



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

**ELLAYNE SOUZA CERQUEIRA**

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E GANHO  
PONDERAL EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO  
BAIXO PESO**

Salvador  
2023

**ELLAYNE SOUZA CERQUEIRA**

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E GANHO  
PONDERAL EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO  
BAIXO PESO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Priscila Ribas de Farias Costa

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Ester Pereira Da Conceição Machado

Salvador  
2023

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

C416 Cerqueira, Ellayne Souza  
Imunoterapia orofaríngea de colostro e ganho ponderal em recém-nascidos  
prematuros de muito baixo peso/Ellayne Souza Cerqueira. – Salvador, 2023.  
66 f.: il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Priscila Ribas de Farias Costa; Coorientadora:  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Ester Pereira da Conceição Machado.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal da Bahia, Escola de  
Nutrição/Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde,  
2023.

Inclui referências e apêndices.

1. Recém-nascido prematuro. 2. Recém-nascido de muito baixo peso.  
3. Colostro. 4. Imunoterapia. 5. Peso corporal. 6. Ganho de peso. I. Costa,  
Priscila Ribas de Farias. II. Machado, Maria Ester Pereira da Conceição.  
III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 616-053.2:613.22

# TERMO DE APROVAÇÃO

ELLYAYNE SOUZA CERQUEIRA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde.

**“Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Ganho Ponderal em Recém-nascidos Prematuros de Muito Baixo Peso”**

**BANCA  
EXAMINADORA**

*Priscila Ribas de Farias Costa*

---

*Tatiana de Oliveira Vieira.*

---

**Profa. Dra. Tatiana de Oliveira Vieira (Examinadora)**

*Naiá Ortelan*

---

**Profa. Dra. Naiá  
Ortelan (Examinadora)**

Salvador – Bahia, 06 de novembro de 2023.

Á minha querida família

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela dádiva da vida que me permitiu trilhar incontáveis caminhos de crescimento espiritual.

Aos meus pais, Edvaldo e Waldelina, pelos incontáveis esforços para minha educação.

Às minhas irmãs, pela amizade, companheirismo, inspiração e amor.

À minha querida sobrinha Helena, por aflorar em minha vida sentimentos que me impulsionaram a encerrar esse ciclo.

A minha orientadora, Priscila Ribas, pela disponibilidade, pela paciência e inteligência e por me permitir trabalhar com autonomia.

A minha coorientadora, Maria Ester Pereira, por receber minha coorientação quando precisei e também por ser sempre acessível e disponível.

Ao Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde (NUPES) da Universidade Estadual de Feira de Santana.

A Dra. Graciete Oliveira Vieira, pela confiança e espaço concedido para o desenvolvimento do meu projeto.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo apoio e investimento nesta pesquisa e na minha qualificação profissional.

As queridas Camila Martins, Jessica Passos, Mara Viana e Michele Xavier, pelo espaço, apoio e confiança concedidos.

Aos queridos colaboradores que trabalharam na coleta dos dados dessa pesquisa.

Ao Hospital Inácia Pinto dos Santos, em especial aos colaboradores do Banco de Leite Humano, SAME e Unidades Neonatais.

Aos queridos amigos que inúmeras vezes me recordaram do meu potencial e não me permitiram desistir.

## RESUMO

A Imunoterapia Orofaríngea de Colostro (IOC) auxilia o início e progressão da terapia nutricional, ao promover crescimento e maturação intestinal, reduzir eventos de intolerância alimentar e melhorar a evolução clínica de recém-nascidos prematuros. No entanto, o resultado desta imunoterapia sobre a evolução ponderal nos neonatos foi pouco explorado. Por isso, o presente estudo avaliou o efeito da IOC sobre o ganho ponderal de recém-nascidos prematuros (RNPT) com muito baixo peso, admitidos em uma unidade pública de atendimento materno-infantil. Trata-se de um ensaio clínico não-randomizado, com controle histórico. Os RNPT com menos de 1.500g foram alocados em dois grupos de acordo com o período de sua admissão na unidade de terapia intensiva neonatal: no controle os admitidos entre 2015 e 2018 e intervenção os admitidos após a implantação do Protocolo de IOC, entre 2019 e 2020. O esquema de tratamento foi constituído diariamente por 8 administrações de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro por dez segundos em mucosa orofaríngea, oferecidos a cada três horas, até o sétimo dia de vida da criança. Os recém-nascidos (RN) foram pesados despídos, uma vez por dia, desde o nascimento, pela equipe de profissionais dos setores envolvidos, previamente treinada pelo grupo de pesquisa, até a alta hospitalar ou óbito do RN. A coleta de dados do grupo controle histórico se deu retrospectivamente mediante registros em prontuário. Para avaliar o efeito da IOC sobre o ganho ponderal de crianças prematuras, realizou-se a modelagem de Equação de Estimação Generalizada (GEE). No período neonatal, identificou-se desaceleração do crescimento nos primeiros 7 dias de vida em ambos os grupos, seguida de maior aumento do ganho ponderal entre 21 e 28 dias no grupo IOC (Pré-IOC: média: 11,79; DP:10,24; IOC: média: 16,29; DP:11,72;  $p=0,05$ ). Na análise multivariada, após ajuste para fatores de confusão, a IOC aumentou a velocidade de ganho de peso em 1,99 g/kg/dia ( $p<0,01$ ) e o escore z por idade em 0,33 ( $p<0,01$ ). Os dados do presente estudo sugerem que a IOC favoreceu o ganho ponderal em RNPT de muito baixo peso, no período neonatal.

Palavras-chave: Recém-Nascido Prematuro, Recém-nascido de muito baixo peso, Colostro, Imunoterapia, Peso corporal, Ganho de peso

## ABSTRACT

Oropharyngeal Colostrum Immunotherapy (IOC) assists in the initiation and progression of nutritional therapy by promoting intestinal growth and maturation, reducing food intolerance events and improving the clinical evolution of premature newborns. However, the result of this immunotherapy on weight gain in neonates has been little explored. For this reason, the present study evaluated the effect of oropharyngeal colostrum immunotherapy on the growth velocity of very low birth weight premature newborns admitted to a public maternal and child care unit.

This is a non-randomized clinical trial with historical control. Premature newborns born weighing less than 1500g were allocated into two groups according to the period of their admission to the neonatal intensive care unit: in the control group, those admitted between 2015 and 2018, and in the intervention group, those admitted after the implantation of a IOC protocol, between 2019 and 2020. The treatment regimen consisted daily of 8 administrations of 0.2 ml (four drops) of colostrum for 10 seconds in the oropharyngeal mucosa, offered every 03 hours, until the seventh day of life of the child. Newborns were weighed naked, once a day, by the team of professionals from the sectors involved, previously trained by the research group, until hospital discharge or death. Data collection for the historical control group was carried out retrospectively through medical records. To assess the effect of the IOC on the weight gain of premature children, Generalized Estimation Equation (GEE) modeling was performed.

In the neonatal period, growth deceleration was identified in the first 7 days of life in both groups, followed by a greater increase in weight gain between 21 and 28 days in the IOC group (Pre-IOC: mean: 11.79; SD: 10.24 ; IOC: mean: 16.29; SD: 11.72;  $p=0.05$ ). In the multivariate analysis, after adjusting for confounding factors, IOC increased the rate of weight gain by 1.99 g/kg/day ( $p<0.01$ ) and z-score for age by 0.33 ( $p<0,01$ ). Data from the present study suggest that IOC favored weight gain in very low birth weight premature newborns in the neonatal period. **Keywords:** Premature newborn, Very low birth weight newborn, Colostrum, Immunotherapy, Body weight, Weight gain



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Transferência de fatores de crescimento materno através do leite materno e seus efeitos tróficos no crescimento e maturação de órgãos e sistemas neonatais.....	21
-----------------	---	----

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES – CAPÍTULO 1

<b>Figura 1</b>	Delineamento do estudo .....	
		51
<b>Figura 2</b>	Diagrama de caixa exibindo a mediana de ganho de peso em diferença de escores Z em 7, 14, 21 e 28 dias de internamento hospitalar para os grupos Pré-IOC e IOC.....	51

## LISTA DE TABELAS – CAPÍTULO 1

<b>Tabela 1</b>	Características maternas, clínicas e nutricionais dos recém-nascidos prematuros de Muito Baixo Peso, segundo grupo de estudo, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2015-2020 .....	39
<b>Tabela 2</b>	Efeito da IOC sobre o ganho de peso (g/Kg/dia) e o escore z do Peso-para-idade de recém-nascidos prematuros de Muito Baixo Peso, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2015-2020.....	41

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Componentes bioativos presentes no colostro.....	20
-----------------	--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	Adequado para idade gestacional
BLH	Banco de Leite Humano
GALT	Gut-associated Lymphoid Tissue/ Tecidos Linfóides associados à mucosa intestinal
GEE	Generalized Estimating Equations/ Equação de Estimativa Generalizada
GIG	Grande para idade gestacional
HAC	Hospital Amigo da Criança
HIPS	Hospital Inácia Pinto dos Santos
IgA	Imunoglobulina A
IGF-1 tipo 1	Insulin-like growth factor 1/ Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
IOC	Imunoterapia Orofaríngea de Colostro
MBP	Muito Baixo Peso
NE	Nutrição Enteral
NEM	Nutrição Enteral Mínima
NPT	Nutrição Parenteral Total
OFALT	Oropharynx-associated Lymphoid Tissue/ Sistema linfoide associado à mucosa orofaríngea
PIG	Pequeno para idade gestacional
QIQc	Quasi-verossimilhança sob o modelo de independência corrigido
RCEU	Retardo de crescimento extrauterino
RCIU	Retardo de crescimento intratrauterino
RN	Recém-nascido
RNPT	Recém-nascido prematuro
OR	Odds Ration
SUS	Sistema Único de Saúde
TGF- $\beta$	Transforming growth factor – $\beta$ / Fator Transformador de Crescimento- $\beta$
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatais

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>2.1.</b>	<b>OBJETIVO GERAL</b>	<b>16</b>
<b>2.2.</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>16</b>
<b>3.1.</b>	<b>PREMATURIDADE</b>	<b>16</b>
<b>3.2.</b>	<b>COMPOSIÇÃO CORPORAL E GANHO DE PESO EM PREMATUROS</b>	<b>17</b>
<b>3.3.</b>	<b>RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS</b>	<b>18</b>
<b>3.4.</b>	<b>AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE RNPT</b>	<b>20</b>
<b>3.5.</b>	<b>IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO</b>	<b>21</b>
<b>4.</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>24</b>
<b>4.1.</b>	<b>Desenho do estudo</b>	<b>24</b>
<b>4.2.</b>	<b>Participantes do estudo</b>	<b>24</b>
<b>4.3.</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>25</b>
<b>4.4.</b>	<b>Intervenção</b>	<b>26</b>
<b>4.5.</b>	<b>Variável Independente</b>	<b>26</b>
<b>4.6.</b>	<b>Variável Dependente</b>	<b>27</b>
<b>4.7.</b>	<b>Covariáveis</b>	<b>27</b>
<b>4.8.</b>	<b>Amostragem</b>	<b>28</b>
<b>4.9.</b>	<b>Análise dos dados</b>	<b>28</b>
<b>4.10.</b>	<b>Considerações Éticas</b>	<b>29</b>
<b>5.</b>	<b>CAPÍTULO 1- RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>5.1.</b>	<b>ARTIGO ORIGINAL</b>	<b>31</b>
<b>6.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>50</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÃE</b>	<b>54</b>
	<b>APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O RESPONSÁVEL LEGAL</b>	<b>56</b>
	<b>APÊNDICE C: TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MÃE ADOLESCENTE</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE D: QUESTIONÁRIO – PRIMEIRA PARTE</b>	<b>60</b>
	<b>APÊNDICE E: FORMULÁRIO DO RN – TERCEIRA PARTE</b>	<b>63</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A prematuridade associada ao baixo peso ao nascer constituem importante problema de saúde pública, sendo fator de risco para morbimortalidade neonatal e nos primeiros 5 anos de vida, com consequências a longo prazo (UNICEF-WHO, 2023; WHO, 2023).

No mundo, em 2020, houve 13,4 milhões de nascimentos prematuros (WHO, 2023). No Brasil, em 2021, houve 2.677.101 nascimentos, dos quais 303.934 (11,3%) foram prematuros e 34.303 (1,3%) apresentavam muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g) (Brasil, 2021). Nesse mesmo ano, morreram 31.856 crianças antes do primeiro ano de vida, sendo 19.065 (59,8%) prematuros e destes óbitos, 16.747 (87,8%) faleceram antes de completar 7 dias de vida (Brasil, 2021).

Do ponto de vista nutricional, o prematuro possui características específicas relacionadas ao seu desenvolvimento, uma vez que possui pouca reserva de gordura e carboidrato, diretamente proporcional ao seu tamanho; alto metabolismo intrínseco; alto *turnover* proteico; maior perda de água não mensuráveis; peristalse intestinal mais lenta; e presença frequente de eventos estressantes: hipóxia, desconforto respiratório, sepse, etc. Assim, devido a presença de demandas energéticas mais elevadas, estão mais expostos ao déficit de crescimento no período perinatal (Brasil, 2017).

As primeiras semanas de vida são consideradas críticas para o prematuro e podem prever o crescimento a longo prazo (Ou-Yang et al., 2020). Entre os fatores relacionados ao retardo de crescimento extrauterino (RCEU) estão a nutrição inadequada, morbidades que afetam as necessidades de nutrientes, anormalidades endócrinas, hospitalizações e tratamentos medicamentosos instituídos (Freitas, 2015). Sendo a inadequada terapia nutricional nos primeiros dias um fator fortemente associado à RCEU. Assim, é necessária uma terapia nutricional segura o mais rápido possível, com a finalidade de prevenir prejuízo ao desenvolvimento (Prathik et al., 2021).

Entretanto, devido a sua imaturidade corporal e ao baixo peso ao nascer, os RNPT normalmente necessitam de incubadora e procedimentos invasivos para garantir sua sobrevivência e desenvolvimento (Lopes; De Oliveira; Soldateli, 2018). Além disso, possuem um intestino imaturo, o que torna a sua utilização complexa, podendo acarretar em algumas complicações à curto prazo, como enterocolite necrotizante e intolerância alimentar, o que pode retardar a oferta de dieta plena capaz de atender as demandas nutricionais aumentadas e recuperar o RCEU (Moreira, 2019).

Nesse contexto, muitos prematuros não são amamentados nos primeiros dias de vida, deixando de receber a proteção oferecida pelo leite materno, principalmente o colostro, considerada a alimentação ideal para essa população, uma vez que atua como fator de proteção e contribui com a recuperação do prematuro internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (Lopes; De Oliveira; Soldateli, 2018)

A Imunoterapia Orofaríngea de Colostro (IOC) é uma estratégia com potencial de solucionar o problema da oferta dos componentes bioativos do colostro para crianças que estão impossibilitadas de receber a amamentação (Ferreira et al., 2019; Martins et al., 2020). Além disso, podem favorecer o ganho ponderal em prematuros, devido aos resultados descritos na literatura relacionando a IOC com o início precoce da dieta, alcance das necessidades nutricionais estimadas, diminuição da intolerância a dieta e do tempo de internamento, diminuição do risco infeccioso e melhora perfil imunológico, além da oferta de fatores de crescimento e imunocomponentes (Abd-Elgawad et al., 2020; Glass; Greecher; Doheny, 2017; Hui et al, 2021; Maffei et al., 2020b; Tao et al., 2020b; Zhang et al., 2017).

Existem poucos estudos que avaliam o efeito da IOC sobre o ganho ponderal de recém nascidos prematuros. Além disso, esse desfecho é normalmente avaliado como variável secundária, sem considerar possíveis fatores de interação que podem mascarar a relação entre a IOC e o ganho ponderal (Abd-Elgawad et al., 2020; Ferreira et al., 2019; Hui et al., 2021; Ouyang et al., 2021)

Quando consideramos o período neonatal, que corresponde aos primeiros 28 dias de vida, e que constitui um importante determinante do crescimento do prematuro a longo prazo (Ou-Yang et al., 2020; Valentine; Umoren; Perez, 2021), esses dados tornam-se ainda mais escassos.

Identificar o efeito da IOC sobre o ganho ponderal é, portanto, importante para trazer dados científicos que preencham essa lacuna. Além disso, identificar intervenções que podem ser benéficas em favorecer o ganho de peso de prematuros é essencial para que haja consolidação destas enquanto práticas de saúde capaz de contribuir para a redução do risco nutricional dos Recém Nascidos Prematuros (RNPT) de Muito Baixo Peso (MBP), subsidiando políticas públicas que possam garantir a sua realização nos serviços hospitalares destinados a esse público.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro no ganho de peso de recém-nascidos prematuros com muito baixo peso, admitidos em uma unidade de atendimento materno-infantil vinculada ao SUS.

### **2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar as características maternas de recém-nascidos prematuros admitidos;
- Descrever as características clínicas e nutricionais dos recém-nascidos prematuros admitidos;

## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1. PREMATURIDADE**

São considerados prematuros, recém-nascidos vivos antes de completarem 37 semanas de gestação, sendo classificados de acordo a idade gestacional como: prematuro extremo (<28 semanas), muito prematuro (28 a <32 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a <37 semanas) (WHO, 2023). Em relação ao peso ao nascer, independentemente da idade gestacional, os recém-nascidos são classificados como baixo peso (<2.500g); muito baixo peso (<1.500g); e extremo baixo peso (<1.000g) (SBP, 2021).

Diversos fatores influenciam a ocorrência da prematuridade, sendo eles sociodemográficos, nutricionais, médicos, obstétricos e ambientais (Martinelli et al., 2021; Vogel et al., 2018). Destacam-se como principais: gravidez na adolescência e idade materna avançada, multiparidade, infecções maternas, condições crônicas como diabetes e hipertensão arterial, influências genéticas, causas relacionadas ao aparelho genital feminino - alterações placentárias (placenta prévia e descolamento prematuro), excesso de líquido amniótico e ingestão de cafeína na gestação, tabagismo, uso de drogas e álcool, desnutrição materna, violência doméstica, menor escolaridade, distribuição de renda

desigual, doenças sexualmente transmissíveis e carências em relação aos cuidados à saúde (Krasevec et al., 2022; Masho et al., 2017; Mchale et al., 2022; Montemor et al., 2022; Vogel et al., 2018)

### 3.2.COMPOSIÇÃO CORPORAL E GANHO DE PESO EM PREMATUROS

A massa corporal de um feto é composta basicamente de água, massa óssea, massa magra e adiposa. Na 24ª semana de gestação, o feto é composto principalmente de água (80 a 90%) e proteína, não há reservas de gordura, encontrando-se lipídio apenas nas estruturas neurais e membranas celulares. Os minerais representam menos de 1% do peso total, de modo que as reservas de energia correspondem basicamente a proteína corporal (músculos e órgãos). Nas próximas 16 semanas, há um aumento gradual nos depósitos de gordura para cerca de 10 a 15% e uma correspondente diminuição no teor de água (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017).

Ainda não está claro se a criança prematura apresenta as mesmas mudanças na composição corporal esperadas para um feto da mesma idade gestacional (SBP, 2017). Porém, é importante considerar que a gordura subcutânea desempenha inúmeras funções na vida extrauterina para estabilidade térmica e proteção mecânica, uma vez que a criança não está mais protegida pelo líquido amniótico (Brasil, 2017). Desta forma, pode ser apropriado um maior aumento da gordura corporal em um RNPT, do que em um feto da mesma idade gestacional (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017).

Após o nascimento, é esperado que ocorra uma perda de peso em todos os recém-nascidos (RN) devido à contração do compartimento de líquido extracelular, podendo variar entre 5 a 10% em relação ao peso do nascimento. Nos RNPT, a perda de peso é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso de nascimento, além de sofrer influência das intercorrências no período neonatal, sendo assim, a perda de peso entre 5% a 15% é considerada uma janela potencialmente ótima para recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascer e a recuperação não ocorre antes de 10 a 21 dias de vida (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017). Portanto, mesmo que apresente uma aceleração da velocidade de crescimento (*catchup*) após esse período, a grande maioria dos RNPT de MBP estará com atraso do crescimento quando atingirem 40 semanas de IG, se comparados com os RN a termo (Villar et al., 2018)

No recém-nascido a termo, o retorno ao peso de nascimento ocorre em torno de 10 dias de vida e no RNPT em torno da terceira semana de vida (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017). Espera-se em um RNPT um ganho ponderal de 15 a 20 g/kg/dia para

crianças com idade gestacional inferior a 35 semanas e 15 g/kg/dia para aquelas com mais de 35 semanas (Leite; Oliveira, 2014).

Após o nascimento, crianças prematuras e com baixo peso desenvolvem mecanismos de aceleração de ganho ponderal em resposta à recuperação de doenças e desnutrição intraútero (Singhal, 2017). Esse mecanismo compensatório é denominado *catch-up*, definido como crescimento em altura ou peso acima dos padrões de normalidade para a idade (Martin et al., 2017). O contrário também ocorre e denomina-se *catch-down*, quando o crescimento ocorre abaixo dos parâmetros estabelecidos (Jain; Kumarand; Khatak, 2021). O aumento ou diminuição no z-score maior que 0,67 entre dois pontos de tempo é o valor considerado para definir *catch-up* ou *catch-down*, respectivamente (Jain; Kumarand; Khatak, 2021). O *catch-up* ocorre tipicamente nos primeiros 24 meses pós-natal. O crescimento constante e desejado ocorre quando a diferença de z-escore entre dois pontos é entre -0,67 e 0,67. (Martin et al., 2017).

Acredita-se que o *catch-up* de crescimento seja benéfico para o prematuro a curto prazo, especialmente nos primeiros dois anos de vida, por se associar com melhores resultados cognitivos (Martin et al., 2017; Ou-Yang et al., 2020). Uma metanálise realizada por Martin et al (2017), sugeriu associação entre o *catch-up* de crescimento e o risco de hospitalização, a qual (por todas as causas) foi significativamente menor em crianças com *catch-up*, quando comparadas às crianças sem. A longo prazo, a mortalidade aos 5 anos de idade também foi menor em crianças com *catch-up* em comparação com aquelas sem, embora não estatisticamente significativa.

Entretanto, numa proporção de lactentes a aceleração do crescimento pós-natal pode não refletir o crescimento de recuperação após restrições, mas um ganho de peso excessivo como resultado de superalimentação ou outros fatores (Jain; Kumarand; Khatak, 2021; Martin et al, 2017). Assim, as crianças com ganho de peso e comprimento mais rápido (aceleração do crescimento), devido ao menor peso ao nascer, podem estar em risco substancialmente aumentado de resistência à insulina, hipertensão e obesidade na vida adulta (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017).

### 3.3.RECOMENDAÇÕES NUTRICIONAIS PARA RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

O nascimento de um RNPT é uma emergência nutricional, de modo que é recomendado, sempre que possível, o início da terapia nutricional na primeira hora de vida (Brasil, 2017).

De acordo com o National Institute for Health Care and Clinical Excellence (Prathik et al., 2021), prematuros nascidos com menos de 31 semanas devem iniciar a NPT, enquanto que aqueles nascidos com 31 semanas ou mais devem iniciar a parenteral se não houver progresso suficiente com alimentação enteral nas primeiras 72 horas após o nascimento. E quando o RNPT atende às indicações para nutrição parenteral, deve-se iniciar o mais rápido possível e, no máximo, dentro de 8 horas.

Devido a imaturidade do intestino, é consenso na literatura de que a terapia nutricional enteral das crianças de muito baixo peso deve ter início concomitantemente à NPT, ou seja, logo após o nascimento com nutrição trófica, preferentemente com leite humano, para estimular a maturação do trato gastrointestinal (Brasil, 2017).

A quantidade ofertada dos substratos energéticos influencia o ganho ponderal de RNPT. O gasto de energia neste grupo consiste em quatro componentes principais: 1) gasto energético de repouso (40-50% em neonatos), que inclui a taxa metabólica basal necessária para função, especialmente do cérebro e a energia necessária para músculos respiratórios, função cardíaca e motilidade intestinal; 2) termogênese (5%); 3) atividade física (5-10%); 4) crescimento; e reparo tecidual (40-50%). Como a energia necessária para os componentes 1, 2 e 3 não pode ser evitada ou retida, é evidente que um déficit no fornecimento de energia terá seu maior impacto no componente de crescimento (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017).

A recomendação para oferta calórica total, ao iniciar a NPT, nos primeiros quatro dias após o nascimento, é de 40 a 60 quilocalorias por quilograma de peso por dia (kcal/kg/dia), progredindo para um intervalo de manutenção de 75 a 120 kcal/kg/dia. Se a NPT for iniciada após o quarto dia ao nascer, deve-se considerar o intervalo entre 75 a 120 kcal/kg/dia. Para os prematuros que estão recebendo alimentação enteral além da nutrição parenteral, deve-se reduzir a quantidade de energia que é fornecida por via parenteral à medida que a alimentação enteral aumenta (Prathik et al., 2021).

Quanto aos macronutrientes, recomenda-se que quando a NPT for iniciada nos primeiros 4 dias após o nascimento, a proteína deve ser ofertada inicialmente de 1,5 a 2 g/kg/dia com aumento gradual, ao longo dos 4 dias, para manutenção de 3 a 4 g/kg/dia. A administração de lipídios é recomendada em 1 a 2 g/kg/dia, com incrementos diários de 0,5 a 1 g/kg/dia, para manutenção de 3 a 4 g/kg/dia. As infusões de glicose são

recomendadas a uma taxa inicial de 6 a 9 g/kg/dia, aumentando gradualmente ao longo de 4 dias para manutenção de 9 a 16 g/kg/dia. Se a NPT for iniciada após o quarto dia de nascimento, deve-se considerar a recomendação de 3 a 4 g/kg/dia para proteínas e lipídios, e 9 a 16 g/kg/dia para glicose (Prathik et al., 2021).

### 3.4. AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE RNPT

As medidas antropométricas mais utilizadas na avaliação do crescimento são o peso (P), o comprimento (C) e o perímetro cefálico (PC), por serem de fácil obtenção e não invasivas. Por ser de simples obtenção e facilmente reproduzível, o peso é a medida mais utilizada na avaliação da situação nutricional e pode ser aferido por qualquer profissional da área de saúde, previamente treinado (Embleton; Cleminson; Zalewski, 2017).

O peso está intimamente relacionado ao crescimento da criança, o que faz da avaliação antropométrica um bom indicador de crescimento e ganho ponderal. As recomendações para realização das medidas antropométricas em RNPT são (SBP, 2017):

- Peso: recomenda-se que o peso de pré-termos seja obtido em balanças com sensibilidade de 5 gramas. O peso deve ser aferido diariamente até a recuperação do peso do nascimento e, a partir daí, duas vezes por semana, até a alta hospitalar.

- Comprimento: Deve ser obtido por meio de infantômetro que possa ser usado, de preferência, dentro da incubadora, graduada em centímetros, que apresente uma das extremidades fixa e a outra móvel, ajustando-se a extremidade fixa à cabeça do recém-nascido e a parte móvel nos pés, com uma leve extensão dos joelhos.

- Perímetro cefálico: deve ser obtido usando-se fita métrica não-extensível e graduada em centímetros. Os pontos de medida devem ser logo acima das sobrancelhas (sulco supraorbitário), e posteriormente, na proeminência occipital, com o ponto zero no lado da cabeça do recém-nascido, mais próximo de quem faz a medida.

O peso, o comprimento e o perímetro cefálico devem ser plotados semanalmente em curva de crescimento até atingir 50 a 64 semanas de IG corrigida (IGc), a depender da curva selecionada. Para o monitoramento do crescimento pós-natal de pré-termos, existem curvas construídas por diferentes metodologias (SBP, 2017) curvas de crescimento intrauterino, de peso, comprimento e perímetro cefálico, ao nascer, para cada idade gestacional (CCIU, Fenton, NICMC-UK); 2) Curvas de referência, construídas a partir do acompanhamento longitudinal pós-natal, dos parâmetros do crescimento:

NICHD US; 3) Curva padrão, longitudinal, predominantemente pós-natal: Intergrowth 21th (Vilar et al, 2014).

A Sociedade Brasileira de Pediatria (2017) recomenda que os RNPT sejam acompanhados com as curvas de crescimento pós-natal do Intergrowth, disponíveis, em português, para peso, comprimento e perímetro cefálico. Estas curvas são prescritivas, multiétnicas, utilizaram a melhor metodologia antropométrica e se ajustam perfeitamente às curvas da OMS (2006). Devem ser utilizadas até 64 semanas pós-concepcionais, quando o acompanhamento das crianças deve ser transferido para as curvas da OMS/Ministério da Saúde (SBP, 2017). Para os RNPT com menos de 32 semanas de idade gestacional, a recomendação atual é considerar no monitoramento do crescimento o canal atingido com a estabilização do peso após a perda inicial, desde que dentro dos limites fisiológicos de, no máximo, 15% do peso ao nascer nos pré-termos extremos. Portanto, a definição do canal de crescimento a ser seguido é dada pelo peso atingido, quando recomeça o ganho de peso, e não pelo peso ao nascer (SBP, 2017).

### 3.5. IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO

O colostro é o leite inicial produzido quando as junções estreitas do epitélio mamário estão abertas, permitindo o transporte paracelular de muitos componentes protetores, derivados imunologicamente da circulação da mãe para o leite. Essas junções estreitas se fecham gradualmente ao longo dos primeiros dias após o nascimento e se fundem com o início da lactogênese II, produzindo o leite maduro (Rodriguez et al., 2009).

O colostro é rico em citocinas anti-inflamatórias, hormônios e outros agentes imunológicos, como imunoglobulina A, lactoferrina e antioxidantes que fornecem proteção bacteriostática, bactericida, antiviral, anti-inflamatória e imunomoduladora contra infecções, além de favorecerem a maturação de órgãos, tecidos e sistemas (Hui et al., 2021; Ma et al., 2021; Martín-Álvarez et al., 2020).

O colostro é rico em fatores de crescimento que desempenham um papel importante no crescimento, maturação e integridade de vários órgãos, particularmente para o trato gastrointestinal neonatal (Figura 1). Esses compostos bioativos podem contribuir para a proteção em longo prazo de prematuros contra o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas (Gila-Diaz et al., 2019), uma vez que crianças prematuras alimentadas com LM apresentam menores taxas de síndrome metabólica, hipertensão ou

resistência à insulina na adolescência, em comparação aos recém-nascidos não-amamentados (Visuthranukul et al., 2019).

Quadro 1 – Componentes bioativos presentes no colostro

<b>Componentes biotivos</b>	<b>Principais funções neonatais</b>
Leptina	Anorexígeno; respostas de linfócitos T
Adiponectina	Orexígeno; regulação do metabolismo lipídico/glicose; melhora da sensibilidade à insulina; ações anti-inflamatórias
Resitina	Regulação da homeostase da glicose; inibição da diferenciação de adipócitos; resposta inflamatória
Greлина	Orexígeno; motilidade e secreção gástrica; adipogênese; ações anti-inflamatórias
Obestatina	Anorexígeno; regulação do peso corporal
Nefastina	Anorexígeno; produção de gordura corporal
Apelina	Regulação do sistema cardiovascular; homeostase de fluidos; angiogênese; regulação da secreção de insulina
Citocinas anti-inflamatórias (TGF- $\beta$ ; IL-7; IL-10)	Modulação da resposta inflamatória neonatal; desenvolvimento do timo e dos linfócitos T; redução da sensibilização atópica; controle dos processos inflamatórios envolvidos, regulação a produção de imunoglobulina A (IgA) secretora.
Superóxido dismutase	Elimina o ânion superóxido
Catalase	Elimina o peróxido de hidrogênio
Glutationa Peroxidase	Elimina o peróxido de hidrogênio
Glutationa	Regeneração de outros antioxidantes
Melatonina	Eliminador de radicais livres, expressão antioxidante
Lactoferrina	Fornece proteção bacteriostática, bactericida, antiviral e anti-inflamatória
Imunoglobulina A	Fornece imunidade passiva ao bloquear a aderência bacteriana às membranas mucosas.

Fonte: adaptado de Gila-Diaz et al., 2019; TGF- $\beta$ : Fator Transformador de Crescimento-  $\beta$ ; IL: interleucina;

Cabe ressaltar que há evidência de relação inversa entre a duração da gravidez e a concentração de fatores de proteção no colostro. Assim, o leite produzido por mães de RN menos maduros contém as maiores concentrações de fatores de proteção (Gila-Diaz et al., 2019). Os principais fatores de crescimento presentes no leite materno e seus efeitos tróficos nos órgãos e sistemas neonatais estão resumidos na Figura 1.

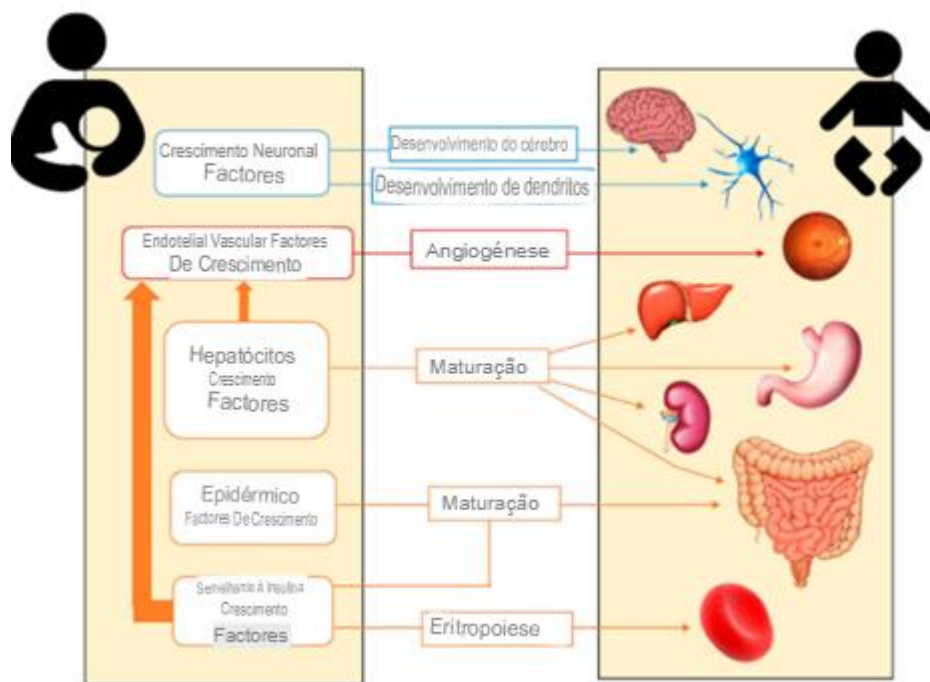


Figura 1. Transferência de fatores de crescimento maternos através do leite materno e seus efeitos tróficos no crescimento e maturação de órgãos e sistemas neonatais. Fonte: (Gila-Diaz et al., 2019)

A administração orofaríngea do colostro é uma opção em potencial que consiste na utilização do colostro materno cru como imunoterapia, sem função nutricional. É caracterizada pela oferta de pequenas quantidades do líquido diretamente na mucosa oral, com a expectativa de que seus componentes sejam absorvidos pelas membranas mucosas do sistema linfóide associado à orofaringe (OFALT), além de também ativar as respostas nos tecidos linfóides associados ao intestino (GALT) (Lopes; Oliveira; Soldateli, 2018)

A administração da IOC está associada com o aumento da concentração corpórea de Imunoglobulina A e lactoferrina (Maffei et al. 2020). Há evidências também de menor tempo para alcance da alimentação enteral plena, diminuição do tempo de internamento, maior ganho de peso diário, maior peso no momento da alta e menor tempo para recuperar o peso ao nascer (Tao et al., 2020; ABD-Elgawad et al, 2020; Seigel et al., 2013; Hui et al, 2021).

É importante considerar a IOC como potencial fator de proteção para sobrepeso e obesidade. O baixo peso ao nascer, em especial recém-nascidos (RN) pequenos para idade gestacional (PIG), está relacionado com o aumento do risco de obesidade na vida adulta. Essa relação é explicada pela hipótese da programação fetal do metabolismo. Acredita-se que alterações transgeracionais da obesidade possam ocorrer como resultado de modificações no epigenoma, que se caracterizam como mudanças hereditárias e



persistentes na expressão gênica, sem alterar a sequência do DNA, influenciando nos resultados fenotípicos (Desai et al., 2015).

Ofertar nutrientes protetores de forma precoce pode ser um importante meio de prevenir as alterações epigenéticas, já que estas são suscetíveis a fatores intrínsecos e extrínsecos durante a vida pós-natal e adulta e é plausível que estímulos nutricionais, hormonais e metabólicos promovam controle dessas alterações (Desai et al., 2015).

## 4. MÉTODO

### 4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de intervenção do tipo ensaio clínico não-randomizado, devido ao grupo controle ser de caráter histórico, no qual o investigador manipula o fator de exposição (a intervenção), com controle de outros fatores, com modificação intencional (terapêutica) no estado de saúde das pessoas pesquisadas (Medronho et al., 2006). A apresentação do estudo foi baseada no *Consolidated Standards of Reporting Trails checklist* (Cuschieri, 2019).

O presente estudo faz parte de um subprojeto inserido em um estudo maior intitulado **“Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo sistema único de saúde (SUS): estudo de intervenção”**, que teve início em outubro de 2018, no município de Feira de Santana.

### 4.2. Participantes do estudo

Foram recém-nascidos de muito baixo peso, admitidos em Unidades Neonatais, com peso ao nascer  $\leq 1.500\text{g}$ , com  $\leq 37$  semanas gestacionais.

Para o atual estudo, formaram-se dois grupos: 1) controle, composto por recém-nascidos prematuros admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital da Mulher antes da intervenção ser implementada, admitidos entre os anos de 2015 e 2018, cujos dados foram obtidos de prontuário; e 2) intervenção, composto por

recém-nascidos prematuros admitidos na UTIN também do Hospital da Mulher, após implantação do protocolo da IOC que atenderam aos critérios de inclusão: dieta zero por via oral e enteral ou em uso de nutrição parenteral total (NTP) e estáveis clinicamente nas últimas 03 horas e prescrição da IOC pelo médico em até 72 horas de vida. Cada recém-nascido foi monitorado desde a admissão em Unidades Neonatais até a alta hospitalar ou óbito.

Os critérios de não inclusão foram: histórico materno de abuso de substâncias químicas ou drogas, presença de desordem psicológica, gestação múltipla a partir de trigêmeos, mães com contraindicações para amamentar; RN: uso de medicamento vasopressor  $>10\text{mcg/Kg/min}$  pelo RNPT, necessidade de intervenção cirúrgica imediata, presença de síndromes e/ou malformações congênitas.

#### **4.3. Local do estudo**

O presente estudo foi conduzido em Feira de Santana, município de grande porte do Nordeste Brasileiro, situado na região norte da Bahia, em uma zona de planície, entre o recôncavo e o semiárido nordestino, que compõe o polígono das secas e constitui um dos maiores entroncamentos rodoviários do interior do País. É a segunda maior cidade do estado da Bahia, com uma população total de 624.107 habitantes (IBGE, 2021). O município foi habilitado para a Gestão plena do sistema municipal de saúde pela portaria nº 352/GM, de 09 de março de 2004 (Brasil, 2004), e conta com dois Bancos de Leite Humano (BLH) anexos a unidades de atendimento materno-infantil, vinculadas ao SUS.

O local de realização do estudo correspondeu as Unidades Neonatais para recém-nascidos do Hospital Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher) em Feira de Santana, Bahia. A referida instituição é mantida pela Fundação Hospitalar de Feira de Santana, com administração indireta da Rede Municipal e atende pelo SUS à demanda da cidade e microrregião pactuada. Atualmente, a unidade de terapia intensiva neonatal conta com 9 leitos e a Unidade de Cuidados Intermediário com 6.

O Hospital da Mulher é uma instituição pública de médio porte, que conta com o título de Hospital Amigo da Criança (HAC) desde 1992 e oferece serviços ambulatoriais diversos. Além disso, é realizado atendimento hospitalar à mulher e ao recém-nascido durante a gestação de alto risco, trabalho de parto, parto e puerpério (Costa, 2007).

#### **4.4. Intervenção**

Foi utilizado o protocolo estabelecido por Martins et al (2020) para a intervenção. Inicialmente, com o objetivo de estimular a lactogênese, as mães foram encaminhadas ao Banco de Leite Humano e incentivadas pelos profissionais a realizar ordenha manual ou a utilizar a bomba extratora de leite (Medela®) a cada 2 ou 3 horas, totalizando até 8 extrações de colostro a cada 24 horas, por até 6 dias.

O colostro ordenhado foi imediatamente porcionado em alíquotas de 0,2 ml, mantido sob refrigeração em seringa descartável de 1 ml, identificada com etiqueta adesiva branca contendo: nome da mãe; data do parto; data, horário e número de ordem da coleta; validade (utilização em até 12 horas) e assinatura do coletador. Foram porcionadas 56 seringas para contemplar 8 tratamentos diários por 7 dias.

O excedente de colostro da imunoterapia foi acondicionado em copo estéril com tampa e identificado com os mesmos dados relatados acima, armazenado sob congelamento em freezer vertical com até 40 °C negativos, para utilização em até 15 dias. Após este período, o colostro foi pasteurizado e disponibilizado no estoque do BLH da unidade hospitalar.

Para o grupo de intervenção, conforme descrito por Martins et al. (2020), foi utilizado o colostro da própria mãe e o esquema de tratamento foi constituído diariamente por oito administrações de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro por 10 segundos, em mucosa orofaríngea, oferecidos a cada três horas, até o sétimo dia de vida da criança. A seringa contendo 0,2 ml de colostro foi direcionada para o tecido mucoso oral direito e gotejada durante os primeiros cinco segundos; e, posteriormente, a mesma seringa contendo colostro restante foi administrada no tecido mucoso oral esquerdo até o décimo segundo.

Durante o procedimento, foram monitorados: batimento cardíaco, temperatura, frequência respiratória, pressão sanguínea e a saturação do oxigênio de pulso. A IOC foi imediatamente interrompida caso fosse observado: sinais de agitação, episódio de dessaturação, com saturação de oxigênio menor que 88%, ou percepção de mudança dos sinais vitais. O acompanhamento foi feito mediante formulário de evolução clínica, nutricional e pondero-estatural (Apêndices D e E).

#### **4.5. Variável exposição**

A IOC, definida neste trabalho como a utilização do colostro com fins de suplementação imunológica e não nutricional, principalmente para RNPT de MBP.

#### **4.6. Variável Dependente**

A variável dependente é o ganho ponderal dos RNPT em grama/quilograma/dia (g/kg/dia) em 28 dias de vida. Os dados de medidas antropométricas utilizados pela pesquisa são secundários, oriundos das medidas obtidas rotineiramente pela equipe de profissionais dos setores envolvidos, previamente treinada pelo grupo de pesquisa, até a alta hospitalar ou óbito, segundo protocolo estabelecido pela unidade.

Os recém-nascidos foram pesados despídos, uma vez por dia, até a alta hospitalar, em balança infantil Filizzola, com precisão de 5 g, igualmente calibrada e adquirida pelo grupo de pesquisa.

Para cálculo do ganho ponderal até o 28º dia de vida, o ganho de peso (g/kg/dia) foi obtido subtraindo o primeiro e último peso da semana dividido por sete, conforme equação: ganho de peso (GP) em g / kg / dia: (Peso final - Peso inicial) / Peso inicial (Kg/ 7).

Nesse estudo também foram estimados os escores z para o peso por idade utilizando o software da INTERGROWTH- 21st (Villar et al, 2014). As medidas foram repetidas aos 7, 14, 21 e 28 dias de vida.

#### **4.7. Covariáveis**

Foram coletadas as variáveis maternas: idade; número de consultas de pré-natal; tipo de parto; uso de antibiótico e corticoide durante a gestação; hipertensão e diabetes gestacional.

Foram coletadas as variáveis do RN: sexo, peso ao nascer; Apgar 1 e 5 minutos; sepse tardia; tempo de internamento; tempo de uso de antibiótico; tempo de dieta zero; tempo de início da nutrição parenteral; fim da nutrição parenteral; tempo de início da nutrição enteral mínima/trófica (NEM); tempo que atingiu a nutrição enteral (NE) plena; tempo a recuperar o peso de nascimento; tempo em ventilação mecânica; tempo de internamento na UTI.

#### 4.8. Amostragem

O desenho amostral corresponde a uma amostra fixa, no qual foi especificado previamente ao estudo o número de participantes necessários. Utilizou-se a fórmula de Twisk (2013) para estudos de intervenção com medidas de desfecho repetidas. Assim, foram adotados os seguintes parâmetros para o cálculo da amostra:  $\alpha = 5\%$ ;  $\beta = 90\%$ ; coeficiente de correlação entre as medidas do desfecho no *baseline* e ao final do estudo de 0.6; diferença média entre os grupos de 3,91g; desvio padrão de 2,9g (Abd-Elgawad et al., 2020); e a realização de 8 medidas repetidas ao longo do tempo. Assim, o tamanho amostral do presente estudo, já considerando uma possível perda de observações de 20%, foi de 102 recém-nascidos de MBP (Twisk, 2013).

#### 4.9. Análise dos dados

Os dados foram digitados em dois bancos por digitadores diferentes, e depois comparados para validação. A normalidade das variáveis contínuas foi analisada pelo teste de Shapiro-wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média com o respectivo desvio-padrão e comparadas pelo teste t Student. As variáveis com distribuição não-normal foram descritas em mediana e intervalo interquartil e analisadas pelo teste de Mann-Whitney. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram empregados para comparar as diferenças entre as proporções das variáveis categóricas, as quais foram apresentadas em percentuais e valores absolutos.

Para avaliar o efeito da IOC sobre o ganho ponderal de crianças prematuras, foi realizada a modelagem de Equação de Estimação Generalizada (GEE), apropriada para variáveis respostas contínuas e repetidas no tempo, refletindo a relação entre as variáveis resposta e a independente (intervenção), considerando a correlação e interdependência entre as medidas em cada momento no tempo (Twisk, 2003). Além disso, a GEE também apresenta a vantagem de nenhuma suposição ser feita sobre a distribuição das observações da variável resposta (Cui, 2007).

Para estimar os coeficientes de regressão, a GEE utiliza a estatística da quasi-verossimilhança (Twisk, 2003), que tem como vantagem a necessidade apenas da especificação da relação entre a média e a variância das observações para obter os estimadores dos parâmetros nos modelos de regressão (McCullagh e Nelder, 1989). Com isso, a GEE é capaz de produzir estimativas mais eficientes e menos viciadas de dados

correlacionados (repetidos), considerando também a estrutura de correlação intra e inter indivíduos (Twisk, 2003).

Para avaliar o ajuste do modelo aos dados, foi utilizado o critério de quasi-verossimilhança sob o modelo de independência corrigido (QICc), que é uma adaptação do método *Akaike's information criterion* (AIC) para análises de GEE. O QIC é calculado a partir da comparação da quasi-verossimilhança do modelo de independência com a do modelo completo. Assim, quanto menor o QIC, melhor o ajuste do modelo (Cui, 2007; Agranonik, 2009).

Foi construído um modelo para a variável ganho de peso inserida na forma contínua e variante no tempo – em função da variável de intervenção (IOC). Inicialmente, foi realizada a análise bivariada para selecionar as variáveis que integrariam o modelo multivariado, sendo selecionadas aquelas com valor de p inferior a 20%.

Todas as variáveis que foram significantes, ao nível de 5% de significância no teste qui-quadrado, foram adicionadas ao modelo multivariado, só permanecendo as variáveis que diminuíram o coeficiente QIC (Twisk, 2003).

Nível de significância  $< 0,05$  foi adotado para indicar que houve diferença entre os grupos comparados.

As análises foram realizadas no software estatístico SPSS, versão 22.0.

#### **4.10. Considerações Éticas**

O estudo **“Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo sistema único de saúde (SUS): estudo de intervenção”** foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, sendo aprovado sob o protocolo de número 93056218.0.0000.0053.

Os dados do grupo controle foram coletados somente após consentimento da mãe do recém-nascido prematuro, abordada nas primeiras 24 horas pós-parto, esclarecida quanto aos objetivos da pesquisa e convidada a participar da mesma mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A); caso a mãe fosse menor de 18 anos, foram apresentados o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o responsável legal da menor (Apêndice B) e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice C).

## **5. CAPÍTULO 1 - RESULTADOS**

Os resultados deste estudo estão apresentados sob a forma de artigo científico original, conforme regulamentação do Colegiado de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da UFBA. O mesmo foi submetido à Revista BMC Pediatrics.

## 5.1.ARTIGO ORIGINAL

# **EFEITO DA IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO NO GANHO PONDERAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO: UM ENSAIO CLÍNICO**

**EFFECT OF OROPHARYNGEAL COLOSTRUM IMMUNOTHERAPY ON  
WEIGHT GAIN IN VERY LOW WEIGHT PREMATURE NEWBORN: A  
CLINICAL TRIAL**

### **RESUMO**

**Contexto:** O presente estudo avaliou o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre o ganho ponderal em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso, admitidos em unidade pública de atendimento materno-infantil.

**Método:** Trata-se de um ensaio clínico não-randomizado, com controle histórico. Os recém-nascidos prematuros nascidos com menos de 1.500g foram alocados em dois grupos de acordo com o período de sua admissão em unidade de terapia intensiva neonatal: grupo controle admitidos entre 2015 e 2018 e grupo intervenção admitidos após a implantação de um Protocolo de Imunoterapia Orofaríngea de Colostro, entre 2018 e 2020. A intervenção consistiu na administração de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro por 10 segundos em mucosa orofaríngea, oferecidos oito vezes ao dia, em intervalos de 03 horas, do primeiro ao sétimo dia de vida da criança. A coleta de dados do grupo controle histórico se deu retrospectivamente mediante registros de prontuário. O ganho ponderal foi calculado em grama/quilograma/dia em 28 dias de vida. Para avaliar o efeito da IOC sobre o ganho ponderal foi realizada a modelagem de Equação de Estimação Generalizada (GEE).



**Resultados:** Entre 21 e 28 dias, houve maior ganho ponderal no o grupo IOC (Pré-IOC: média: 11,79; DP:10,24; IOC: média: 16,29; DP:11,72;  $p=0,05$ ). Na análise multivariada, após ajuste para fatores de confusão, a IOC aumentou a velocidade de ganho de peso em 1,99 g/kg/dia ( $p<0,01$ ) e o escore z por idade em 0,33 ( $p<0,01$ )

**Conclusão:** A IOC favoreceu o ganho ponderal e aumento do escore z por idade no período pós neonatal de recém nascidos prematuros de muito baixo.

**Registro do estudo:** ensaiosclinicos.gov.br: U1111-1222-0598

**Descritores:** Recém-Nascido Prematuro, Recém-nascido de muito baixo peso, Colostro, Imunoterapia, Peso corporal, Aumento de peso

## INTRODUÇÃO

Estima-se que no mundo, 13,4 milhões de crianças nasceram prematuras em 2020, o equivalente a 1 em cada 10 recém nascidos (1). Adicionalmente, cerca de 15% das crianças nascem com baixo peso a cada ano (2). As complicações do parto prematuro e do baixo peso estão relacionadas com óbito durante o primeiro mês de vida e entre crianças menores de 5 anos, além de consequências a longo prazo, como déficit de crescimento e atraso no desenvolvimento cognitivo (1,2).

O ganho de peso no período que compreende as primeiras semanas de vida é considerado crítico para o prematuro de muito baixo peso e pode predizer o crescimento no período pós-natal (3), sendo, a curto prazo, a melhor medida do estado nutricional disponível rotineiramente e amplamente utilizado como um critério para alta hospitalar (3,4).

Considerando a estreita relação entre o crescimento mais lento, piores resultados clínicos e no neurodesenvolvimento e a baixa oferta de nutrientes, sugere-se que a

desnutrição é uma causa importante e potencialmente evitável, uma vez que o retardo do crescimento pós-natal é provavelmente o resultado de suporte nutricional inadequado após o parto (4,5).

A falha de crescimento pode ser amenizada através da oferta das necessidades nutricionais com a nutrição parenteral total (NPT), iniciada em  $\leq 48$  horas de vida, e alimentação enteral agressiva (6). Entretanto, a nutrição enteral frequentemente está comprometida por causa da prematuridade e/ou doenças subjacentes (6). Assim, apesar da oferta de macronutrientes através da NPT, o recém-nascido prematuro, na maioria das vezes, deixa de receber fatores de crescimento e outros componentes bioativos, como hormônios e antioxidantes presentes no leite materno, especialmente no colostro, onde estão presentes em maiores concentrações (5).

A Imunoterapia Orofaríngea de Colostro (IOC) é uma opção em potencial, com evidências na literatura, para favorecer a redução do risco de morbimortalidade nos RNPT (7–9). Acredita-se que a IOC pode favorecer o crescimento adequado de prematuros ao oferecer fatores de crescimento presentes no colostro associados a maturação e integridade de vários órgãos, particularmente do trato gastrointestinal neonatal, favorecendo o início precoce da dieta (5), alcance das necessidades estimadas, diminuição da intolerância a dieta e do tempo de internamento, diminuição do risco infeccioso e do catabolismo associado ao estresse e melhorando o perfil imunológico (9–12).

Apesar da plausibilidade biológica e segurança da IOC estar bem estabelecida (13), são poucos os estudos que avaliam diretamente a associação da sua prática com o ganho ponderal nos RNPT (10–13). A IOC é uma terapia simples, barata e fácil de implementar, que poderá ser rapidamente difundida entre as unidades neonatais, trazendo benefícios que não se restringem aos aspectos fisiológicos do neonato, mas atingem os aspectos sociais e financeiros do sistema de saúde. Portanto, o objetivo do presente estudo

é avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro sobre o ganho ponderal de RNPT com muito baixo peso, admitidos em uma unidade de atendimento materno-infantil vinculada ao Sistema Único de Saúde (SUS).

## **MÉTODOS**

### **Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo de intervenção do tipo ensaio clínico não-randomizado com controle histórico, cuja apresentação foi baseada no Consolidated Standards of Reporting Trails checklist (14).

O presente estudo é parte do Projeto intitulado “**Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso atendidos pelo sistema único de saúde (SUS): estudo de intervenção**” que teve início em outubro de 2018, na cidade de Feira de Santana, uma cidade de grande porte, localizada na Bahia, Nordeste Brasileiro.

Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana, sob o protocolo de número 93056218.0.0000.0053.

### **Participantes do estudo**

Os pacientes elegíveis para o estudo foram recém-nascidos prematuros, nascidos com menos de 37 semanas gestacionais e de muito baixo peso, ou seja, com peso ao nascer menor ou igual a 1.500 gramas.

### **Crítérios de elegibilidade**

Para o grupo de intervenção (IOC), foram incluídos RNPT de muito baixo peso, admitidos na unidade entre 2018 e 2020, cuja IOC foi prescrita pelo médico em até 72 horas de vida. O grupo controle histórico (Pré-IOC) foi composto por RNPT admitidos nas unidades neonatais do Hospital Inácia Pinto dos Santos, entre 2015 e 2018, antes da implantação da intervenção, cujos dados foram coletados retrospectivamente em prontuários (Figura 1).

Os critérios de não inclusão foram: histórico materno de abuso de substâncias químicas ou drogas, presença de desordem psicológica, gestação múltipla a partir de trigêmeos e mães com contraindicações para amamentar; uso de medicamento vasopressor  $>10\text{mcg/Kg/min}$  pelo RNPT, necessidade de intervenção cirúrgica imediata.

A equipe de pesquisa realizou a triagem dos pacientes elegíveis por meio de contato constante com as unidades neonatais e os registros de dados dos pacientes dos locais do estudo.

Uma vez identificados os RN elegíveis para o grupo intervenção, os responsáveis foram contactados pelo pesquisador de forma presencial na unidade hospitalar, que explicou o estudo e verificou o interesse do responsável em participar da pesquisa. Esse convite foi realizado logo após o nascimento do prematuro. Esta rotina foi mantida até que a população-alvo do grupo intervenção fosse alcançada. Os dados foram coletados somente após consentimento da mãe do RNPT, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e/ou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), para menores de 18 anos.

Para o grupo Pré-IOC, foi obtido o termo de compromisso de uso de dados (TCUD), para coleta dos dados em prontuário.

## **Local do estudo**

O estudo foi realizado nas duas Unidades Neonatais para recém-nascidos do Hospital Inácia Pinto dos Santos (Hospital da Mulher) em Feira de Santana, Bahia, sendo elas: a unidade de terapia intensiva neonatal, com 9 leitos, e a Unidade de Cuidados Intermediário, com 6 leitos.

### **Intervenção**

Cada participante foi monitorado desde a admissão nas Unidades Neonatais até a alta hospitalar ou óbito.

A equipe de pesquisa treinou os trabalhadores da saúde das unidades envolvidas para execução do protocolo estabelecido (15) e realizou acompanhamento in loco com preenchimento de formulários de controle e coleta das variáveis de interesse para a pesquisa.

O tratamento planejado constou de 8 administrações diárias de 0,2 ml de colostro cru da própria mãe em mucosa orofaríngea, a cada três horas, durante 7 dias, totalizando 56 doses, iniciando nas primeiras 72h de vida. A IOC foi prescrita pelo médico e administrada pela equipe de enfermagem, com registro de cada administração na prescrição médica. Foi considerado tratado o RN que recebeu mais do que 75% das doses planejadas no período do acompanhamento (15).

### **Medidas dos desfechos e covariáveis**

O peso de cada um dos participantes foi realizado com os neonatos despídos, em balança (Filizzola) calibrada, com precisão de 5 gramas, registrado diariamente pela equipe de cuidados da unidade neonatal, previamente treinada pelo grupo de pesquisa e coletado a cada sete dias, até o 28º dia de vida do RN.

Para cálculo do ganho ponderal até o 28º dia de vida, visando reduzir o efeito das variações diárias nas medidas de peso corporal, o ganho de peso (g/kg/dia) foi obtido subtraindo o primeiro e último peso da semana dividido por sete, conforme equação: ganho de peso (GP) em g / kg / dia: (Peso final - Peso inicial) / Peso inicial (Kg)/ 7).

Nesse estudo também foram estimados os escores z para o peso por idade utilizando o software da INTERGROWTH- 21st (16). As medidas foram repetidas aos 7, 14, 21 e 28 dias de vida.

As covariáveis foram divididas em variáveis maternas e do neonato e definidas com base nas variáveis potencialmente intervenientes no desfecho. No grupo de intervenção, os dados maternos foram obtidos por entrevista utilizando questionário estruturado e os dados do neonato foram obtidos por consulta em prontuário. Todos os dados do grupo Pré-IOC foram obtidos através dos registros de prontuário.

Foram consideradas variáveis maternas: idade gestacional; número de gestações; número de consultas de pré-natal; tipo de parto; uso de fumo e álcool durante a gestação; uso de antibiótico durante a gestação; hipertensão e diabetes gestacional.

Foram consideradas variáveis do neonato: sexo, peso ao nascer, sepse tardia; tempo de internamento; tempo de dieta zero; tempo de início da nutrição parenteral; tempo para fim da nutrição parenteral; tempo de início da nutrição enteral mínima/trófica (NEM); tempo que atingiu a nutrição enteral (NE) plena; idade a recuperar o peso de nascimento; tempo em ventilação mecânica; tempo de internamento na unidade de terapia intensiva (UTI), percentual de perda de peso em relação ao peso ao nascer.

Os dados foram coletados por equipe de pesquisa previamente treinada e em seguida digitado o banco de dados em duplicata.

### **Tamanho da amostra**

O número estimado de participantes para atingir os objetivos deste estudo foi de 102 recém-nascidos (51 em cada grupo), valor assumido com base em um estudo prévio que detectou uma diferença média entre os grupos de 3,91g e desvio-padrão de 2,9g (11), utilizando o teste de Twisk (17) para estudos de intervenção com medidas de desfecho repetidas, coeficiente de correlação entre as medidas do desfecho no baseline e ao final do estudo de 0.6, com nível alfa de 5% e poder de 90%. Foi considerada uma possível perda de 15%.

### **Análise dos dados**

Inicialmente foi testada a normalidade dos dados pelo teste de Shapiro-wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média com o respectivo desvio-padrão e comparadas pelo teste-t de *Student*. As variáveis com distribuição não-normal foram descritas em mediana e intervalo interquartil e analisadas pelo teste de Mann-Whitney. O teste do qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram empregados para comparar as diferenças entre as proporções das variáveis categóricas, as quais foram apresentadas em percentuais e valores absolutos.

Foi construído um modelo para a variável ganho de peso e outro para o escore z do peso-por-idade, inseridas como variável contínua e variante no tempo – em função da variável de intervenção (IOC). Inicialmente, foi realizada a análise bivariada para selecionar as variáveis que integrariam o modelo multivariado, sendo selecionadas aquelas com valor de p inferior a 20%.

A variáveis que foram que apresentaram significância ao nível de 5% no teste qui-quadrado e que diminuíram o coeficiente QIC (indicando bom ajuste do modelo) foram mantidas no modelo multivariado (17).

As análises foram realizadas no software estatístico SPSS, versão 22.0.

## RESULTADOS

O estudo incluiu 120 recém nascidos prematuros de muito baixo peso, 57 do grupo intervenção e 63 do grupo controle.

Na tabela 1, encontram-se descritas as características maternas, clínicas e nutricionais dos RNPT. Com relação às características maternas, observa-se que nenhuma diferença estatisticamente significativa foi registrada entre o grupo IOC e o grupo Pré-IOC, tanto para mães, quanto para RNPT. Para as características clínicas, a frequência de óbito foi menor no grupo IOC (35,7% x 64,3%;  $p=0,06$ ), apesar da diferença não ser estatisticamente significativa (Tabela 1).

Tabela 1 Características maternas, clínicas e nutricionais dos recém-nascidos prematuros de Muito Baixo Peso, segundo grupo de estudo, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2015-2020.

Variáveis	N (%)	Grupo de Estudo		Valor de P
		IOC	Pré-IOC	
<b>Idade materna</b>				
<18 anos	18 (14,9)	6 (33,3)	12 (66,7)	0,19 <sup>β</sup>
≥18 anos	103 (85,1)	51 (50,0)	51 (50,0)	
<b>Nº de consultas pré-natal</b>				
< 6 consultas	88 (75,2)	40 (46,0)	47 (54,0)	0,39 <sup>β</sup>
≥ 6 consultas	29 (24,8)	16 (55,2)	13 (44,8)	
<b>Tipo de Parto</b>				
Cesáreo	39 (39,2)	16 (41,0)	23 (59,0)	0,32 <sup>β</sup>
Normal	81 (67,8)	41 (50,6)	40 (49,4)	
<b>Uso de Antibiótico Pela Mãe na Gestação</b>				
Sim	36 (36,4)	24 (66,7)	12 (33,3)	0,12 <sup>β</sup>
Não	63 (63,6)	32 (50,8)	31 (49,2)	
<b>Apresentou Hipertensão Durante a Gestação</b>				
Sim	29 (27,5)	13 (44,8)	16 (55,2)	0,32 <sup>β</sup>
Não	79 (72,5)	44 (55,7)	35 (44,3)	
<b>Apresentou Diabete Durante a Gestação</b>				
Sim	3 (2,8)	0 (0,0)	3 (100,0)	-
Não	104 (97,2)	57 (54,8)	47 (45,2)	
<b>Sexo do RNPT</b>				
Feminino	59 (50,0)	28 (47,5)	31 (52,5)	0,85 <sup>β</sup>
Masculino	59 (50,0)	29 (49,2)	30 (50,8)	
<b>Idade gestacional (em semanas)<sup>a</sup></b>	119 (100,0)	28,4 (2,2)	28,8 (2,4)	0,37*
<b>Peso ao nascer (em gramas)<sup>a</sup></b>	120 (100,0)	1102,2 (220,9)	1094,8 (241,4)	0,86*
<b>Peso por Idade</b>				
AIG	47 (47,0)	17 (36,2)	30 (63,8)	0,102 <sup>β</sup>
PIG	16 (16,0)	7 (43,8)	9 (56,2)	



GIG	37 (37,0)	22 (59,5)	15 (40,5)	
<b>Tempo de dieta zero (dias) <sup>b</sup></b>	119 (100,0)	1,0 (2,0)	1,0 (1,0)	0,98 <sup>#</sup>
<b>Tempo para início da NPT (dias) <sup>b</sup></b>	94 (100,0)	1 (1,0)	2,0 (2,0)	0,00 <sup>#</sup>
<b>Tempo para início da mínima da NE mínima (dias) <sup>b</sup></b>	120 (100,0)	1 (1,0)	1,0 (1,0)	0,09 <sup>#</sup>
<b>Tempo que atingiu a NE plena (dias) <sup>b</sup></b>	83 (100,0)	14 (12,0)	14,0 (11,0)	0,58 <sup>#</sup>
<b>Tempo a recuperar o peso de nascimento (dias) <sup>a</sup></b>	100 (100,0)	17,9 (6,7)	18,2 (8,3)	0,84 <sup>*</sup>
<b>Tempo de suspensão da NPT (dias) <sup>b</sup></b>	84 (100,0)	9 (5,0)	7,0 (4,0)	0,03 <sup>#</sup>
<b>Tempo em ventilação mecânica (dias) <sup>b</sup></b>	113 (100,0)	8,0 (29,0)	7,0 (18,0)	0,44 <sup>#</sup>
<b>Tempo de permanência na UTI (dias) <sup>b</sup></b>	119 (100,0)	21 (33,0)	23,0 (33,0)	0,89 <sup>#</sup>
<b>Óbito</b>				
Sim	42 (35,0)	15 (35,7)	27 (64,3)	0,06 <sup>β</sup>
Não	78 (65,0)	42 (53,8)	36 (43,2)	

<sup>a</sup>Média (desvio padrão); <sup>b</sup>Mediana (intervalo interquartilico); <sup>α</sup>Teste exato de Fisher; <sup>β</sup>Teste Qui-quadrado; <sup>\*</sup>Teste t-student; <sup>#</sup>Teste Mann-Whitney; RNPT: recém-nascido prematuro; PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; NPT: Nutrição Parenteral Total; NE: Nutrição Enteral; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Com relação às características nutricionais, observa-se que o tempo para início da nutrição parenteral foi menor (mediana: 1,0; IQ: 1,0; p=0,00) e o tempo para suspensão da NPT foi maior (mediana: 9,0; IQ: 5,0; p=0,03) no grupo IOC, quando comparado ao grupo controle (Tabela 1).

Na Figura 2, observa-se o Box-plot das medidas de ganho de peso em g/kg/dia em 28 dias de internamento hospitalar para os grupos Pré-IOC e IOC. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, nota-se que, para ambos os grupos, no intervalo de 7 dias de vida, houve tendência à desaceleração do crescimento (Pré-IOC: média: -10,31; DP: 10,39; IOC: média: -10,43; DP: 10,09; p = 0,95), enquanto que entre 21 e 28 dias, houve maior ganho ponderal no o grupo IOC (Pré-IOC: média: 11,79; DP:10,24; IOC: média: 16,29; DP:11,72 (p=0,05).

Na Tabela 2 são apresentados os resultados brutos e ajustados da análise longitudinal GEE para identificar o efeito da IOC sobre o ganho de peso e o escore-z do Peso-para-Idade. Após ajuste do modelo, identificou-se que crianças que receberam IOC tiveram um incremento de 1,99g/Kg/dia no ganho ponderal após a intervenção, quando comparadas àquelas que não receberam IOC, sendo os resultados estatisticamente significantes ( $\beta=1,99$ ; p<0,01). Para o indicador Peso-para-Idade, observou-se na análise

ajustada que a IOC aumentou em 0,33 o escore-z deste indicador após a intervenção, quando comparadas às crianças pré-IOC, sendo estes achados estatisticamente significantes ( $\beta=0,33$ ;  $p<0,01$ ) (Tabela 2).

Tabela 2. Efeito da IOC sobre o ganho de peso (g/Kg/dia) e o escore z do Peso-para-idade de recém-nascidos prematuros de Muito Baixo Peso, Feira de Santana, Bahia, Brasil, 2015-2020.

	Ganho de peso em g/Kg/dia*	
	Modelo Bruto	Modelo Ajustado**
Pré-IOC	-	-
IOC	1,87 (0,27 – 3,47)	1,99 (0,57-3,4; 0,01)
QIC	84836,91	29191,50
	Variação de escore-z do Peso-para-Idade	
	Modelo Bruto	Modelo Ajustado***
Pré-IOC	-	-
IOC	0,60 (0,04 – 1,15; 0,04)	0,33 (0,11 – 0,42; 0,00)
QIC	985,38	78,78

g/kg/dia: grama/quilograma/dia; IOC: Imunoterapia Orofaringea de Colostro; IG: idade gestacional; NPT: Nutrição Parenteral Total

\*Equação de Estimação Generalizada (GEE)

\*\*ajustado pelas variáveis sexo, peso ao nascer, tempo de dieta zero, tempo de início da NPT, tempo de suspensão da NPT, tempo de internamento na UTI e idade ao recuperar peso do nascimento

\*\*\*ajustado pelas variáveis sexo, peso ao nascer, idade gestacional, tempo em dieta zero, tempo de início da NPT, tempo de internamento na UTI

## DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observamos que a IOC aumentou o ganho ponderal em 1,99g/kg/dia e o escore z por idade em 0,33, nos 28 dias de vida de recém nascidos prematuros que receberam tratamento durante os primeiros 7 dias de vida. Outros estudos que avaliaram o efeito da IOC sobre o ganho ponderal o incluíram como desfecho secundário (11,12,18,19).

Hui *et al* (12) avaliou o efeito da IOC sobre o ganho de peso de RNPT em gramas por semana (g/semana) e observou que o grupo que recebeu IOC apresentou um ganho de peso significativamente maior (IOC mediana 137,30 g/ semana; IQ: 114,7-1631,1 x

controle mediana: 125,4 g/ semana; IQ: 101,5-133,3;  $p < 0,05$ ) e recuperou mais cedo o peso do nascimento do que o grupo controle (IOC mediana 6,0 dias; IQ: 4,00- 9,0 x controle: 10,00 dias; IQ: 8,0- 14,0) (12). OuYang et al (18) não encontraram diferença entre o ganho de peso estimado em g/kg/dia na alta hospitalar (IOC média: 13,47; DP: 3,83 x Controle média: 13,20; DP: 3,42;  $p=0,58$ ). Em contrapartida, Abd-Elgawad et al (11) observou diferença estatisticamente significativa no ganho de peso em g/kg/dia na alta hospitalar, entre os prematuros de muito baixo peso tratados com IOC (IOC média: 18,02; DP: 2,9 x Controle média: 14,11; DP: 1,7;  $p=0,58$ ) (12,17). Nasuf et al (20) verificou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para escore z por idade na alta para casa (Pré-IOC: mediana: -1,40; IQ: -2,22, -0,670; IOC: -1,50; IQ: -2,30, -0,90;  $p = 0,65$ ).

Uma variedade de métodos é utilizada para cálculo do ganho de peso, o que dificulta comparações, sendo o mais frequentemente relatado nos estudos o grama/kilograma/dia (g/kg/dia), seguido por grama/ dia (g/dia) (20). Porém, se discute atualmente na literatura sobre a melhor forma de avaliar o ganho ponderal em RNPT, visto que as estimativas normalmente se baseiam na ideia de que o crescimento de crianças prematuras deve corresponder ao crescimento de fetos saudáveis com a mesma idade gestacional (21), que por sua vez não é substanciada por estudos e, ainda mais relevante, na prática clínica é raramente alcançada, especialmente para crianças muito prematuras (22).

Existe uma tendência recente em utilizar escores z para peso para cálculo do ganho ponderal de prematuros (20). O cálculo de escores z requer uma referência de crescimento a partir da qual é possível calcular quantos desvios padrões uma medida está da mediana/média de um gráfico de crescimento para prematuro (23). Do nosso conhecimento, o presente estudo é o primeiro que utilizou escore z como desfecho

primário para avaliar o efeito da IOC sobre o ganho ponderal de recém nascidos prematuros de muito baixo peso. Destaca-se ainda que utilizamos os padrões de crescimento da INTERGROWTH-21st que são prospectivos, longitudinais, prescritivos, especificamente para prematuros a partir de 27 semanas de gestação, permitindo a comparação com seus homólogos prematuros, ao invés de fetos com a mesma idade gestacional (22, 23).

No presente estudo não observamos diferença significativa entre as características maternas e dos neonatos, por grupo, o que sugere que apesar do controle histórico, os grupos são comparáveis. Estudo realizado por Ferreira e colaboradores (13) avaliou 113 recém-nascidos prematuros de muito baixo peso internados em hospital público no Centro-Oeste do Brasil, tratados com IOC, também não encontrou diferença significativa entre características clínicas e neonatais: idade gestacional, peso ao nascer, sexo e tipo de parto.

Observamos uma tendência à desaceleração do crescimento dos prematuros, nos primeiros 7 dias. Esse achado corrobora com a literatura, uma vez que é esperado que ocorra uma perda de peso em todos os recém-nascidos devido à contração do compartimento de líquido extracelular, podendo variar entre 5 a 10% em relação ao peso do nascimento. Nos RNPT, a perda de peso entre 5% a 15% é considerada uma janela potencialmente ótima para aqueles de extremo baixo peso ao nascer e a recuperação normalmente não ocorre antes de 10 a 21 dias de vida (4).

Observamos também que a média de ganho de peso entre os RNPT que receberam a IOC foi de 16,29 g/kg/dia no intervalo de 21 e 28 dias de vida. Considera-se adequado o ganho de peso entre 14 e 18 g/kg/dia para se aproximar das taxas de crescimento intrauterino (4).

Ainda é controverso se a aceleração de crescimento e rápido ganho de peso durante o período pós neonatal crítico (crescimento neonatal precoce e crescimento após alta na primeira infância) é desejável, uma vez que o ganho de peso acelerado pode estar associado com maior de risco de obesidade na meia infância (3). Em contrapartida, a aceleração do crescimento pode estar relacionada a melhores resultados cognitivos. Além disso, é descrito que o aleitamento materno exclusivo em crianças prematuras, ainda que na presença de rápido ganho de peso, tem sido associado com um menor percentual de gordura corporal mais tarde na vida (22).

Estudo longitudinal realizado por Visuthranukul e colaboradores (7) observou que prematuros Pequenos para Idade gestacional (PIG) que receberam uma dieta exclusiva à base de leite humano exibiram maior aceleração de crescimento sem aumento da adiposidade ou elevação da resistência à insulina aos 2 anos de idade, e com aumento da massa magra total, sugerindo que os componentes do leite materno podem melhorar a composição corporal e resultados metabólicos a longo prazo de prematuros lactentes com muito baixo peso aos nascer, com aceleração do crescimento.

Nosso estudo apresentou como limitação o fato de utilizar o controle histórico, representado pelas crianças internadas na unidade hospitalar, antes da implantação da IOC como rotina de cuidados aos RNPT de muito baixo peso. Apesar disso, não observamos diferenças significativas entre as características neonatais e maternas de ambos os grupos.

Nosso estudo destaca-se por avaliar o ganho ponderal como desfecho principal após o tratamento da IOC, e ainda utilizar métodos atualizados, como o escore z e os padrões de crescimento da INTERGROWTH-21st. Também, avaliamos o ganho de peso no período neonatal crítico, que apesar de ser um dos determinantes de morbimortalidade neonatal e do ganho de peso ao longo prazo (24), é pouco avaliado nos estudos.

Acreditamos que são necessários estudos de seguimento que avaliem o efeito da IOC a longo prazo sobre a velocidade de crescimento, neurodesenvolvimento e marcadores de obesidade infantil, para esclarecer os reais benefícios dessa imunoterapia nos prematuros.

## **CONCLUSÃO**

No presente estudo, a IOC favoreceu o aumento do ganho ponderal e do escore z do Peso-para-Idade no período neonatal de recém nascidos prematuros de muito baixo peso. Também se associou com maior ganho ponderal no intervalo de 21 e 28 dias de vida. Estudos futuros com amostras mais robustas são necessários para confirmar os achados e estabelecer a IOC como uma rotina no tratamento de crianças prematuras com muito baixo peso.

## **REFERÊNCIAS**

1. World Health Organization. Born too soon: Decade of action on preterm birth. 2023.
2. United Nations Children's Fund and the World Health Organization UNICEF-WHO. Low Birthweight Estimates: Levels and trends 2000–2020. 2023;
3. Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, Chen CC, Fang ML, Dai W, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2020;15 (5):1–18. doi: 10.1371/journal.pone.0232238

4. Embleton ND, Cleminson J, Zalewski S. What growth should we aim for in preterm neonates? *Paediatrics and Child Health*. 2017;27(1):18–22. doi: [doi.org/10.1016/j.paed.2016.09.001](https://doi.org/10.1016/j.paed.2016.09.001)
5. Prathik BH, Aradhya AS, Sahoo T, Shiv A, Saini S. Neonatal Total Parenteral Nutrition: Clinical Implications from Recent NICE Guidelines. 2021. 58 (1): 67-70
6. Gila-Diaz A, Arribas SM, Algara A, Martín-Cabrejas MA, Pablo ÁLL de, Pipaón MS de, et al. A review of bioactive factors in human breastmilk: A focus on prematurity. *Nutrients*. 2019. 11(6):1307. doi: [10.3390/nu11061307](https://doi.org/10.3390/nu11061307).
7. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol*. 2009. 29(1):1–7. doi: [10.1038/jp.2008.130](https://doi.org/10.1038/jp.2008.130)
8. Seigel JK, Brian Smith P, Ashley PL, Michael Cotten C, Herbert CC, King BA, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeeding Medicine*. 2013. 8 (6):491–5. doi: [10.1089/bfm.2013.0025](https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0025)
9. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients*. 2011. 3(4): 442–74. doi: [10.3390/nu3040442](https://doi.org/10.3390/nu3040442)
10. 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. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2020. 74: 1122–1131 <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>
11. 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. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020; 44(1):92–104. doi: [10.1002/jpen.1601](https://doi.org/10.1002/jpen.1601).

12. Hui, Pan; Huizhu, Li; Xiaoqing, Chen; Yimei R. Effects of colostrum oral immunological nursing of the growth and development of very low birth weight infants. *Journal of Clinical Medicine in Practice*. 2021; 25(15):89–92. doi: 10.7619/jcmp.20201809
13. Ferreira DMLM, Oliveira AMM, De Leves D V., 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*. 2019; 69(1):126–30. doi: 10.1097/MPG.0000000000002356.
14. CUSCHIERI, S The CONSORT statement. *Saudi Journal of Anaesthesia* Wolters Kluwer Medknow Publications, 2019. doi: 10.4103/sja.SJA\_559\_18
15. Martins CC, 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;20(1):1–11.
16. Villar, J, Ismail, LC; Victora, CG et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex; the Newborn Cross-Sectional Study for the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014. 384 (9946).doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.
17. Twisk JWR. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology: A practical guide*, second edition. 2 ed. Cambridge University Press. 2011.  
[doi.org/10.1017/CBO9781139342834](https://doi.org/10.1017/CBO9781139342834)
18. OuYang X, Yang CY, Xiu WL, Hu YH, Mei SS, Lin Q. 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. *Int Breastfeed J.* 2021. 16(1). doi: 10.1186/s13006-021-00408-x.

19. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018(9).

20. American Academy of Pediatrics. Nutritional Needs of Low-Birth-Weight Infants. *Pediatrics.* 1977. 60(4):519–30.

21. Villar J, Giuliani F, Barros F, Roggero P, Zarco IAC, Rego MAS, et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: A paradigm change. *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics; 2018. 141 (2). doi: 10.1542/peds.2017-2467

22. Fenton TR, Chan HT, Madhu A, Griffi IJ, Hoyos A, Ziegler EE, et al. Preterm Infant Growth Velocity Calculations: A Systematic Review. *Pediatrics.* 139(3). doi: 10.1542/peds.2016-2045

23. Villar J, Giuliani F, Bhutta ZA, Bertino E, Ohuma EO, Ismail LC, et al. Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21stProject. *Lancet Glob Health.* 2015;3(11):e681–91. doi: 10.1016/S2214-109X (15)00163-1.

24. Valentine GC, Umoren RA, Perez KM. Early inadequate or excessive weight loss: A potential contributor to mortality in premature newborns in resource-scarce settings? *Pediatrics and Neonatology.* 2021. 62(3): 237-239. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.01.004  
the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients.* 2020. 12(2). doi: 10.3390/nu12020413.

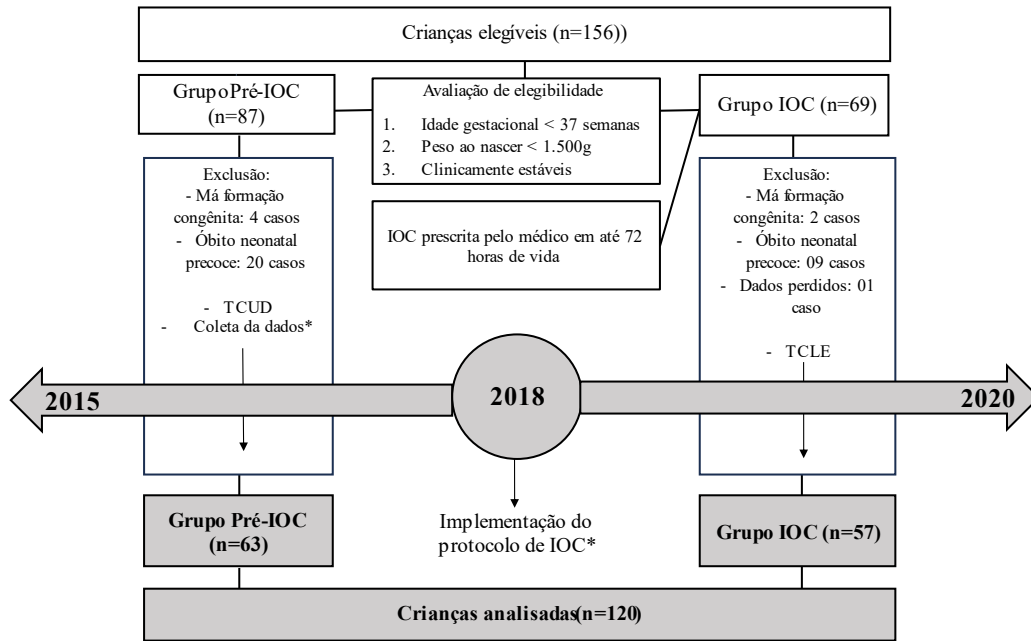


Figura 1: Delineamento do estudo. TCUD: Termo de compromisso de uso de dados; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Imunoterapia orofaríngea de colostro; \*O Grupo Pré-IOC iniciou a coleta em 2015. Fonte: Adaptado de Martins et al (2020)

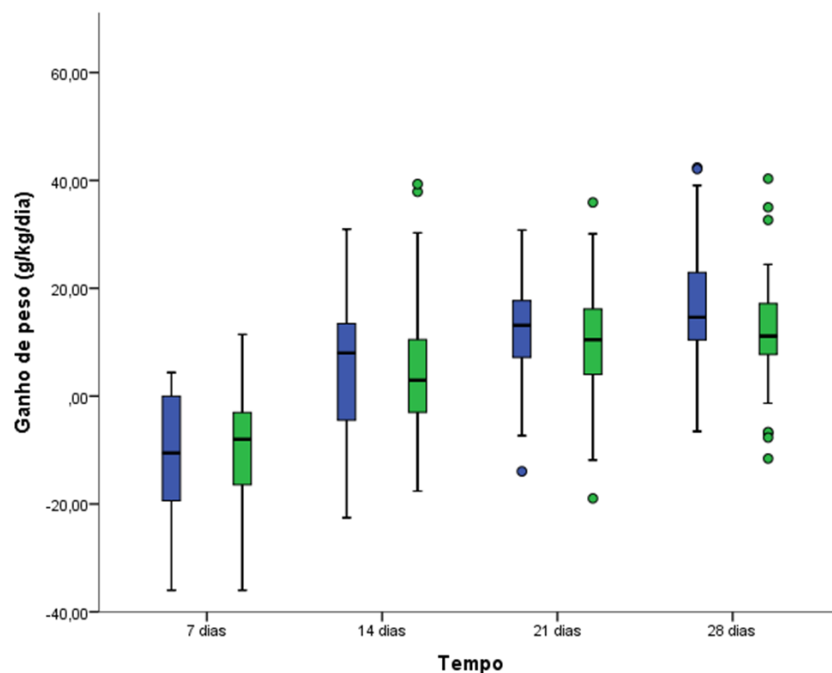


Figura 2: Blox-plot exibindo o ganho de peso em grama/quilograma/dia aos 7, 14, 21 e 28 dias de internamento hospitalar para os grupos Pré-IOC e IOC. Caixa verde: grupo Pré-IOC; Caixa azul: grupo IOC. Em 7 dias: Pré-IOC: média: -10,31; DP: 10,39; IOC: média: -10,43; DP: 10,09 ( $p = 0,95$ )\*; em 14 dias: Pré-IOC: média: 4,40; DP: 12,88; IOC: média: 5,56; DP: 0,63 ( $p = 0,44$ )\*; em 21 dias: Pré-IOC: média: 10,01; DP: 10,23; IOC: média: 11,50; DP: 8,54 ( $p = 0,44$ )\*; em 28 dias: Pré-IOC: média: 11,79; DP: 10,24; IOC: média: 16,29; DP: 11,72 ( $p = 0,05$ \*) \*teste t-student; IOC: Imunoterapia Orofaríngea de Colostro

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo é o primeiro que se tem conhecimento que avalia o efeito da IOC sobre o ganho ponderal, como desfecho primário, utilizado o escore Z por idade e as curvas da Intergrowth.

O presente estudo observou que não houve diferenças significativas das características maternas e dos neonatos entre os grupos intervenção e controle, demonstrando que os grupos são comparáveis. Os prematuros, em ambos os grupos, apresentaram desaceleração do crescimento nos primeiros 7 dias de vida, seguida de aceleração entre e 21 e 28 dias, corroborando com o descrito na literatura em relação ao período em que as crianças prematuras e com muito baixo peso começam o ganho ponderal.

A IOC favoreceu o ganho ponderal e o aumento do escore z por idade no período neonatal de RNPT de muito baixo peso, após ajustes dos fatores de confusão. Esses achados sugerem que a IOC é uma técnica com potencial para favorecer o ganho de peso em RNPT e, portanto, prevenir a morbimortalidade em decorrência do déficit de crescimento pós natal.

## REFERÊNCIAS

ABD-ELGAWAD, M. et al. Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 92–104, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS. Informações de Saúde Estatísticas Vitais Mortalidade e Nascidos Vivos: nascidos vivos de 2021**, 2023. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/inf10uf.def%0Ahttp://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em: 28 jul. 2023.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETÁRIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Atenção Humanizada ao Recém-Nascido: Método Canguru: Manual Técnico**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretária de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas, 2017. 340 p. il.

CUSCHIERI, S. **The CONSORT statement**. **Saudi Journal of Anaesthesia** Wolters Kluwer Medknow Publications, , 1 abr. 2019.

DESAI, M.; JELLYMAN, J. K.; ROSS, M. G. Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 4, p. 633–641, 2015.

EMBLETON, N. D.; CLEMINSON, J.; ZALEWSKI, S. What growth should we aim for in preterm neonates? **Paediatrics and Child Health**, v. 27, n. 1, p. 18–22, 2017.

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 and Nutrition**, v. 69, n. 1, p. 126–130, jul. 2019.

FREITAS, B. A. C. **Restrição do Crescimento Extrauterino, Amamentação e Avaliação da Adesão e Influência da Suplementação com Micronutrientes nas Prevalências de Deficiências de Ferro, Zinco e Vitamina A em Prematuros**. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015.

GILA-DIAZ, A. et al. A review of bioactive factors in human breastmilk: A focus on prematurity. **Nutrients**, v. 11, n. 6: 1307, p. 1-23, jun. 2019.

GLASS, K. M.; GREECHER, C. P.; DOHENY, K. 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, dez. 2017.

HUI, PAN; HUIZHU, LI; XIAOQING, CHEN; YIMEI, R. Effects of colostrum oral immunological nursing of the growth and development of very low birth weight infants. **Journal of Clinical Medicine in Practice**, v. 25, n. 15, p. 89–92, 2021.

JAIN, V.; KUMARAND, B.; KHATAK, S. Catch-up and Catch-down Growth in Term Healthy Indian Infants From Birth to Two Years: A Prospective Cohort Study. **INDIAN PEDIATRICS**, v. 58, p. 325–331, 2021.

JOOS-MORE, L. A.; LANE, R. H. The developmental origins of adult disease. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 1, n. 2, p. 230–234, 2009.

KRASEVEC, J. et al. Study protocol for UNICEF and WHO estimates of global, regional, and national low birthweight prevalence for 2000 to 2020. **Gates Open Research**, v. 6, 2022.

LEITE, H. P.; OLIVEIRA, S. V. DE. Recém-nascido prematuro. *In*: OLIVEIRA, F. L. C. et al. **Manual de Terapia Nutricional Pediátrica**. Ed. 1. Barueri: Manole, 2014. cap. 8, p. 263-282.

LOPES, J. B.; DE OLIVEIRA, L. D.; SOLDATELI, B. Colostroterapia: Uma Revisão Da Literatura. **DEMETRA: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 13, n. 2, p. 463–476, 2018.

MA, A. et al. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. **Pediatric Research**, v. 89, n. 1, p. 54–62, 2021.

MAFFEI, D. et al. Early oral colostrum administration in preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 2, p. 284–287, 2020a.

- MAFFEI, D. et al. Early oral colostrum administration in preterm infants. **Journal of Perinatology**, v. 40, n. 2, p. 284–287, 1 fev. 2020b.
- MARTIN, A. et al. Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis. **Maternal and Child Nutrition**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2017.
- MARTÍN-ÁLVAREZ, E. et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. **Nutrients**, v. 12, n. 2, 1 fev. 2020.
- MARTINELLI, K. G. et al. Preterm births in Brazil between 2012 and 2019: Data from the information system on live births. **Revista Brasileira de Estudos de Populacao**, v. 32, n. 2, p. 1-15, mai. 2021.
- MARTINS, C. C. et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: Protocol of an intervention study. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 1–11, 2020.
- MASHO, S. W. et al. Understanding the role of violence as a social determinant of preterm birth. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, n. 2, p. 183.e1-183.e7, fev. 2017.
- MCHALE, P. et al. Mediators of socioeconomic inequalities in preterm birth: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, dez. 2022.
- MONTEMOR, M. S. et al. Association between preterm births and socioeconomic development: analysis of national data. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, dez. 2022.
- MOREIRA, L. DO N. **Evolução da colonização da microbiota fetal de recém-nascidos prematuros submetidos à colostroterapia**. Dissertação (mestrado)—São Paulo: Instituto de Química da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
- OU-YANG, M. C. et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, p. 1–18, 2020.
- 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, dez. 2021.
- PRATHIK, B. H. et al. Neonatal Total Parenteral Nutrition: Clinical Implications From Recent NICE Guidelines. **Indian Pediatr.** v. 58, n. 1, p. 67-70, jan. 2021.
- RODRIGUEZ, N. A. et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. **J Perinatol**, v. 29, n. 1, p. 1–7, 2009.
- SEIGEL, J. K. et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. **Breastfeeding Medicine**, v. 8, n. 6, p. 491- 495, 2013.
- SINGHAL, A. Long-Term Adverse Effects of Early Growth Acceleration or Catch-Up Growth. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 70, n. 3, p. 236–240, 2017.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Monitoramento do crescimento de RN pré-termos. **Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)**, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Manual de Avaliação Nutricional. Sociedade Brasileira de Pediatria.** Departamento Científico de Nutrologia. 2. ed. São Paulo, 2021. 120 p.

TAO, J. et al. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 8, p. 1122–1131, 2020a.

UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND HEALTH. WORLD HEALTH ORGANIZATION. UNICEF-WHO **Low Birthweight Estimates: levels and trends 2000-2020.** Unicef, 2023.

VALENTINE, G. C.; UMOREN, R. A.; PEREZ, K. M. Early inadequate or excessive weight loss: A potential contributor to mortality in premature newborns in resource-scarce settings? **Pediatrics & Neonatology**, v. 62, n. 3, p. 237-239, 2021.

VILLAR, J. et al. Monitoring the postnatal growth of preterm infants: a paradigm change. **Pediatrics**, v. 141, n. 2, 2018.

VILLAR, J., ISMAIL, L. C.; VICTORA, C. G et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex; the Newborn Cross-Sectional Study for the INTERGROWTH-21st Project. **Lancet**, v. 384, n. 9946, p. 857-868, 2014.

VISUTHRANUKUL, C. et al. Premature small for gestational age infants fed an exclusive human milk-based diet achieve catch-up growth without metabolic consequences at 2 years of age. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, v. 104, n. 3, p. 242–247, mai. 2019.

VOGEL, J. P. et al. The global epidemiology of preterm birth. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 52, p. 3-12, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Born too soon: decade of action on preterm birth.** World Health Organization, 2023.

ZHANG, Y. et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial\*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 18, n. 9, p. 869–875, set. 2017.



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

**APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PARA MÃE**

A Sra. está sendo convidada para participar de um estudo sobre colostroterapia, sob a coordenação da pesquisadora Dr<sup>a</sup> Graciete Oliveira Vieira. A assinatura desse termo deve ser realizada apenas quando tiver certeza dos benefícios gerados pela colostroterapia, portanto, outras pessoas ou familiares podem ser consultados antes da decisão final. Para esclarecimento, gostaríamos de informar que a colostroterapia é a administração de gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe até o sétimo dia de vida do filho (a), chamado colostro. Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês e não será para alimentá-los, mas sim, com a intenção de que as gotinhas, já sendo absorvidas na boca, possam vir a fortalecer as defesas do corpo do bebê, diminuir o risco de morte, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, como também reduzir doenças e acelerar o crescimento e desenvolvimento. Essa é uma prática já realizada neste hospital, no entanto, os benefícios da colostroterapia para o bebê é algo que ainda está em estudo, pois não podemos afirmar que esses benefícios citados acima possam acontecer com seu filho (a). As outras pesquisas realizadas com colostro e água destilada não demonstraram riscos ou desconfortos para os bebês, no entanto, em caso de danos diretos, indiretos ou tardios, será garantido de forma gratuita para senhora e para o seu bebê, acompanhamento e assistência pelo Hospital e equipe de profissionais envolvidos na pesquisa por um período indeterminado. O bebê prematuro apresenta maior sensibilidade do que os bebês que nasceram a termo (9 meses), pois ainda estão finalizando processos que deveriam ter acontecido dentro do útero, por isso, as gotinhas de colostro podem deixá-los um pouco desconfortáveis, mas, se isso acontecer, imediatamente, a colostroterapia será suspensa até que seu bebê volte a ficar confortável. Portanto, caso aceite participar dessa pesquisa, seu filho (a) poderá receber gotas de colostro cru (que é o colostro que sai diretamente do peito da mãe) ou colostro pasteurizado (aquele que passou por um processo no banco de leite) ou receberá gotas de água destilada, para fins de comparação com o grupo que estará em uso do colostro, já que esses benefícios não foram ainda comprovados. Não sabemos o que seu filho utilizará, se colostro ou água destilada, pois ele será sorteado para um desses dois grupos. Alguns pesquisadores em outros estados já realizaram estudos semelhantes, administrando colostro para metade dos bebês estudados e água destilada para outra metade dos bebês e não observaram riscos ou danos com os bebês que usaram água destilada no lugar do colostro. O objetivo desse estudo é avaliar a influência da colostroterapia para melhora da saúde dos bebês muito pequenos internados nas Unidades Neonatais deste hospital. A Sra. será beneficiada com a possível melhora no estado de saúde do seu filho (a); no entanto, ao longo desse processo, se houver algum desconforto psicológico, como tristeza ou lembranças desagradáveis, devido aos problemas relacionados à internação do seu bebê, como já havíamos informado anteriormente, a senhora terá total acompanhamento e assistência pelo Hospital e sua equipe de profissionais por um período indeterminado. Como participante da pesquisa, será convidada a responder um questionário, mas, caso queira, pode se recusar a responder qualquer item do mesmo ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum para você e seu filho (a), bem como, terá

direito a tirar dúvidas antes e durante a realização da pesquisa. Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo grupo chamado NUPES, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: [cep@uefs.br](mailto:cep@uefs.br), o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h. Caso queira entrar em contato com a pesquisadora responsável, o endereço é Rua Barão do Rio Branco, 1499, Centro Feira de Santana- BA, Cep: 44010-000. Tel.: (75) 3221-3884. Todas as informações fornecidas e coletadas não serão divulgadas isoladamente, mas em conjunto; garantindo a sua confidencialidade, privacidade e anonimato. Não existem despesas previstas para a Sra., no entanto, se porventura houver, será ressarcida; bem como, a garantia de indenização em caso de danos. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 anos e após este período serão destruídos. Os resultados gerados pela pesquisa refletirão diretamente na família, sociedade e no governo. Para a família aumentando a confiança na melhora do estado de saúde da criança, na capacidade de cuidar do bebê após alta hospitalar, reduzindo o tempo de internação e de complicações; para a sociedade, oferecer um suporte que estimule e retire dúvidas quanto ao aleitamento materno exclusivo; e, para o governo, através da redução do tempo de internação, promover a rotatividade dos leitos para atender a um maior número de crianças prematuras, uma vez que a colostroterapia pode possibilitar uma melhora do estado de saúde dos bebês, além da redução de gastos com materiais e medicamentos de suporte à manutenção da saúde. Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para os participantes serão enviadas cartas respostas via correio. Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos. Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo n. 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Na oportunidade, solicitamos autorização para manusear e coletar informações do prontuário do bebê. Como também para registrar seu endereço e telefone, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome da Mãe

Assinatura ou Digital





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

**APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PARA O RESPONSÁVEL LEGAL**

Estamos solicitando o seu consentimento para que a menor e o recém-nascido sob sua tutela possam participar de um estudo sobre colostroterapia, sob a coordenação da pesquisadora Dr<sup>a</sup> Graciete Oliveira Vieira. A assinatura desse termo deve ser realizada apenas quando tiver certeza dos benefícios gerados pela colostroterapia, portanto, outras pessoas ou familiares podem ser consultados antes da decisão final. Para esclarecimento, gostaríamos de informar que a colostroterapia é a administração de gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe até o sétimo dia de vida do filho (a), chamado colostro. Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês e não será para alimentá-los, mas sim, com a intenção de que as gotinhas, já sendo absorvidas na boca, possa vir a fortalecer as defesas do corpo do bebê, diminuir o risco de morte, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, como também reduzir doenças e acelerar o crescimento e desenvolvimento. Essa é uma prática já realizada neste hospital, no entanto, os benefícios da colostroterapia para o bebê é algo que ainda está em estudo, pois não podemos afirmar que esses benefícios citados acima possam acontecer com o bebê. As outras pesquisas realizadas com colostro e água destilada não demonstraram riscos ou desconfortos para os bebês, no entanto, em caso de danos diretos, indiretos ou tardios, será garantido de forma gratuita para a menor e para o seu bebê, acompanhamento e assistência pelo Hospital e equipe de profissionais envolvidos na pesquisa por um período indeterminado. O bebê prematuro apresenta maior vulnerabilidade do que os bebês que nasceram a termo (9 meses), pois ainda estão finalizando processos que deveriam ter acontecido dentro do útero, por isso, as gotinhas de colostro podem deixá-los um pouco desconfortáveis, mas, se isso acontecer, imediatamente, a colostroterapia será suspensa até que seu bebê volte a ficar confortável. Caso consinta a participação da menor nessa pesquisa, o bebê poderá receber gotas de colostro cru (que é o colostro que sai diretamente do peito da mãe) ou colostro pasteurizado (aquele que passou por um processo no banco de leite) ou receber gotas de água destilada, para fins de comparação com o grupo que estará em uso do colostro, já que esses benefícios não foram ainda comprovados. Não sabemos o que o bebê utilizará, se colostro ou água destilada, pois ele será sorteado para um desses dois grupos. Alguns pesquisadores em outros estados já realizaram estudos semelhantes, administrando colostro para metade dos bebês estudados e água destilada para outra metade dos bebês e não observaram riscos ou danos com os bebês que usaram água destilada no lugar do colostro. O objetivo desse estudo é avaliar a influência da colostroterapia para melhora da saúde dos bebês muito pequenos internados nas Unidades Neonatais deste hospital. A menor será beneficiada com a possível melhora no estado de saúde do seu bebê; no entanto, ao longo desse processo, se houver algum desconforto psicológico, como tristeza ou lembranças desagradáveis, devido aos problemas relacionados à internação do seu bebê, como já havíamos informado anteriormente, a senhora terá total acompanhamento e assistência pelo Hospital e sua equipe de profissionais por um período indeterminado. Como participante da pesquisa, a menor será convidada a responder um questionário, mas, caso queira, ela poderá se recusar a responder qualquer item do mesmo ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum para ela e para seu bebê, bem como, ela terá direito a tirar

dúvidas antes e durante a realização da pesquisa. Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo grupo chamado NUPES, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900, Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: [cep@uefs.br](mailto:cep@uefs.br), o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h. Caso queira entrar em contato com a pesquisadora responsável, o endereço é Rua Barão do Rio Branco, 1499, Centro Feira de Santana- BA, Cep: 44010-000. Tel.: (75) 3221-3884. Todas as informações fornecidas e coletadas não serão divulgadas isoladamente, mas em conjunto; garantindo a confidencialidade, privacidade e anonimato da menor. Não existem despesas previstas para menor, no entanto, se porventura houver, será ressarcida; bem como, a garantia de indenização em caso de danos. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 anos e após este período serão destruídos. Os resultados gerados pela pesquisa refletirão diretamente na família, sociedade e no governo. Para a família aumentando a confiança na melhora do estado de saúde da criança, na capacidade de cuidar do bebê após alta hospitalar, reduzindo o tempo de internação e de complicações; para a sociedade, oferecer um suporte que estimule e retire dúvidas quanto ao aleitamento materno exclusivo; e, para o governo, através da redução do tempo de internação, promover a rotatividade dos leitos para atender a um maior número de crianças prematuras, uma vez que a colostroterapia pode possibilitar uma melhora do estado de saúde dos bebês, além da redução de gastos com materiais e medicamentos de suporte à manutenção da saúde. Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para os participantes serão enviadas cartas respostas via correio. Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos; e, respeitará as normas estabelecidas pelo Estatuto da Criança e Adolescentes (ECA) (Lei Nº. 8.069/90). Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo n. 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde em consentir a participação da menor e do recém-nascido sob sua tutela na pesquisa, por favor assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Na oportunidade, solicitamos autorização para manusear e coletar informações do prontuário do bebê. Como também para registrar seu endereço e telefone, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome do Responsável Legal

Assinatura ou Digital



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

**APÊNDICE C: TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
PARA MÃE ADOLESCENTE**

Estamos lhe convidando para participar de um estudo sobre colostroterapia, sob a coordenação da pesquisadora Dr<sup>a</sup> Graciete Oliveira Vieira. A colostroterapia é a administração de gotinhas do primeiro leite que sai do peito da mãe até o sétimo dia de vida do filho (a), chamado colostro. Essas gotinhas serão administradas no cantinho da boca dos bebês e não será para alimentá-los, mas sim, com a intenção de que as gotinhas, já sendo absorvidas na boca, possa vir a fortalecer as defesas do corpo do bebê, diminuir o risco de morte, permitir que ele se alimente mais cedo e melhor, como também reduzir doenças e acelerar o crescimento e desenvolvimento. Essa é uma prática já realizada neste hospital, no entanto, os benefícios da colostroterapia para o bebê é algo que ainda está em estudo, pois não podemos afirmar que esses benefícios citados acima possam acontecer com seu filho (a). Informamos que outras pesquisas não demonstraram riscos ou desconfortos para os bebês que fizeram a colostroterapia, no entanto, será garantido o acompanhamento e assistência pela equipe clínica desta unidade hospitalar, se houver necessidade. Caso aceite participar dessa pesquisa, seu filho (a) poderá receber gotas de colostro cru (que é o colostro que sai diretamente do peito da mãe) ou colostro pasteurizado (aquele que passou por um processo no banco de leite) ou receber gotas de água destilada, sendo este último para fins de comparação com o grupo que estará em uso do colostro, já que esses benefícios não foram ainda comprovados. Não sabemos o que seu filho (a) utilizará, se colostro ou água destilada, pois ele será sorteado para o grupo que participará. Outros estudos que já foram realizados com a colostroterapia e também utilizaram a água destilada no grupo que não usou colostro e nenhum risco ou dano foi causado ao bebê, no entanto, poderá haver algum desconforto para a criança com a manipulação, como perda de calor e/ou agitação, caso isso aconteça seu filho terá a assistência necessária a ser prestada pela equipe do hospital. O objetivo desse estudo é avaliar a influência da colostroterapia para melhora da saúde dos bebês muito pequenos internados nas Unidades Neonatais deste hospital. Você será beneficiada com o estímulo precoce da descida do leite materno, através de realização de massagens na mamas e orientações adequadas para a promoção da pega e posição do recém-nascido ao seio, e também, com a possível melhora no estado de saúde do seu filho (a); no entanto, se houver algum desconforto psicológico, como tristeza ou lembranças desagradáveis, devido aos problemas relacionados à internação do seu bebê, lhe será garantido acompanhamento com equipe especializada disponível neste hospital, uma vez que você, tem direito a uma assistência integral gratuita, devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios, pelo tempo que for necessário tanto para você, como para a criança. Você também terá o tempo adequado para que possa refletir sobre sua participação na pesquisa, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajuda-la na tomada de decisão livre e esclarecida, quanto a sua participação na pesquisa. Desta forma, caso aceite participar da pesquisa será convidada a responder um questionário, mas, caso queira, pode se recusar a responder qualquer item do mesmo ou desistir em qualquer fase da pesquisa sem penalidade ou prejuízo algum para você e seu filho (a), bem como, terá direito a tirar dúvidas antes e durante a realização da pesquisa. Nosso grupo de pesquisa possui um Núcleo grupo chamado NUPES, que fica localizado no prédio do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, endereço: Avenida Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, CEP: 44036-900 Feira de Santana-BA ou pelo telefone: (75) 3161-8096. Caso queira qualquer informação sobre questões éticas, entre em contato com o CEP-UEFS, que é um órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Este papel está bem estabelecido visando a salvaguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes da pesquisa, pelo telefone (75) 3161-8067 ou pelo e-mail: [cep@uefs.br](mailto:cep@uefs.br), o CEP-UEFS funciona de 08:00 às 12:00h e de 14:00 às 16:00h.

Caso queira entrar em contato com a pesquisadora responsável, o endereço é Rua Barão do Rio Branco, 1499, Centro Feira de Santana- BA, Cep 44010-000. Tel.: 32213884. Todas as informações fornecidas e coletadas não serão divulgadas isoladamente, mas em conjunto; garantindo a sua confidencialidade, privacidade e anonimato. Durante a coleta de dados você também terá sua privacidade preservada através da realização dessas, em um local reservado e privativo, garantindo sigilo e privacidade. Não existem despesas previstas para você, no entanto, se porventura houver, será ressarcida; bem como, a garantia de indenização em caso de danos. A cópia deste termo e os questionários desta pesquisa serão guardados em nosso Núcleo de pesquisa (NUPES), sob minha responsabilidade, por até 5 anos e após este período serão destruídos. Os resultados gerados pela pesquisa refletirão diretamente na família, sociedade e no governo. Para a família aumentando a confiança na melhora do estado de saúde da criança, na capacidade de cuidar do bebê após alta hospitalar, reduzindo o tempo de internação e de complicações; para a sociedade, oferecer um suporte que estimule e retire dúvidas quanto ao aleitamento materno exclusivo; e, para o governo, através da redução do tempo de internação, promover a rotatividade dos leitos para atender a um maior número de crianças prematuras, uma vez que a colostroterapia pode possibilitar uma melhora do estado de saúde dos bebês, além da redução de gastos com materiais e medicamentos de suporte à manutenção da saúde. Informamos que os resultados desta pesquisa serão divulgados para toda sociedade e para o hospital que cedeu o local para pesquisa; e, para os participantes serão enviadas cartas respostas via correio. Esta pesquisa está de acordo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, que trata dos aspectos éticos na pesquisa que envolve seres humanos; e, respeitará as normas estabelecidas pelo Estatuto da Criança e Adolescentes (ECA) (Lei N°. 8.069/90). Foi aprovada pela Diretoria Médica desta Instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEFS, sob protocolo n. 93056218.0.0000.0053. Caso sinta-se devidamente esclarecida e concorde em participar da pesquisa voluntariamente, por favor, assine esse termo em duas vias, ficando com uma delas. Informamos que todas as páginas deverão ser rubricadas pelo pesquisador responsável/pessoa por ele delegada e pelo participante/responsável legal . Na oportunidade, solicitamos autorização para manusear e coletar informações do prontuário do bebê. Como também para registrar seu endereço e telefone, já que existe a possibilidade de contatos futuros para novas pesquisas.

Feira de Santana, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Graciete Oliveira Vieira

Pesquisador Responsável

Assinatura

Pesquisador Colaborador

Assinatura

Nome da Mãe

Assinatura ou Digital

Nome do Responsável

Assinatura ou Digital



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

Nº. Quest.:

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**APÊNDICE D: QUESTIONÁRIO – PRIMEIRA PARTE**

<b>Bloco I - Dados sócio/econômicos/geográficos</b>		
<b>1. N° do prontuário:</b>		
<b>2. Setor:</b>	<b>3. Leito:</b>	<b>4. Data do Parto:</b> ____/____/____
<b>5. Nome da mãe:</b>		<b>6. RG:</b>
<b>7. Data de Nasc: ___/___/___</b>	<b>8. Idade: _____ anos</b>	<b>9. Contato:</b>  (999) AIP
<b>10. Endereço:</b>  (999) AIP		<b>11. Bairro:</b>  (999) AIP
<b>12. Complemento:</b>  (999) AIP		<b>13. Cidade:</b>  (999) AIP
<b>14. Local de Residência:</b> ( 0 ) urbana ( 1 ) rural (999) AIP		
<b>15. Cor (autorreferida):</b> ( 0 ) amarelo ( 1 ) branco ( 2 ) preto ( 3 ) pardo ( 4 ) indígena (999) AIP		
<b>16. Situação conjugal:</b> ( 0 ) casado ( 1 ) união estável ( 2 ) separado judicialmente/divorciado ( 3 ) solteiro ( 4 ) viúvo (999) AIP		
<b>17. Escolaridade materna:</b> ( 0 ) pós-graduação ( 1 ) superior completo ( 2 ) superior incompleto ( 3 ) ensino médio completo ( 4 ) ensino médio incompleto ( 5 ) ensino fundamental II (5ª a 8ª série) ( 6 ) ensino fundamental I (1ª a 4ª série) ( 7 ) apenas alfabetizado ( 8 ) sem escolaridade (999) AIP		<b>18. Anos de estudo:</b>  (999) AIP (888) NSA
		<b>19. Série:</b>  (999) AIP (888) NSA
<b>20. Trabalho materno/Ocupação habitual (DNV):</b> ( 0 ) trabalho remunerado com vínculo (Empregada doméstica) ( 1 ) trabalho remunerado sem vínculo / Autônoma / Diarista ( 2 ) aposentada ( 3 ) desempregada ( 4 ) trabalho não remunerado (Dona do lar/Estudante) ( 5 ) não soube informar (999) AIP		<b>21. Renda:</b> _____ reais (999) AIP (888) NSA
		<b>22. Renda em salários mínimos</b> ( 0 ) renda ≥ 2 salários mínimos ( 1 ) entre 1 e 2 salários mínimos ( 2 ) renda = 1 salário mínimo ( 3 ) renda < 1 salário mínimo (999) AIP (888) NSA

<b>Bloco II – Dados de atenção ao pré-natal, parto e aleitamento materno</b>			
<b>23. Idade gestacional:</b>	semanas (999) AIP	<b>24. Número de gestações:</b>	gestações (999) AIP
<b>25. Paridade:</b> ( 0 ) multípara (+3 gest) ( 1 ) secundípara ( 2 ) primípara ( 3 ) nulípara (999) AIP			
<b>26. Número de Aborto(s):</b>	(999) AIP (888) NSA	<b>27. Número de consultas de pré-natal:</b>	consultas (999) AIP
<b>28. Tipo de gravidez:</b> ( 0 ) única ( 1 ) dupla ( 2 ) tripla ou mais (999) AIP	<b>29. Apresentação do parto:</b> ( 0 ) cefálica ( 1 ) pélvica ou podálica ( 2 ) transversa (999) AIP (888) NSA	<b>30. Indução do parto:</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não (999) AIP (888) NSA	
<b>31. Tipo de parto:</b> ( 0 ) Normal ou PSNV ( 1 ) Cesáreo ou PSAC ( 2 ) Fórceps (999) AIP	<b>32. Cesárea ocorreu antes do trabalho de parto iniciar?</b> ( 0 ) sim ( 1 ) não (999) AIP (888) NSA	<b>33. Assistência ao nascer:</b> ( 0 ) médico ( 1 ) enfermeira ( 2 ) parteira ( 3 ) outros ( 4 ) médico + enfermeira (999) AIP	
<b>34. Ingesta de cafeína na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>35. Ingestão de bebida alcoólica na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>36. Fumou na gestação:</b>			( 0 ) Não Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>37. Registro em prontuário do uso de drogas na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>38. Uso de antibiótico pela mãe na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>39. Uso de corticoide pela mãe na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>40. Uso de anti-hipertensivo pela mãe na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>41. Uso de insulina/hipoglicemiante oral pela mãe na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>42. Uso de outros medicamentos pela mãe na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>43. Qual:</b>			(888) NSA
<b>44. Apresentou intercorrências no parto:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>45. Qual(is):</b>			(888) NSA
<b>46. Apresentou hipertensão durante a gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>47. Apresentou diabetes durante a gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP
<b>48. Mãe com infecção na gestação:</b>			( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP

49. Apresentou outra patologia durante a gestação: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
50. Qual: NSA		(888)	
51. Apresentou manchas vermelhas na pele (exantema) anteriormente? (suspeita de zika, dengue ou chikungunya) Sim ( 2 ) Não lembra (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
52. Se SIM, foi: ( 0 ) antes da gestação ( 1 ) depois da gestação		(999) AIP	(888) NSA
53. Se SIM, apresentou febre: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	54. Se SIM, apresentou manchas vermelhas: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	55. Se SIM, apresentou prurido: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	56. Se SIM, apresentou dor nos olhos: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA
57. Se SIM, apresentou dor nas juntas: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	58. Se SIM, apresentou dor no corpo: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	59. Se SIM, apresentou gânglios alterados: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	60. Se SIM, apresentou outros sintomas: ( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA
61. Se OUTROS, descreva quais: _____		999) AIP (888) NSA	
62. Mãe com febre no periparto: ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
63. Mãe com infecção urinária no periparto: ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
64. Corioamnionite: ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
65. Infecção por <i>Streptococos</i> tipo B vaginal: ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
		(888) NSA (para RN abaixo de 34 semanas)	
66. Presença de outras infecções no periparto: ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
67. Se SIM, qual: AIP (888) NSA		(999)	
68. Tempo de ruptura de membrana: _____ horas com relação ao parto AIP (888) NSA		(999)	
69. Recebeu orientação sobre aleitamento materno no pré-natal? ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
70. Vontade prévia de amamentar? ( 1 ) Sim (999) AIP		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP	
71. Já amamentou outros filhos? (999) AIP (888) NSA		( 0 ) Não ( 1 ) Sim (999) AIP (888) NSA	
<b>Bloco III – Dados da criança ao nascer</b>			
72. Data de Nascimento: _____ / _____ / _____	73. Hora de nascimento: _____ h	(999) AIP	
74. Peso ao nascer: _____ g (999) AIP	75. Sexo: ( 0 ) feminino ( 1 ) masculino (999) AIP	(999) AIP	
76. Comprimento: _____ AIP (999)	77. Perímetro cefálico: _____ AIP (999)	(999)	
78. Perímetro torácico: _____ AIP (999)	79. Perímetro abdominal: _____ AIP (999)	(999)	
80. Escore de Apgar 1': _____ (999) AIP	81. Escore de Apgar 5': _____ (999) AIP	(999) AIP	



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

**APÊNDICE E: FORMULÁRIO DO RN – TERCEIRA PARTE**

<b>82. Nome da Mãe do RN:</b>	
<b>83. Rg. Prontuário do RN:</b>	<b>84. Setor: (0) UTI      (1) UCI</b>
<b>85. Leito:</b>	
<b>Variáveis</b>	<b>Categorias</b>
<b>86. Displasia broncopulmonar (DBP)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>87. Tipo DBP?</b>	( 0 ) Leve      ( 1 ) Moderada      ( 2 ) Severa      ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>88. Doença da membrana hialina (DMH/SDR)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>89. Enterocolite necrosante (ECN/NEC)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>90. Estágio ECN?</b>	( 0 ) Est. 1      ( 1 ) Est. 2      ( 2 ) Est. 3      ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>91. Hemorragia intraventricular (HIV)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>92. Grau HIV?</b>	( 0 ) G 1      ( 1 ) G 2      ( 2 ) G 3      ( 3 ) G 4      ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>93. Insuficiência Renal (IR)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>94. Perfuração intestinal espontânea (PIE)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>95. Persistência do canal arterial (PCA)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>96. Pneumonia</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>97. Pneumotórax</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>98. Retinopatia da prematuridade (ROP)</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>99. Grau de ROP?</b>	( 0 ) G 1      ( 1 ) G 2      ( 2 ) G 3      ( 3 ) G 4      ( 4 ) G 5      ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>100. Sepsis precoce/Risco infec/Infec neonatal</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>101. Sepsis tardia</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>102. Outros</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não
<b>103. Se outros, qual?</b>	_____ ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>104. Óbito</b>	( 0 ) sim      ( 1 ) não      ( 999 ) AIP
<b>105. Data do óbito</b>	_____ ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>106. Causa do óbito (Declaração de óbito)</b>	_____ _____ _____ ( 999 ) AIP      ( 888 ) NSA
<b>OUTROS</b>	<b>107a. Tempo de permanência na UTI (dias) – 1º internamento</b>
	<b>107b. Tempo de permanência na UCI (dias) – 1º internamento</b>



<b>107c.</b> Tempo de permanência no Canguru (dias) – 1º internam.	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>108.</b> Tempo de permanência na UN (dias) – re-internamento	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>109.</b> Data da alta hospitalar	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>110.</b> Dias pós-natal até a alta hospitalar	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>111.</b> Tempo de uso de antibiótico em UN (dias)	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>112.</b> Tempo de dieta zero (dias)	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>113.</b> Data de início da nutrição parenteral	Data início: NSA ( 999 ) AIP ( 888 )
<b>114.</b> Data de fim da nutrição parenteral	Data fim: NSA ( 999 ) AIP ( 888 )
<b>115.</b> Data de início da nutrição enteral mínima/trófica (NEM)	Data início: NSA ( 999 ) AIP ( 888 )
<b>116.</b> Data de fim da nutrição enteral mínima/trófica (NEM)	Data fim: NSA ( 999 ) AIP ( 888 )
<b>117a.</b> Data que atingiu a NE PLENA com volume de 100ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>117b.</b> Data que atingiu a NE PLENA com volume de 120ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>117c.</b> Data que atingiu a NE PLENA com volume de 150ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>118a.</b> Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 100ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>118b.</b> Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 120ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>118c.</b> Dias pós-natal que atingiu a NE PLENA com volume de 150ml/Kg/dia	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>119a.</b> Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 100ml/Kg/dia:	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>119b.</b> Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 120ml/Kg/dia:	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>119c.</b> Dias de transição NEM/NE PLENA com volume de 150ml/Kg/dia:	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>120.</b> Menor peso (gr.)	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>121.</b> Idade a recuperar o peso de nascimento (gr.)	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>122.</b> Idade de suspensão de nutrição parenteral (NP)	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>123.</b> Número de dias em ventilação mecânica	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>124.</b> Número de dias em ventilação não-invasiva	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>125.</b> Idade em que conseguiu ficar em ar ambiente	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>126.</b> Número de dias com cateter umbilical	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>127.</b> Número de dias com acesso venoso central	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>128.</b> Número de dias com PIC	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>129.</b> Dias pós-natal até o óbito	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>130.</b> Tipo de alimentação na alta hospitalar	( 0 ) jejum ( 1 ) leite materno exclusivo ( 2 ) fórmula padrão ( 3 ) fórmula enriquecida ( 4 ) leite materno + fórmula (999)AIP
<b>131.</b> Peso na alta hospitalar	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>358.</b> Peso no dia do óbito	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>359.</b> Dias de vida que estabilizou o ganho de peso	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA
<b>360.</b> Peso ao estabilizar o ganho ponderal	( 999 ) AIP ( 888 ) NSA

	<b>361.</b> Peso no 7° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>362.</b> Peso no 14° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>363.</b> Peso no 21° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>364.</b> Peso no 28° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>365.</b> Peso no 60° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>366.</b> Peso no 90° dia de vida			( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
<b>LIG. AFETIVA</b>	<b>132.</b> Mãe segura o bebê no colo com firmeza	( 0 ) sim	( 1 ) não	( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>133.</b> Mãe e bebê mantêm contato visual	( 0 ) sim	( 1 ) não	( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
	<b>134.</b> Grande quantidade de toques mãe/filho	( 0 ) sim	( 1 ) não	( 999 ) AIP	( 888 ) NSA
<b>Condição do RN:</b> ( ) Alta ( ) Transferido(a) ( ) Óbito					