

Imunoterapia orofaríngea de colostro em recém-nascidos prematuros e mortalidade neonatal: uma revisão sistemática com metanálise

Jociene Roberto da Silva ¹

 <https://orcid.org/0009-0009-1341-2382>

Matheus Gomes Reis Costa ⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-1288-5646>

Heli Vieira Brandão ²

 <https://orcid.org/0000-0002-0485-3161>

Camilla da Cruz Martins ⁶

 <https://orcid.org/0000-0002-6946-4618>

Michelle de Santana Xavier Ramos ³

 <https://orcid.org/0000-0001-6679-207>

Graciete Oliveira Vieira ⁷

 <https://orcid.org/0000-0001-5354-718X>

Tatiana de Oliveira Vieira ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-5039-5077>

^{1,6} Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva. Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s.n. Novo Horizonte. Feira de Santana, BA, Brasil. CEP: 44.036-900. E-mail: martinsmilla@hotmail.com

^{2,4,5,7} Departamento de Medicina. Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, BA, Brasil.

³ Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Feira de Santana, BA, Brasil.

Resumo

Objetivos: investigar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) na incidência de morte em recém-nascido pré-termo.

Métodos: trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, com protocolo do estudo registrado no PROSPERO. As bases de dados utilizadas foram: Lilacs, Pubmed, Web of Science, Portal CAPES, Scopus, REBEC e Clinical Trial; e, incluídos estudos publicados de 2007 a 2024, sem limitação de idiomas. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados que utilizaram IOC em prematuros e apresentaram como desfecho morte. As etapas da revisão consistiram em: produção do protocolo, registro, elegibilidade dos estudos, extração dos dados, avaliação da qualidade dos estudos, síntese dos dados e metanálise. Os softwares utilizados foram: Rayyan e Stata 10.0.

Resultados: foram incluídos 15 estudos para análise qualitativa e quantitativa. No que concerne a avaliação do risco global, os estudos foram considerados como alto risco de viés. Na análise quantitativa, a amostra foi composta por 1.497 prematuros; e, a medida meta-analítica mostrou uma diferença da média de $RR = 0,750$ ($IC95\% = 0,582-0,967$, sem evidências de heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0,0\%$; $p = 0,649$).

Conclusão: a medida meta-analítica sugere um possível efeito positivo da IOC na redução da mortalidade neonatal de prematuros.

Palavras-chave Imunoterapia, Colostro, Recém-nascido prematuro, Morte perinatal, Metanálise



Introdução

A prematuridade é definida quando o nascimento ocorre antes de 37 semanas completas de gestação sendo um sensível marcador de condições de vida e saúde de uma população considerada prioridade em saúde pública.¹ A Organização Mundial da Saúde estimou que 152 milhões de crianças nasceram prematuras, na última década, no mundo; e, no ano 2020, cerca de 1 milhão de recém-nascidos pré-termos (RNPT) morreram por complicações da prematuridade.¹ Em 2020, no Brasil, foram registrados 308.702 nascimentos prematuros;² desses, 1.416 morreram devido à prematuridade.³

Ao longo das últimas décadas, vários estudos e estratégias foram desenvolvidos para compreender e reduzir a taxa de mortalidade neonatal no mundo e no Brasil. Uma medida relevante é o aleitamento materno, pois além de suas características nutricionais, apresenta componentes imunobiológicos que desempenham importante papel contra morbididades e mortalidade.⁴⁻⁷ Por sua vez, o colostro se destaca pela riqueza em biofatores imunomoduladores, que estimulam as células dos tecidos linfóides e pode favorecer o amadurecimento do trato gastrointestinal e do sistema imunológico, aspecto de relevância sobretudo para os RNPT, pois apresentam imaturidade imunológica e do tubo digestório.⁴

O uso do colostro como terapia imunológica - Imunoterapia Orofaríngea de Colostro (IOC) – é uma prática clínica com a utilização do colostro cru em pequenas doses na orofaringe de recém-nascidos prematuros, sobretudo, os de muito baixo peso (RNPT MBP), com fins imunológicos e não nutricionais.⁶ A IOC está associada à redução de enterocolite necrosante,⁸⁻¹¹ pneumonia associada à ventilação mecânica,^{11,12} sepse de início tardio,^{10,11} intolerância alimentar,¹⁰ tempo para alimentação enteral plena,^{7,10,11,13} tempo de internamento^{9,11,14} e recuperação mais rápida do peso ao nascer.^{10,13}

Assim, a IOC previne desfechos clínicos desfavoráveis que contribuem para o incremento da taxa de mortalidade de RNPT. No entanto, há controvérsias na literatura quanto ao efeito positivo da IOC contra a mortalidade neonatal.^{9,10,15} O atual estudo teve como objetivo averiguar o efeito da IOC na incidência de morte em RNPT, relevante intervenção que previne agravos à saúde de prematuros.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise de estudos que avaliaram o uso da IOC na incidência de morte em RNPT, que seguiram as recomendações do PRISMA 2020¹⁶ e das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados”.¹⁷

Foi realizada uma busca nas bases de dados referidas a seguir: *Cochrane Library*, Biblioteca Cochrane na BVS, *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), *Clinical Queries*, PubMed e *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO), para verificar a existência de protocolos cadastrados com o tema. O protocolo deste estudo tem autoria própria e foi registrado no banco internacional de registro de revisões sistemáticas PROSPERO, sob o número CRD42022313945.

Crítérios de inclusão e exclusão de estudos

Como critérios de elegibilidade, considerou-se estudos em humanos, sendo ensaios clínicos randomizados, que utilizaram IOC em RNPT com idade gestacional menor que 37 semanas, tendo como desfecho a incidência de morte, sem limitação de idiomas. Foram excluídos estudos conduzidos em modelo animal e que trataram a intervenção do colostro em outros aspectos que não o óbito. Foram selecionados estudos publicados de 2007 a 2024, com intuito de identificar os primeiros estudos publicados com a temática investigada.

Seleção e elegibilidade dos estudos

As bases de dados utilizadas foram: Lilacs, Pubmed, *Web of Science*, Portal Capes/MEC, Scopus, Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC) e Clinical Trial. A estratégia de busca foi construída pelos autores, com palavras-chaves, operadores Booleanos, filtros e limitadores usados nas diferentes bases de dados eletrônicas (Tabela 1). A seleção dos estudos em periódicos indexados nas bases citadas foi realizada até o dia 20 de março de 2024, e foram incluídos textos na íntegra e resumos. Adicionalmente, durante a busca, foram identificados outros artigos na lista de referências de estudos publicados e já capturados, que atendiam os critérios de inclusão e que possivelmente não foram capturados pelas estratégias utilizadas.

A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores de forma independente (JRS e CCM), com a combinação de descritores que compõem o acrônimo PICO deste estudo (P – Recém-nascido prematuro, I – IOC, C – Recém-nascido prematuro não tratado com IOC (delimitado por ensaio clínico) e O – Mortalidade entre prematuros) (Tabela 1); e, auxílio do aplicativo Rayyan para eliminar duplicatas e verificar concordância entre revisores. Em seguida, foi realizada leitura do título e do resumo para selecionar referências e descartar aquelas que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão. Por fim, os dois revisores fizeram leitura na íntegra dos artigos selecionados.

Para artigos não disponíveis nas bases de dados, foi realizado contato com os autores; e, caso o título fosse sugestivo de inclusão do desfecho pesquisado, mas se o

Tabela 1				
Estratégia de busca com palavras-chaves e operadores Booleanos usados nas diferentes bases de dados eletrônicas, Feira de Santana, BA, Brasil, 2024.				
Base de Dados	Estratégias		N	Data
Lilacs	Infant, Premature [Palavras] and colostrum [Palavras] and Immunotherapy [Palavras]		2	20/03/2024
Pubmed	(("Infant, Premature") AND ("colostrum")) Filters: From 2014-2023, Humans,		132	20/03/2024
Web of Science	(ALL=(infant, premature)) AND ALL=(colostrum)) Filtros: Document Types: Article Publication Date: 2005-01-01 to 2023-10-31 Feito busca avançada		135	20/03/2024
Portal CAPES/ MEC	Infant, Premature OR recém-nascido prematuro AND colostrum OR colostro AND clinical trial OR ensaio clínico. Filtros: Busca Avançada Tipo de material: todos os itens. Data de publicação: até 31/10/2023.		22	20/03/2024
Scopus	"infant, premature" AND "colostrum" AND "clinical trial" AND PUBYEAR > 2013 AND PUBYEAR < 2024 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))		83	20/03/2024
REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos)	Colostro		8	20/03/2024
Clinical trial	infant, premature colostrum Condition: infant,prematuure Intervention: colostrum Study Status: All studies		17	20/03/2024

resumo não estivesse disponível, o artigo permaneceria no aplicativo e passaria para a fase de leitura completa do texto. Caso houvesse discordância entre os revisores quanto ao julgamento da elegibilidade do artigo, um terceiro revisor (MSXR) foi requerido para avaliação final.

Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos

A extração e consolidação dos dados foi feita em um quadro estruturado no Excel, com as seguintes informações: tipo de publicação, autor, ano de publicação, título do artigo, objetivo, método de análise, resultados, duração de seguimento, conclusões, revista, *Qualis* da revista, ano da pesquisa, financiamento da pesquisa, tipo de financiamento, país do estudo, continente do estudo, análise estatística dos estudos como: RR bruta, *p*-valor, RR ajustada. Critérios de inclusão e exclusão, tamanho da amostra, idade média dos participantes, descrição da intervenção e controle, tempo de IOC, variáveis confundidoras e o desfecho do estudo.

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada usando o instrumento de risco-de-viés recomendado pela *Cochrane Collaboration*, para ensaios clínicos randomizados, *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2),¹⁸ no que diz respeito aos potenciais vieses agrupados em cinco domínios (risco de viés decorrente do processo de randomização, risco de viés no cegamento dos participantes e equipe referente à alocação ou aderência, incompletude dos dados referentes aos desfechos, risco de viés na avaliação da medida de desfecho e risco de relato seletivo dos desfechos). Um risco de viés global foi apresentado para cada domínio em: alto (quando pelo menos um domínio foi julgado como de alto risco de viés), algumas preocupações (quando pelo menos um domínio suscitou algumas preocupações) e baixo (quando todos os domínios foram de baixo risco).

Metanálise

Foram incluídos na metanálise todos os estudos publicados que atenderam aos critérios de inclusão; e, por se tratar de temática nova, percebeu-se poucos estudos abordando a associação investigada. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio do *i*-quadrado (*I*²) da medida de associação global para identificação da magnitude do indicador e, em seguida, realizou-se a metanálise. As medidas de associação estimadas foram o risco relativo e seus respectivos intervalos de confiança de 95%, obtidas com a análise de efeito fixo por meio do método de Mantel-Haenszel para variáveis binárias usando o pacote estatístico STATA 16.0. Feita análise de sensibilidade pelo risco de viés e verificado o valor da evidência e a força das recomendações com a abordagem de Avaliação,

Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações (GRADE).

Resultados

Foram capturados 399 estudos nas bases de dados e mais cinco estudos identificados por busca ativa da lista de referência dos estudos; do total, quinze foram selecionados para compor a revisão sistemática e metanálise, conforme observado no diagrama de fluxo de entrada e saída dos estudos apresentado na Figura 1. Os dados extraídos dos 15 estudos da revisão sistemática estão na Tabela 2.

Características dos estudos selecionados

Os estudos de ensaio clínico randomizado selecionados foram publicados no período de 2007 a 2024, nos continentes americano (5), africano (1) e asiático (9). A intervenção utilizada foi a IOC, e os grupos controles utilizaram água destilada, fluidos parenterais exclusivos, cuidados de rotina ou regime alimentar padronizado nas respectivas unidades neonatais. As vias de oferta da intervenção relatadas nos estudos foram: lavagem gástrica,¹⁹ gotejamento com seringa^{8,20-31} ou higiene oral com *swab*.³²

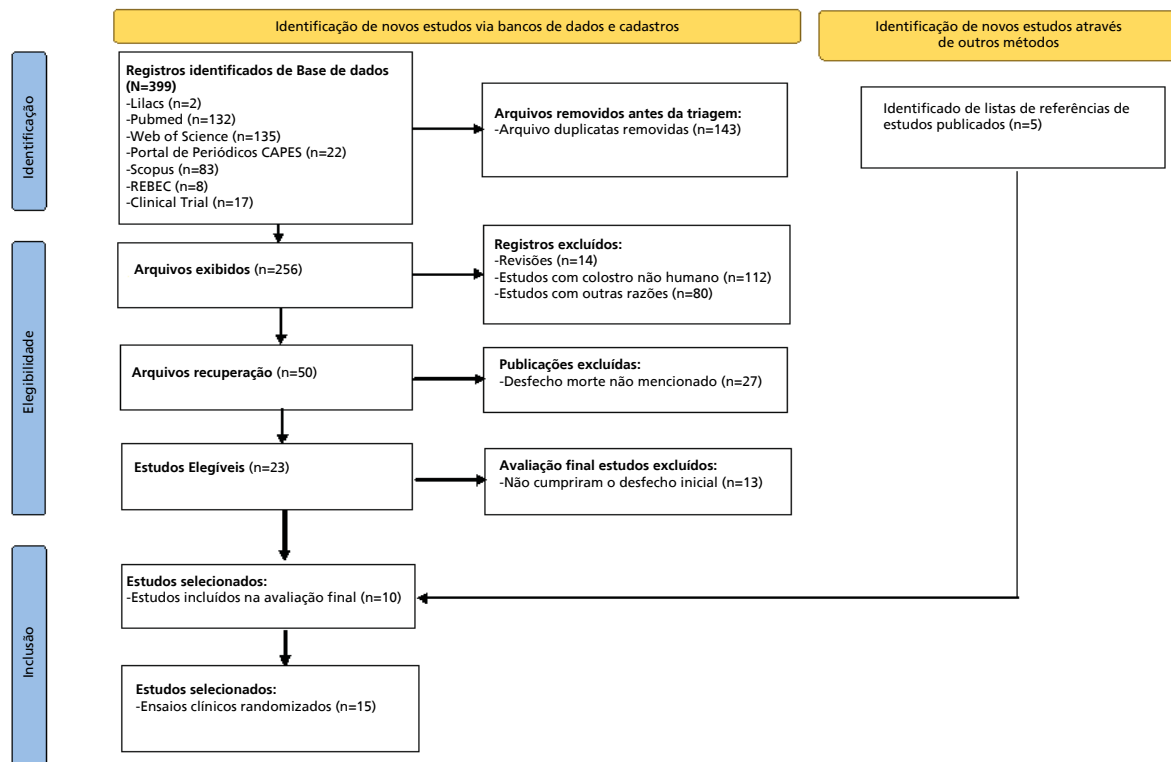
Ressalta-se que todos os estudos tiveram como objetivo avaliar a eficácia da IOC em desfechos relacionados a alguma condição de saúde de recém-nascidos, sendo que quatro apresentaram o desfecho morte de forma primária^{23,29,31,32} e onze de forma secundária.^{8,19-22,24-28,30} Nenhum dos estudos utilizados encontrou resultado estatisticamente significativo para a investigação do desfecho morte, sendo que quatro destes estudos não referiram valor de *p*.^{22,25,28,31} Ademais, quatorze estudos foram publicados na forma de artigo científico em periódicos e um dos estudos foi um resumo apresentado no congresso da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição.³¹

A avaliação do risco de viés dos estudos, ocorreu por meio da ferramenta RoB 2 da Cochrane (Figura 2) e demonstrou que três estudos apresentaram baixo risco;^{23,26,32} dois despertam alguma preocupação^{24,25} e dez dos quinze estudos apresentam alto risco de vieses.^{8,19-22,27,28,30}

O julgamento do risco de viés foi avaliado em risco global como alto risco de viés, em virtude da incompletude dos dados referentes aos desfechos (Domínio 3) e do risco de viés na avaliação da medida de desfecho (Domínio 4) apresentados pelos artigos. Soma-se a este fator a diversidade de protocolos de IOC entre todos os estudos e as disparidades nos tamanhos das amostras. Verificou-se também, insuficiente descrição da randomização, ocultação e alocação das amostras ou até mesmo não foram descritas.^{8,21,22,28,30,31} Todos os estudos afirmaram que o tratamento foi alocado aleatoriamente; no entanto,

Figura 1

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



REBEC=Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos; CAPES= Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior; PRISMA=Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

cinco estudos^{21,22,25,28,31} não especificaram o método usado para gerar a sequência aleatória. Da mesma forma, seis estudos não mencionaram métodos de ocultação de alocação;^{8,19,25,27,29,31} desses, três relataram que o cegamento da intervenção não era aplicável devido à natureza da intervenção;^{8,25,29} e, um estudo, apesar de apresentar a ocultação da alocação, não referiu o cegamento.³⁰ Dentre os estudos, seis foram cegados para condução da IOC.^{20,22-24,26,32}

Foram identificadas prováveis fraquezas metodológicas na maioria dos estudos incluídos, quando avaliados pelo RoB 2^{22,25-30} (Figura 2). A qualidade dos estudos incluídos nesta metanálise está apresentada graficamente com porcentagens para cada domínio e o resultado de cada avaliação do RoB 2 (Figura 2).

Metanálise

A metanálise demonstrou influência positiva da administração da IOC na diminuição da incidência de óbito em RNPT (Figura 3). O tamanho total da amostra foi de 1.497 participantes. O efeito na taxa de mortalidade por todas as causas entre os grupos foi realizado com amostra total de 197 óbitos em RNPT entre as amostras de intervenção (83) e de controle (114) somadas. Todos os estudos apresentaram óbito entre as amostras de intervenção e controle, exceto, os estudos de Sohn *et al.*²⁵

e Romero-Maldonado *et al.*,²² que não apresentaram óbito no tratamento; e, ausência de óbito no grupo controle foi verificado nos artigos de Rodriguez *et al.*²⁰ e Easo *et al.*²⁴

O teste de heterogeneidade entre os estudos mostrou um $I^2=0,0\%$. O teste Q apresentou um $p=0,649$, que aceita a hipótese nula de homogeneidade dos estudos, com isso podemos optar por uma metanálise de efeito fixo. A medida meta-analítica dos estudos foi de $RR=0,750$ ($IC95\%=0,582-0,967$), demonstrando que houve efeito protetivo da IOC na incidência de óbito em RNPT entre os grupos de intervenção e controle. A análise foi dominada por três estudos^{27,29,30} que apresentaram um peso de 53,81%. O gráfico demonstra que existe efeito da intervenção de IOC na prevenção de morte em RNPT.

Feita análise de sensibilidade pelo risco de viés, omitindo-se três estudos^{20,22,24} que se apresentavam nos extremos das distribuições dos resultados (*outliers*) do florest plot; e, dois deles^{20,24} com menor peso na análise final. Observou-se que os dados não se modificaram, com a manutenção da homogeneidade ($I^2=0,0\%$, $p=0,835$) e medida metanalítica de $RR=0,750$ ($IC95\%=0,58-0,98$), bastante semelhante à da análise final.

O valor da evidência e a força das recomendações foi verificado com a abordagem de Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação da Classificação de Recomendações

Tabela 2

Características dos quinze ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da administração da IOC no desfecho óbito em prematuros, Feira de Santana, BA, Brasil, 2024.

Autor, Ano, País	Objetivo	Dados da amostra	Intervenção e Controle	Conclusões	Desfecho/óbito
Patel e Shaikh, ¹⁹ 2007, Índia	Avaliar os efeitos da lavagem gástrica com leite materno em recém-nascidos prematuros comparados ao uso de parenteral exclusivos.	Grupo intervenção (n=40) Grupo controle (n=40) Peso <1.750g IG <36 semanas	Intervenção: Lavagem gástrica a cada 3 h com 5 mL de leite de sua própria mãe iniciado em até 4hs após nascimento até o início da dieta enteral com 3 mL/Kg. Controle: Uso de fluidos parenterais exclusivos	A intervenção reduziu o número de dias em fluidos parentéricos, risco de sepse e tempo de internamento.	Intervenção – 2 Controle – 2 p=0,3 Não significante
Rodriguez et al., ²⁰ 2011, Estados Unidos	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngeo em prematuros com muito baixo peso nos resultados clínicos dos indivíduos.	Grupo intervenção (n = 9) Grupo controle (n = 6) Peso <1.000g IG <28 semanas	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro da própria mãe via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas consecutivas. Controle: Uso água estéril (placebo) via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas consecutivas.	Redução significativa no tempo para atingir a alimentação enteral completa para RNPT tratados com colostro da própria mãe.	Intervenção - 2 Controle - 0 p=0,486 Não significante
Lee et al., ²⁶ 2015, Coreia	Avaliar os efeitos imunológicos da administração colostro orofaríngea em prematuros extremos de muito baixo peso.	Grupo intervenção (n = 24) Grupo controle (n = 24) Peso <1.003g IG <28 semanas	Intervenção: Uso de 0,2 mL de colostro via orofaríngea a cada 3 horas, durante 3 dias, com início nas 48 a 96 horas de vida Controle: Uso de água esterilizada via orofaríngea a cada 3 horas, durante 3 dias, com início nas 48 a 96 horas de vida.	A administração de colostro orofaríngeo diminui sepse clínica, inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumenta os níveis circulantes de fatores imunoprotetores,	Intervenção – 3 Controle – 6 p=0,46 Não significante
Sohn et al., ²⁵ 2016, Estados Unidos	Avaliar o impacto da administração orofaríngea de colostro na composição da microbiota oral em RNPT.	Grupo Intervenção - 6 Grupo Controle – 6 Peso <1.500g IG ≤30 semanas.	Intervenção: Uso de 0,2 mL do colostro da mãe na cavidade oral (0,1 mL em cada lado da cavidade) a cada 2 horas por 46 horas, independentemente de o RNPT-MBP estar recebendo alimentos tróficos. Controle: Receberam os cuidados de rotina.	A administração orofaríngea de colostro influenciou a colonização da cavidade oral com diferenças que persistiram 48h após a conclusão da intervenção.	Intervenção – 0 Controle – 1 p=não referido
Abd-Elgawad, et al., ²⁷ 2019, Egito	Avaliar o impacto da administração de colostro orofaríngeo na redução de sepse nosocomial.	Grupo intervenção (n = 100) Grupo controle (n = 100) Peso <1.500g IG <32 semanas.	Intervenção: Uso de 0,2 mL de colostro materno por conta-gotas na bolsa orofaríngea, língua e bochechas a cada 2-4 horas, minutos antes da alimentação por gavagem. Controle: Uso de gavagem regular com leite materno.	A intervenção não reduziu a sepse, mas apresentou efeito benéfico na introdução precoce da alimentação enteral e na redução do tempo para atingir a alta hospitalar.	Intervenção – 11 Controle – 16 p=0,31 Não significante *Estratificação para idade de 28 semanas: sem significância.

Hanharan, et al., ²⁸ 2017, Índia	Avaliar os efeitos da administração orofaríngea de colostro na seps e início tardio em RNPTMB.	Grupo intervenção (n=56) Grupo controle (N=56) Peso <1.250g IG <32 semanas.	Intervenção: Uso na mucosa bucal de 0,2 mL de leite materno por meio de seringa (0,1ml de cada lado da boca) a cada 6 horas, até 30 semanas de idade gestacional corrigida ou início da alimentação oral. Controle: Uso de alimentação enteral de rotina.	A administração orofaríngea de colostro é viável segura e associada a menor incidência de intolerância alimentar e seps nosocomial na prematuridade extrema.	Intervenção – 2 Controle – 2 p=não referido
Ferreira, et al., ²¹ 2019, Brasil	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngea na incidência de seps clínica e comprovada de início tardio e nas concentrações de imunoglobulina A (IgA) em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer.	Grupo Intervenção (n = 47) Grupo controle (n = 66) Peso <1.500g IG <34 semanas.	Intervenção: Uso de 0,2 mL de colostro materno nas primeiras 48 ou 72 horas de vida a cada 2 horas por 48 horas sendo 0,1 mL na mucosa oral direita e 0,1 mL na esquerda. Controle: Uso de 0,2 mL água estéril nas primeiras 48 ou 72 horas de vida a cada 2 horas por 48 horas sendo 0,1 mL na mucosa oral direita e 0,1 mL na esquerda	Este estudo não pôde confirmar a hipótese de que a administração orofaríngea de colostro materno pode reduzir a incidência de seps tardia e aumentar os níveis de IgA.	Intervenção – 2 Controle – 8 p=não referido
Sharma, et al., ⁸ 2020, Índia	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngea em recém-nascidos de muito baixo peso na redução de enterocolite necrosante	Grupo Intervenção (n = 59) Grupo de controle (n = 58) Peso ≤1.250g IG ≤30 semanas.	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro materno na mucosa oral, 0,1 mL em cada lado. Iniciado após 24 horas nascimento a cada 2h por 72horas de vida. Controle: Recebeu cuidados de rotina.	Administração orofaríngea de colostro é segura e reduz o tempo de internação hospitalar, no entanto, não reduz a incidência de enterocolite.	Intervenção – 3 Controle – 4 p=0,72 Não significativo
Aggarwal et al., ²⁹ 2021, Índia	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngea na redução da morbimortalidade em recém-nascido prematuros.	Grupo Intervenção (n=130) Grupo controle (n=130) Peso: não identificado IG <26-31 semanas.	Intervenção: Uso de 0,2 mL de colostro na mucosa oral a cada 3 horas, início após 24h de vida e continuado até a alimentação oral ser iniciada. Controle: Uso de 0,2 mL de água estéril na mucosa oral a cada 3 horas, início após 24h de vida e continuado até a alimentação oral ser iniciada.	A administração orofaríngea de colostro em neonatos não reduziu o desfecho primário de morte, seps tardia ou enterocolite necrosante.	Intervenção – 30 Controle – 28 p=0,76 Não significativo
Sudeep et al., ³⁰ 2022, Índia.	Avaliar os efeitos da administração de colostro orofaríngea em desfechos clínicos em prematuros de 26 a 30 semanas de gestação.	Grupo Intervenção (n=66) Grupo controle (n=67) Peso: não identificado IG: 26-30 semanas.	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro materno na mucosa oral, 0,1 mL em cada lado a cada 3 horas., iniciado em 24-72 horas de vida, até 32 de idade pós menstrual e ou início da alimentação oral. Controle: Uso 0,2 mL de água destilada na mucosa oral, 0,1 mL em cada lado a cada 3 horas., iniciado em 24-72 horas de vida, até 32 de idade pós menstrual e ou início da alimentação oral.	A intervenção reduziu a incidência de seps tardia e foi considerada uma terapia segura.	Intervenção – 10 Controle –17 p=0,1 Não significativo

Romero-Maldonado, et al., ²² 2022, México	Avaliar o efeito da administração orofaríngea de colostro vs placebo nos primeiros 4 dias de vida em recém-nascidos prematuros ≤ 32 semanas de gestação na concentração sérica de imunoglobulinas, morbidade neonatal e dias totais de hospitalização.	Grupo Intervenção (n = 46) Grupo Controle (n = 50) Peso: não identificado IG: <32 semanas.	Intervenção: Uso de 0,3 mL de colostro a cada 4hs, iniciado a partir de 24 pós-natal por 4 dias. Controle: Uso de 0,3 mL de água destilada a cada 4hs, iniciado a partir de 24 pós-natal por 4 dias.	A intervenção aumentou a concentração sérica de IgA no 28º dia de vida, diminuiu o tempo para alcançar a alimentação enteral plena, recuperar o peso ao nascer e tempo de hospitalização.	Intervenção – 0 Controle – 6 p=0,06 Não significativa
Jain et al., ³⁰ 2022, Índia	Avaliar o efeito da higiene oral com leite materno da própria mãe na sepse tardia, na mortalidade, dias para obter alimentação enteral completa, enterocolite necrosante, taxas de aleitamento materno exclusivo na alta e dias de internação hospitalar total.	Grupo Intervenção = 55 Grupo Controle = 55 Peso <1.500g IG: não referida.	Intervenção: Uso de 0,1 ml de leite da própria mãe através da higiene oral a cada 8 horas até atingir a alimentação oral. Controle: Recebeu cuidado bucal sem leite materno.	A intervenção mostrou-se simples e segura, reduziu com significância estatística a sepse tardia e sem significância a mortalidade (desfecho secundário) e o aumento das taxas de aleitamento materno exclusivo na alta.	Intervenção – 5 Controle – 9 p=0,252 Não significativa
Rodriguez et al., ²³ 2023, EUA	Avaliar o efeito da administração orofaríngea de colostro vs placebo reduz a sepse tardia, enterocolite necrosante, óbito, tempo de internação, tempo para alcançar a nutrição enteral completa e alimentação oral completa em prematuros	Grupo Intervenção = 113 Grupo Controle = 107 Peso <1.250g IG: não referida.	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro da própria mãe via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas consecutivas, depois a cada 3h até 32 semanas de idade gestacional corrigida. Controle: Uso água estéril (placebo) via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas consecutivas, depois a cada 3h até 32 semanas de idade gestacional corrigida	A intervenção não reduziu sepse, enterocolite necrosante ou óbito. Apresentou tendência a redução da permanência no hospital e melhores desfechos nutricionais, mas os resultados não foram estatisticamente significativos.	Intervenção – 4 Controle – 3 p>0,05 Não significativa
Mannan et al., ³¹ 2023, Bangladesh	Avaliar o efeito da administração orofaríngea de colostro redução das taxas de enterocolite necrosante e mortalidade em prematuros	Grupo Intervenção = 52 Grupo Controle = 40 Peso <1.800g IG: 34 semanas	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro da própria mãe via orofaríngea, depois das 24 a 48h pós-natal, a cada 3 horas por 72 horas consecutivas. Controle: Recebeu cuidados de rotina	Houve efeito positivo na diminuição da taxa de enterocolite necrosante e taxa de sobrevivência.	Intervenção – 5 Controle – 10 p=não referido
Easo et al., ²⁴ 2021, Kuwait	Avaliar o efeito da terapia oral com colostro ou leite materno em desfechos clínicos.	Grupo Intervenção = 24 Grupo Controle = 24 Peso <1.500g IG: <33 semanas.	Intervenção: Uso 0,2 mL de colostro ou leite materno pela via orofaríngea, a cada 4 horas até iniciar alimentação oral. Controle: Uso 0,2 mL de solução salina pela via orofaríngea, a cada 4 horas até iniciar alimentação oral.	A terapia oral com colostro ou leite materno reduz o tempo para atingir a alta hospitalar.	Intervenção – 2 Controle – 0 p>0,05 Não significativa

RNPT= recém-nascido pré-termo; RNPT-MBP= recém-nascido pré-termo de muito baixo peso; IgA= imunoglobulina A; IG= idade gestacional; IOC= Imunoterapia Orofaríngea de Colostro.

Figura 2

Avaliação do risco de viés e da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão, Feira de Santana, BA, Brasil, 2024.

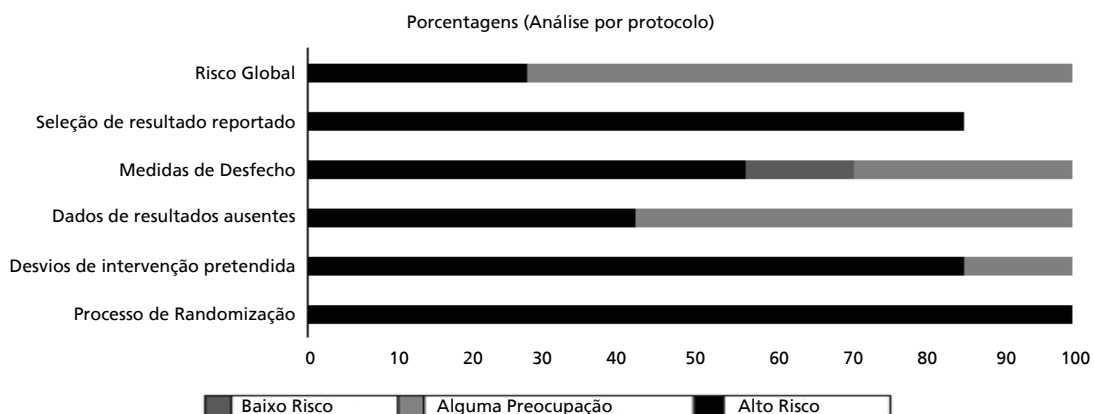
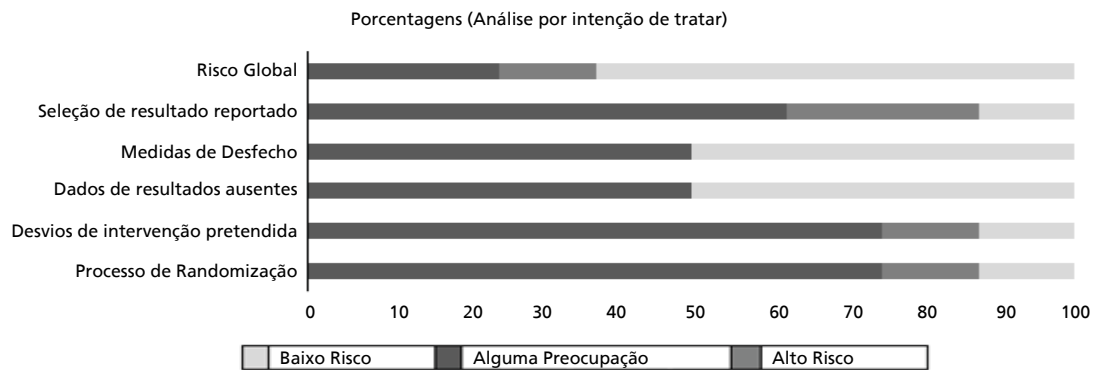
Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Risco Global	Risco de viés
Sohn <i>et al.</i> , ²⁵ 2016	+	!	+	+	+	!	+
Jain <i>et al.</i> , ³² 2022	+	+	+	+	+	+	!
Lee <i>et al.</i> , ²⁶ 2015	+	+	+	+	+	+	+
Abd-Elgawad <i>et al.</i> , ²⁷ 2019	+	+	-	-	+	-	+
Hariharan <i>et al.</i> , ²⁸ 2017	!	+	-	-	!	-	!
Aggarwal <i>et al.</i> , ²⁹ 2021	+	+	-	-	!	-	!
Sudeep <i>et al.</i> , ³⁰ 2022	+	-	-	-	-	-	!
Mannan <i>et al.</i> , ³¹ 2023	-	+	+	+	+	-	!
Patel e Shaikh <i>et al.</i> , ¹⁹ 2007	+	+	-	-	+	-	!
Romero-Maldonado <i>et al.</i> , ²² 2022	+	+	-	+	+	-	!
Rodriguez <i>et al.</i> , ²⁰ 2011	+	+	-	+	+	-	!
Ferreira <i>et al.</i> , ²¹ 2019	+	+	+	-	+	-	!
Sharma <i>et al.</i> , ⁸ 2020	+	-	-	!	+	-	!
Rodriguez <i>et al.</i> , ²³ 2023	+	+	+	+	+	+	!
Easo <i>et al.</i> , ²⁴ 2021	+	+	+	+	!	!	!

Risco de viés

- + Baixo Risco |
- ! Alguma Preocupação |
- Alto Risco |

Domínios

- D1 Processo de Randomização
- D2 Desvios de intervenção pretendida
- D3 Dados de resultados ausentes
- D4 Medidas de desfechos
- D5 Seleção de resultado reportado

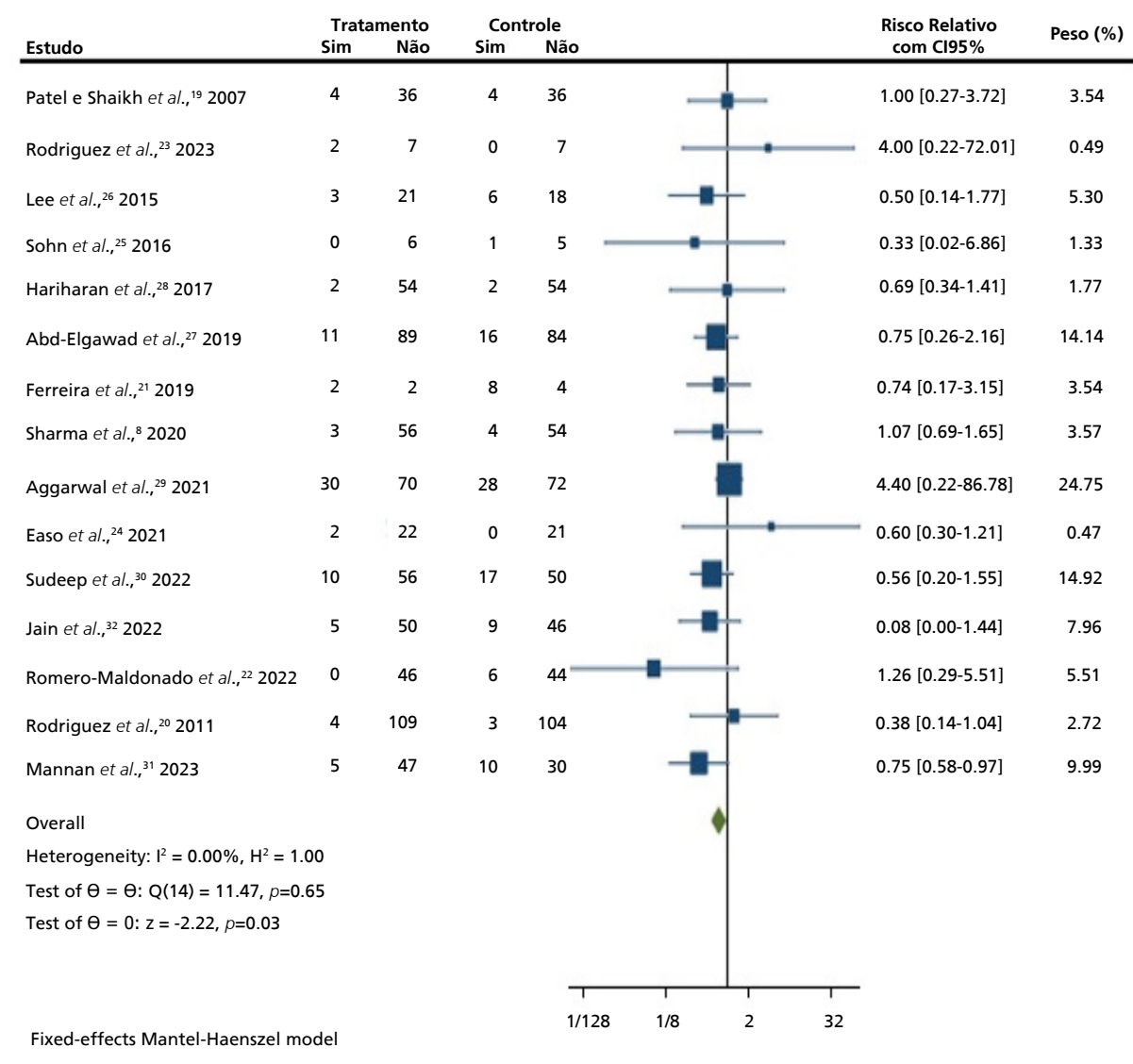


RIOC= Imunoterapia Orofaringea de Colostro.

Fonte: RoB 2, 2023.

Figura 3

Metanálise de efeitos da IOC na incidência de morte em recém-nascidos prematuros, Feira de Santana, BA, Brasil, 2024.



IOC= Imunoterapia Orofaringea de Colostro.

Fonte: Stata 16.

(GRADE), e concluiu-se que o ranqueamento dos estudos utilizados nesta metanálise, sendo eles ensaios clínicos randomizados, torna a evidência, *a priori*, classificada como de moderada confiança. Assim, é provável que pesquisas adicionais tenham um impacto importante na nossa confiança na estimativa do efeito; e, acreditamos que futuramente possam alterar a estimativa para alta confiança em favor do tratamento.

Discussão

O atual estudo, composto por 1.497 RNPT, demonstrou tendência de efeito positivo da IOC na redução da mortalidade em prematuros, mediante síntese estatística de resultados numéricos de 15 ensaios clínicos randomizados, estudos primários que integraram essa metanálise.^{8,19-32}

O achado desta metanálise é confirmado com recente ensaio clínico conduzido por Martins *et al.*¹¹ e duas outras metanálises recentemente publicadas.^{10,33} Entretanto, as metanálises de Huo *et al.*,¹² Peng *et al.*⁹ e Slouha *et al.*³⁴ não observaram a redução da incidência de morte no grupo tratamento em comparação ao controle.

Vale ressaltar que, dentre os estudos avaliados, ficou demonstrado efeito positivo da IOC sobre diversos eventos que contribuem para agravos à saúde e morte neonatal, como: sepse de início tardio,^{19,22,26,28} intolerância alimentar,²⁸ menor tempo para obtenção da alimentação enteral plena,^{20,27} redução significativa no tempo de uso de fluidos parenterais,¹⁹ menor tempo de internação,^{8,19,20,27,32} e menor tempo para recuperação do peso de nascimento.²⁰ Encontrou-se também benefícios imunológicos, como: maiores níveis de IgA,^{20,22} inibição da secreção de

citocinas inflamatórias,²⁶ aumento dos níveis circulantes de fatores imunoprotetores²⁶ e instalação de microbiota oral benéfica,²⁵ quando comparados os respectivos grupos intervenção, que fizeram uso de IOC, com os controles.

Os achados dos estudos reforçam a plausibilidade biológica da IOC na redução da incidência de mortes neonatais, uma vez que ficou demonstrado efeito protetor dessa intervenção contra diversos distúrbios clínicos que contribuem para óbitos dos RNPT, sobretudo para aqueles de muito baixo peso. A Organização Mundial da Saúde ressalta que, para a redução da mortalidade em prematuros, é preciso a prevenção de patologias de cunho infeccioso e de cuidados com a nutrição adequada, por serem importantes fatores de risco para esta população,¹ que apresenta, dentre as suas vulnerabilidades, a imaturidade imunológica e do tubo digestório.^{5,35}

Os resultados contribuem também o conhecimento prévio do valor e importância do colostro nos primeiros dias de vida. Pois, quando o recém-nascido a termo é amamentado diretamente no peito, o tecido linfóide da orofaringe pode absorver os componentes imunoativos do colostro, favorecendo assim proteção imunológica. Para os prematuros, que não podem ser alimentados por via oral, a proteção imunológica do colostro pode ser efetivamente fornecida pela administração de colostro orofaríngeo.^{5,35,36} RNPT, que receberam colostro orofaríngeo, apresentaram níveis mais baixos de fatores pró-inflamatórios (IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ) e níveis mais elevados de fatores anti-inflamatórios (IL-10), indicando que esta via de administração exerce um papel ativo na regulação imunológica dos prematuros,³⁶ proporcionado pelo contato de biofatores protetores presentes no colostro com o tecido linfóide da orofaringe dos prematuros.^{5,35,36}

Os resultados dos 15 estudos, que compuseram essa metanálise, demonstraram também que a IOC é um procedimento seguro para os RNPT.^{8,19,21,28,30} Ademais, a IOC, por ser um procedimento simples, viável e de baixo custo, pode ser utilizada como medida de prevenção primária, estratégia que pode contribuir para amenizar os fatores de risco inerentes à prematuridade, a exemplo de imaturidade do sistema imunológico,^{20,22,25,26} imaturidade do tubo digestório,^{5,35} atraso no início da alimentação enteral^{4,20,27} e tempo de internação.^{8,19,22,27,32}

Averiguamos ausência de padronização quanto a técnica de administração da IOC. Uma vez que, a maioria dos estudos (13) realizou protocolo de administração do colostro por via orofaríngea; no entanto, o estudo realizado por Patel e Shaikh¹⁹ utilizou a lavagem gástrica com leite da própria mãe, e, o estudo de Jain *et al.*³² ministrou o colostro através de higiene oral com *swab*. O volume, a frequência e a duração das aplicações diárias foram diferentes entre os protocolos, variando na quantidade de 0,1 a 0,3 mL; frequências de oferta a cada duas, três, quatro, seis ou oito horas; e duração mínima da intervenção por até 48

horas e máxima até o início da alimentação enteral. Dos quinze estudos, predominou o protocolo de intervenção de 0,2 mL, a cada duas horas por até 48 horas, podendo se estender até o início da alimentação oral em cinco estudos.^{21-23,25,27} Diferentemente, os dados encontrados por Fu *et al.*¹⁰ sugerem que a aplicação apropriada de colostro deve ter frequência de administração a cada quatro horas e duração do tratamento entre oito a dez dias. Existe concordância entre os estudos quanto aos benefícios do início precoce da intervenção.

Um quesito fundamental em uma metanálise é a garantia de homogeneidade em relação aos aspectos clínicos e metodológicos, entre os estudos individuais que compõem os dados da revisão sistemática. Averiguamos que o teste de heterogeneidade, entre os estudos incluídos na metanálise, demonstrou não heterogeneidade, ou seja, os estudos individuais avaliados apresentaram homogeneidade e consistência dos resultados entre si.

Quanto às limitações, a principal é a inerente à metodologia das metanálises, pois se fundamenta em estudos primários publicados, que podem apresentar restrições metodológicas. Essa limitação está em consonância com estudos semelhantes que empregam a mesma metodologia. Por outro lado, os diferenciais desta investigação, são: ter avaliado especificamente, a influência da IOC na incidência de óbito entre os RNPT, estratégias de pesquisa sistematicamente seguidas, através de protocolo validado pelo PROSPERO, inclusão de 15 ensaios clínicos randomizados, com homogeneidade e consistência dos resultados entre si, perfazendo a amostra de 1.497 RNPT; medidas essas que podem contrabalançar as limitações inerentes aos estudos em que se baseia.

Conclusão

Conclui-se que a análise quantitativa dos 15 estudos primários, composto por 1.497 RNPT, incluídos na revisão sistemática com metanálise, confirmou o pressuposto do efeito positivo da IOC na redução da mortalidade neonatal de RNPT. No entanto, são necessárias novas pesquisas primárias, com poder estatístico superior, para comprovação desse e de outros benefícios correlacionados a IOC. Os resultados deste trabalho podem fornecer base para implementação clínica da IOC em unidades neonatais, como modo de prevenção de óbitos neonatais, bem como pode embasar estudos futuros. Todos os caminhos fortalecem o uso da IOC para os RNPT, medida segura, simples e de fácil implementação.

Contribuição dos autores

Silva JR, Brandão HV, Ramos MSX, Costa MGR e Martins CC: concepção, análise e interpretação dos dados, redação e revisão do manuscrito. Vieira TO e Vieira GO: desenho

do estudo e revisão crítica do manuscrito. Silva JR é o pesquisador responsável pelo estudo, trabalhando desde a concepção até a redação e revisão da versão final. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Born too soon: decade of action on preterm birth. Geneva: WHO; 2023. [acesso em 2024 Mar 1]. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240073890>
2. Ministério da Saúde (BR). Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 2024 Mar 2]. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/nascidos-vivos/>
3. Ministério da Saúde (BR). Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 2024 Mar 1]. Disponível em: <https://svs.aids.gov.br/daent/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/infantil-e-fetal/>
4. Garofalo NA, Caplan MS. Oropharyngeal mother's milk. *Clin. Perinatol.* 2019 Mar; 46 (1): 77–88.
5. Gila-Díaz A, Arribas SM, Algara A, Martín-Cabrejas MA, López De Pablo ÁL, Sáenz De Pipaón M, *et al.* A review of bioactive factors in human breastmilk: a focus on prematurity. *Nutrients.* 2019 Jun; 11 (6): 1307.
6. Da Cruz Martins C, De Santana Xavier Ramos M, Viana Cardoso Amaral M, Santos Passos Costa J, Souza Cerqueira E, De Oliveira Vieira T, *et al.* Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatr.* 2020 Aug; 20 (1): 371.
7. Ramos MDSX, Martins CDC, Souza ES, Vieira GO, Gomes-Filho IS, Figueiredo ACMG, *et al.* Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. *Rev Saúde Pública.* 2021 Dec; 55: 59.
8. Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2020 Jun; 37 (7): 716–21.
9. Peng B, Yu L, Qian J, Zheng B, Zhang Y, Zhu C. Oral application of mother's own milk for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of RCTs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 Apr; 2023: 7378064.
10. Fu ZY, Huang C, Lei L, Chen LC, Wei LJ, Zhou J, *et al.* The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* [Internet]. 2023 Aug; 144: 104527.
11. Martins CDC, Ramos MDSX, Lyrio AO, Vieira TDO, Cruz SSD, Vieira GO. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and risk reduction of mortality in very low birth weight premature newborns: a clinical trial. *J Pediatr.* (Rio J.). 2024 Jan; 100 (1): 32–9.
12. Huo M, Liu C, Mei H, Zhang Y, Liu C, Song D, *et al.* Intervention effect of oropharyngeal administration of colostrum in preterm infants: a meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2022; 10: 895375.
13. Silva ADP, Machado RCM, Nascimento BF, Da Cunha LVS, Padilha PDC. Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns. *Nutrition.* 2021; 90: 111292.
14. Vieira TDO, Martins CDC, Ramos MDSX, Lyrio AO, Cruz SSD, Costa MGR, *et al.* Colostrum immunotherapy and length of hospital stay in preterm infants: an intervention study. *Rev Bras Saúde Mater Infant.* 2024; 24: e20230074.
15. 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 Aug; 74 (8): 1122–31.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Pública.* 2021 Dez; 46: 1.
17. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021. 93 p. [acesso em 2021 Nov 12]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_elaboracao_revisao_sistematica_meta-analise.pdf
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). *Cochrane* [Internet]. 2023 [acesso em 2023 Nov 12]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook

19. Patel AB, Shaikh S. Efficacy of breast milk gastric lavage in preterm neonates. *Indian Pediatr.* 2007 Mar; 44 (3): 200–03.
20. Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L, Du H, *et al.* A Randomized Controlled Trial of the Oropharyngeal Administration of Mother's Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants in the First Days of Life. *Neonatal Intensive Care.* 2011 July/Aug; 24 (4): 31–5.
21. Ferreira DMLM, Oliveira AMM, De Leves DV, De Bem ÉB, Fatureto GG, Navarro NF, *et al.* Randomized Controlled Trial of Oropharyngeal Colostrum Administration in Very-low-birth-weight Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jul; 69 (1): 126–30.
22. Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, Reyes-Muñoz E, Muñoz-Ortiz EG, Carrera-Muñoz S, *et al.* Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Premature Newborns ≤ 32 Weeks of Gestation on the Immune Response and Neonatal Morbidity: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Front Pediatr.* 2022; 10: 891491.
23. Rodriguez NA, Moya F, Ladino J, Zauk A, Prazad P, Perez J, *et al.* A randomized controlled trial of oropharyngeal therapy with mother's own milk for premature infants. *J Perinatol.* 2023 May; 43 (5): 601–7.
24. Easo S, Naqeeb N, Tolba A, John A, Azab A, Ata S, *et al.* A randomized controlled trial of oral immunotherapy therapy with colostrum or breast milk and clinical outcomes among preterm babies. *Iran J Neonatol.* 2021 Jan; 12 (2): 14–20.
25. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol.* 2016 Feb; 36 (2): 106–11.
26. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, *et al.* Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: An RCT. *Pediatrics.* 2015; 15 (2): e357–66.
27. Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: a pilot randomized control trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Jan; 44 (1): 92–104.
28. Hariharan D, Veluswami G, Balasubramaniam L, Kannappan V. Oropharyngeal breastmilk administration in extreme prematurity reduces gram negative sepsis and feed intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64: 784–5.
29. Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. *J Paediatr Child Health.* 2021 Apr; 57 (9): 1467–72.
30. Sudeep KC, Kumar J, Ray S, Dutta S, Aggarwal R, Kumar P. Oral Application of Colostrum and Mother's Own Milk in Preterm Infants - A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr.* 2022 Jun; 89 (6): 579–86.
31. Mannan MA, Sihan MN, Afreen S, Rahman T, Shahidullah M, Moni SC, *et al.* Administration colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Int J Contemp Pediatr.* 2023 May; 10 (6): 761–8.
32. Jain S, Kumar M, Tripathi S, Singh SN. Oral application of mother's own milk for prevention of late onset sepsis in preterm very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *Breastfeed Med.* 2022 Jan; 17 (1): 59–64.
33. Anne RP, Kumar J, Kumar P, Meena J. Effect of oropharyngeal colostrum therapy on neonatal sepsis in preterm neonates: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Mar; 78 (3): 471–87.
34. Slouha E, Anderson ZS, Ankrah NMN, Kalloo AE, Gorantla VR. Colostrum and preterm babies: a systematic review. *Cureus.* 2023; 15 (7): e42021.
35. Chen LL, Liu J, Mu XH, Zhang XY, Yang CZ, Xiong XY, *et al.* Oropharyngeal administration of mother's own milk influences levels of salivary sIgA in preterm infants fed by gastric tube. *Sci Rep.* 2022 Feb; 12 (1): 2233.
36. Martín-Álvarez E, Díaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, *et al.* Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients.* 2020 Feb; 12 (2): 413.

Recebido em 22 de Abril de 2024

Versão final apresentada em 2 de Dezembro de 2024

Aprovado em 3 de Dezembro de 2024

Editor Associado: Gabriela Sette