

ESTUDO EXPLORATÓRIO SOBRE A UTILIZAÇÃO DA COLOSTROTERAPIA EM UNIDADE NEONATAL DE UMA MATERNIDADE BRASILEIRA

Maria Beatriz Reinert do Nascimento

Doutorado em Ciências (Pediatria) - Universidade de São Paulo (USP). Professora Titular de Pediatria do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil.

Maria Luíza Floriano

Discente do nono semestre do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil.

Marina Dal Molin Giacomet

Discente do nono semestre do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville SC, Brasil.

Marina Mendes Duarte

Discente do nono semestre do Curso de Medicina da Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil.

Marco Antonio Moura Reis

Doutorado em Ciências (Patologia – Informática Médica) - Universidade de São Paulo (USP). Pediatra da Bambini Pediatras Associados, Joinville, SC, Brasil.

RESUMO: Estudo exploratório para verificar a utilização da colostroterapia em recém-nascidos de muito baixo peso, em unidade neonatal de maternidade de médio porte, por meio da avaliação de prontuários. Dos 108 prontuários avaliados, 56,5% dos neonatos eram do sexo feminino, com média de peso e idade gestacional ao nascimento de 1091,9 g (DP=263,7g) e 29 semanas/2dias (DP=2semanas/6dias), respectivamente. A colostroterapia foi utilizada em 25,9% dos pacientes, sendo que em 96,4% dos casos a administração foi por via oral. O uso de terapia colostrálica foi associado significativamente a variáveis neonatais como idade gestacional, peso ao nascer e óbito neonatal ($p = 0,001$, $p < 0,001$, e $p < 0,001$). Não havendo protocolo estabelecido para guiar a prescrição da colostroterapia, esta ocorreu principalmente para prematuros de menor peso, mais imaturos ou mais doentes, com maior risco de morbidade e mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Coloostro; Recém-nascido prematuro; Recém-nascido de baixo peso.

EXPLORATORY STUDY ON THE USE OF COLOSTRUM THERAPY IN A BRAZILIAN MATERNITY HOSPITAL'S NEONATAL UNIT

ABSTRACT: Exploratory study of colostrum therapy use in very low birth weight newborns in a neonatal unit by the analysis of medical records. The 108 patients under study were predominantly female (56,5%), had a mean weight and gestational age at birth of 1091.9 g (SD=263.7g) and 29 weeks/2 days (SD=2 weeks/6 days), respectively. Colostrum therapy was used for 29.5% of the patients mostly by oral administration (96.4%). The use of colostrum therapy was significantly associated with low gestational age and weight at birth and with neonatal death ($p = 0.001$, $p < 0.001$ and $p < 0.001$). As there was no established protocol to guide colostrum therapy prescription in the neonatal unit, the therapy was apparently chosen to be used for more immature or sicker babies, with a greater morbidity or mortality risk.

KEY WORDS: Colostrum; Low birth weight newborn; Preterm newborn.

Autor correspondente:

Maria Beatriz Reinert do Nascimento
beanascimento@infomedica.com.br

Recebido em: 17/12/2019

Aceito em: 16/03/2020

INTRODUÇÃO

A mortalidade neonatal é fortemente influenciada pelas condições sociais da população e pela disponibilidade de adequados serviços de saúde. Melhorias na atenção ao pré-natal e parto, bem como uma assistência neonatal de qualidade poderiam ajudar a evitar a cada ano, pelo menos, 1,7 milhões dos 2,5 milhões de óbitos nos primeiros 28 dias de vida. Mais de 80% das mortes neonatais ocorrem em recém-nascidos de baixo peso, ou seja aqueles com peso de nascimento menor que 2.500 g, dos quais 1/3 são neonatos a termo pequenos para idade gestacional (PIG) e 2/3 são neonatos pré-termo¹.

Anualmente, nascem perto de 15 milhões de bebês prematuros no mundo.² A prematuridade é caracterizada pelo nascimento antes de completadas 37 semanas de gestação, estando o Brasil entre os dez países com maior taxa de nascimentos pré-termo. Esta já é considerada uma verdadeira epidemia, pois no ano de 2016, foram 317 mil brasileiros nascidos prematuramente^{2,3}. Essa é uma realidade bastante preocupante, visto que nascer pré-termo é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal⁴. Além disso, os recém-nascidos pré-termo (RNPT) que também são PIG, apresentam risco 100 vezes maior de morte em relação a neonatos a termo sem restrição de crescimento intrauterino⁵.

Sabe-se que a imaturidade imunológica própria dos recém-nascidos é ainda mais evidente entre RNPT e recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), estando intrinsecamente relacionada à ocorrência de altas taxas de infecção neonatal, que podem ser até dez vezes maiores que aquelas entre bebês a termo e com peso adequado⁶. Além disso, é comum que essas crianças permaneçam internadas nos primeiros dias de vida, por vezes em unidades de terapia intensiva, o que aumenta o risco de infecções, seja pela exposição a procedimentos invasivos ou pré-existência de doenças de base, mas também pela falta do acesso à proteção do leite humano (LH), uma vez que a separação prolongada da mãe-filho pode dificultar a amamentação⁶⁻⁸. Diversas complicações, de curto a longo prazo, são comuns em RNPT, tais como desconforto respiratório, transtornos metabólicos, dificuldades alimentares, sepse, enterocolite necrosante, hemorragias peri e intraventricular, encefalopatia hipóxico-isquêmica

e leucomalácia periventricular^{2,9,10}. Há descrição de atraso no desenvolvimento cognitivo, observado em 30 a 40% das crianças nascidas prematuras com peso inferior a 1.000 g, bem como de alterações neurossensoriais graves, incluindo cegueira, surdez e paralisia cerebral¹⁰.

O aleitamento materno (AM) é o modo mais natural e seguro de alimentação para a criança pequena e constitui a forma mais pura de promoção de saúde. O leite humano (LH) é uma combinação única de lipídios, carboidratos, minerais, proteínas, vitaminas, enzimas e células vivas cujos benefícios já são bem conhecidos e inquestionáveis⁸. A lactação progride por meio de três períodos bem identificados, que são os da produção do colostro, de leite de transição e de leite maduro⁸. Sabe-se que o colostro, que é produzido em pequenas proporções já a partir do segundo trimestre de gestação, possui alta concentração de proteínas e minerais, e baixa concentração de gorduras e lactose. Sua característica mais importante é a presença de grande quantidade de fatores de proteção como imunoglobulina A secretora, lactoferrina e citocinas anti e pró-inflamatórias^{11,12}. Assim, tem o potencial de influenciar ativamente o desenvolvimento do sistema imune do neonato^{12,13}.

Para o RNPT, o estímulo ao AM tem sido defendido com base nas propriedades imunológicas do LH, no seu papel na maturação gastrointestinal, na formação do vínculo mãe-filho e na melhor performance neurocomportamental apresentada pelas crianças amamentadas⁸. O LH exerce efeito protetor para os prematuros contra infecções graves e enterocolite necrosante¹⁴. Assim, o alimento de primeira escolha para os RNPT é o leite de sua própria mãe, que pode ser oferecido após ordenha, caso a criança não consiga sugar diretamente ao peito⁸.

Evidências recentes têm demonstrado que até mesmo os RNMBP que estejam clinicamente impossibilitados de receber alimentação enteral podem ser beneficiados pela administração de gotas de colostro na orofaringe, o que permitiria que oligossacarídeos e citocinas fossem absorvidas pela mucosa, formando uma barreira de proteção por bloquear a adesão de patógenos às células epiteliais, e amplificando a resposta imune do neonato¹⁵. O uso terapêutico do colostro da própria mãe – então denominado de colostroterapia - também é

descrito pela sua aplicação em pequenos volumes para higiene oral ou lavagem gástrica^{7,9}.

Tendo em vista que essa parece ser uma prática segura e viável⁹, é preciso que seja feita uma avaliação do uso e impacto desta nova estratégia assistencial. Levando em conta estes elementos, decidiu-se determinar a frequência de utilização da colostroterapia em RNMBP em uma unidade neonatal de uma maternidade de médio porte, no sul do Brasil, e avaliar a sua associação com variáveis neonatais.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, retrospectivo, analítico, de abordagem quantitativa realizado com base em dados coletados de prontuários de pacientes.

A partir de relatório do sistema de prontuário eletrônico de maternidade do sul do Brasil, foram selecionadas para o estudo neonatos prematuros nascidos nos anos de 2015 e 2016, com peso ao nascer inferior a 1.500 gramas (RNMBP).

Dos registros eletrônicos dos sujeitos selecionados, foram transcritos para formulário próprio os seguintes dados: sexo, peso de nascimento, idade gestacional, gemelaridade, utilização de colostroterapia (forma de administração e momento de início), ocorrência de infecções, duração da internação, desfecho (alta, transferência ou óbito), peso e tipo de alimentação por ocasião da alta. Foram excluídos da análise aqueles que evoluíram a óbito no período neonatal precoce (até 06 dias completos após o parto) e os que apresentaram registros incompletos essenciais ao estudo.

Para a análise da alimentação à alta, considerou-se em "AM exclusivo" o sujeito que estivesse sendo alimentado exclusivamente com leite materno, em "AM misto", se recebesse leite materno e fórmula infantil, e como "Desmamado", se recebesse apenas fórmula infantil¹⁴.

A maternidade pública que sediou o estudo é um Hospital Amigo da Criança, vinculado à Secretaria Estadual de Saúde, sendo centro de referência terciário em saúde materno-infantil. Também é referência estadual do Ministério da Saúde para Bancos de Leite Humano e Método Canguru. Dispõe de 105 leitos, sendo 75 obstétricos e 30 neonatais, tendo atendido no período

em estudo a uma média de 505 partos mensais (64,3% de partos normais), resultando no nascimento de uma média de 510 neonatos, sendo 8,8% de RN de baixo peso (RNBP) e 6,4% de RNPT.

Embora a colostroterapia já fosse utilizada na unidade neonatal, tal técnica não era, durante o período de estudo, aplicada segundo um protocolo específico para a prescrição, coleta, estocagem e administração do colostro na forma de terapia não nutritiva para o neonato.

Os dados coletados em formulário foram por fim transcritos para o EpiData Entry 3.1 e analisados com o EpiData Analysis 2.2.3, utilizando-se métodos estatísticos descritivos pelas distribuições de frequências e medidas de tendência central (médias e desvio-padrão). Para a análise da associação entre o uso de colostroterapia e variáveis neonatais, utilizou-se o teste t de Student para a comparação de médias, e o teste do Qui-quadrado para aferir a significância estatística das diferenças entre proporções, admitindo-se um nível de significância de 0,05. Em caso de haver, na tabela de contingência, uma célula que possuísse frequência esperada menor que 5, foi aplicado o teste exato de Fisher.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa referência do hospital sob o parecer n.º 2.230.563.

RESULTADO

Entre os 202 prontuários avaliados no período de estudo, 94 foram excluídos, 89,4% deles pelo fato de ter ocorrido óbito neonatal precoce, e 10,6% por ter sido observado preenchimento incompleto de dados essenciais à pesquisa.

Foram estudados 108 neonatos, com peso médio ao nascimento de 1091,9 g (DP=263,7 g), e idade gestacional média de 29 semanas/2dias (DP=2semanas/6dias). A primeira oferta de colostro ocorreu em média 42,9 (DP=22,5) horas após o nascimento. A duração média da internação dos RNMBP, que sobreviveram e receberam alta, foi de 53,5 (DP=20,0) dias. O peso médio de alta foi de 2024,4 g (DP = 145,1 g). A colostroterapia foi utilizada em 28 pacientes (25,9%). A Tabela 1 apresenta outras características neonatais e da realização da colostroterapia.

Do grupo de estudo, 11 neonatos evoluíram ao óbito após a primeira semana de vida, e 29 foram transferidos a outros hospitais, dos quais dez e 12 deles, respectivamente, receberam colostroterapia. O encaminhamento a outras instituições impossibilitou o seguimento para a ocorrência de infecção ou óbito após a transferência.

À análise comparativa entre os grupos de RNMBP que receberam ou não terapia colostrálica foi observado que a idade gestacional (27 semanas/3 dias *vs* 29 semanas/3

dias) e o peso de nascimento (931,4 g *vs* 1151,6 g) foram significativamente menores nos pacientes tratados (Tabela 2). Da mesma forma, os neonatos submetidos à colostroterapia evoluíram mais frequentemente para óbito (Tabela 3).

A utilização de colostroterapia não foi associada significativamente a outras variáveis estudadas como sexo, presença de infecções, permanência hospitalar e AM exclusivo à alta.

Tabela 1. Características gerais da amostra de RNMBP e da realização da colostroterapia (n = 108)

Características	N	%
Sexo		
Feminino	61	56,5
Masculino	47	43,5
Gemelaridade		
Não	89	82,4
Sim	19	17,6
Colostroterapia		
Sim	28	25,9
Não	80	74,1
Via de oferta de colostro		
Orofaringea	27	96,4
Lavagem gástrica	1	3,6
Infecções		
Sim	38	35,2
Não	70	64,8
Destino		
Alta	68	63,0
Transferência	29	26,8
Óbito	11	10,2
Alimentação à alta		
AM exclusivo	30	44,1
AM misto	31	45,6
Desmamado	7	10,3

AM – Aleitamento materno

Tabela 2. Colostroterapia e sua associação com variáveis contínuas neonatais

	Colostroterapia	Total	Média	DP	IC 95%	p
Idade gestacional¹						
	Sim	28	27,5	2,8	26,4 - 28,6	0,001
	Não	80	29,5	2,6	28,9 - 30,1	
Peso ao nascimento²						
	Sim	28	921,4	278,3	813,4 - 1029,3	0,000
	Não	80	1151,6	231,9	1100,0 - 1203,2	
Permanência hospitalar³						
	Sim	06	56,8	21,3	34,5 - 79,2	0,672
	Não	62	53,2	20,0	48,1 - 58,3	

1 – Idade gestacional ao nascimento, em semanas.

2 – Peso ao nascimento, em gramas.

3 – Permanência hospitalar dos que receberam alta da unidade de estudo, em dias.

Significância estatística avaliada pelo teste t.

Tabela 3. Colostroterapia e sua associação com variáveis categóricas neonatais

	Total	Colostroterapia				p
		Não	%	Sim	%	
Sexo						
Feminino	61	47	77,0	14	23,0	0,646 *
Masculino	47	33	70,2	14	29,8	
Infecções						
Não	70	56	80,0	14	20,0	0,056 *
Sim	38	24	63,2	14	36,8	
AM Exclusivo						
Sim	30	27	90,0	3	10,0	1,000 **
Não	38	35	92,1	3	7,9	
Óbito						
Sim	11	1	9,1	10	90,9	0,000 **
Não	97	79	81,4	18	18,6	

* - Teste Qui-quadrado

** - Teste exato de Fisher

AM – Aleitamento materno

DISCUSSÃO

Os resultados deste trabalho mostraram uma baixa frequência de utilização de terapia colostrálica entre os RNMBP (25,9%) no período do estudo, o que pode estar associada não ao desconhecimento da técnica por parte da equipe assistencial, mas pela inexistência, à época, de um protocolo para sua aplicação na unidade. Em uma maternidade americana, ao serem avaliados 89 neonatos de extremo baixo peso nascidos após a introdução de um

protocolo para oferta orofaríngea de colostro, observa-se que 85% deles foram beneficiados pelo tratamento¹⁶, o que reforça a importância da padronização de condutas assistenciais.

Verificou-se nesta pesquisa que, quanto a forma de administração da colostroterapia, a prática utilizada coincidiu com o proposto pela maior parte dos autores, que consideram a via orofaríngea como a mais adequada para esta imunoterapia^{9,11, 15,17,18}. Como em prematuros nos primeiros dias de vida, a possibilidade de alimentação

por via enteral é limitada, a administração orofaríngea de pequena quantidade de colostro é a forma mais utilizada, pelo uso de uma seringa introduzida na lateral da boca do neonato e direcionada para a orofaringe, com posterior injeção do volume proposto em cada protocolo^{9,11,17,18,19}. Utilizar a mucosa orofaríngea para oferecer o colostro tem sido bem tolerado pelos RNPT, que mantêm seus sinais vitais estáveis durante o procedimento, não havendo necessidade de interrupção da terapêutica^{9,15,19}. Outra alternativa seria a higiene oral com gotas colostrais que, além dos benefícios já associados à técnica, poderia alterar a microbiota da boca e reduzir a colonização com micro-organismos patogênicos²⁰.

O início mais precoce da terapia com colostro parece contribuir para estimular de forma eficiente e sustentada o sistema imunológico do RNPT, pois garantiria maior número de doses, com consequente maior concentração de seus importantes componentes imunomoduladores^{22,23}. Nesse estudo observamos que a idade média ao início da terapia foi de 42,9 horas de vida, o que está de acordo com dados da literatura. Um estudo brasileiro, realizado em Minas Gerais, descreve que a aplicação do protocolo é iniciada aproximadamente em 44 horas após o nascimento¹⁹. Em outras publicações sobre o tema, o oferecimento da terapia acontece pela primeira vez entre 48 e 96 horas pós-natais^{11,15,16}. Oferta mais precoce é descrita em um artigo americano, onde a idade mediana, para o começo do tratamento em 133 RNMBP, é 24 horas²¹. Publicação mais recente, avaliando RNPT com idade gestacional inferior a 32 semanas, relata que a utilização não nutricional do colostro ocorre em um tempo médio de 32 horas²². Em um estudo piloto, realizado na Califórnia, para avaliar o impacto do colostroterapia na composição da microbiota oral em prematuros, a mediana de início da sua administração foi 39 horas¹⁹.

Comparando-se o período de internação dos RNMBP que receberam ou não a colostroterapia, falhamos em verificar diferença significativa no tempo de permanência hospitalar dos neonatos estudados. O impacto favorável da aplicação orofaríngea de colostro sobre o tempo de internamento é descrito em um estudo, que avalia 99 RNPT com idade gestacional de até 32 semanas, onde os recém-nascidos

tiveram uma redução de 16 dias na duração mediana de hospitalização em comparação aos não tratados¹⁸. A diminuição da necessidade de hospitalização prolongada seria vantajosa, não só para o bebê e sua família, mas também para o sistema de saúde, uma vez que contribui para a redução de custos e otimização de leitos de unidades neonatais^{18,23}.

Os compostos bioativos do colostro humano e seus possíveis efeitos na microbiota oral e traqueal, e no estímulo ao desenvolvimento da imunidade nos RNPT, supõem um efeito na proteção contra as infecções^{11,20,22,24}. No entanto, a presença de infecção não foi fator significativamente associado a terapia imunológica com colostro nessa pesquisa. Os relatos da literatura sobre este desfecho são conflitantes. Seigel et al.¹⁶, Sharma et al.¹⁷, Romano-Keeler et al.¹⁸, Ferreira et al.¹⁹ e Abd-Elgawad et al.²⁵ não encontram diferença na incidência de enterocolite necrosante e/ou sepse neonatal entre os grupos que recebem ou não aplicação orofaríngea de colostro. Por outro lado, Lee et al.¹¹ detectam diminuição significativa de sepse clínica em seu grupo de estudo. Apesar de haver plausibilidade biológica da administração colostril para a proteção contra infecções, há muitas variações metodológicas entre os artigos científicos publicados, não havendo padronização nas doses, intervalos e duração dos tratamentos praticados, dessa forma, os efeitos positivos dessa prática sobre a infecção ainda são inconclusivos²³.

A despeito de não ter havido associação estatisticamente significativa entre colostroterapia e o tipo de alimentação por ocasião da alta hospitalar dos RNPT deste estudo, autores americanos descrevem que a utilização de colostro, por via orofaríngea nos primeiros dias de vida, garante a manutenção do fornecimento do leite materno até o momento da liberação do hospital²¹. A mãe receber informações sobre os benefícios do colostro para o RNPT estimula a realização da ordenha mamária precocemente e de forma frequente, o que é fundamental para o estabelecimento e manutenção da lactação, podendo determinar ótima produção láctea, e assim garantir o AM exclusivo ao momento da alta.¹² Além disso, a participação da mãe no cuidado do filho prematuro internado e o contato pele a pele, como no Método Canguru, favorecem o aumento do vínculo

entre a díade, podendo melhorar o desenvolvimento psicoafetivo do recém-nascido^{12,21}.

A observação de que a frequência de óbitos foi significativamente maior no grupo dos nossos pacientes que recebeu a terapia colostrar, está em desacordo com a premissa de que a existência de fatores de crescimento, imunoglobulinas, lactoferrina, citocinas e outros componentes no colostro humano favoreceria o crescimento intestinal e teria efeito imunomodulador²⁴, podendo determinar aumento da sobrevivência desses pacientes. De acordo com uma revisão da Biblioteca Cochrane, que inclui seis estudos com 335 neonatos, a colostroterapia não diminui a mortalidade neonatal²⁶. Uma revisão sistemática recente, englobando nove ensaios clínicos randomizados, revela que embora o risco de morte entre os neonatos que recebem terapia colostrar seja 37% menor que no grupo não tratado, também esse resultado não é estatisticamente significativo²³.

No presente estudo, a colostroterapia foi aplicada com maior frequência a neonatos de menor peso e menor idade gestacional ao nascimento, o que poderia justificar a maior mortalidade observada no grupo tratado. A ausência de um protocolo estabelecido para guiar a prática clínica poderia ter, então, permitido aos neonatologistas assistentes optar pela prescrição da terapia especialmente aos prematuros de menor peso, mais imaturos ou mais doentes, motivada por eventual atitude compassiva.

O ambiente de terapia intensiva neonatal é reconhecido como muito estressante, não só pela assistência a pacientes vulneráveis, mas especialmente pela necessidade de tomada de decisões rápidas e difíceis, que muitas vezes incluem o emprego de todas as medidas disponíveis para salvar uma vida^{27,28}. Recém-nascidos extremamente prematuros, geralmente, enfrentam semanas e meses de internação, sendo submetidos a múltiplos procedimentos dolorosos frequentes, impondo um pesado fardo iatrogênico aos não sobreviventes, e uma vultosa carga financeira a seus familiares e à sociedade²⁷. É sabido que as atitudes dos médicos em relação aos neonatos com mau prognóstico pode influenciar bastante suas decisões no que tange ao curso do tratamento e aos cuidados a serem dispensados nessa situação²⁸.

Ainda que em circunstâncias e culturas diferentes, fica claro que ao planejar a implementação de certos tipos de intervenções em saúde, é fundamental o estabelecimento de diretrizes de prática clínica, ou seja, a criação de protocolos específicos, que incentivem e orientem a adoção do tratamento para garantir melhores resultados²⁸⁻³⁰.

Isto seria muito importante para se avançar na questão da utilização da colostroterapia no nosso serviço. Não obstante, falem evidências no que tange à redução de infecções neonatais e da mortalidade em prematuros; outro aspecto a ser considerado sobre a terapia colostrar é a sua vantagem em estimular o início precoce da extração do leite materno e a formação do vínculo mãe-filho, fundamentais para o estabelecimento e manutenção da lactação, e para que seja alcançado êxito no AM de prematuros^{9,12}.

Entre as limitações do presente estudo, podemos destacar a perda de casos pela incompletude de dados nos prontuários médicos e o significativo número de sujeitos que foram transferidos a outras unidades hospitalares, o que foi determinante à falta de dados de desfechos de interesse.

CONCLUSÃO

A frequência de utilização de colostroterapia em RNBP foi de 25,9%, sendo que a via preferencial para a oferta de colostro foi a oral, e os pacientes beneficiados foram principalmente os prematuros de menor peso e idade gestacional, e provavelmente também mais doentes e, portanto, com maior risco de morrer.

Considerando que a terapia colostrar parece ser uma prática segura e promissora na diminuição de infecções e mortalidade neonatal, é evidente a necessidade de implementação de protocolo clínico para guiar a decisão médica em favor deste tratamento, permitindo que maior número de neonatos receba os benefícios do colostro.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Survive and thrive: transforming care for every small and sick newborn. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326495/9789241515887-eng.pdf?ua=1>
2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–e46. PubMed; PMID: 30389451.
3. Barros F, Rabello Neto D, Villar J, Kennedy S, Silveira M, Diaz-Rossello J, et al. Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open*. 2018;8: e021538. PubMed; PMID: 30082353.
4. Frey H, Klebanoff M. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):68-73. PubMed; PMID: 26794420.
5. Ray J, Park A, Fell D. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight. *Pediatrics*. 2017;140(6): e20171881. PubMed; PMID: 29117948.
6. Shane A, Sánchez P, Stoll B. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-80. PubMed; PMID: 28434651.
7. Lopes J, De Oliveira L, Soldateli B. Colostroterapia: uma revisão da literatura. *Demetra*. 2018;13(2):463-76.
8. Nascimento M, Issler H. Breastfeeding: making the difference in the development, health and nutrition of term and preterm newborns. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003;58(1):49-60. PubMed; PMID: 12754591.
9. Ferreira, DMLM. Administração orofaríngea de colostro e prevenção de infecções em recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso ao nascer: ensaio clínico randomizado [tese]. Uberlândia: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia; 2016.
10. Rugolo LM. Crescimento e desenvolvimento a longo prazo do prematuro extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1 Supl):S101-10. PubMed; PMID: 15809691.
11. Lee J, Kim H, Jung Y, Choi K, Shin S, Kim E et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: An RCT. *Pediatrics*. 2015;135(2): e357-66. PubMed; PMID: 25624376.
12. Abdallah VOS, Ferreira DMLM. Uso do colostro na alimentação de recém-nascidos pré-termo: vantagens e dificuldades. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procionoy RS, Leone CR, organizadores. PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 13. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2015. p. 9-26. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 4).
13. Menchetti L, Traina G, Tomasello G, Casagrande-Proietti P, Leonardi L, Barbato O et al. Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases. *Front Biosci*. 2016;8(2):331-51. PubMed; PMID: 27100711.
14. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):7-14. PubMed; PMID: 28288222.
15. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care*. 2010;10(4):206-12. PubMed; PMID: 20697221.
16. Seigel J, Smith P, Ashley P, Cotten C, Herbert C, King B et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med*. 2013;8(6):491-5. PubMed; PMID: 23805944.
17. Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of oropharyngeal administration of colostrum in very-low-birth-weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688817>. [Published online ahead of print 14 May 2019]. PubMed; PMID: 31087313.
18. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril M, Weitkamp J,

- Slaughter J, McDonald W, Meng S et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*. 2016;37(1):36-41. PubMed; PMID: 27684425.
19. Ferreira D, Oliveira A, de Leves D, de Bem É, Fatureto G, Navarro N et al. Randomized controlled trial of oropharyngeal colostrum administration in very-low-birth-weight preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(1):126-30. PubMed; PMID: 30964820.
20. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol*. 2016;36(2):106-11. PubMed; PMID: 26658119.
21. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):534-40. PubMed; PMID: 28550982.
22. Maffei D, Brewer M, Codipilly C, Weinberger B, Schanler RJ. Early oral colostrum administration in preterm infants. *J Perinatol*. 2020;40(2):284-7. PubMed; PMID: 31748654.
23. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr*. 2020;10. 1038/s41430-019-0552-4. PubMed; PMID: 31901083.
24. Moreno Fernandez J, Sánchez Martínez B, Serrano López L, Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):234-41. PubMed; PMID: 30444546.
25. Abd Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: a pilot randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(1):92-104. PubMed; PMID: 31062377.
26. Nasuf A, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD011921. PubMed; PMID: 30191961.
27. Placencia FX, McCullough LB. The history of ethical decision making in neonatal intensive care. *J Intensive Care Med*. 2011;26(6):368-84. PubMed; PMID: 21606057.
28. Nayeri F, Asghari F, Baser A, Janani L, Shariat M, Tanha K, Eabrhim B. Factors influencing the attitudes of NICU physicians toward care of neonates with very poor prognosis. *J Med Ethics Hist Med*. 2019;12:6. PubMed; PMID: 31346399.
29. Young A, Simpson C, Warren A. Practices and attitudes of canadian cardiologists caring for patients with trisomy 18. *Can J Cardiol*. 2017;33(4):548-51. PubMed; PMID: 28259368.
30. Kaempf J W, Tomlinson MW, Tuohey J. Extremely premature birth and the choice of neonatal intensive care versus palliative comfort care: an 18-year single-center experience. *J Perinatol*. 2016;36(3):190-5. PubMed; PMID: 26583942.