



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM**  
**GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**ARIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA**

**COLOSTROTERRAPIA COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA RECÉM-  
NASCIDOS PREMATUROS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**FORTALEZA**

**2023**

ARIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA

COLOSTROTERAPIA COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA RECÉM-  
NASCIDOS PREMATUROS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Nirla Gomes Guedes.

FORTALEZA

2023

---

A444c Almeida, Arielle Oliveira de.  
Colostroterapia como ferramenta terapêutica para Recém-Nascidos Prematuros internados em Unidades de Terapia Intensiva : uma Revisão Sistemática / Arielle Oliveira de Almeida. – 2023.  
53 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Enfermagem, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Profa. Dra. Nirla Gomes Guedes.

1. Colostro. 2. Primeiro Leite. 3. Imunoglobulina A. 4. Recém-Nascido Pré-Termo. 5. Revisão. I. Título.

---

ARIELLE OLIVEIRA DE ALMEIDA

COLOSTROTERAPIA COMO FERRAMENTA TERAPÊUTICA PARA RECÉM-  
NASCIDOS PREMATUROS INTERNADOS EM UNIDADES DE TERAPIA  
INTENSIVA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Enfermagem da  
Faculdade de Farmácia, Odontologia e  
Enfermagem da Universidade Federal do  
Ceará, como requisito parcial à obtenção do  
grau de Bacharel em Enfermagem.

Aprovada em 07/07/2023

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Nirla Gomes Guedes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

M.e Leonardo Alexandrino da Silva

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

M.e Samara Calixto Gomes

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Adriana e Carlos Magno.

A minha avó Maria Auxiliadora.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em especial à Deus e aos meus guias espirituais que me proporcionaram tranquilidade em meu coração, discernimento nos momentos mais difíceis e me fizeram acreditar que ao final de todo o processo, tudo ficaria bem, me iluminando e auxiliando a trilhar meu caminho.

Agradeço a minha família por todo o apoio, durante todo o meu processo de aprendizagem, desde a escola até o momento presente, me dando base para ter de onde saltar, incentivo para ir cada vez mais longe, e amparo para caso eu queira ou precise voltar. Sempre acreditando no meu potencial e afirmando que eu posso ser o que eu quiser ser, me ajudando a ter segurança em mim mesma durante todos os processos de minha vida. Em especial aos meus pais, Adriana e Carlos Magno, e a minha avó, Maria Auxiliadora, a quem dedico este trabalho, sem o apoio deles nada seria possível.

Aos meus amigos, que, com sua presença, aliviam qualquer peso que a vida possa colocar em mim. Agradeço por todo carinho, parceria, apoio, conversas, risadas, e por me oferecerem sempre um ombro amigo nos dias difíceis. Em especial, agradeço à Mariana, Ana Beatriz, Gabriel, Ana Júlia, e ao Kaique, meu parceiro, amigo e cúmplice, que me acompanhou durante todo o meu processo de formação, sendo meu porto seguro e minha fonte de energia. Agradeço também aos membros do Projeto Y de Riso, Sorriso e Saúde, meus irmãos de coração com quem sei que posso contar sempre que for preciso, e que me mostraram a magia e a beleza de ser um palhaço, através de vivências que irei carregar comigo durante toda minha vida.

Agradeço aos meus professores da escola e da graduação por todos os ensinamentos, que me fizeram crescer como profissional e, principalmente, como pessoa. Sempre me guiando para o caminho do respeito e amor ao próximo. Em especial, gratidão à Prof<sup>a</sup>. Dra Ângela Maria, que esteve presente em um dos momentos mais difíceis de minha vida, dando amparo a mim e a minha família; e à minha professora de teatro Socorro Machado, que me mostra cada vez mais como ser uma pessoa íntegra, responsável, empática e, principalmente, a ser uma mulher forte e admirável, sendo eu mesma.

À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dra. Niria Gomes, que me acompanhou, guiou, e se fez presente, dando todo o suporte necessário para a elaboração deste projeto.

Por fim, gostaria de agradecer a mim pela confiança, perseverança e, especialmente, resiliência, por sempre manter a fé de que o próximo dia será sempre melhor que o anterior.

## RESUMO

Observando-se o cenário mundial relacionado à morbimortalidade neonatal, muito se tem investigado sobre a utilização de novas ferramentas terapêuticas que visem o fortalecimento e a promoção da saúde de recém-nascidos, em especial os prematuros. Nesse cenário, a Administração Orofaringea de Colostro (Colostroterapia) surgiu como uma ferramenta terapêutica, fazendo-se necessário maiores investigações e aprofundamento nesse assunto. Este estudo teve como objetivo principal analisar os efeitos da administração orofaríngea de colostro em recém-nascidos pré-termo e de baixo peso ao nascer que estejam internados em unidades de terapia intensiva. Trata-se de uma Revisão Sistemática, a partir da busca no banco de dados da Biblioteca Virtual de Saúde que contempla as bases de dados da MEDLINE, LILACS e BDENF, e também nas bases SciELO, COCHRANE LIBRARY e PUBMED. Foram utilizados os descritores controlados “Colostro”, “Colostrum”, “Primeiro Leite”, “Imunoglobulina A Secretora”, e “Imunidade Materno-Adquirida”. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos que caracterizam o uso do colostro humano como terapia para recém-nascidos pré-termo e de baixo peso ao nascer que estejam internados em unidades de terapia intensiva, em inglês ou português, publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na íntegra de forma gratuita e que contemplem o escopo desta revisão. A leitura foi pareada e a coleta aconteceu por meio de um instrumento que contemplou o objetivo da revisão. Os 7 artigos analisados ao final do processo de busca, tiveram seus riscos de viés avaliados através da ferramenta RoB 2.0. Como efeitos benéficos encontrou-se no grupo tratamento: aumento dos níveis de Imunoglobulina A Secretora, redução no tempo para alimentação enteral completa, redução no tempo de internação hospitalar, redução na incidência de sepse de início tardio, aumento nos peptídeos correspondentes à lactoferrina, imunoglobulina A e lisozima C e reduções em S100A7 e alfa defensina 5, porcentagem menor de Moraxellaceae e de menor de Staphylococcaceae na mucosa oral, redução na incidência de Enterocolite Necrotizante e de IVH, menores níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) e maior expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1ra). Apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis estudadas, os resultados apontam para uma tendência benéfica da Colostroterapia em recém-nascidos prematuros.

**Palavras-chave:** colostro; primeiro leite; leite materno; Imunoglobulina A; recém-nascido pré-termo; revisão.

## ABSTRACT

Observing the world scenario related to neonatal morbidity and mortality, much research has been done on the use of new therapeutic tools that aim to strengthen and promote the health of newborns, especially premature infants. Therefore, Colostrum Therapy has emerged as a possible therapeutic tool option, requiring further investigation and deepening of this subject. Thus, the main objective of this study is to analyze the effects of colostrum oropharyngeal administration in preterm and low birth weight newborns. This is a Systematic Review, based on the search in the Virtual Health Library database, which includes MEDLINE, LILACS, and BDNF, and also SciELO, COCHRANE LIBRARY, and PUBMED. The controlled descriptors "Colostrum", "Colostrum", "First Milk", "Secretory Immunoglobulin A", and "Maternal-Acquired Immunity" were used. Inclusion criteria are clinical trials that characterize the use of human colostrum as therapy for preterm and low birth weight newborns who are admitted to intensive care units, in English or Portuguese, published in the last 10 years, available in full free of charge, and meeting the scope of this review. The reading was paired and the collection took place using an instrument that contemplated the review's objective. The 7 articles analyzed at the end of the search process had their risks of bias evaluated using the RoB 2.0 tool. As beneficial effects were found in the treatment group: increased levels of Secretory Immunoglobulin A, reduced time to complete enteral feeding, reduced length of hospital stay, reduced incidence of late onset sepsis, increased peptides corresponding to lactoferrin, immunoglobulin A, and lysozyme C and reductions in S100A7 and alpha defensin 5, lower percentage of Moraxellaceae and lower percentage of Staphylococcaceae in the oral mucosa, reduced incidence of necrotizing enterocolitis and IVH, lower levels of proinflammatory cytokines (IL-6, IL-8), and higher expression of anti-inflammatory cytokines (IL -10 and IL-1ra). Although no statistically significant differences were found in all the variables studied, the results point to a beneficial trend of Colostrum Therapy in premature newborns.

**Keywords:** colostrum; first milk; breast milk; Immunoglobulin A; preterm newborn; review.



## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Fluxograma PRISMA, feito na plataforma on-line Miro.....	28
---	----

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação dos artigos quanto à numeração, título, autor, ano de publicação e base de dados.....	29
Tabela 2 - Descrição do tipo de estudo, população estudada, critérios de inclusão e protocolo de Administração Orofaríngea de Colostro utilizado nos artigos selecionados.....	30
Tabela 3 - Descrição dos resultados encontrados nos artigos analisados.....	36
Tabela 4 - Avaliação do Risco de Viés pela ferramenta RoB 2.0 dos estudos incluídos nesta revisão.....	38

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AOC	Administração Orofaríngea de Colostro
BALT	Tecido Linfóide Associado aos Brônquios
BDENF	Base de Dados de Enfermagem
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
CD14	<i>Cluster of Differentiation 14</i>
DBP	Displasia Broncopulmonar
DM	Diabetes Mellitus
GALT	Tecido Linfóide Associado ao Trato Gastrointestinal
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IFN- $\gamma$	Interferon-gama
IG	Idade Gestacional
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IHV	Hemorragia Intraventricular
ITU	Infecção do Trato Urinário
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LOS	Sepse de Início Tardio
MALT	Tecido Linfoide Associado à Mucosa
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NEC	Enterocolite Necrotizante
OFALT	Tecido Linfoide Associado à Orofaringe
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
PDA	Persistência do Canal Arterial
PICC	Catéter Venoso Central de Inserção Periférica.
PMA	Pós-Menstrual

PRISMA	<i>Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RN	Recém-Nascido
RNMBP	Recém-Nascido de Muito Baixo Peso
RNPT	Recém-Nascido Pré-Termo
RoB	<i>Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for Randomized Trials</i>
ROP	Retinopatia da Prematuridade
SciELO	<i>Brasil Scientific Electronic Library Online</i>
sIgA	Imunoglobulina A Secretora
sIgG	Imunoglobulina G Secretora
sIgM	Imunoglobulina M Secretora
TGF- $\beta$	Fator de Transformação do Crescimento Beta
TNF- $\alpha$	Fatores de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Prematuridade e a Mortalidade Neonatal.....</b>	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Aleitamento Materno.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Colostroterapia.....</b>	<b>20</b>
<b>2.4</b>	<b>Assistência de Enfermagem.....</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>
	<b>APÊNDICE A - PROCESSO DE APLICAÇÃO DOS FILTROS DE BUSCA DETALHADO POR BASE DE DADOS.....</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>51</b>
	<b>APÊNDICE C - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ETAPAS E MÉTODOS DE BUSCA ATÉ A SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO A - FLUXOGRAMA PRISMA 2020.....</b>	<b>53</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em 2017 com a diminuição dos índices de aleitamento materno, juntamente com início da pandemia de Covid-19 a partir de 2020 percebeu-se uma diminuição da adesão à atenção primária de saúde e, conseqüentemente, aumento de debates mundiais sobre a saúde e o desenvolvimento humano, assim como sobre o aleitamento materno.

A nível global, existe uma discrepância significativa entre o índice médio da mortalidade infantil em países de baixa-renda e esse mesmo índice em países de alta-renda. Estima-se que a média desse índice é de 27 mortes para 1.000 nascimentos, e de 3 mortes para 1.000 nascimentos, respectivamente (UNICEF, 2018). Isso significa que os recém-nascidos (RN) em países onde as gestações, os partos e os pós-partos possuem maiores riscos têm 50 vezes mais probabilidade de morrer que nos países onde estes são mais seguros. Se faz necessário destacar também que se até 2030 cada país reduzisse o seu índice de mortalidade neonatal ao nível médio dos países de alta-renda, 16 milhões de vidas poderiam ser salvas (UNICEF, 2018).

No Brasil, no período de 2007 a 2017, o índice médio de mortalidade neonatal foi de 9,46 por 1.000 nascidos vivos, tendo a média de mortalidade neonatal precoce de 7,20 por 1.000 nascimentos, e a tardia de 2,26 por 1.000 nascimentos. Assim como a nível mundial, no Brasil também existe uma disparidade acentuada quando se analisam diferentes regiões do país, demonstrando índices maiores nas Regiões Norte (11,02/1.000) e Nordeste (10,97/1.000), onde essas taxas superam ainda a média nacional (BERNARDINO et al., 2022). No Ceará, entre os anos de 2005 e 2015 ocorreram 14.593 óbitos neonatais, tendo um índice médio de 14,7 por 1.000 nascidos vivos, variando também a depender da região, onde alguns municípios apresentaram valores de até 23,5 óbitos por mil nascidos vivos (CAVALCANTE et al., 2018).

Os fatores que mais influenciam a mortalidade neonatal são a prematuridade e o baixo peso ao nascer, e as causas dessa mortalidade vão de malformações congênitas, doenças, hábitos e condições socioeconômicas maternas, baixo índice de Apgar, asfixia intraparto, à infecções, tais como pneumonia, enterocolite necrotizante e septicemia (BEZERRA et al., 2016).

Diante dos dados apresentados, a necessidade de se implantar estratégias para a redução dos índices de mortalidade se tornou cada vez mais emergente. Dessa forma, as intervenções para reduzir este número elevado de óbitos passaram a incluir a melhoria de

indicadores como: planejamento familiar, gravidez na adolescência, qualidade da assistência pré-natal, nutrição materna, acompanhamento do trabalho de parto e parto, assistência ao RN na sala de parto e na unidade neonatal, aleitamento materno exclusivo, e índice de imunização (GUINSBURG, 2015). Dentre as estratégias para a melhoria desses indicadores, têm adquirido maior visibilidade nos últimos anos intervenções como o contato pele a pele, a amamentação na primeira hora de vida, e a administração orofaríngea de colostro (PADILHA, 2021).

A Administração Orofaríngea de Colostro (AOC), ou Colostroterapia, é uma terapia não invasiva e não nutritiva que atua ativamente no desenvolvimento da imunidade neonatal de prematuros e recém-nascidos de baixo peso ao nascer. Essa terapia é realizada através da administração de pequenas quantidades de colostro materno na cavidade oral do RN durante um período de tempo e com intervalo pré-determinado. O colostro, leite rico em imunobiológicos, quando administrado via orofaríngea interage com o tecido linfóide local e estimula respostas anti-inflamatórias, aumentando a produção de imunoglobulinas e intensificando a atividade fagocitária (LOPES; DE OLIVEIRA; SOLDATELI, 2018; FERREIRA, 2016; REGO, 2015).

A administração de pequenas quantidades de colostro na mucosa oral em intervalos regulares, têm demonstrado muita eficácia quanto aos benefícios imunomoduladores, partindo da avaliação de parâmetros bioquímicos como de sIgA e de lactoferrina, além da percepção de mudanças favoráveis no meio microbiano (OLIVEIRA; LIMA, 2021).

Em casos de recém-nascidos prematuros, o aleitamento materno logo após o parto muitas vezes não acontece, devido às intercorrências que acometem o RNPT ao nascer, sendo comum também, que a sua introdução alimentar ao leite materno ocorra através de sonda orogástrica ou nasogástrica, impedindo o contato do leite materno com a mucosa orofaríngea do recém-nascido e, conseqüentemente, deixando de ter o contato com os fatores bioativos presentes no leite humano que poderiam gerar efeitos sistêmicos na melhoria da saúde do RN (MOREIRA, 2019).

Estudos afirmam que a dosagem de colostro precoce tem grande contribuição para um microbioma traqueal com uma maior diversificação e conseqüente maior potencial de prevenção para complicações respiratórias (MORENO-FERNANDEZ et al., 2019; MAFFEI et al., 2020). Segundo Martins et al. (2020), a sIgA tem um relevante destaque como imunoglobulina predominante dentre os aspectos imunológicos presentes no colostro, que juntamente com imunoglobulina G secretora (sIgG) e a IgM, apresentam um efeito de proteção

às possíveis infecções. De acordo com os autores, essa convergência de fatores produz mecanismos que promovem a imobilização de patógenos, bloqueiam a aderência à superfície das células epiteliais do trato digestivo e neutralizam toxinas e fatores de virulência, trazendo força ao sistema imunológico do neonato que ainda é imaturo considerando que esse sistema contém apenas indícios de sIgA e sIgM adquiridas das secreções neonatais.

Nas percepções de Martins et al. (2020) e Bassan et al. (2021), o leite materno e o colostro fornecem ao neonato elementos que contribuem para o crescimento epidérmico e de glutamina, estimulando a maturidade intestinal. Bassan et al. (2021) ainda defende que essa evidência confirma que o leite materno tem função antioxidante, juntamente com a Vitamina E e o caroteno que ajudam na redução do estresse oxidativo, sendo, portanto, um grande fator de proteção gastrointestinal, favorecendo, dessa maneira, o fluxo gastrointestinal, e reduzindo o risco de infecções mais graves, como a Enterocolite Necrotizante.

Apesar dessa terapia ser potencialmente eficaz no combate ao óbito neonatal, por ser uma estratégia de fácil aplicação, manutenção e vantajoso custo-benefício, pois beneficia tanto o RN quanto o sistema de saúde, ela permanece sem ser amplamente utilizada nos ambientes de cuidado e ainda não possui protocolo universal para tal uso (LOPES; DE OLIVEIRA; SOLDATELI, 2018).

Dessa forma, faz-se necessário estudos que fortaleçam a utilização dessa estratégia no Brasil, dentre eles a revisão sistemática, como meio de trazer evidências de alta qualidade que comprovem o seu benefício no desenvolvimento eficaz e mais acelerado da imunidade neonatal, atuando ativamente na redução de infecções e outras condições do RN prematuro e de baixo peso e, conseqüentemente, na redução da mortalidade neonatal a longo prazo, com o intuito de modificar a prática clínica nesse contexto. Sendo assim, questiona-se: a Administração Orofaríngea de Colostro é uma ferramenta terapêutica eficaz para recém-nascidos pré-termo, de baixo peso ao nascer e internados em unidades de terapia intensiva?



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Prematuridade e a Mortalidade Neonatal

A Prematuridade é a principal causa de mortalidade infantil em menores de cinco anos no mundo e o Brasil é o 10º colocado no ranking mundial dos países com mais nascimentos prematuros (SOUZA, 2022). Nesse contexto, faz-se necessário compreender que as mortes neonatais são aquelas ocorridas em menores de 28 dias de vida. E estas, por sua vez, são subdivididas em: mortalidade neonatal precoce, com óbitos ocorridos nos 6 primeiros dias de vida; e mortalidade neonatal tardia, com óbitos ocorridos entre 7 e 27 dias de vida (OLIVEIRA et al., 2020). Segundo dados colhidos pelo DATASUS, no ano de 2019 houve 314.348 mil partos prematuros, que ocorreram entre 22 e 36 semanas de gestação, em todo o Brasil. Essa incidência de prematuridade é variável e decorrente de fatores sociais, biológicos, étnicos e comportamentais (CARVALHO et al., 2021).

Sabe-se que fatores de risco gestacionais maternos, como o baixo nível de escolaridade, condições socioeconômicas desfavoráveis, extremos de idade materna (< 18 anos e > 35 anos), baixo peso pré-gestacional, ganho de peso insuficiente na gestação, uso de substâncias como tabaco e álcool, precário acesso aos serviços de saúde, acompanhamento pré-natal insatisfatório, e algumas condições obstétricas comuns como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Infecções do Trato Urinário (ITU) ou a Gemelaridade, podem contribuir para desfechos indesejáveis da gestação, culminando na prematuridade neonatal (RODRIGUES, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera prematuro todo neonato vivo, com menos de 37 semanas completas de gestação, dividindo-os em subcategorias de maturidade ao nascer: prematuro extremo (< 28 semanas de gestação), muito prematuro (28 a 31 semanas e 6 dias de gestação) e prematuro moderado (32 a 36 semanas e 6 dias de gestação) (VOGEL et al., 2016). O nascer prematuro tem como característica a imaturidade de órgãos e representa maior suscetibilidade a infecções, em consequência do desenvolvimento incompleto. Quando associado ao baixo peso, representa risco adicional de desfecho indesejável na evolução do RN prematuro, o que eleva as chances desses neonatos necessitarem de cuidados especializados e requererem internação por longos períodos (GUIMARÃES, 2017; MARQUES, 2017; SANTOS, 2016).

Devido a pouca imunidade e insuficiente produção de anticorpos, o RN prematuro é mais vulnerável à danos infecciosos, sendo muito comum desenvolverem: infecções do trato digestório, como a Enterocolite Necrotizante; infecções respiratórias, como a Pneumonia; podendo evoluir para infecções generalizadas, como na sepse, essas estão diretamente relacionadas à mortalidade neonatal após o nascimento, sendo comumente associada a múltiplos procedimentos invasivos hospitalares, como punções venosas, cateteres, tubo endotraqueal, nutrição parenteral, além da transmissão horizontal que pode ocorrer por meio das mãos dos cuidadores e da equipe assistencial. É necessário ressaltar que a incidência da sepse, no Brasil, é de 36,7% em indivíduos entre 48 horas e 28 dias, tornando essa uma causa consideravelmente importante de mortalidade neonatal e que deve ser evidenciada (OLIVEIRA et al., 2020).

Um estudo realizado no Brasil demonstrou que a prematuridade extrema (nascimento antes de 32 semanas gestacionais) e o muito baixo peso ao nascer (PN < 1.500g) representaram 60,2% e 59,6% das causas de óbitos infantis no Brasil, atingindo maiores proporções nas regiões Centro-Oeste e Sudeste, respectivamente (BRASIL, 2019). Além disso, a prematuridade incrementa o risco de morbidades a longo prazo, ocasionando atrasos no desenvolvimento psicomotor, dificuldades de aprendizagem e baixo peso no primeiro ano de vida (TEIXEIRA et al., 2021).

Dessa forma, estando ciente da importante associação entre a Prematuridade e a Mortalidade Neonatal e da necessidade de se colocar em prática terapias que objetivem a redução da morbimortalidade infantil, a Administração Orofaringea de Colostro se tornou uma alternativa viável de possível eficácia terapêutica, fazendo-se necessário analisar a literatura atual desse cenário com o uso dessa ferramenta.

## **2.2 Aleitamento Materno**

A infância, desde o momento do nascimento, constitui a fase mais importante do desenvolvimento humano em todos os seus aspectos: físico, mental, social e emocional. Para um desenvolvimento infantil saudável e equilibrado, é preciso pautar o dia a dia da criança em três princípios básicos: vínculos afetivos estáveis; ambiente seguro e protegido; e nutrição adequada (BRASIL, 2018).

Dentre os três pilares citados acima, a “nutrição adequada” tem no aleitamento materno um meio importante para o desenvolvimento sadio no início da primeira infância, e, para além da nutrição, também fomenta os outros dois pilares mencionados. Envolve a interação afetiva entre mãe e filho, além de estabelecer a sensação de um ambiente seguro e protegido, tanto para a mãe quanto para o filho. Ademais, esse processo atua no desenvolvimento cognitivo e emocional da criança, na criação e aperfeiçoamento da imunidade do lactente, além de exercer papel importante na saúde física e psíquica da mãe (LIMA, 2017).

Por ser da mesma espécie, o leite materno contém todos os nutrientes essenciais para o crescimento e o desenvolvimento adequado da criança pequena, além de ser mais bem digerido, quando comparado com leites de outras espécies. O leite materno é capaz de suprir sozinho as necessidades nutricionais da criança nos primeiros seis meses de vida, além de ser uma importante fonte de nutrientes pelo menos até o segundo ano de idade, especialmente de proteínas, gorduras e vitaminas (BRASIL, 2015).

Outrossim, o leite humano possui numerosos fatores imunológicos que protegem a criança contra diversas infecções. A IgA secretória é o principal anticorpo presente no leite, atuando contra microrganismos presentes nas superfícies das mucosas. Essa imunoglobulina é um reflexo dos antígenos entéricos e respiratórios da mãe, ou seja, o sistema imunológico da mãe produz anticorpos contra agentes infecciosos com os quais ela já teve contato, proporcionando, dessa maneira, proteção à criança contra os micro-organismos patogênicos prevalentes no meio em que a mãe vive. Além disso, o leite materno contém outros fatores de proteção importantes, tais como anticorpos IgM e IgG, macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, lactoferrina, lisozima e o fator bífido, que atuam juntamente para proteger a criança desde o momento de seu nascimento (BRASIL, 2015).

Dessa forma, a amamentação tem importância comprovada diante de fatores epidemiológicos significativos, como na diarreia, infecções respiratórias, alergias, hipertensão, colesterol alto, diabetes, obesidade, doenças da cavidade bucal, e na mortalidade infantil. Segundo o estudo de avaliação de risco, poderiam ser salvas 1,47 milhões de vidas por ano se a recomendação de aleitamento materno exclusivo por seis meses e a de aleitamento materno complementado por dois anos ou mais fosse cumprida (BRASIL, 2015).

Além de ter efeitos positivos para os lactentes, o aleitamento proporciona diversos efeitos benéficos para a mãe. Segundo o Caderno de Atenção Básica - Aleitamento Materno e Alimentação Complementar, atualmente, já se é possível estabelecer uma relação direta entre

o aleitamento materno e a redução na prevalência do câncer de mama, pois se estima que o risco de contrair a doença diminua 4,3% a cada 12 meses de duração de amamentação. Além disso, a amamentação também foi atribuída como uma proteção materna ao câncer de ovário; câncer de útero; obesidade; hipertensão; doença coronariana; artrite reumatoide; osteoporose; doença metabólica; depressão pós-parto; entre outras condições. Estabeleceu-se também uma relação direta entre o número de mamadas e a proteção anticoncepcional nos primeiros seis meses após o parto: quanto maior a frequência de amamentação maior o espaço de tempo entre o parto e a primeira ovulação (BRASIL, 2018). Por fim, outro fator que se acentua nesse caso, é a economia financeira que se faz quando não se é necessário complementar a nutrição do lactente com fórmulas infantis.

Fisiologicamente, existe uma diferenciação do leite materno no decorrer do processo de aleitamento. De acordo com a tese “Leite Materno Humano, Uma Revisão sobre sua Composição e Bioatividade”, o colostro é o primeiro leite secretado pelas glândulas mamárias. Ele se apresenta, em geral, do 1º ao 5º dia pós-parto, possui uma aparência mais transparente e amarelada e dispõe de altas concentrações de proteínas e anticorpos quando comparado ao leite maduro, sendo ele o principal responsável por criar a primeira imunidade do RN. Do 6º ao 15º dia, o leite secretado é o Leite de Transição, rico em gordura e lactose. É ele o encarregado por proporcionar o crescimento e o ganho de peso do lactente nos primeiros dias de vida, o que se torna um indicativo de pega e nutrição adequada. Após o 15º dia, o leite se transforma em Maduro, sendo rico em macro e micronutrientes, como vitaminas, minerais e oligoelementos. Ele é o responsável pelo desenvolvimento físico e cognitivo do bebê a longo prazo, sendo ele o recomendado como alimento complementar até, pelo menos, o segundo ano de vida (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

### **2.3 Colostroterapia**

O colostro, primeiro leite secretado pelas glândulas mamárias após o parto, possui uma composição bastante diferente do leite materno maduro em termos de propriedades bioativas, contendo altas concentrações de imunoglobulinas secretoras. Essa qualidade sugere que o papel principal do colostro não é nutricional, mas imunológico, protegendo o RN ao sair de um ambiente estéril, o útero, para ser exposto a inúmeros patógenos ambientais. De acordo com isso, a concentração de oligossacarídeos no colostro humano é particularmente alta, sendo

aproximadamente o dobro do encontrado no leite maduro, com concentrações reduzindo aproximadamente de 21 g/L para 13 g/L do dia 4 ao dia 120 pós-parto. Além de suas funções imunológica e nutricional, o colostro também atua na promoção de crescimento, pois contém fatores de crescimento, frequentemente, em concentrações maiores do que no leite maduro, por exemplo, o fator de crescimento epidérmico, o TGF- $\beta$  e o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015). A partir disso, surgiram estudos sugerindo que a administração orofaríngea de colostro, ou colostroterapia, da própria mãe, pode funcionar como uma terapia imune para o RN prematuro, especialmente, devido aos efeitos imunomoduladores que potencialmente o protegem contra as infecções.

A Colostroterapia ou a Administração Orofaríngea de Colostro Materno utiliza o colostro materno como terapia imunológica, sem função nutritiva, para RN's prematuros e/ou de baixo peso ao nascer. A administração orofaríngea de colostro corresponde à aplicação de pequenas quantidades de colostro diretamente na mucosa oral na expectativa de que os fatores imunológicos protetores presentes no colostro sejam absorvidos pela mucosa orofaríngea e possam estimular o sistema imune (FERREIRA, 2016). A aplicação do colostro via orofaríngea se explica pelo fato da capacidade de interação que ele possui com o tecido linfoide local, associado ao sistema MALT (tecido linfoide associado à mucosa), localizado nas tonsilas palatinas e adenoides, ao tocar a mucosa oral, articulando as respostas inflamatórias de forma mais rápida e efetiva.

O sistema MALT é constituído pelo tecido linfoide associado à orofaringe (OFALT), que se estabelece nas tonsilas palatinas e adenoides; pelo tecido linfoide associado aos brônquios (BALT), localizado no epitélio respiratório; e pelo tecido linfoide associado ao intestino (GALT) localizado no apêndice e nas placas de Peyer, que são folículos linfáticos pertencentes a mucosa do intestino (RODRIGUEZ et al., 2015). As células linfoides do sistema MALT interagem com citocinas exógenas como as presentes no colostro humano, e estas, por sua vez, são moléculas mensageiras que podem ser sintetizadas e rapidamente secretadas por muitas células, incluindo as células imunes, em resposta a um antígeno externo ou estímulo de outras citocinas. Uma vez sintetizadas, as citocinas podem ativar ou suprimir a função da célula que lhe deu origem ou das células vizinhas, podendo também estimular ou inibir a produção de outras citocinas e assim determinar sinergismo ou antagonismo com a formação de uma rede complexa de comunicação entre as células durante a resposta imune, conhecida como “sinalização”. Dentre as várias funções, algumas citocinas podem estimular a atividade das

células T e B e a produção de imunoglobulinas, incluindo a IgA, sinalizando e ampliando a ativação imunológica e respostas anti-inflamatórias por todos os tecidos do organismo (FERREIRA, 2016).

Quando o colostro é administrado na orofaringe, supõe-se que ocorra estimulação das células linfoides do OFALT (tecido linfoide associado à orofaringe) pelos constituintes bioativos do colostro, especialmente, pelas citocinas, que migrariam para locais distantes e transmitiriam um sinal de ativação citocina-mediada para outras células de sítios inflamatórios ou outros tecidos imunes, resultando em uma ativação imunológica amplificada, bem como em uma resposta anti-inflamatória de órgãos à distância. Além disso, a administração orofaríngea poderia ativar também respostas semelhantes no GALT em decorrência da deglutição do colostro (FERREIRA, 2016).

Ademais, o colostro possui altos níveis da molécula CD14, componente que apresenta um grande potencial de estímulo dos fagócitos intestinais, promovendo a eliminação de bactérias. No colostro, esses fagócitos - macrófagos e neutrófilos - possuem grande atividade fagocitária, aumentando ainda mais a proteção contra infecções intestinais e melhorando a produção de algumas enzimas digestivas (REGO, 2015). Em consonância, a Imunoglobulina A, juntamente com a Imunoglobulina G e a Imunoglobulina M, produzem um mecanismo que imobilizam os microrganismos patógenos, bloqueando sua aderência à superfície das células epiteliais do trato digestivo e neutralizando toxinas e fatores de virulência (MARTINS, 2020).

A técnica da Colostroterapia consiste na administração de 0,2 ml de colostro, sendo 0,1 ml em cada lado da cavidade oral, na frequência de 3 em 3 horas, por 5 dias consecutivos, iniciando entre as 24 e 96 horas de vida do lactente. Porém, ainda não existe uma regra geral para tal uso, pois ocorre uma carência em se criar um protocolo universal para a prescrição, coleta, estocagem e administração do colostro, podendo variar a depender da rotina de cada instituição (LOPES; DE OLIVEIRA; SOLDATELI, 2018).

Atualmente, a aplicação dessa técnica é voltada para o contexto hospitalar de neonatos prematuros internados em Unidades de Terapia Intensiva ou Semi-Intensiva, visto que a alimentação do RN Pré-Termo (RNPT) nos primeiros dias de vida, por via enteral, é limitada devido a imaturidade do sistema gastrointestinal, limitação do volume e a baixa capacidade de digestão e absorção dos nutrientes (TENUTO, 2021). Assim, a ferramenta terapêutica nesse contexto serviria como uma fonte substancial e, principalmente, imunomoduladora.

Além dos benefícios imunológicos, a administração orofaríngea do colostro pode garantir a manutenção do fornecimento de leite materno, pois estimula a ordenha mamária precocemente, encoraja e ensina desde cedo às mães sobre a importância do colostro e da amamentação exclusiva e complementar (ABDALLAH; FERREIRA, 2015). Outro benefício passível de acontecer devido a provável capacidade de aumentar a imunidade neonatal que a Colostroterapia possui é reduzir o tempo de internação hospitalar do RN, o que seria vantajoso, não só para o bebê e sua família, mas também para o sistema de saúde, uma vez que poderia contribuir para a redução de custos e na otimização de leitos de unidades neonatais (ROMANO-KEELER et al., 2016).

## **2.4 Assistência de Enfermagem**

A Enfermagem Neonatal é a área da enfermagem que tem como público alvo os RN's, em geral, até os 28 dias de vida. Porém, essa área atua principalmente em unidades hospitalares de cuidados intensivos e intermediários aos neonatos, variando a faixa etária dos pacientes acompanhados de acordo com o seu processo de desenvolvimento (BRASIL, 2010).

No caso das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Neonatais, frequentemente a atenção está voltada para o tratamento de recém-nascidos prematuros que possuem alguma reação adversa ao nascer, seja por condições de doenças específicas ou quando esse bebê apresenta alguma dificuldade em exercer suas funções orgânicas, como respirar, deglutir ou sugar (“UTI neonatal: entenda como funciona essa área da enfermagem!”, 2019).

O Enfermeiro Neonatologista que atua nas UTI's Neonatais tem como objetivo monitorar com precisão as situações consideradas mais graves e é responsável por coordenar e planejar todo o atendimento do recém-nascido (“UTI neonatal: entenda como funciona essa área da enfermagem!”, 2019), realizando também intervenções direcionadas, como a passagem de sonda nasoentérica ou a implantação do Cateter Central de Inserção Periférica (PICC) (“Enfermagem Neonatal é uma das áreas com maior demanda na Enfermagem”, 2021).

No caso da Colostroterapia, é de competência do Enfermeiro Neonatologista prescrever a terapia, realizar sua aplicação e monitorar os sinais vitais durante e após a administração do colostro, a fim de evitar eventos adversos à terapia (DISTRITO FEDERAL, 2021). Sendo necessário, dessa forma, o preparo e a capacitação do profissional para sua aplicação.

### **3 OBJETIVO**

Analisar os efeitos da Administração Orofaríngea de Colostro em recém-nascidos pré-termo e de baixo peso ao nascer que estejam internados em unidades de terapia intensiva.



## 4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática sobre os efeitos da Administração Orofaríngea de Colostro em recém-nascidos pré-termo, de baixo peso ao nascer e internados em unidades hospitalares de cuidado intensivo.

A Revisão Sistemática é um método padronizado utilizado para sintetizar os dados de um número extenso de estudos primários, que, segundo a Prática Baseada em Evidência (PBE), deve ser oriunda de pesquisas com metodologias que tornam possível identificar a efetividade sobre determinado tratamento, visando a implementação dos seus resultados na assistência em saúde (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

A presente revisão seguiu as recomendações do Instituto Joanna Briggs (AROMATARIS, E.; MUNN, Z., 2017) e do *Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020) (PAGE, M.J. et al., 2021).

Propõe-se que os problemas clínicos de pesquisa sejam decompostos e organizados utilizando-se a estratégia PICO (P-Paciente; I-Intervenção; C-Comparação; O-Resultado/Desfecho). Nesta pesquisa foi representado por: P- Recém-nascidos prematuros, com baixo peso ao nascer e internados em unidades de terapia intensiva; I - Colostroterapia; C- Não receber a colostroterapia; O - Efeitos da colostroterapia. A partir disso, sugere-se a seguinte pergunta norteadora: a Administração Orofaríngea de Colostro é eficaz na melhoria de desfechos de saúde de recém-nascidos pré-termo, de baixo peso ao nascer e internados em unidades de terapia intensiva?

Ressalta-se que foram considerados como foco desta revisão os desfechos de saúde: tempo para obtenção de alimentação enteral completa, dias de ventilação mecânica e ventilação não invasiva, tempo de internação, índices de crescimento, uso de antibióticos, Hemorragia Intraventricular (IHV), Persistência do Canal Arterial (PDA), Displasia Broncopulmonar (DBP), Pneumonia, Infecção Nosocomial, Retinopatia da Prematuridade (ROP), Enterocolite Necrotizante (NEC), Sepsis de Início Tardio (LOS) e o óbito neonatal, além de desfechos mais específicos, a depender do objetivo do estudo, como aumento de IgA, aumento dos imunopeptídeos salivares e alterações na microbiota oral.

Para a presente revisão, utilizou-se da estratégia da leitura pareada e dupla checagem, com a presença de dois revisores no estabelecimento das estratégias de busca, na leitura dos artigos, na coleta de dados e na avaliação dos artigos.

A busca eletrônica, realizada no mês de Março de 2023, aconteceu nos bancos de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que contempla as bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e BDENF (Base de Dados de Enfermagem); e também nas bases SciELO (Brasil *Scientific Electronic Library Online*), PUBMED e COCHRANE LIBRARY (*Cochrane Database of Systematic Reviews*).

Foi estabelecida a seguinte estratégia de busca juntamente com o auxílio da bibliotecária da Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará: como descritores foram adicionados “Colostro”, “Colostrum”, “Primeiro Leite”, “Imunoglobulina A Secretora”, e “Imunidade Materno-Adquirida”, e como Operadores Booleanos foi utilizado “OR”. Os critérios de inclusão são ensaios clínicos que caracterizam o uso do colostro humano como terapia para recém-nascidos pré-termo e de baixo peso ao nascer e internados em unidades de terapia intensiva, em inglês ou português, publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na íntegra de forma gratuita e que respondam à questão norteadora. Os critérios de exclusão foram artigos em que o colostro foi utilizado para outro fim, estudos sobre a composição do colostro, estudo com foco na mãe ou na nutrição infantil, e aqueles que não responderam à questão de pesquisa.

O processo de busca detalhado por base se encontra no Apêndice A. Dos resultados identificados na busca inicial, foram lidos os títulos e os resumos de cada publicação para confirmação da pertinência do tema abordado no artigo e possível inclusão no presente estudo, sendo checado também nesta etapa a disponibilidade dos textos completos na íntegra e de forma gratuita.

Posteriormente, os textos completos foram lidos e as informações coletadas a partir do Instrumento de Coleta de Dados (APÊNDICE B). O Instrumento reuniu os seguintes dados: ano de publicação, autor, base de dados a que pertence, desenho do estudo, população estudada (incluindo informações quanto a idade gestacional e grau de prematuridade), local do estudo, critérios de inclusão e exclusão, desfechos primários e secundários abordados pelos estudos, informações sobre a extração e o preparo do colostro caso esteja contemplado no ensaio clínico, protocolo de Administração Orofaríngea de Colostro utilizado e resultados encontrados (efeitos da colostroterapia).

Os resultados foram analisados considerando, principalmente, os dados sobre a população estudada, o protocolo da colostroterapia utilizado e os diferentes desfechos encontrados, sendo apresentados em tabelas e discutidos através da literatura pertinente. O Apêndice C traz um fluxograma que resume a estratégia adotada para identificação e inclusão dos estudos. Ao final, a amostra totalizou sete artigos, nomeados de A1, A2, A3, A4, A5, A6 e A7.

Os resultados das buscas nos seis bancos de dados selecionados foram compilados no checklist PRISMA 2020 (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises). Esse fluxograma é recomendado para representar todo o processo de busca e seleção dos artigos, desde a determinação da quantidade de artigos recuperados com a aplicação das estratégias de busca em cada base, até a delimitação da quantidade de artigos que ficou na amostra da revisão (MENDES, 2022). O modelo do Fluxograma PRISMA 2020 está disponível no Anexo A.

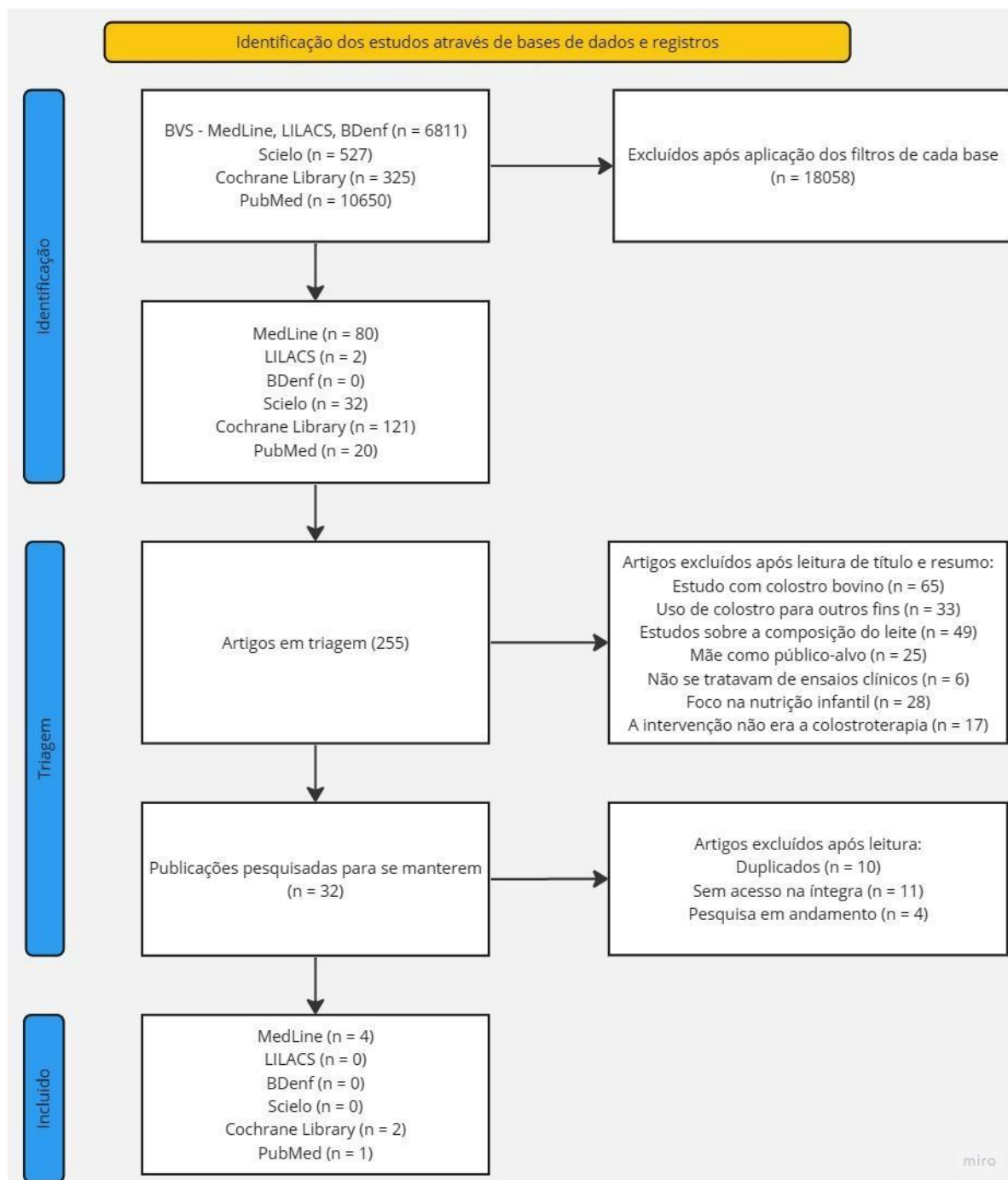
Após da leitura inicial, coleta e identificação dos dados das publicações selecionadas para compor esta revisão, realizou-se a avaliação do risco de viés de cada estudo utilizando a ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane Risk-of-Bias tool for Randomized Trials*), instrumento recomendado para avaliar o risco de viés de Ensaios Clínicos Randomizados (FALAVIGNA, M., 2021).

De acordo com a ferramenta supracitada, para cada artigo selecionado para integrar o estudo de interesse, são avaliados cinco domínios referentes a possíveis vieses do estudo: Viés no processo de randomização; Desvios da intervenção pretendida; Viés devido a dados faltantes; Viés na aferição dos desfechos; e Viés no relato dos desfechos. Após o preenchimento de cada domínio, avalia-se de acordo com os resultados se o estudo possui um baixo, moderado ou alto risco de viés (FALAVIGNA, M., 2021).

## 5 RESULTADOS

Os resultados das buscas nos seis bancos de dados selecionados foram compilados no fluxograma PRISMA 2020 (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA feito na plataforma on-line Miro.



Fonte: elaborado pela autora através da plataforma Miro.

Na Tabela 1 estão descritos os dados quanto ao título, autor, ano de publicação e base de dados onde foram identificados os sete artigos (A1 a A7) que compuseram a amostra final.

Tabela 1 - Identificação dos artigos quanto à numeração, título, autor, ano de publicação e base de dados.

<b>Número do artigo</b>	<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Base de dados</b>
A1	“Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants”	Ferreira, D. et al.	2019	MEDLINE
A2	“Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants”	Greecher; Doheny; Glass.	2017	MEDLINE
A3	“Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immune-microbial milieu”	Romano-Keeler, J. et al.	2017	MEDLINE
A4	“Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants”	Sohn, K. et al.	2015	MEDLINE
A5	“Oral Application of Colostrum and Mother’s Own Milk in Preterm Infants—A Randomized, Controlled Trial”	Sudeep, K.C. et al.	2022	Cochrane Library
A6	“Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age $\leq$ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial”	Ou Yang, X. et al.	2021	Cochrane Library
A7	“Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the	Martín-Álvarez, E. et al.	2020	PubMed

	Inflammatory Response in Preterm Neonates”			
--	--	--	--	--

Fonte: elaborada pela autora.

Após a seleção dos sete artigos, todos tiveram seus textos completos lidos na íntegra e seus dados compilados. Todos os artigos identificados se encontravam na língua inglesa, num intervalo de 2015 a 2022, sendo quatro deles da base MEDLINE, dois da Cochrane Library e um da PubMed.

A Tabela 2 traz a descrição dos estudos quanto à população incluída, aos critérios de exclusão, ao protocolo utilizado e aos desfechos estudados. Os estudos foram ensaio clínico randomizado e duplo-cego (A1), ensaio clínico randomizado (A2, A3, A4, A5, A6) e ensaio clínico sem randomização (A7).

Tabela 2 - Descrição do tipo de estudo, população estudada, critérios de inclusão e protocolo de Administração Orofaringea de Colostro utilizado nos artigos selecionados.

ARTIGO	POPULAÇÃO INCLUÍDA	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	PROTOCOLO UTILIZADO	DESFECHOS ESTUDADOS
A1	113 RN com peso <1.500g e IG <34s. 47 receberam Colostro e 66 receberam placebo.	Neonatos com anomalias congênitas, desordens gastrointestinais, história materna de abuso de substâncias, ou mãe HIV positiva.	0,1 ml de colostro ou placebo em cada lado da cavidade oral, a cada 2 h em 48h.  Início da terapia dentro de 48h a 72h de vida.  A IgA foi medida no soro e na urina antes e depois do tratamento (após 14 dias).	PRIMÁRIOS: Septicemia Clínica ou Comprovada  SECUNDÁRIOS: histórico alimentar, tempo de internamento no hospital, morbidades, e mortalidade.
A2	30 RNMBP com peso 520g a 1.420g e IG entre 23 e 32 semanas.	Bebês com grandes anomalias congênitas graves ou síndromes cromossômicas incompatíveis com a	0,1 ml de colostro materno ou água esterilizada em cada lado da cavidade oral a	PRIMÁRIOS: Aumento da IgA no grupo de intervenção em comparação ao grupo controle.

	17 receberam o colostro e 13 receberam água estéril.	vida, bebês de mães que não estavam dispostas a fornecer colostro ao seu bebê na primeira semana de vida, ou bebês de mães com o vírus da imunodeficiência humana, hepatite B ou hepatite C conhecidos.	cada 3 horas, do 2° ao 7° dia de vida.  Foram coletadas amostras de saliva no 2° (após o início da AOC), no 7° e no 14° dia de vida, para análises quantitativas de IgA Secretora.	SECUNDÁRIOS: Maior tolerância à alimentação enteral completa, diminuição dos casos de Enterocolite Necrotizante, Infecção Nosocomial e Sepses Tardia
A3	99 RN com IG <32 semanas, destes, 48 receberam o colostro e 51 não receberam.	Recusa em participar, inscrição em estudos concorrentes ou apenas falantes de espanhol.	0,1 ml de colostro em cada lado da cavidade oral, a cada 6 horas durante 5 dias. Iniciando nas primeiras 48h de vida.  Realizadas 3 coletas de saliva nos dias 1-2; 8-9; e 30 após o início da administração do colostro.	PRIMÁRIOS: aumento dos imunopeptídeos salivares e alteração na microbiota oral  SECUNDÁRIOS: redução do tempo de permanência, total de dias intubados, idade no início da alimentação, dias para 100ml/kg/dia de alimentação enteral, bem como taxas de enterocolite necrosante e sepsis.
A4	12 RNMBP com idade <7 dias, onde 6 receberam a colostroterapia e os outros 6 permaneceram no tratamento padrão.  Foram incluídos RN com intubação dentro de 48 horas após o nascimento.	Recém-nascidos com uma condição médica letal e não disponibilidade do colostro materno.	0,1 ml de colostro em cada lado da cavidade oral, a cada 2 horas durante 46 horas.  Foram coletadas amostras da mucosa oral 2 h após o término da intervenção (às 48 h) e 50 h após o término da intervenção (às 96 h), tanto no grupo intervenção quanto no grupo controle.	PRIMÁRIOS: avaliar as mudanças que ocorrem na microbiota oral  SECUNDÁRIOS: sepsis, enterocolite necrosante, pneumonia e óbito.

A5	133 RN com IG de 26 a <31 semanas, sendo 66 do grupo tratamento e 67 do grupo controle (água estéril).	Bebês com malformações congênitas letais, asfíxia grave ao nascer, contra-indicações para a alimentação com leite materno, trigêmeos ou outros problemas ao nascer.	0,1 ml de colostro ou água estéril em cada lado da cavidade oral, a cada 3 horas, a partir de 72h de vida.  O procedimento foi continuado até 32s PMA (pós-menstrual), ou até ao início da alimentação com colher.  Foram colhidas amostras de saliva no início e ao final de 7 dias de aplicação, para medir os níveis de IgA Secretora	<b>PRIMÁRIOS:</b> desfecho de saúde adverso composto, definido como a ocorrência de mortalidade, sepse de início tardio (LOS), enterocolite necrosante (NEC), hemorragia intraventricular (IVH), displasia broncopulmonar (DBP) ou retinopatia da prematuridade (ROP).  <b>SECUNDÁRIOS:</b> Uso de antibióticos e tempo para alimentação enteral completa
A6	252 RN com IG < ou = a 32 semanas, sendo 127 do grupo intervenção e 125 do grupo controle.	Mães proibidas de amamentar devido a condições que incluem tuberculose ativa ou AIDS, tratamento com radioisótopos, abuso de substâncias ou tratamento com medicamentos especiais excretados no leite materno, como agentes anticancerígenos antimetabólitos ou antipsicóticos; nascimento complicado com malformações gastrointestinais graves ou anomalias cromossômicas congênitas incapacitantes	0,2 ml de colostro ou solução salina em cada lado da cavidade oral a cada 3 horas.  Iniciando 48h após o nascimento e se estendendo durante 10 dias.	<b>PRIMÁRIOS:</b> Enterocolite Necrotizante (fase 2 ou 3 de Bell) e Sepse Tardia  <b>SECUNDÁRIOS:</b> Idade de obtenção de alimentação enteral completa, alimentação oral completa, taxa de ganho de peso, dias de ventilação mecânica e ventilação não invasiva, tempo de permanência de uma central de inserção periférica cateter (PICC), taxa de alimentação com leite materno, dias de alimentação com leite materno, tempo de



		graves e fatais; e admissão no hospital com teste rápido de anticorpos séricos para citomegalovírus IgG e IgM por ensaio imunossorvente ligado a enzima e teste de DNA de citomegalovírus na urina.		internação, hemorragia intraventricular (IHV) (estágio 3 ou 4), persistência do canal arterial (PDA), displasia broncopulmonar, leucomalácia periventricular (PVL), retinopatia da prematuridade (ROP) e colestase.
A7	87 RN com <32 semanas de gestação e/ou <1500 g, sendo 41 do grupo tratamento e 46 do grupo controle (não receberam a terapia).	Portadores de cromossomopatias ou anormalidades congênitas, consumo ou ingestão de mais de 10 mcg/kg/min de drogas vasoconstritoras e/ou mãe HIV positiva.	0,1 ml de colostro em cada lado da cavidade oral, a cada 4 horas durante 15 dias.  Quatro amostras de sangue foram obtidas durante os primeiros 30 dias de vida: no recrutamento (M1), no 3º dia (M2), no 15º dia (M3) e no 30º dia (M4).	<b>PRIMÁRIOS:</b> índice de Apgar, peso, altura e perímetro cefálico ao nascimento, ganho de peso no primeiro mês e Índice de Risco Clínico para Bebês (CRIB)  <b>SECUNDÁRIOS:</b> tempo para atingir alimentação enteral (pelo menos 100–120 mL/kg/dia), volume de alimentação enteral, volume de alimentação parenteral e modificações no ultrassom cerebral, grau de ECN maior ou igual a II de acordo com a classificação de estadiamento de Bell modificada, ou sepse comprovada.

SIGLAS: RN - Recém-Nascido; RNMBP - Recém-Nascido de Muito Baixo Peso; IG - Idade Gestacional; IgA - Imunoglobulina A; IgM - Imunoglobulina M; IgG - Imunoglobulina G; AOC - Administração Orofaríngea de Colostro; HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana; AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; LOS - Sepse de Início Tardio; NEC/ECN - Enterocolite Necrotizante; IVH - Hemorragia Intraventricular; DBP - Displasia Broncopulmonar; ROP - Retinopatia da Prematuridade; PDA - Persistência do Canal Arterial; PMA - Pós-Menstrual; PICC - Catéter Venoso Central de Inserção Periférica.

Fonte: elaborada pela autora.

A população incluída nos ensaios clínicos selecionados variou de neonatos com idade gestacional menor que 34 semanas (A1), menor ou igual a 32 semanas (A2, A3, A6 e A7) e menor que 31 semanas (A5). Todos os estudos consideraram RN com muito baixo peso ao nascer, ou seja, com peso <1.500g.

Os protocolos de Administração Orofaríngea de Colostro utilizados nos estudos foram análogos. Seis deles se utilizaram de 0,1 ml de colostro em cada lado da cavidade oral, em intervalos que variaram de 2 a 6 horas, e tendo como média de início da terapia 48 horas após o nascimento. Apenas em A6 se utilizou 0,2 ml de colostro em cada lado da cavidade oral.

Dos artigos da amostra, quatro (A1, A2, A5 e A6) utilizaram o mesmo protocolo do colostro para administração de placebo, água estéril ou solução salina no grupo controle. Os outros três (A3, A4, e A7) não utilizaram nenhum tipo de placebo para o grupo controle, recebendo os cuidados habituais da unidade em que estavam internados.

Quanto aos desfechos investigados nos sete estudos, foi possível identificar tempo para obtenção de alimentação enteral completa, dias de ventilação mecânica e ventilação não invasiva, tempo de internação, índices de crescimento, uso de antibióticos, Hemorragia Intraventricular (IHV), Persistência do Canal Arterial (PDA), Displasia Broncopulmonar, Pneumonia, Infecção Nosocomial, Retinopatia da Prematuridade (ROP), Enterocolite Necrotizante (NEC), Sepses de Início Tardio (LOS) e o óbito neonatal, além de, aumento de IgA, aumento dos imunopeptídeos salivares e alterações na microbiota oral.

As coletas de amostras realizadas para identificação dos resultados foram de saliva (A2, A3 e A5), sangue (A1 e A7), urina (A1) e da mucosa oral (A4), sendo que apenas A6 não relatou o uso de coleta de amostras para análise dos resultados, reunindo apenas os sinais clínicos dos pacientes durante o período de intervenção.

Dos estudos que mensuraram os níveis de Imunoglobulina A Secretora (SIgA), A1 e A5 relataram não haver mudanças significativas entre os níveis dessa imunoglobulina. O A2 e A3, evidenciaram um aumento, porém o A2 referenciou queda ao final do tratamento, não havendo mais diferenciação dos níveis entre os grupos de intervenção e controle.

Três artigos identificaram redução no tempo para alimentação enteral completa no grupo que recebeu a colostroterapia (A3, A6 e A7) e apenas um dos que avaliaram essa variável relatou não haver diferenciação (A5). O artigo A3 também relatou redução de 16 dias entre o tempo de hospitalização do grupo intervenção em comparação ao grupo controle.

Dos artigos que avaliaram a incidência de sepse tardia e comprovada, quatro (A1, A4, A6 e A7) não encontraram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência dessas variáveis. Apenas o A5 identificou redução na incidência de sepse de início tardio no grupo tratamento.

Na publicação A3, que realizou coleta de saliva nos dias 1-2; 8-9; e 30 após o início da administração do colostro, demonstrou-se um aumento nos peptídeos correspondentes à lactoferrina, imunoglobulina A e lisozima C e reduções em S100A7 e alfa defensina 5 aos 8-9 dias de vida em comparação com 1-2 dias de vida. Demonstrou também que ambos os grupos, intervenção e controle, mostraram maior abundância de *Staphylococcus* nos dias 8-9, que diminuiu no dia 30 de administração.

Já o artigo A4, que coletou amostras da mucosa oral 2 horas (às 48h) e 50 h após o término da intervenção (às 96h) para avaliar e comparar a microbiota, evidenciou que às 48h o grupo intervenção tinha uma porcentagem significativamente menor de Moraxellaceae e às 96h ele tinha uma porcentagem significativamente menor de Staphylococcaceae, identificando também uma tendência para uma maior porcentagem de Planococcaceae.

Por fim, A7, que coletou amostras de sangue durante os primeiros 30 dias de vida: no recrutamento (M1), no 3º dia (M2), no 15º dia (M3) e no 30º dia (M4), demonstrou que os neonatos que receberam o colostro apresentaram menores níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) e maior expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL -10 e IL-1ra), e que, além disso, a citocina pró-inflamatória IL-6 reduziu progressivamente em todos os neonatos do estudo. Porém, os neonatos que receberam o colostro por um mês apresentaram maior diminuição dessa citocina a partir do 15º dia de vida. O estudo também evidenciou um aumento de TNF- $\alpha$  no grupo controle até o 15º dia de vida contudo, o grupo intervenção apresentou menor concentração dele aos 15 dias de idade; e que o IFN- $\gamma$  no grupo controle apresentou tendência semelhante à do TNF- $\alpha$ , com aumento até o 15º dia, o que não foi observado no grupo intervenção, além de ter identificado uma maior concentração de IL-10 no grupo que recebeu o colostro aos 30 dias de idade.

De todos os resultados encontrados nas pesquisas, nenhum deles relatou a ocorrência de eventos adversos diretamente relacionados ao uso da colostroterapia.

A seguir estão descritos todos os resultados evidenciados de cada artigo selecionado.

Tabela 3 - Descrição dos resultados encontrados nos artigos analisados.

TÍTULO	RESULTADOS ENCONTRADOS
A1	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Todos os sujeitos toleraram a intervenção e não houve efeitos adversos durante o tratamento.</li> <li>2. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na incidência de sepse clínica de início tardio (LOS) e de sepse comprovada.</li> <li>3. Os níveis de IgA foram semelhantes no soro e na urina antes e após o tratamento.</li> </ol>
A2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Todos os indivíduos sobreviveram até alta da UTI neonatal.</li> <li>2. Não foram registrados quaisquer eventos adversos durante esta investigação.</li> <li>3. Os níveis basais no dia 2 foram semelhantes entre os grupos.</li> <li>4. Houve um aumento significativo do SIgA no dia 7 no grupo que recebeu colostro em comparação com o grupo de controle. Esta alteração não foi mantida no dia 14.</li> <li>5. A prática parece ser segura e viável, porém, as vantagens clínicas da AOC não foram observadas.</li> </ol>
A3	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nenhum evento adverso foi observado entre os pacientes.</li> <li>2. Houve uma redução de dezesseis dias no tempo médio de hospitalização e de oito dias no tempo para alimentação completa entre os bebês que receberam o colostro em comparação aos que não receberam.</li> <li>3. Aumento nos peptídeos correspondentes à lactoferrina, imunoglobulina A e lisozima C e reduções em S100A7 e alfa defensina 5.</li> <li>4. Ambos os grupos mostraram maior abundância de <i>Staphylococcus</i> nos dias 8–9, que diminuiu no dia 30.</li> <li>5. Não foram observadas diferenças significativas na composição geral das amostras e na diversidade bacteriana oral de acordo com o tratamento.</li> </ol>
A4	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Às 48h, o grupo intervenção tinha uma porcentagem significativamente menor de Moraxellaceae e às 96h ele tinha uma porcentagem significativamente menor de Staphylococcaceae e uma tendência para uma maior porcentagem de Planococcaceae.</li> <li>2. No grupo colostro, um paciente desenvolveu sepse e endocardite, outro desenvolveu pneumonia associada à ventilação mecânica no 27º dia de vida, e um terceiro desenvolveu pneumonia no 22º dia de vida, durante o uso de cânula nasal. Um paciente desenvolveu enterocolite necrosante estágio 3 e outro desenvolveu enterocolite necrosante estágio 2 no dia 15 de vida. Três pacientes desenvolveram doença pulmonar crônica.</li> <li>3. No grupo controle, um paciente desenvolveu enterocolite necrotizante estágio 2 no dia 21 de vida. Um paciente teve sepse de início tardio, e outro paciente desenvolveu sepse e meningite de início precoce e veio a óbito no dia 16 de vida. Dois pacientes desenvolveram doença pulmonar crônica.</li> </ol>

	4. Não houve diferenças significativas nos resultados clínicos entre os grupos.
A5	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O grupo de tratamento teve menor incidência de resultado de saúde adverso.</li> <li>2. Não houve diferenças significativas na mortalidade, NEC, IVH, BPD, ROP e tempo para alimentação completa.</li> <li>3. O grupo de tratamento teve redução na incidência de sepse de início tardio.</li> <li>4. Não houve diferença na alteração dos níveis de sIgA desde o início até o sétimo dia da aplicação.</li> <li>5. Nenhum efeito adverso relacionado à aplicação do colostro orofaríngeo foi encontrado.</li> </ol>
A6	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nenhuma reação adversa foi observada em nenhum dos grupos.</li> <li>2. Redução no tempo para alcançar a alimentação enteral completa.</li> <li>3. Efeito potencial na redução da incidência de ECN, sepse de início tardio e IHV grave.</li> </ol>
A7	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os bebês do grupo intervenção atingiram a alimentação enteral completa mais cedo do que os do grupo controle.</li> <li>2. Os neonatos que receberam o colostro apresentaram menores níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) e maior expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL -10 e IL-1ra).</li> <li>3. A citocina pró-inflamatória IL-6 reduziu progressivamente em todos os neonatos do estudo, porém, os neonatos que receberam o colostro por um mês apresentaram maior diminuição dessa citocina a partir do 15º dia de vida.</li> <li>4. Aumento de TNF-<math>\alpha</math> no grupo controle até o 15º dia de vida, contudo, o grupo intervenção apresentou menor concentração dele aos 15 dias de idade.</li> <li>5. Maior concentração de IL-10 no grupo que recebeu o colostro aos 30 dias de idade.</li> <li>6. O IFN-<math>\gamma</math> no grupo controle apresentou tendência semelhante à do TNF-<math>\alpha</math>, com aumento até o 15º dia, o que não foi observado no grupo intervenção.</li> <li>7. Não houve diferença entre os grupos em relação a incidência de ECN, sepse comprovada e outros desfechos clínicos.</li> </ol>

SIGLAS: IgA - Imunoglobulina A; AOC - Administração Orofaríngea de Colostro; LOS - Sepse de Início Tardio; NEC/ECN - Enterocolite Necrotizante; IVH - Hemorragia Intraventricular; DBP - Displasia Broncopulmonar; ROP - Retinopatia da Prematuridade; sIgA - Imunoglobulina A Secretora; UTI - Unidade de Terapia Intensiva; IL- Interleucina; IFN- $\gamma$  - Interferon Gama; TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral Alfa.

Fonte: elaborada pela autora.

Posteriormente, todos os artigos tiveram seu viés avaliado pela ferramenta RoB 2.0, demonstrando os seguintes resultados quanto à classificação do risco de viés dos mesmos:

Tabela 4 - Avaliação do Risco de Viés pela ferramenta RoB 2.0 dos estudos incluídos nesta revisão

<b>Ensaio Clínico</b>	<b>Processo de Randomização</b>	<b>Desvios na Intervenção prevista</b>	<b>Dados de Resultados em falta</b>	<b>Medição do Resultado</b>	<b>Seleção dos Resultados</b>	<b>Viés Geral</b>
A1	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	<b>BAIXO</b>
A2	Baixo	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALGUMAS PREOCUPAÇÕES</b>
A3	Baixo	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALGUMAS PREOCUPAÇÕES</b>
A4	Baixo	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALGUMAS PREOCUPAÇÕES</b>
A5	Baixo	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALGUMAS PREOCUPAÇÕES</b>
A6	Baixo	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALGUMAS PREOCUPAÇÕES</b>
A7	Alto	Algumas Preocupações	Baixo	Baixo	Baixo	<b>ALTO</b>

Fonte: elaborada pela autora.

Relativo ao primeiro domínio sobre o viés no processo de randomização, apenas o artigo A7 relatou a não randomização realizada durante o processo de diferenciação entre o grupo controle e o grupo intervenção. Já referente ao segundo domínio sobre os desvios da intervenção pretendida, seis dos sete artigos selecionados relataram que o cegamento para os cuidadores que implementaram a intervenção não foi possível dada a natureza da intervenção. Apenas o artigo A1 afirmou ser um estudo Duplo-Cego, onde nem a equipe e nem os participantes da pesquisa souberam a natureza da intervenção oferecida. Os outros três domínios avaliados tiveram sua classificação como baixo risco de viés em todos os artigos.

Todos os artigos concluíram que as diferenças clínicas analisadas nos ensaios realizados entre os grupos de controle e de intervenção não foram suficientes para afirmar a

eficácia da Colostroterapia na melhoria do estado de saúde e na prevenção de doenças e óbitos neonatais, sendo necessário realizar mais estudos, com um maior público-alvo e de maior duração para se chegar a uma conclusão mais clara. Ademais, nenhuma reação adversa relacionada à aplicação do colostro orofaríngeo foi encontrada, evidenciando ser uma prática clínica segura e sem riscos para os participantes das pesquisas.

## 6 DISCUSSÃO

Os benefícios do aleitamento materno para o público neonatal e infantil são reconhecidos hoje em dia de forma mais promissora. Sabe-se que o leite materno é rico em anticorpos, funcionando como uma forma de imunização infantil, que, dessa forma, protege contra infecções do trato gastrointestinal, infecções respiratórias e alergias, além de reduzir o risco de hipertensão, colesterol alto, diabetes, e do desenvolvimento da obesidade. Há evidências também de que o aleitamento materno contribui para o desenvolvimento cognitivo da criança (BRASIL, 2022).

Em casos de recém-nascidos prematuros, o aleitamento materno logo após o parto muitas vezes não acontece, devido às intercorrências que acometem o RNPT ao nascer, sendo comum também, que a sua introdução alimentar ao leite materno ocorra através de sonda orogástrica ou nasogástrica, impedindo o contato do leite materno com a mucosa orofaríngea do recém-nascido e, conseqüentemente, deixando de ter o contato com os fatores bioativos presentes no leite humano que poderiam gerar efeitos sistêmicos na melhoria da saúde do RN (MOREIRA, 2019).

Dessa forma, outros métodos de administração do leite materno, como a Administração Orofaríngea de Colostro (AOC), têm sido testados na tentativa de ofertar mais previamente e de forma mais completa, os benefícios do leite materno aos RNPT (FERREIRA, 2016). Apesar dos relatos sobre os benefícios da Colostroterapia, há poucos ensaios clínicos que confirmem sua eficácia. Além disso, os desenhos metodológicos contam com um número pequeno de RN, além de diferentes protocolos de Administração Orofaríngea de Colostro, dificultando comparações (FERREIRA, 2016).

A presente Revisão Sistemática surgiu da necessidade de analisar os efeitos identificados em ensaios clínicos que se utilizaram da Administração Orofaríngea de Colostro como ferramenta terapêutica para recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso internados em unidades hospitalares de terapia intensiva, para avaliar, dessa forma, se é uma terapia benéfica e segura, que pode ser aplicada dentro do contexto hospitalar.

Este estudo identificou sete ensaios clínicos que utilizaram da colostroterapia e que contemplavam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pelos revisores. Nestes, os desfechos clínicos determinados para se avaliar efetividade da colostroterapia foram tempo para obtenção de alimentação enteral completa, dias de ventilação mecânica e ventilação não invasiva, tempo de internação, índices de crescimento, uso de antibióticos, Hemorragia



Intraventricular (IHV), Persistência do Canal Arterial (PDA), Displasia Broncopulmonar, Pneumonia, Infecção Nosocomial, Retinopatia da Prematuridade (ROP), Enterocolite Necrotizante (NEC), índices de IgA, alterações na microbiota oral, índices de imunopeptídeos salivares, sepse de início tardio (LOS) e o óbito neonatal.

De acordo com os resultados identificados nos ensaios clínicos selecionados, a colostroterapia se mostrou uma ferramenta segura, pois nenhum deles relatou qualquer evento adverso durante a condução da intervenção relacionado à administração do colostro. Entretanto, em relação aos desfechos clínicos, apesar de terem sido identificados resultados positivos do uso da colostroterapia em todos os estudos, poucos encontraram diferenças estatisticamente significativas que comprovassem a eficácia do método.

Sobre os desfechos clínicos, a sepse foi uma das variáveis avaliadas em todos os artigos, seja como desfecho primário ou secundário. Desses, por sua vez, apenas um (A5) identificou uma redução na incidência de sepse estatisticamente significativa no grupo que recebeu a Colostroterapia em comparação ao grupo que não recebeu, o que indica que o colostro pode ser um fator promissor de proteção contra essa que é uma das principais condições clínicas desenvolvidas pelo neonato pré-termo em internação hospitalar, tendo esse poder associado às suas propriedades imunomoduladoras, o que, se comprovada a eficácia da terapia, pode ser de grande valia para a recuperação mais acelerada do recém-nascido, menor tempo de internação hospitalar, redução no uso de antibióticos e, conseqüentemente, redução nos índices de óbitos neonatais. Mesmo assim, o estudo relatou ao final que esse foi um resultado promissor, porém insuficiente para afirmar a eficácia da terapia, necessitando assim de estudos mais abrangentes (SUDEEP et al., 2022). Ainda em relação a sepse, o artigo A6 identificou uma incidência potencialmente menor de Sepse de Início Tardio (LOS), porém, sem resultado significativo.

Dois dos artigos, A2 e A3 (GREECHER; DOHENY; GLASS, 2017; ROMANO-KEELER et al., 2017), evidenciaram um aumento nos índices de Imunoglobulina A Secretora durante o processo de análise das amostras, reafirmando a ação imunomoduladora da colostroterapia, que agiria sistemicamente na proteção do recém-nascido contra condições infecciosas, porém, apesar disso, ao final de ambos os ensaios clínicos, não foram identificadas vantagens clínicas significativas estatisticamente que indicassem sua eficácia relacionada ao aumento de SIgA.

Em relação à mortalidade neonatal, apenas o artigo A4 (SOHN et al., 2015) descreveu a ocorrência de um óbito no grupo controle por sepse e meningite de início precoce, mas o resultado foi considerado um caso isolado, não sendo suficiente para se comparar a eficácia da terapia em relação aos dois grupos.

Os artigos A3, A6 e A7 (ROMANO-KEELER et al., 2017; OUYANG et al., 2021; MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020) identificaram uma redução no tempo para alcançar a dieta enteral nos grupos que receberam a colostroterapia, o que indica que o colostro possui um fator de amadurecimento do trato gastrointestinal de recém-nascidos, por ser probiótico e possuir grande influência na colonização bacteriana normal, fator que auxilia também na redução do tempo de internação hospitalar e na proteção contra infecções gastrointestinais porém, em A3, esse resultado não teve significância estatística. O artigo A3 (ROMANO-KEELER et al., 2017) também identificou uma redução no tempo de internação hospitalar de 16 dias no grupo intervenção em relação ao grupo controle. Dessa vez, uma diminuição estatisticamente significativa. Fato que pode, de certa forma, estar associado ao alcance da dieta enteral de forma mais rápida.

A Enterocolite Necrotizante é uma condição inflamatória que afeta o trato digestivo dos neonatos, podendo ocasionar inclusive necrose da mucosa intestinal. Ela está parcialmente relacionada à imaturidade intestinal juntamente com baixos níveis de oxigênio no sangue e/ou a um fluxo de sangue diminuído para o intestino, e pode estar associada ao momento do início da dieta do recém-nascido e ao tipo de dieta ofertada. Essa condição é a emergência gastrointestinal mais comum entre os recém-nascidos (COCHRAN, W.J., 2021). Por ser um fator de grande importância na saúde do neonato, todos os estudos analisaram essa variável em seus desfechos clínicos, porém, apenas o artigo A6 (OUYANG et al., 2021) identificou eficácia da colostroterapia na prevenção do desenvolvimento de Enterocolite Necrotizante, especificamente, em estágio de Bell 2 ou 3. No entanto, ele também ressaltou a necessidade de se fazerem mais estudos com esse foco.

O artigo A3 (ROMANO-KEELER et al., 2017) demonstrou aumento significativo nos peptídeos correspondentes à lactoferrina, imunoglobulina A e lisozima C e reduções em S100A7 e alfa defensina 5, o que converge com as propriedades da composição do colostro humano, que é rico em glicoproteínas e Imunoglobulinas e pode reduzir os biomarcadores de infecções como a alfa defensina. O mesmo estudo, também identificou uma tendência decrescente significativa na incidência de infecção fúngica no grupo intervenção, afirmando que essa tendência

pode estar relacionada a fatores biológicos protetores no leite materno, como a própria lactoferrina (ROMANO-KEELER et al., 2017).

Em relação aos marcadores imunológicos, o artigo A7 (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020) investigou esse desfecho e identificou que, efetivamente, neonatos que receberam o colostro apresentaram menores níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8) e maior expressão de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1ra) e que, além disso, houve um aumento de TNF- $\alpha$  no grupo controle até o 15º dia de vida. Contudo, o grupo intervenção apresentou menor concentração dele aos 15 dias de idade e que o IFN- $\gamma$  no grupo controle apresentou tendência semelhante à do TNF- $\alpha$ . As citocinas influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, além de regular a produção e a atividade de outras citocinas que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória (OLIVEIRA et al., 2010). No caso desse resultado encontrado, isso pode indicar que o colostro é um fator de proteção contra respostas inflamatórias em neonatos, o que aumentaria os índices de sobrevivência nas UTI Neonatais, haveria menor necessidade de procedimentos invasivos, menor risco para o desenvolvimento de infecções hospitalares e também ocasionaria redução no tempo de internação hospitalar, por não necessitarem de cuidados mais prolongados.

O artigo A4 (SOHN et al., 2015), que buscou identificar o efeito do colostro na microbiota oral de recém-nascidos prematuros, evidenciou uma porcentagem significativamente menor de Moraxellaceae no grupo intervenção e, posteriormente, que o mesmo grupo possuía uma porcentagem significativamente menor de Staphylococcaceae, identificando também uma tendência para uma maior porcentagem de Planococcaceae. Dessa forma, apesar de serem bactérias comuns da microbiota oral de recém-nascidos, o estudo demonstrou que a microbiota oral de bebês prematuros se modifica com a administração de colostro, tendo sido observado, em especial, uma diferença em relação à abundância relativa de Staphylococcaceae em 96 h de intervenção, que foi de 73% das bactérias orais no grupo controle versus 17% no grupo colostro, demonstrando que a microbiota oral de bebês prematuros é alterada pela administração de colostro, embora as diferenças entre os grupos não tenham sido significativas. O artigo A3 (ROMANO-KEELER et al., 2017), que avaliou também como desfecho a modificação da microbiota oral do neonato, identificou apenas uma modificação marginal da microbiota oral como resultado do tratamento, sem importância estatística.

Em relação as índices de IVH, apenas o artigo A6 (OUYANG et al., 2021) encontrou sua menor incidência, especialmente, de estágio 3 ou 4, situação que ocorre quando há rupturas hemorrágicas no interior do sistema ventricular cerebral, o que pode causar hidrocefalia aguda devido ao acúmulo de sangue no local. Sobre os outros desfechos estudados: dias de ventilação mecânica e ventilação não invasiva; uso de antibióticos; Persistência do Canal Arterial (PDA); Displasia Broncopulmonar; Pneumonia; Infecção Nosocomial; e Retinopatia da Prematuridade (ROP), nenhum dos ensaios clínicos identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados que indicassem a eficácia da colostroterapia nesses contextos.

No que se refere à atuação da Enfermagem Neonatal na aplicação da Colostroterapia, nenhum estudo contemplou o tema, apontando para uma necessidade de voltar o foco de próximos estudos à assistência de enfermagem, visto que essa possui participação ativa na administração do colostro.

Em relação à avaliação do risco de viés, apenas o artigo A1 (FERREIRA et al., 2019) se classificou como sendo de baixo risco. Cinco deles (A2, A3, A4, A5, e A6) foram avaliados com alguma preocupação por não realizaram cegamento. Isso foi associado ao fato da diferenciação do líquido administrado ser visível ao aplicador da intervenção ou o outro fato do grupo controle não receber nenhum tipo de placebo como intervenção, apenas dando seguimento ao tratamento usual da unidade, deixando claro os participantes que estavam recebendo o colostro. O A7 (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020) teve seu risco classificado como alto por, além de não haver o cegamento, também não ter sido realizado o processo de randomização nas escolhas dos pacientes que iriam compor cada grupo, de intervenção e de controle, apontando para uma possível distorção no julgamento do ensaio.

Diante dos dados apresentados, sugere-se o desenvolvimento de novos estudos que analisem a eficácia da colostroterapia, tendo em vista a necessidade de inclusões na prática assistencial ao neonato de técnica/procedimentos seguros e eficazes.

## 7 CONCLUSÃO

Diante dos dados apresentados, a Colostroterapia se mostrou uma ferramenta segura, sem relatos de qualquer evento adverso durante a condução da intervenção, e de fácil aplicação. Houve diferenças estatisticamente significativas quanto aos índices de sepse, tempo de internação, tempo para alcance da dieta enteral, aumento de glicoproteínas e Imunoglobulina A, redução da Enterocolite Necrotizante, aumento de citocinas anti-inflamatórias e redução das pró-inflamatórias, e incidência de IVH. Também se evidenciou mudança na microbiota oral proporcionada pela administração do colostro, porém sem importância estatística. Em contrapartida, não houve diferenças estatisticamente significativas nem tendência positiva para a melhoria dos outros desfechos clínicos analisados.

No geral, os estudos demonstram uma tendência positiva, com efeitos benéficos ao uso da Colostroterapia, destacando-se o fator protetor do colostro no organismo, por sua ação antimicrobiana, atuando na redução da resposta inflamatória e na diminuição dos índices de infecção, agindo especialmente na microbiota oral e trato gastrointestinal do recém-nascido pré-termo. Dessa forma, conseqüentemente, a Administração Orofaríngea de Colostro atua na redução do tempo de internação, no tempo para alcance da dieta enteral e na mortalidade neonatal.

Essa Revisão Sistemática dispôs de limitações por não permitir uma possível meta-análise tendo em vista a variedade de desfechos e de análise dos mesmos.

Conclui-se que, permanece a necessidade de pesquisas mais abrangentes, de maior amostra e maior tempo de duração, que sigam os processos de randomização e cegamento para um menor risco de viés e que possuam, conseqüentemente, maior credibilidade para a comunidade acadêmica e para outros pesquisadores do meio, com o objetivo de avaliar mais especificamente a efetividade e benefícios dessa terapia para os recém-nascidos pré-termos e de baixo peso ao nascer, avaliando também a possibilidade de se criar um protocolo universal da administração do colostro e incluir essa terapia na prática clínica das Unidades de Terapia Intensiva Neonatais.

## REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, V. O. S.; FERREIRA, D. M. L. M. Uso do colostro na alimentação do recém nascido pré-termo: vantagens e dificuldades. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; PROCIANO Y, R. S.; LEONE, C. R. (Org.) PRORN Programa de Atualização em Neonatologia. Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana, Sistema de Educação Continuada a Distância, v.4, p. 9-27, 2015.
- ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; LE-DOARE, K. M. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Human Development*, v. 91, n. 11, p. 629–635, nov. 2015.
- BERNARDINO, F. B. S. et al. Tendência da mortalidade neonatal no Brasil de 2007 a 2017. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 27, n. 2, p. 567–578, fev. 2022.
- BEZERRA, N. F. et al. Fatores relacionados à mortalidade neonatal. v. 10, n. 11, p. 3951–3959, 5 jul. 2016.
- BASSAN, A. DA R. et al. Colostroterapia e aleitamento materno na prevenção da enterocolite necrotizante. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 13, n. 3, p. e5176, 4 mar. 2021.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Guia para Orientar Ações Intersetoriais na Primeira Infância. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 1. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Benefícios da amamentação, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/beneficios-da-amamentacao>>. Acesso em 21 de junho de 2023.
- BRASIL, Ministério da Saúde. RESOLUÇÃO Nº 7, 2010. Disponível em: <[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007\\_24\\_02\\_2010.html#:~:text=XXIX%20%2D%20Unidade%20de%20Terapia%20Intensiva](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html#:~:text=XXIX%20%2D%20Unidade%20de%20Terapia%20Intensiva)>. Acesso em: 8 jul. 2023.
- CARVALHO, Fernanda Costa et al. Fatores De Risco Maternos Mais Prevalentes Relacionados À Ocorrência De Partos Prematuros: Revisão De Literatura. Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*. Vol.36,n.1,pp.112-123, 2021.
- CAVALCANTE, A. N. M. et al. Epidemiologia da mortalidade neonatal no Ceará no período de 2005-2015. *Revista Brasileira em Promoção da Saúde*, v. 31, n. 4, 21 dez. 2018.

CHONG, J. Y. Hemorragia intracerebral, 2020. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-neuro%C3%B3gicos/acidente-vascular-encef%C3%A1lico/hemorragia-intracerebral#:~:text=Quando%20h%C3%A1%20rupturas%20hemorr%C3%A1gicas%20no>>. Acesso em: 28 jun. 2023.

COCHRAN, W. J. Enterocolite necrosante, 2021. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/dist%C3%BArbios-gastrointestinais-em-neonatos-e-beb%C3%AAs/enterocolite-necrosante#:~:text=A%20enterocolite%20necrosante%20%C3%A9%20uma>>. Acesso em: 28 jun. 2023.

DISTRITO FEDERAL, Secretaria de Saúde do. Assistência de enfermagem ao recém-nascido sob colostroterapia - Caderno 2. Brasília, 2021.

Enfermagem Neonatal é uma das áreas com maior demanda na Enfermagem. Disponível em: <<https://femsantacasasp.edu.br/blog/enfermagem-neonatal-e-uma-das-areas-com-maior-demanda-na-enfermagem/#:~:text=A%20Enfermagem%20Neonatal%20%C3%A9%20uma>>. Acesso em: 8 jul. 2023.

FALAVIGNA, Maicon. RoB 2.0 – Risco de viés em ensaios clínicos randomizados. HTANALYSE Economia e Gestão em Saúde, 2021. Disponível em: <<https://www.htanalyze.com/blog/rob-2-risco-de-vies-em-ecr/#:~:text=Para%20avaliar%20o%20risco%20de%20vi%C3%A9s%20de%20ensaios>>. Acesso em 21 de junho de 2023.

FERRAZ, T. A. C.; OLIVEIRA, M. G.; FERRO, S. A. Colostroterapia E Os Seus Benefícios Para Recém-Nascidos Prematuros: Uma Revisão De Literatura. Revista Científica, Semana Acadêmica, FORTALEZA-CE. EDIÇÃO 210. V.9. Ano 2021. DOI 10.35265/2236-6717-210-9259.

FERREIRA, D. Administração Orofaringea De Colostro E Prevenção De Infecções Em Recém-Nascidos Pré-Termo De Muito Baixo Peso Ao Nascer: Ensaio Clínico Randomizado. Tese—Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia: [s.n.], 2016.

FERREIRA, D. M. L. M. et al. Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 126–130, jul. 2019.

GREECHER, C.; DOHENY, K.; GLASS, K. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *American Journal of Perinatology*, v. 34, n. 14, p. 1389–1395, 2 jun. 2017.

LIMA, V. F. DE. A importância do aleitamento materno: uma revisão de literatura. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/11572>>.

LOPES, J. B.; DE OLIVEIRA, L.D. de; SOLDATELI, B. Colostroterapia: Uma Revisão Da Literatura. Demetra, Porto Alegre, 24 maio de 2018. v. 13, n. 2, p. 463-476. DOI 10.12957/demetra.2018.29813.

MAFFEI, Diana. et al. Early oral colostrum administration in preterm infants. Journal of Perinatology, v.40, p.284-87, 2020.

MARTÍN-ÁLVAREZ, E. et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. Nutrients, v. 12, n. 2, p. 413, 5 fev. 2020.

MARTINS, C. DA C. et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. BMC Pediatrics, v. 20, n. 1, 7 ago. 2020.

MENDES, CAMILA. Fluxograma PRISMA para Revisão Integrativa. Disponível em: <<https://camilamendes.com.br/fluxograma-prisma-para-revisao-integrativa/#:~:text=O%20fluxograma%20PRISMA%20%C3%A9%20uma>>. Acesso em: 28 jun. 2023.

MOREIRA, L. DO N. Evolução da colonização da microbiota fecal de recém-nascidos prematuros submetidos à colostroterapia. 6 dez. 2019.

MORENO-FERNANDEZ, J. et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. Pediatric Allergy and Immunology, 13 dez. 2018.

OLIVEIRA, C. M. B. DE et al. Citocinas e dor. Revista Brasileira de Anestesiologia, v. 61, n. 2, p. 260–265, abr. 2011.

OLIVEIRA, E. A. R. DE et al. Mortalidade neonatal: causas e fatores associados. Saúde em Redes, v. 6, n. 3, p. 113–127, 30 abr. 2021.

OLIVEIRA, M. G. DE; LIMA, S. A. F. C. COLOSTROTERAPIA E OS SEUS BENEFÍCIOS PARA RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. Revista Científica Semana Acadêmica, v. 9, n. 210, p. 1–16, 20 set. 2021.

OUYANG, X. et al. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age  $\leq 32$  weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. International Breastfeeding Journal, v. 16, n. 1, 21 ago. 2021.

PADILHA, B. C. Contato pele a pele e amamentação na primeira hora de vida: fatores relacionados. tede2.uepg.br, 21 set. 2021.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. British Medical Journal, v. 372, n. 71, 29 mar. 2021.

REGO, José Dias. Aleitamento Materno. 3 ed., São Paulo: Editora Atheneu, 2015.



RODRIGUEZ, N. A. et al. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 16, n. 1, 12 out. 2015.

ROMANO-KEELER, J. et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immune-microbial milieu. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*, v. 37, n. 1, p. 36–41, 1 jan. 2017.

SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 15, n. 3, p. 508–511, jun. 2007.

SOHN, K. et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *Journal of Perinatology*, v. 36, n. 2, p. 106–111, 10 dez. 2015.

SOUZA, Ludmilla. Novembro Roxo: Prematuridade é a principal causa da mortalidade infantil. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2022-11/novembro-roxo-prematuridade-e-principal-causa-da-mortalidade-infantil>>.

SUDEEP, K. C. et al. Oral Application of Colostrum and Mother's Own Milk in Preterm Infants—A Randomized, Controlled Trial. *Indian Journal of Pediatrics*, 10 jan. 2022.

TEIXEIRA, L. R. DE M. et al. Prematuridade e sua relação com o estado nutricional e o tipo de nutrição durante a internação hospitalar. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 20, n. 4, p. 543–550, 2021.

TENUTO, C. Colostroterapia e sua utilização na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/colostroterapia-e-sua-utilizacao-na-unidade-de-terapia-intensiva-neonatal/>>.

UNICEF. UNICEF considera que o Mundo está em falta com os recém-nascidos. Disponível em: <<https://www.unicef.org/angola/comunicados-de-imprensa/unicef-considera-que-o-mundo-est%C3%A1-em-falta-com-os-rec%C3%A9m-nascidos>>. Acesso em: 11 jul. 2023.

UTI neonatal: entenda como funciona essa área da enfermagem! Disponível em: <<https://www.ceen.com.br/uti-neonatal/>>.

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

## **APÊNDICE A - PROCESSO DE APLICAÇÃO DOS FILTROS DE BUSCA DETALHADO POR BASE DE DADOS**

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>PROCESSO DE TRIAGEM DOS ARTIGOS</b>
BVS	Primeiramente, foi selecionada uma opção de busca fornecida pelo banco de dados, intitulada “BUSCA AVANÇADA”, onde foi possível adicionar os descritores e o Operador Booleano previamente descritos. Após essa primeira busca, foram adicionados filtros para reduzir a quantidade inicial de artigos encontrados, sendo eles: as bases de dados MEDLINE, LILACS e BDEFN; disponibilidade de texto completo; artigos de Ensaio Clínico; textos em português e inglês; textos dos últimos 10 anos; e selecionados assuntos também disponibilizados pelo banco de dados para contextualizar melhor a busca, que foram “Colostro; Imunoglobulina A Secretora; Leite Humano; Recém-Nascido Prematuro; e Imunidade Materno-Adquirida”.
Scielo	Na base de dados Scielo, também é disponibilizado logo no início da plataforma um espaço para adicionar os descritores e o Operador Booleano. Após a primeira consulta, ele dispõe de opções para filtrar os resultados da primeira busca, sendo elas: Coleções, onde foi selecionada a opção “Todas”; Periódicos, onde foram selecionados o “Jornal de Pediatria”; “Revista Paulista de Pediatria”; “Revista de Saúde Pública”; “Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil”; e a “Revista da Associação Médica Brasileira”; ano de publicação, sendo selecionada a opção dos últimos 10 anos; Scielo Áreas Temáticas, onde foi selecionada a opção “Ciência da Saúde”; WoS Áreas Temáticas, selecionadas “Pediatria” e “Health”; e por fim o Tipo de Literatura, sendo selecionada a opção de “Artigo”.
Cochrane Library	A busca na terceira base de dados se seguiu da mesma forma, adicionando os descritores e o Operador Booleano e obtendo o primeiro resultado da pesquisa. Dos filtros disponíveis para realizar a triagem do material, foram selecionados: últimos 10 anos de publicação; idioma Inglês; e "PubMed" para avaliar a viabilidade de outros artigos que não foram identificados anteriormente.
PubMed	Na base de dados PubMed também foi disponibilizada a Busca Avançada, onde foi possível adicionar os descritores e o Operador Booleano. Dos filtros viabilizados posteriormente, foram selecionados: texto completo gratuito; Ensaio Clínicos; últimos 10 anos de publicação; e dos filtros adicionais

	também disponibilizados pela base de dados para melhorar a busca, foram selecionados “Humanos”, “Portugues e Inglês”, e “Recém-Nascido: nascimento - 1 mês”.
--	--

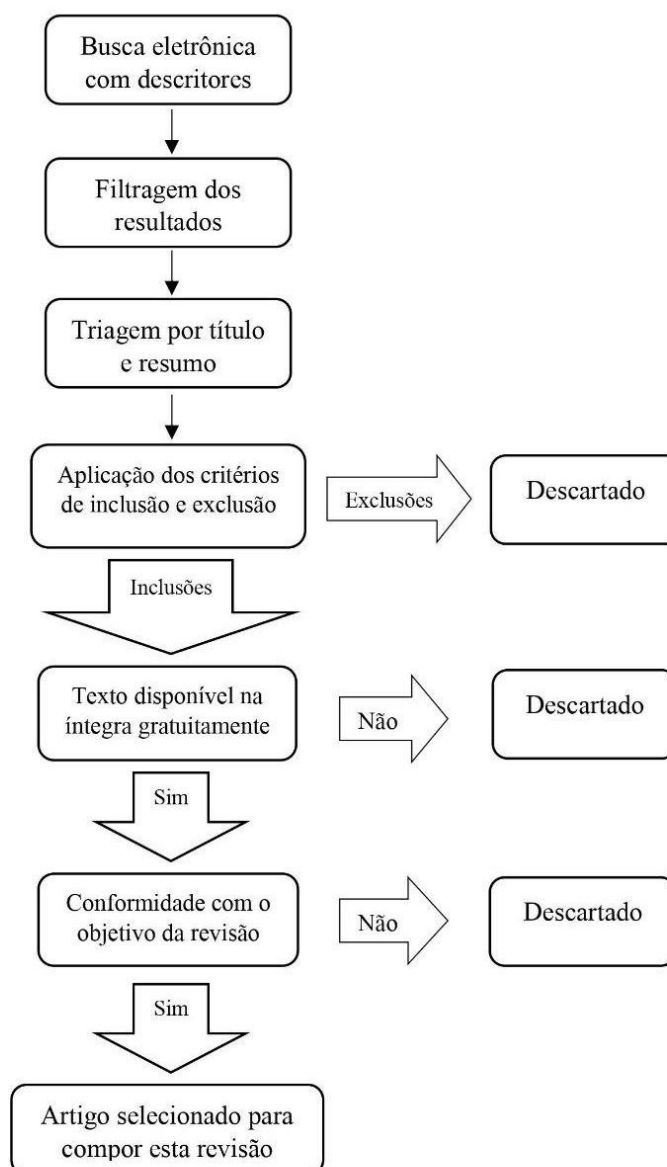
Fonte: elaborada pela autora.

## APÊNDICE B - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

<b>Instrumento de Coleta de Dados</b>	
<i>Nome do Artigo</i>	
Ano de publicação	
Autor	
Base de dados	
Desenho do estudo	
População estudada	
Local do estudo	
Critérios de Inclusão e Exclusão	
Extração e preparo	
Protocolo de Administração Orofaríngea de Colostro utilizado	
Desfechos Primários e Secundários	
Resultados	

Fonte: elaborada pela autora.

## APÊNDICE C - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS ETAPAS E MÉTODOS DE BUSCA ATÉ A SELEÇÃO DOS ESTUDOS



Fonte: elaborada pela autora.

## ANEXO A - FLUXOGRAMA PRISMA 2020

