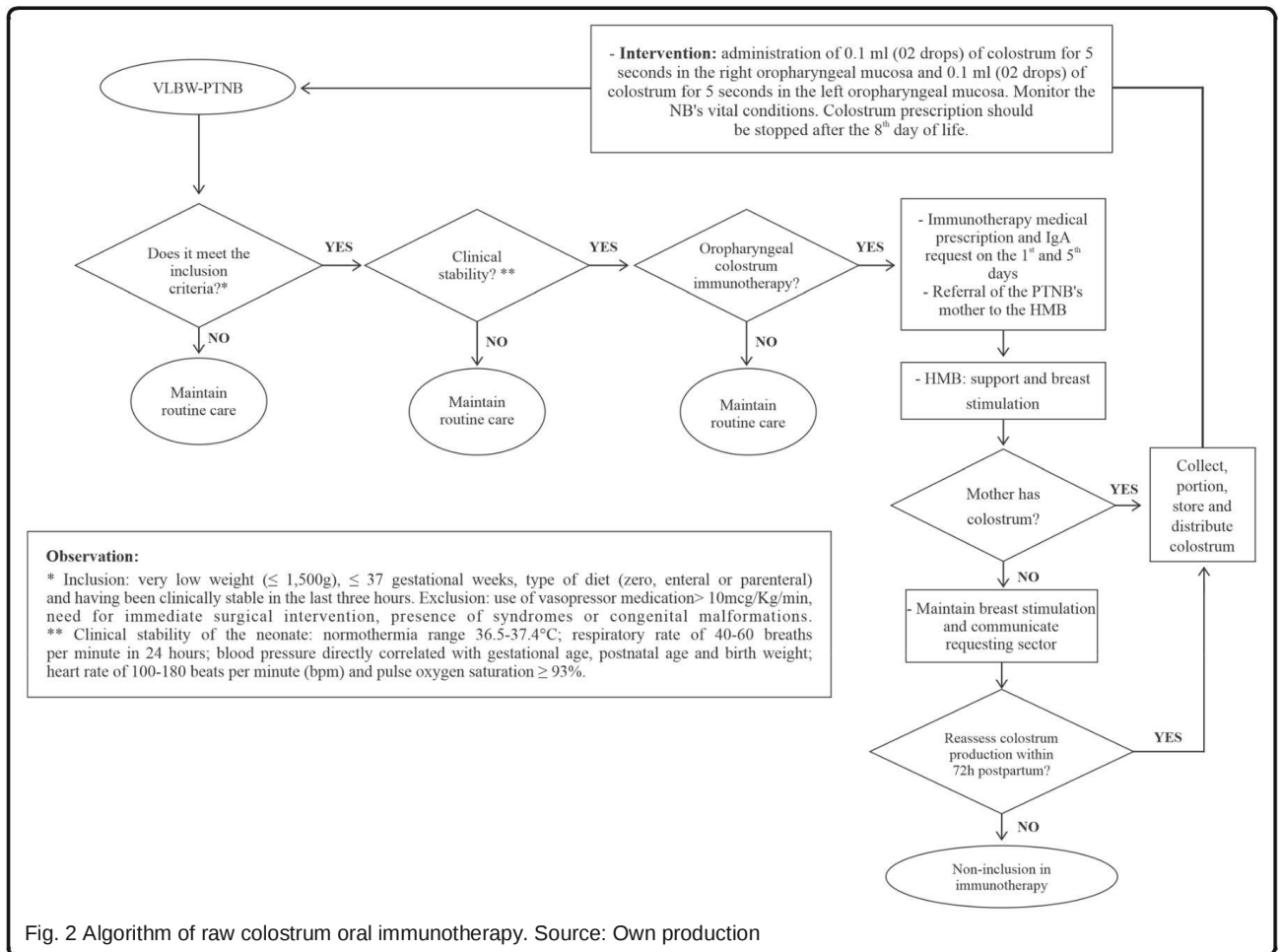


Fig. 2 Algorithm of raw colostrum oral immunotherapy. Source: Own production

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

- 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.
- 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].
- 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.
- 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>.
- Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol*. 2017;8(MAY):1–10.
- Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011;3(4):442–74.
- 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>.
- Araújo ED, Gonçalves AK, Cornetta MDC, Cunha H, Cardoso ML, Morais 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>.
- 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.
- 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.
- 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. Rodríguez 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. Rodríguez 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-Jerić 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/UFMG/ Coopmed; 2009. p. 84. Available at: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagens/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



Apêndice H- ARTIGO 01: IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E NUTRIÇÃO ENTERAL PLENA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UMA METANÁLISE

Revista de Saúde Pública



Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis

Journal:	<i>Revista de Saúde Pública</i>
Manuscript ID	RSP-2020-3051
Manuscript Type:	Review
Keyword – Go to DeCS to find your keywords.:	Colostrum, premature birth, very low birth weight, systematic review, meta-analysis

SCHOLARONE™
Manuscripts

Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis

1 ABSTRACT

Colostrum oropharyngeal immunotherapy is a measure that, in addition to providing antimicrobial and anti-inflammatory protection factors, contributes to the tropism of the immature digestive tube of premature newborns, especially those of very low weight. The aim was to systematically investigate the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy in reducing the time required for the very low birth weight preterm newborns (VLBW-PTNB: <1,500g and <37 weeks) to achieve full enteral nutrition. The search for studies was carried out using four databases, including the gray literature. Reference lists of selected articles were also searched. The eligibility criteria consisted of randomized clinical trials and there was no restriction concerning the date or language of the publication. Two independent reviewers performed the selection of articles and data extraction. The non-standard technique was used in the random effects meta-analysis to assess the mean difference in days to achieve full enteral nutrition, and the statistical program used was Stata 15. Ten studies were selected for systematic review and five for meta-analysis, with a population of 764 VLBW-PTNB and gestational age of birth between 25 and 32 weeks. The surveys were carried out between 2011 and 2018 in North America, Asia and Africa, and only one of the studies was conducted in South America. The included studies reported the number of days it took 708 VLBW-PTNB to achieve full enteral feeding, and the time to establish full enteral nutrition was shorter for newborns treated with immunotherapy in only three of these studies. The meta-analytical measurement showed a mean difference of -4.26 days, (95% CI -7.44; -1.08d), with high heterogeneity ($I^2=83.1\%$). The use of oropharyngeal colostrum immunotherapy can reduce the time for VLBW-PTNB to achieve full nutrition when compared to those who used a placebo or received routine care.

Keywords: Colostrum, premature birth, very low birth weight, systematic review, meta-analysis

INTRODUCTION

The newborn's nutrition is essential for its proper growth and development, especially for very low birth weight preterm newborns (VLBW-PTNB) (1). The diet of this age group is a nutritional emergency and a great challenge since it is necessary to supply some nutrients that are equivalent to what they would possibly be receiving via the intrauterine route (2).

Dietary nutrients are also essential for the maturation and development of gastrointestinal function and the installation of a healthy microbiota. Colostrum is rich in immunomodulatory bio-factors, stimulates the cells of the lymphoid tissues, and can favor the maturation of the immune system and the gastrointestinal tract (3).

Oropharyngeal colostrum immunotherapy is an intervention that can provide antimicrobial and anti-inflammatory protective factors, a true immunological and trophic support (4), which is a necessary condition for reducing the time between the use of parenteral or tube feeding and full enteral nutrition (intake of 100 to 150 mL.kg⁻¹.day⁻¹) (5). This measure will offer the VLBW-PTNB the nutrients required for their physical and neurological development (6).

Some scientific evidence of the positive effect of colostrum on neonatal clinical outcomes (3,4,7,8) is available. However, no study has investigated colostrum immunotherapy associated with full nutrition as a primary outcome, although three randomized controlled clinical trials conducted with VLBW-PTNB have reported that they achieved full nutrition quicker in the treatment group compared to the control group (6,8,9). However, other works did not mention the same association (10–12).

Likewise, some meta-analysis that investigated the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy on the prevention of morbimortality (13–17) did not assess

the time it took preterm newborns to achieve full enteral nutrition as a primary outcome of interest or did not research this outcome (16).

Because of the need for quality scientific evidence and the limited number of studies on the association in question, the current meta-analysis aimed to systematically investigate the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy in reducing the time it takes the VLBW-PTNB to achieve full enteral nutrition. This outcome can contribute to its proper growth, development, shorter stay in intensive care, and reduced neonatal morbimortality.

METHODS

This meta-analysis used the PRISMA and included the following steps: registration and protocol, study eligibility criteria, sources for information, the definition of research strategies, data selection, extraction and analysis, and evaluation of the quality of studies.

Registration and Protocol

We searched for existing systematic reviews on the subject, and no record was found. A review protocol was established before its completion and recorded in PROSPERO under number CRD42019126088. There were no significant deviations from the protocol during the research.

Study eligibility criteria

The eligibility criteria consisted of randomized clinical trials that evaluated the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy over the time it took the VLBW-PTNB (gestational age up to 37 weeks and weight below 1,500 g) to achieve full

enteral nutrition. There was no restriction concerning the date or language of publication. Non-randomized clinical trials, cohort studies, and narrative and systematic literature reviews were excluded.

83

84 **Sources of information**

85 The search for information was carried out until July 31, 2020, in the following
86 electronic databases: Medline/PubMed, Lilacs/Bireme/BVS, Cochrane Central, and
87 Web of Science. The following publications were considered for the gray literature:
88 CAPES/MEC Portal thesis database, ProQuest Dissertations & Theses Databases,
89 Clinical Trials study protocols, study protocols of the Brazilian Registry of Clinical
90 Trials and contact with study authors with unpublished results. Reference lists of
91 articles selected for the systematic review were examined.

92

93 **Search strategies**

94 For Medline and Cochrane Central, the descriptors used and their synonyms
95 were taken from MeSH, and those from Lilacs/Bireme, from DeCS. A search was
96 prepared by adding (AND) the terms in both languages (English and Spanish) to
97 ensure a good retrieval of information in Lilacs and Bireme/BVS. In the Medline
98 database, a strategy was adopted to increase search sensitivity, including the so-
99 called "entry terms" or Boolean operators that are within the definition of the MeSH
100 term. The search strategies used for each database in this review are shown in Table

101 1.

102

103 **Table 1**

104

60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

105 Study selection

106 Two reviewers (MSXR and CCM) selected papers independently by reading
107 the titles and abstracts, and made separate decisions. After this phase, the two
108 researchers (MSXR and CCM) independently read the full text of the individually
109 selected papers. Works that met the eligibility criteria were included in the systematic
110 review. Any disagreement between researchers on the inclusion or exclusion of the
111 papers was settled by consensus (MSXR, CCM).

112

113 Data extraction

114 Data was also extracted from the selected papers by two independent
115 researchers (MSXR and CCM) and later adjudicated by consensus among them
116 (Table 2). The data was entered in electronic format in an Excel spreadsheet
117 containing the following fields: type of publication, author, year of publication, paper
118 title, objective, analysis method, results, conclusions, name, and rating (Qualis) of
119 the journal, research year, duration of follow-up, research funding, country of study,
120 the continent of study, inclusion and exclusion criteria, sample size, mean age of
121 participants, mean age standard deviation, description of intervention and control,
122 duration of oropharyngeal colostrum immunotherapy, time to achieve minimum
123 enteral nutrition and full enteral nutrition, confounding variables and conflict of
124 interest.

125

126 TABLE 2

127

128 Study quality assessment

129 The quality of the selected studies was assessed using the risk-of-bias
130 instrument, recommended by the Cochrane Collaboration for randomized clinical
131 trials, namely, the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (18).

132

133 Data analysis

134 The papers were pre-selected as per the inclusion criteria (by two reviewers)
135 with the StArt (State of the Art through Systematic Review) tool, and a third reviewer
136 was consulted to achieve consensus. A summary of the qualitative data of the
137 included studies was prepared, presenting the characteristics of the investigations
138 for each study. Statistical heterogeneity was assessed using the I^2 of the global
139 association measure, and, depending on the magnitude of this indicator, a meta-
140 analysis (19) was performed, and the magnitude of the inconsistency was assessed.
141 To assess the mean difference in days to achieve full enteral nutrition, the
142 nonstandard technique was utilized in the meta-analysis of random effects (20). To
143 combine the effect size estimates of the study, the weighted mean difference method
144 was used. The estimate of the combined effect in this method represents a weighted
145 average of all studies that included group comparisons.

146 The weight given to each individual result in the comparison of the study group
147 in the analysis is in inverse proportion to the variance. For larger trials, more weight
148 is assigned and for smaller trials, less weight. The statistical program Stata 15 was
149 used.

150

151 RESULTS

152

153 Selected studies

1
2
3 154 In the search for publications in the chosen databases, 398 articles were
4
5 155 identified, with 03 manually added studies of interest located in the reference list of
6
7
8 156 the selected papers, totaling 401 studies for reading titles and abstracts. Initially, 224
9
10 157 duplicates were removed, and 146 were excluded, as they did not present the topic
11
12 158 of interest, leaving 31 to be read in full. After this reading, 21 studies were excluded,
13
14 159 16 for not describing the outcome of interest, and 5 for not being a randomized
15
16 160 clinical trial. Only ten studies met the eligibility criteria for this systematic review
17
18
19 161 (Figure 1). The publication period for the included investigations was until July 2020.
20
21
22 162

23 24 163 Figure 1

25 164

26 165 General characteristics and quality of the studies

27
28 166 All the studies included in this review were randomized clinical trials, the
29
30
31 167 population consisted of 764 VLBW-PTNB, with gestational age between 25 and 32
32
33 168 weeks, weighing below 1,500 g. The surveys were conducted from 2011 to 2018 in
34
35 169 North American, Asian, African countries, and only one in a South American country.
36
37
38 170

39
40 171 The included studies aimed to evaluate the efficacy of oropharyngeal
41
42 172 colostrum immunotherapy on outcomes related to some health conditions of
43
44 173 newborns. However, all compared the administration of oropharyngeal colostrum
45
46 174 versus the administration of placebo (sterile water or saline solution), or routine care.
47
48 175 Nine studies were published (6–12,21,22) and one was described in an unpublished
49
50
51 176 report provided by its author (23).
52
53

54 177 The therapeutic clinical protocol in the eligible studies occurred through
55
56 178 administration with sterile tuberculin syringes of 0.2 mL of colostrum in the
57
58
59 179 oropharynx of newborns, 0.1 mL in the right oral mucosa and 0.1 mL in the left
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

179 mucosa, except for two studies: one which used the gentle cleansing technique with
180 a swab inside the mouth, cleaning cheeks, tongue, palate and lips; and another
181 which administered colostrum by gavage.

182 In one of the studies, when raw colostrum was not available, milk from the
183 milk bank was used in the treatment group (22). The time of administration of
184 colostrum ranged from 48 hours to seven days, and therapy was applied until the
185 newborns reached full enteral nutrition in two of the clinical protocols.

186 Concerning the control group, the administration technique was the same as
187 that of the intervention group in six studies, differing only in the use of a placebo
188 (sterile water or saline solution) (6) Newborns remained under the routine care at the
189 hospital unit (7,9,12,21) in four of the other studies.

190 The methodological quality of the studies was assessed with the application
191 of the quality assessment instrument for randomized clinical trials, recommended by
192 the Cochrane Collaboration (RoB 2) (18) Variable quality was identified among all
193 studies: only one had a low risk of bias (10) five were classified with some concern
194 (6,8,9,22,23) and the others as a high risk of bias (9,11,12,21).

195 All studies reported a random allocation of subjects. However, two of them did
196 not specify the method used to generate the random sequence (7,8). Concerning the
197 concealment method, four of them reported blinding the participants (6,10,22,23)
198 through opaque envelopes and sealed syringes, three studies did not report blinding
199 (7,8,11) and three reported not being blind (9,12,21).

200 Data assessed for outcomes was obtained from all participants in seven
201 studies. Not all participants were assessed in three studies (6,8,23), and the method
202 for measuring outcomes was considered appropriate for all. The included studies
203 reported days for complete enteral feeding in 708 VLBW-PTNB. Three of the studies

204 included fewer participants in assessing the time to achieve full enteral nutrition
205 (6,8,23) .

206 Of the VLBW-PTNB who received oropharyngeal colostrum
207 immunotherapy, only three of the studies reported the faster establishment of full
208 enteral nutrition (6,8,9). Five of the studies showed means and standard deviation in
209 days for newborns to achieve full nutrition, and the other five studies showed the
210 results through the median and interquartile range. Thus, only five studies were
211 selected for the meta-analysis (6,8,9,11,12) (Figure 2), as they contained the
212 information required to generate a summary measure of mean difference in days to
213 achieve full enteral nutrition.

Figure 2

217 The five studies included in this meta-analysis reported the oropharyngeal
218 colostrum immunotherapy effect over time to achieve full enteral nutrition in 417
219 VLBW-PTNB. The outcome analyzed in the primary studies was estimated through
220 measures related to the mean and standard deviation. Three of these studies
221 showed that the treated group reached full enteral nutrition more quickly (6,8,9).
222 Whereas the other two works showed no statistically significant difference when
223 comparing the treated group with the control group (11,12).

224 The meta-analytical measure of the five studies showed a mean difference of
225 -4.26 days, (95% CI: -7.44; -1.08d), evidencing that the use of oropharyngeal
226 colostrum immunotherapy can reduce the time to achieve full nutrition in VLBW-
227 PTNB when compared to those which used a placebo or received routine care.
228 However, the heterogeneity between these studies was high ($I^2=83.1\%$), and there

229 was no possibility of adjusting due to the low number of papers identified for this
230 meta-analysis.

231

232 DISCUSSION

233 The current meta-analysis identified that VLBW-PTNB on oropharyngeal
234 colostrum immunotherapy required less time to achieve full enteral nutrition, a
235 condition that strengthens the recommendation for the use of colostrum as
236 immunological therapy.

237 This intervention is expected to shorten premature infants' time to achieve
238 full enteral nutrition, since colostrum provides functional nutrients and bioactive
239 components that favor a microenvironment for the defense and maturation of the
240 intestinal mucosa (24,25) as well as a colonization of the gastrointestinal tract of
241 premature newborns by enteric bacteria with antibacterial functions,
242 immunomodulation, and production of nutritional metabolites, which characterize the
243 healthy microbiome (26).

244 The early nutrition practices of preterm infants are potentially modifiable risk
245 factors. Previously, observational studies suggested that conservative diets with
246 slow volume advancement would reduce the risk of necrotizing enterocolitis.
247 However, it is currently known that slow feeding progress can delay the
248 establishment of full enteral feeding, and may be associated with metabolic and
249 infectious morbidities secondary to prolonged exposure to parenteral nutrition (27).

250 Despite the biological plausibility, the quality of the evidence identified in this
251 meta-analysis was low because of the high heterogeneity of the included studies, as
252 well as the large confidence interval (-7.44 to -1.08d). Some methodological
253 characteristics of individual studies may have contributed to a possible change in the

1
2
3 254 global measure and high heterogeneity, such as small sample sizes
4
5 255 (6,8,10,11,21,23), variable clinical protocols, and the definition of the time to reach
6
7 256 full enteral nutrition (100 to 150 mL.kg⁻¹.day⁻¹). Moreover, when evaluating the
8
9 257 studied variables, we identified the inclusion of different birth weight values (6,9,20)
10
11 258 and Apgar scores (8,11,12).
12
13

14
15 259 In all studies included, enteral feeding started according to the hospital's
16
17 260 protocol or according to individualized treatment for each newborn, with no
18
19 261 standardization for the initiation of feeding. Some studies mentioned, initiation in the
20
21 262 first 24 hours after live birth (9,23) or more than 24 hours (7–9). In these feeding
22
23 263 protocols, breast milk was used when produced in sufficient quantity (6–12,21–23).
24
25 264 Otherwise, donor milk (21) or formula (9,10,21–23). Regarding the number of doses
26
27 265 of colostrum administered during treatment, only one study (8) reported the
28
29 266 administration of 75 to 85% of the doses planned for treatment, another (6) reported
30
31 267 that 42 doses were administered during the seven consecutive days of therapy and
32
33 268 one more (7) reported the administration of 24 doses per newborn.
34
35

36
37 269 Regarding biases, we observed a predominant selection bias
38
39 270 (6,8,9,11,12,20,21,23), specifically for the domain about allocation concealment.
40
41 271 Some weaknesses were found in the description of the text regarding the information
42
43 272 necessary for the assessment of the other bias domains (6,8,9,12), which can cause
44
45 273 essential distortions in the global measure. For example, the use of adjustment for
46
47 274 confounder covariables was not identified in the primary study. It was not possible to
48
49 275 assess the publication bias in this meta-analysis due to the insufficient number of
50
51 276 selected studies. Even considering the methodological weaknesses of the included
52
53 277 studies, they were maintained given the low number of studies on the subject.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4 278 In a meta-analysis that investigated this procedure in the prevention of
5
6 279 morbimortality in premature infants, other researchers also found an association
7
8 280 between the use of oropharyngeal colostrum immunotherapy and the faster
9
10 281 achievement of full enteral nutrition. Very low quality of evidence was demonstrated
11
12 282 due to imprecision, high risk of bias in the studies included, and moderate
13
14 283 heterogeneity (13). On the other hand, two other meta-analysis that studied the effect
15
16 284 of this therapy on necrotizing enterocolitis (15), and prematurity (14), were not
17
18 285 significant for this association.

21 286 It is pertinent to comment on some methodological characteristics of previous
22
23 287 meta-analysis, such as the estimation of the mean and standard deviation through
24
25 288 medians and interquartile ranges among the reviewed studies (13–15), which is a
26
27 289 characteristic grounded on the recommendations of other researchers (28,29).

30 290 These methods are questionable, since by assuming that the mean can be
31
32 291 estimated from the median, without incorporating the influence of the sample size,
33
34 292 this means ignoring the data distribution, regarding the principle of normality. That
35
36 293 is, it is not reasonable, for example by the method of Hozo et al. 2005 (29), consider
37
38 294 the equivalence between mean and median values for data that present asymmetry
39
40 295 in their distribution (30). Therefore, we understand that the previous meta-analysis,
41
42 296 on the subject in question, has methodological weaknesses. (31).

46 297 The current meta-analysis differs from those mentioned since only
47
48 298 randomized clinical trials with results related to means, and standard deviation were
49
50 299 used in the study, without estimating the measures presented in the individual
51
52 300 studies. It is the second one to have judiciously evaluated the methodological quality
53
54 301 of the studies incorporated through the Rob2 tool (18), and the first to have
55
56 302 investigated exclusively the time to achieve full enteral nutrition in very low birth
57
58
59
60

1
2
3 303 weight premature newborns, giving visibility to a clinical outcome of relevance to the
4
5 304 growth and development of premature newborns.
6
7
8 305

10 306 CONCLUSIONS

11 307
12
13
14 308 The findings of this review show that the use of oropharyngeal colostrum
15
16 309 immunotherapy can reduce the time to achieve full enteral nutrition in VLBW-PTNB
17
18 310 when compared to those who used a placebo or received routine care. Achieving full
19
20 311 enteral nutrition more quickly and without undesirable effects is a goal to provide
21
22 312 good growth and development for these premature infants.
23
24

25
26 313 For a better quality of scientific evidence, it is necessary to conduct further
27
28 314 studies with standardized colostrum oropharyngeal therapy protocols, which explore
29
30 315 the time of onset, the dose to be administered, and the frequency and duration of
31
32 316 treatment.
33
34

35 317 Finally, it is necessary to highlight the importance of colostrum
36
37 318 immunotherapy and early and adequate nutrition for the health of these newborns to
38
39 319 prevent possible unfavorable clinical outcomes, achieve survival with quality of life,
40
41 320 and avoid sequelae in the medium and long term.
42
43
44

45 321
46
47 322 **Acknowledgments:** We are grateful to Shiney Easo and collaborators for providing
48
49 323 more information about their study, clearly explaining methods and the results. We
50
51 324 are grateful to the Bahia Research Support Foundation (FAPESB), in Public Notice
52
53 325 003/2017 – Research Program for the SUS: Shared Management in Health –
54
55 326 PPSUS/BA – FAPESB/SESAB/CNPQ/MS, for the procurement of permanent
56
57
58
59
60

327 materials and consumption for the implementation of the study, safeguarding the
328 right to incorporate the name of the funding agencies into all the research products.

329 MSXR is the author responsible for the design, writing and final content.

330 MSXR, CCM, EFF, GOV, ISGF, ACMGF, MGP, SSC contributed substantially in the
331 conception of the work design, analysis, data interpretation, writing or critical review
332 and approval of the final version to be published. In addition, everyone read and
333 agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues related to
334 the accuracy or integrity of any part of the study are investigated and resolved
335 accordingly.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERÊNCIAS

1. Ziegler EE. Meeting the Nutritional Needs of the Low-Birth-Weight Infant. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2011;58(s1):8–18. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/323381>
2. Oliveira AG de, Siqueira PP, Abreu LC de. Cuidados nutricionais no recém-nascido de muito baixo peso. *J Hum Growth Dev*. 2008;18(2):148.
3. Garofalo NA, Caplan MS. Oropharyngeal Mother's Milk: State of the Science and Influence on Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* [Internet]. 2019;46(1):77–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.09.005>
4. Rodriguez NA, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: Theoretical perspectives. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):81–90.
5. Margotto PR. Assitência ao recém-nascido de risco. 3º, editor. Escola Superior de Ciências da Saúde; 2013.
6. 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* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Nov 30];18(9):869–75. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00130478-201709000-00007>
7. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: Impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol* [Internet]. 2016;36(2):106–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2015.157>
8. 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.
9. 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. J Parenter Enter Nutr. 2020;44(1):92–104.
10. Lee J, Kim H-S, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim E-K, Choi J H. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. Pediatrics [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2018 Nov 30];135(2):e357-66. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2004>
11. Glass K, Greecher C, Doheny K. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. Am J Perinatol [Internet]. 2017 Dec 2;34(14):1389–95. Available from: [file:///C:/Users/Carla Carolina/Desktop/Artigos para acrescentar na qualificação/The impact of birth weight on cardiovascular disease risk in the.pdf](file:///C:/Users/Carla%20Carolina/Desktop/Artigos%20para%20acrescentar%20na%20qualifica%C3%A7%C3%A3o/The%20impact%20of%20birth%20weight%20on%20cardiovascular%20disease%20risk%20in%20the.pdf)
12. 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):716-721.
13. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 Sep 7;2018(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011921.pub2>
14. Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* [Internet]. 2019 Nov 1;10(6):1152–62. Available from: <https://academic.oup.com/advances/article/10/6/1152/5506834>
15. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS, 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. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(5):612–24.
16. Tang R, Yao X, Shi L. The Effects of Colostrum on Gastrointestinal Function and Related Diseases in Premature Infants: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Yangtze Med*. 2018;02(04):271–80.
17. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr*. 2020;
18. Innovations BMJ. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. 2019. 58 p.
19. Turner RM, Davey J, Clarke MJ, Thompson SG, Higgins JP. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012 Jun;41(3):818–27. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dys041>
20. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis*. 2009.
21. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp JH, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, Latuga MS, Wynn JL. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*

- [Internet]. 2017;37(1):36–41. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1038/jp.2016.161>
22. Ferreira DMLM, Oliveira AMM, de Leves D V., de Bem ÉB, Fatureto GG, Navarro NF, Afonso NG, Santiago FM, Mineo JR, Sopelete MC, Martinez FE, Bernadino Neto M, Abdallah VOS. Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2019 Jul;69(1):126–30. Available from: <http://journals.lww.com/00005176-201907000-00025>
 23. Shiney Easo, Dr. Sonia R B D'Souza, Daisy Josphine Lobo Dr. Niran Al-Naqeeb, Dr. Aza Tolba Dr. Anna Bindu, Dr. Ayman Azab SA. "Effectiveness of Mother's own Colostrum and Breast milk as Oral Immunotherapy and on the feeding behaviors and clinical outcome among preterm infants: A Randomized control trial."
 24. Jacobi SK, Odle J. Nutritional Factors Influencing Intestinal Health. *Adv Nutr*. 2012;3:687–96.
 25. Cacho NT, Lawrence RM. Innate Immunity and Breast Milk. *Front Immunol* [Internet]. 2017 May 29;8(MAY). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00584/full>
 26. Cong X, Genomics S, Judge M, Xu W, Diallo A, Janton S, Maas K, Graf J. Influence of Infant Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants. *Nurs Res*. 2017;66(2):123–33.
 27. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Aug 30;2017(8). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001241.pub7>

- 1
 - 2
 - 3
 - 4
 - 5
 - 6
 - 7
 - 8
 - 9
 - 10
 - 11
 - 12
 - 13
 - 14
 - 15
 - 16
 - 17
 - 18
 - 19
 - 20
 - 21
 - 22
 - 23
 - 24
 - 25
 - 26
 - 27
 - 28
 - 29
 - 30
 - 31
 - 32
 - 33
 - 34
 - 35
 - 36
 - 37
 - 38
 - 39
 - 40
 - 41
 - 42
 - 43
 - 44
 - 45
 - 46
 - 47
 - 48
 - 49
 - 50
 - 51
 - 52
 - 53
 - 54
 - 55
 - 56
 - 57
 - 58
 - 59
 - 60
28. Higgins J, Green S. Front Matter. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. i–xxi. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470712184.fmatter/summary>
29. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol [Internet]. 2005 Dec 20;5(1):13. Available from: <http://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-5-13>
30. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. 2014;14(1):1–13.
31. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. Stat Methods Med Res [Internet]. 2018 Jun 27;27(6):1785–805. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280216669183>

LEGENDS

TABLE 1- Search strategies with keywords and Boolean operators used by different electronic databases. (Supplementary Material or File)

TABLE 2- General characteristics of the studies.

FIGURE 1- Flowchart of the systematic literature review.

FIGURE 2 - Forest plot of the meta-analysis of the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy (OCI) over time to achieve full enteral nutrition in very low birth weight preterm infants, using weighted mean difference in days.

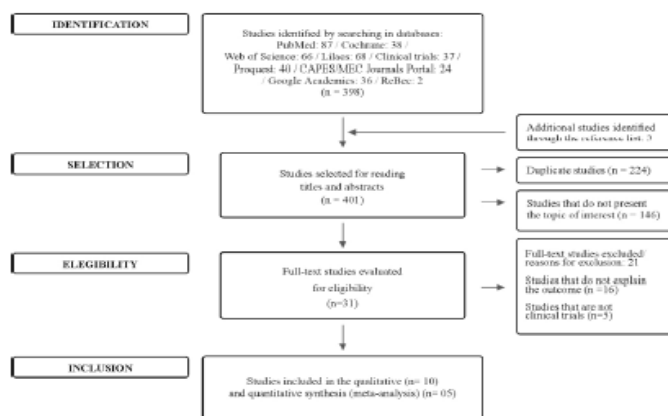


Figure 1. Flowchart of the systematic literature review

FIGURE 1- Flowchart of the systematic literature review.

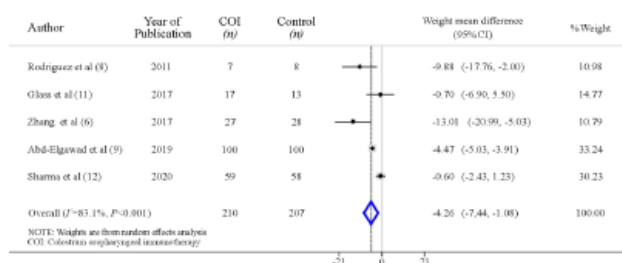


Figure 2. A meta-analysis of the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy over time to achieve full enteral nutrition in very low birth weight preterm infants.

FIGURE 2 - Forest plot of the meta-analysis of the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy (OCI) over time to achieve full enteral nutrition in very low birth weight preterm infants, using weighted mean difference in days.

Oropharyngeal colostrum immunotherapy and time to achieve full enteral
nutrition in very low birth weight preterm newborns: a systematic review with
meta-analysis

Michelle de Santana Xavier Ramos

Online Suplementar Material

Table 1. Search strategies with keywords and Boolean operators used by different electronic databases

DATABASE	STRATEGY	n	DATE
Cochrane	'colostrum in Title Abstract Keyword AND Infant, Very Low Birth Weight in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched)	38	20Jul2020
Lilacs	(tw:(infant, very low birth weight)) AND (tw:(colostrum))	68	20Jul2020
Clinical trials	COLOSTRUM Interventional Studies	37	20Jul2020
Pubmed	(infant, low birth weight) AND colostrum	87	20Jul2020
Web of Science	(colostrum) AND TÓPICO: (Infant, very low birth weight)	66	20Jul2020
Google Acadêmico	Imunoterapia orofaríngea de colostro	36	20Jul2020
Portal CAPES/MEC	colostrum AND infant, low birth weight	24	20Jul2020
Proquest	colostrum AND Infant, very low birth weight	40	20Jul2020
Rebec	COLOSTRUM	2	20Jul2020

Source: Original of this manuscript.

Table 2. General characteristics of the studies

Authors Year Location	Type of study / Funding source*	Sample size / n / group	Colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol	Control Group	Methodologic al quality of studies (Rob 2)	Time to achieve full enteral nutrition (days)
Lee et al.(10) (2015) Seoul, Korea	Randomized controlled clinical trial * Seoul National University Medical School	48 Colostrum group (n=24) Placebo group (n=24) P=0.86	0.2 mL of maternal colostrum was administered via the oropharynx, 0.1 mL into the right and left oral mucosa every 3 hours after 48 to 96 hours of life, for 72 hours, regardless of the child's enteral feeding.	0.2 mL of sterile water was administered, according to the colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol.	Low risk	Colostrum group: 20 (13– 27) Placebo group: 17 (14.3–25.8)
Rodriguez et al. (8) (2011) Midwest, EUA	Randomized controlled clinical trial * Not informed	15 Colostrum group (n=7) Placebo group (n=6) P=0.032	0.2 mL of maternal colostrum was administered via the oropharynx, 0.1 mL into the right and left oral mucosa before 48h of life every 2h for 48h, enteral feeding was started after the protocol was completed.	0.2 mL of sterile water was administered, according to the colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol.	Some concern	Colostrum group: 14.29 ± 5.74 Placebo group: 24.17 ± 8.66
Sohn et al. (7) (2015) California, USA	Randomized controlled clinical trial * Not informed	12 Colostrum group (n=6) Control group (n=6) P=not statistically different	0.2 mL of maternal colostrum was administered into the oral cavity (0.1 mL on each side of the oral cavity) every 2 hours for 46 hours, regardless of whether the child was receiving trophic food.	Control group patients received routine care.	High risk	Colostrum group: 17(14-41) Control group: 13 (9-24)

Table 2. Continued

Authors Year Location	Type of study / Funding source*	Sample size / n / group	Colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol	Control Group	Methodological quality of studies (Rob 2)	Time to achieve full enteral nutrition (days)
Glass et al.(11), (2017) Pennsylvania, USA	Randomized controlled clinical trial * Not informed	30 Colostrum group (n=17) Sterile water group (n=13) P=not statistically different	0.2 mL of maternal colostrum was administered to the oral mucosa with a swab every 3 hours for 2 to 7 days.	0.2 mL of sterile water was administered, according to the colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol.	High risk	Colostrum group: 24.2±7.9 Sterile water group: 24.9±9.4
Romano- Keeler et al.(21), (2016) Nashville, Tennessee, USA	Randomized controlled clinical trial * Thrasher Research Fund, USA	99 Colostrum group (n=48) Non colostrum group (n=51) P=0.39	0.2 mL of maternal colostrum was administered, started in the first 48 hours of life, 0.1 mL on each side of the oral mucosa every 6 hours for 5 days.	The control group received routine care.	High risk	Colostrum group: 11 (8-15) Non colostrum group: 11(9-19)
Zhang et al.(6), (2017) Shanghai, China	Randomized controlled clinical trial * Not informed	55 Colostrum group (n=27) Control group (n=28) P=0.09	0.2 mL of maternal colostrum was administered, 0.1 mL on each side of the oral mucosa with a constant speed of at least 20 seconds over 4 hours, for seven days.	0.2 mL of saline solution was administered according to the oropharyngeal administration protocol.	Some concern	Colostrum group: 24.71±11.23 Control group: 32.72±20.11

Table 2. Continued

Authors Year Location	Type of study / Funding source*	Sample size / <i>n</i> / group	Colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol	Control Group	Methodological quality of studies (Rob 2)	Time to achieve full enteral nutrition (days)
Abd-Elgawad et al.(9), (2019) Egypt	Randomized controlled clinical trial * Not informed	200 Colostrum group (<i>n</i> =100) Gavage group (<i>n</i> =100) <i>P</i> <0.01	0.2 mL of maternal colostrum was administered to the oral mucosa, involving the oropharynx, tongue, and cheeks every 2 or 4 hours, during the pre-feeding period. When infants met the criteria for starting enteral feeding, 0.2 mL of the mother's colostrum was administered to the oropharynx, tongue, and cheeks 5 minutes before gavage until Rn reached complete enteral feeding.	Nothing was administered during the pre- feeding period in the regular gavage group (control). The mother's colostrum or breast milk was administered via tube when the premature infants adjusted to the criteria to start enteral feeding.	Some concern	Colostrum group: 11.10 ± 2.1 Gavage group: 15.57±1.9
Sharma et al.(12), (2020) India	Randomized controlled clinical trial * Not informed	117 Colostrum group (<i>n</i> =59) Control group (<i>n</i> =58) <i>P</i> =0.61	Oropharyngeal administration of 0.2 mL of maternal colostrum to the oral mucosa, 0.1 mL directed to the oropharynx on both sides, right and left. Started after 24 hours of life every 2 hours for 72 hours, regardless of the infant's enteric feeding status.	Control group newborns received routine care.	High	Colostrum group: 10.1±5.7 Control group: 10.7±4.3

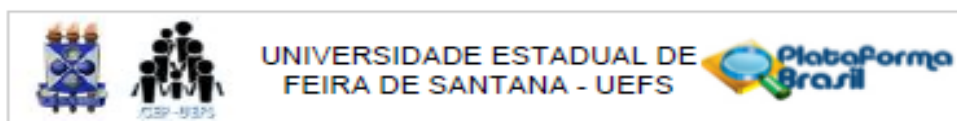
Table 2. Continued

Authors Year Location	Type of study / Funding source*	Sample size / n / group	Colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol	Control Group	Methodological quality of studies (Rob 2)	Time to achieve full enteral nutrition (days)
(Shiney Easo et al.), (23) Kuwait	Randomized controlled clinical trial * Not informed	43 Colostrum group (n=21) Control group (n=22) P=0.888	0.1 mL of colostrum or fresh or chilled breast milk was administered slowly to the posterior end of the oral cavity, drop by drop over 30 s. Repeating the procedure on the opposite side. Therapy was started right after birth, every 4 hours, and continued until reaching complete enteral feeding.	The control group received 0.2 mL of sterile water applied in the same way and frequency as the intervention group. Started in the first 6 hours of life.	Some concern	Colostrum group: 16 (10-25.5) Control group: 16 (11-22)
Ferreira et al.(22) (2019) Brazil	Randomized controlled clinical trial * The Minas Gerais Research Support Foundation Brasil	145 Feeding achieved 100 mL/kg/day Colostrum group (n=47) Placebo group (n=66) P=0.45 Feeding achieved 150 mL/kg/day Colostrum group (n=47) Placebo group (n= 66) P=0.44	0.2 mL of maternal colostrum was administered in the first 48 or 72 hours of life every 2 hours for 48 hours, 0.1 mL to the right oral mucosa, and 0.1 mL to the left.	0.2 mL of sterile water was administered, according to the colostrum oropharyngeal immunotherapy protocol.	Some concern	Feeding achieved 100mL. kg ⁻¹ .day ⁻¹ Colostrum group: 16(13-22) Placebo group: 18(15-20) Feeding achieved 150mL. kg ⁻¹ .day ⁻¹ Colostrum group: 20(18-26) Placebo group: 24(18-25)

The time to reach full enteral nutrition (days) was presented as median (interquartile range) in studies 10,7,21, 23 and 22 and on average $\pm$ standard deviation in studies 8,11,6,9 and 12. Source: Original of this manuscript.

ANEXOS

Anexo A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/UEFS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: 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

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

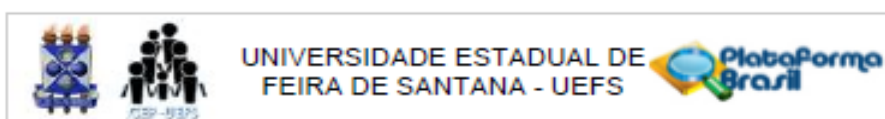
Número do Parecer: 2.930.252

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 prematuros com muito baixo peso que estiverem fazendo o uso da colostroterapia (n=175). E o grupo controle histórico será composto por recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados na Unidade Neonatal antes da intervenção ser implementada (n=175). Para o grupo de intervenção, será utilizado o colostro da própria mãe e o esquema de tratamento será constituído diariamente por 8 administrações de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro por 10 segundos em mucosa orofaríngea, oferecidos a cada 03 horas, até o sétimo dia de vida da criança. Os desfechos avaliados serão: mortalidade, morbidades, tais como: displasia broncopulmonar, doença da membrana hialina, enterocolite necrosante, hemorragia intraventricular, insuficiência renal, perfuração intestinal espontânea, persistência do canal arterial, pneumonia, pneumotórax, retinopatia da prematuridade, sepse, evolução pondero-estatural e tempo para alcançar a nutrição enteral

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



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	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1169654.pdf	15/09/2018 00:37:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	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	Declaracao_Psicologia.docx	22/07/2018 06:08:57	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_resposta_hospital.jpeg	05/07/2018 14:11:52	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	05/07/2018 14:10:53	Graciete Oliveira Vieira	Aceito
Orçamento	Orcamento.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: 44.031-480
 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)

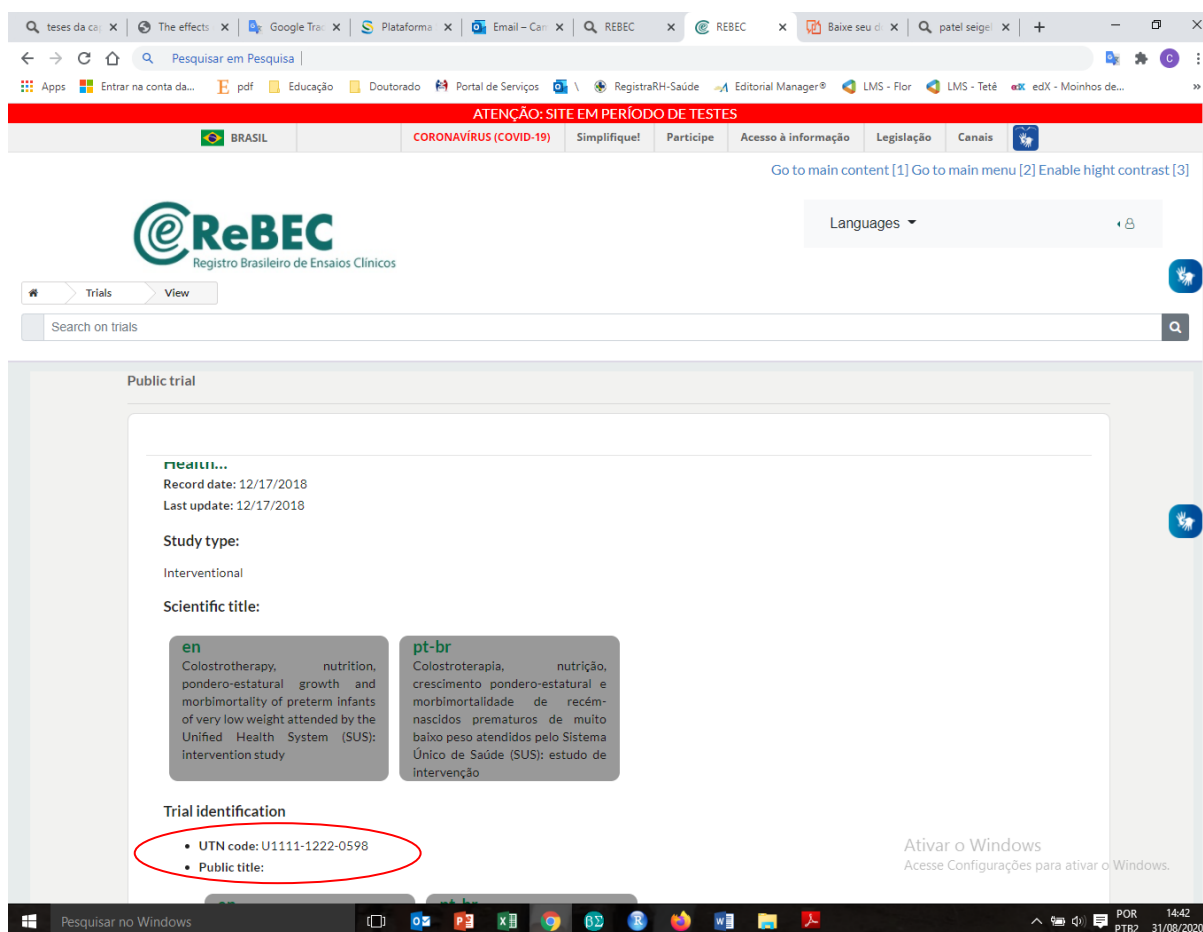
Autorização da Instituição

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



teses da co... x The effects x Google Trai... x Plataformas x Email - Ca... x REBEC x REBEC x Salve seu d... x patel seige... 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

neatun...
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 PTB2 14:42 31/08/2020

Anexo D – CARTA DE ACEITE DO ARTIGO 1 EMITIDA PELA REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

Revista de Saúde Pública
Decision Letter (RSP-2020-3051.R1) From: mariyac@usp.br To: michellesxavier@gmail.com CC: Subject: Revista de Saúde Pública - Decision on Manuscript ID RSP-2020-3051.R1 Body: 09-Dec-2020 Dear Mrs. Xavier Ramos: It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis" in its current form for publication in the Revista de Saúde Pública. Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the Revista de Saúde Pública, we look forward to your continued contributions to the Journal. Sincerely, Dr. Marly Cardoso Associate Editor, Revista de Saúde Pública mariyac@usp.br, mariyac@usp.br Associate Editor: 1 Comments to the Author: (There are no comments.) Entire ScoreSheet: Reviewer: 1 Recommendation: Accept Comments: This article reported a literature review with aim was to systematically investigate the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy in reducing the time required for the very low birth weight preterm newborns to achieve full enteral nutrition. The paper is written and presented up to publishable standards of the Journal. The concepts have been defined adequately. The title reflects the contents of the paper accurately. The manuscript has an adequate structure, encompassing coherent and well-integrated argumentation, as well as adequate and robust theoretical and conceptual inputs. The manuscript is in the scope of the journal and all suggestions from the previous review have been incorporated. So, I suggest as an editorial decision to accept. I note that for the publication version it is necessary to check the adequacy of the formatting of the citations. Additional Questions: Does the manuscript contain new and significant information to justify publication?: Yes Does the Abstract (Summary) clearly and accurately describe the content of the article?: Yes Is the problem significant and concisely stated?: Yes Are the methods described comprehensively?: Yes Are the interpretations and conclusions justified by the results?: Yes Is adequate reference made to other work in the field?: Yes Length of article is: Adequate Number of tables is: Adequate Number of figures is: Adequate Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable): none Rating: Interest: 2. Good Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable): none Rating: Interest: 2. Good Quality: 1. Excellent Originality: 2. Good Overall: 2. Good Reviewer: 2 Recommendation: Accept Comments: The review is well done, clarifying important information about the work process and highlighting relevant considerations about the studies included in the meta-analysis. Additional Questions: Does the manuscript contain new and significant information to justify publication?: Yes Does the Abstract (Summary) clearly and accurately describe the content of the article?: Yes Is the problem significant and concisely stated?: Yes Are the methods described comprehensively?: Yes Are the interpretations and conclusions justified by the results?: Yes Is adequate reference made to other work in the field?: Yes Length of article is: Adequate Number of tables is: Adequate Number of figures is: Adequate Please state any conflict(s) of interest that you have in relation to the review of this paper (state "none" if this is not applicable): None. Rating: Interest: 2. Good Quality: 2. Good Originality: 1. Excellent Overall: 2. Good Date Sent: 09-Dec-2020