

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

CICERO DAMIÃO DA SILVA JUNIOR

**UTILIZAÇÃO DO LEITE MATERNO ASSOCIADO A PROBIÓTICOS NA
REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM
NEONATOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Juazeiro do Norte – CE
2020

CICERO DAMIÃO DA SILVA JUNIOR

**UTILIZAÇÃO DO LEITE MATERNO ASSOCIADO A PROBIÓTICOS NA
REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM
NEONATOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso - Artigo Científico, apresentado à Coordenação do curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva

Juazeiro do Norte – CE
2020

CICERO DAMIÃO DA SILVA JUNIOR

**UTILIZAÇÃO DO LEITE MATERNO ASSOCIADO A PROBIÓTICOS NA
REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM
NEONATOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso - Artigo Científico, apresentado à Coordenação do curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Orientador

Prof^a Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva
Examinador 1

Prof. Esp. Francisco Yhan Pinto Bezerra
Examinador 2

UTILIZAÇÃO DO LEITE MATERNO ASSOCIADO A PROBIÓTICOS NA REDUÇÃO DA INCIDÊNCIA DE ENTEROCOLITE NECROSANTE EM NEONATOS PREMATUROS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Cicero Damião da Silva Junior ¹; Wenderson Pinheiro de Lima ²; Cicero Roberto Nascimento Saraiva ³.

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo identificar a produção científica quanto ao uso do leite humano associado a probióticos na redução da incidência de enterocolite necrosante em neonatos prematuros. O estudo é caracterizado como revisão sistemática da literatura, realizada através das bases de dados National Library Of Medicine (Pubmed) e Biblioteca virtual em saúde (BVS), compreendendo estudos publicados entre 2015 e 2020 e utilizando os seguintes descritores: “breast milk”, “necrotizing enterocolitis”, “treatment” e “preterm” com o uso do boleador “AND” entre eles. Foram encontrados 14 artigos após a aplicação dos critérios, sendo selecionados 7 para discussões do estudo. Os grupos de neonatos prematuros tratados com probióticos, tiveram resultados satisfatórios em diminuir a incidência da doença. De acordo com os resultados dos artigos científicos, o tema se mostra promissor como uma metodologia a ser aplicada na maternidade dos hospitais, visto que podem maturar a resposta imune do recém-nascido, reduzindo o risco de doenças. Conseguiu-se atestar que os probióticos são capazes de modular a resposta imune e fisiológica de modo que patologias entéricas podem ser evitadas.

Palavras chave: Leite Humano. Enterocolite Necrosante. Neonato prematuro. Probióticos.

USE OF MATERNAL MILK ASSOCIATED WITH PROBIOTICS IN REDUCING THE INCIDENCE OF NECROSANT ENTEROCOLITIS IN PREMATURE NEONATES: A LITERATURE REVIEW

The present study aimed to identify scientific production regarding the use of human milk associated with probiotics in reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in premature neonates. The study is characterized as a systematic review of the literature, carried out through the databases National Library Of Medicine (Pubmed) and Virtual Health Library (VHL), comprising studies published between 2015 and 2020 and using the following descriptors: “breast milk”, “Necrotizing enterocolitis”, “treatment” and “preterm” with the use of the “AND” boleador between them. 14 articles were found after applying the criteria, 7 of which were selected for study discussions. The groups of premature neonates treated with probiotics, had satisfactory results in reducing the incidence of the disease. According to the results of the scientific articles, the theme is promising as a methodology to be applied in maternity hospitals, since they can mature the newborn's immune response, reducing the risk of diseases. It was possible to attest that probiotics are capable of modulating the immune and physiological response so that enteric pathologies can be avoided.

Keywords: Human Milk. Necrotizing Enterocolitis. Premature newborn. Probiotics.

1 INTRODUÇÃO

O leite materno é um alimento essencial na vida do bebê, devendo ser administrado pelo menos até o primeiro semestre de vida. A retirada antes do quarto mês traz algumas

¹ Discente do curso de Biomedicina. traqjuniorbiomed@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do Curso de Biomedicina wenderson@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio

³ Docente do curso de Biomedicina. cicero Roberto@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

consequências para a criança, como contato com proteínas estranhas capazes de desencadear uma resposta alérgica por meio da exposição à antígenos infecciosos, sendo necessária a introdução de outros nutrientes na dieta. Quando a criança não pode ser amamentada, sugere-se que ela receba um leite modificado de forma integral até 1 ano de vida (SALDAN et al., 2017).

A substituição do leite por alimentos sólidos na dieta, pode levar a criança a desenvolver um quadro de obesidade precoce ou má nutrição, visto que os alimentos industrializados têm valor calórico elevado, tendendo a elevar a gordura corpórea e em consequência o ganho de peso. Conjuntamente à isso, pode-se afirmar que o leite materno é um fator de proteção para obesidade e desnutrição (NASCIMENTO et al., 2016).

A mãe é de extrema importância para estabelecer a microbiota do seu filho. Isso se dá tanto através do parto, na doação de imunoglobulinas, como também na amamentação, visto que o leite contém fatores de crescimento que ajudam no desenvolvimento de bactérias, como os lactobacilos. Estes microrganismos ajudam a digerir lipídeos, além de fermentar a lactose do leite. A implantação dos lactobacilos impede que outras bactérias colonizem o intestino, evitando intoxicações e diarreia (KIM; YI, 2020).

Na ausência do leite da mãe, é recomendado a doação do leite preservado em bancos de leite humano, visto que ainda mantém alguns nutrientes essenciais para o lactente. Esse leite passa por métodos de pasteurização a fim de eliminar diversos tipos de microrganismos virais e bacterianos (WHO, 2020).

Apesar disso, doenças como Enterocolite Necrosante (EN) e sepse neonatal, podem ser responsáveis por quadros de morte em recém-nascidos e pré-maturos. Isso se evidencia pela ineficiência do sistema imune, o que o torna as mucosas intestinais do prematuro mais susceptíveis à patógenos oportunistas. A maioria das infecções são ocasionadas por bactérias como *Staphylococcus epidermidis* e por fungos da espécie *Candida albicans* (PAMMI; SURESH, 2017).

Essa patologia é a causa mais comum de morte entre prematuros com duas a oito semanas de vida. O não estabelecimento da microbiota intestinal pode contribuir para quadros inflamatórios, bem como o desenvolvimento da EN. Portanto, a presença de bactérias nocivas em consonância com inflamação de tecidos mucoides, podem facilmente evoluir para choque séptico (CAPLAN et al., 2019).

A enterocolite necrosante pode surgir por diversos fatores, entre eles: o próprio parto prematuro, que dispõe um peso corporal diminuído, infecções por outros tipos de bactérias

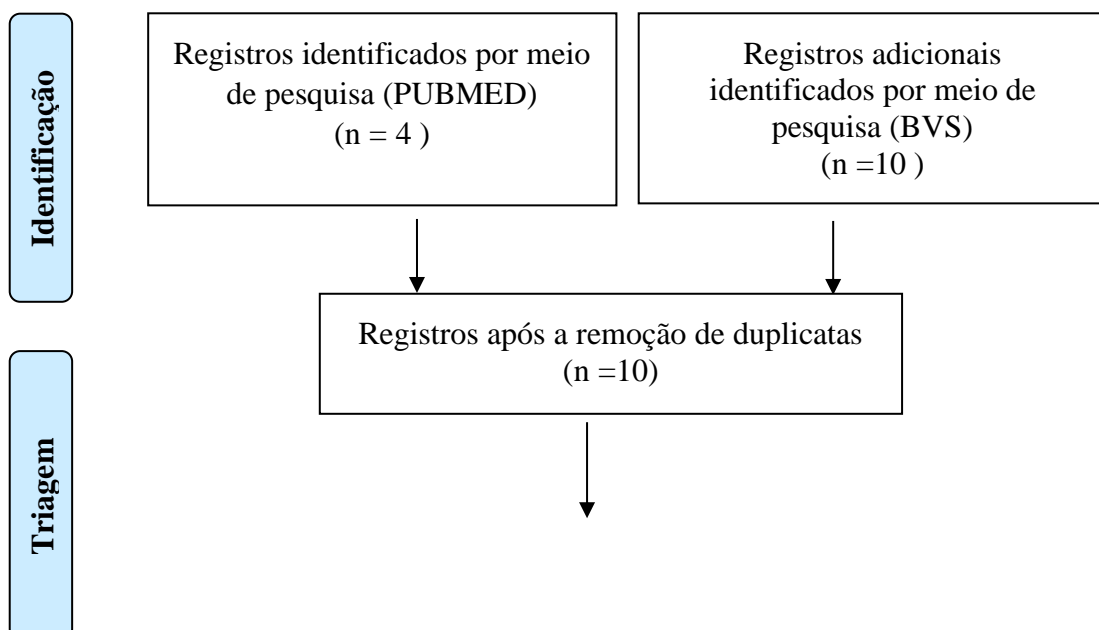
enteropatogênicas, lesão pós-hipóxica e pós-isquêmica, reperfusão em trato gastrointestinal, como também alimentação inadequada (ZHANG et al., 2020).

A EN tende a ser bastante agressiva e não existe cura. O diagnóstico também é difícil, sendo baseado apenas em achados clínicos como: volume do abdome aumentado, vômitos, descoloração verde do mecônio, sangramentos, aumento da circunferência abdominal e hipersensibilidade ao toque, bem como características radiológicas: gás venoso portal ou pneumatose intestinal, que nem sempre estão presentes, alça intestinal fixa e pneumoperitônio (JUHL, 2017).

Com isso, o presente estudo torna-se importante para complementar a literatura já existente a respeito do tema e evidenciar a importância do leite materno não só para a prevenção de doenças, como também, para o crescimento do recém-nascido.

Tratou-se de um estudo do tipo revisão sistemática da literatura, realizada no segundo semestre de 2020. A coleta dos dados foi realizada através das bases de dados National Library Of Medicine (Pubmed) e Biblioteca virtual em saúde (BVS), utilizando os seguintes descritores: “breast milk”, “necrotizing enterocolitis”, “treatment” e “preterm” com o uso do bofeador “AND” entre eles, com o objetivo de selecionar publicações que abordem o uso de leite humano na redução da incidência da enterocolite necrosante em neonatos prematuros.

Foram incluídos no estudo artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, nos idiomas: Inglês, Português e Espanhol. Os artigos continham as palavras “breast milk”, “necrotizing enterocolitis”, “treatment” e “preterm” no título, resumo ou assunto. Foram excluídos artigos duplicados, bem como aqueles que se caracterizarem por outras revisões de literatura. Além disso, foram excluídos os artigos que, mediante leitura do título e do resumo, evidenciam que não abordam o uso de leite humano na redução da incidência da enterocolite necrosante em neonatos prematuros.



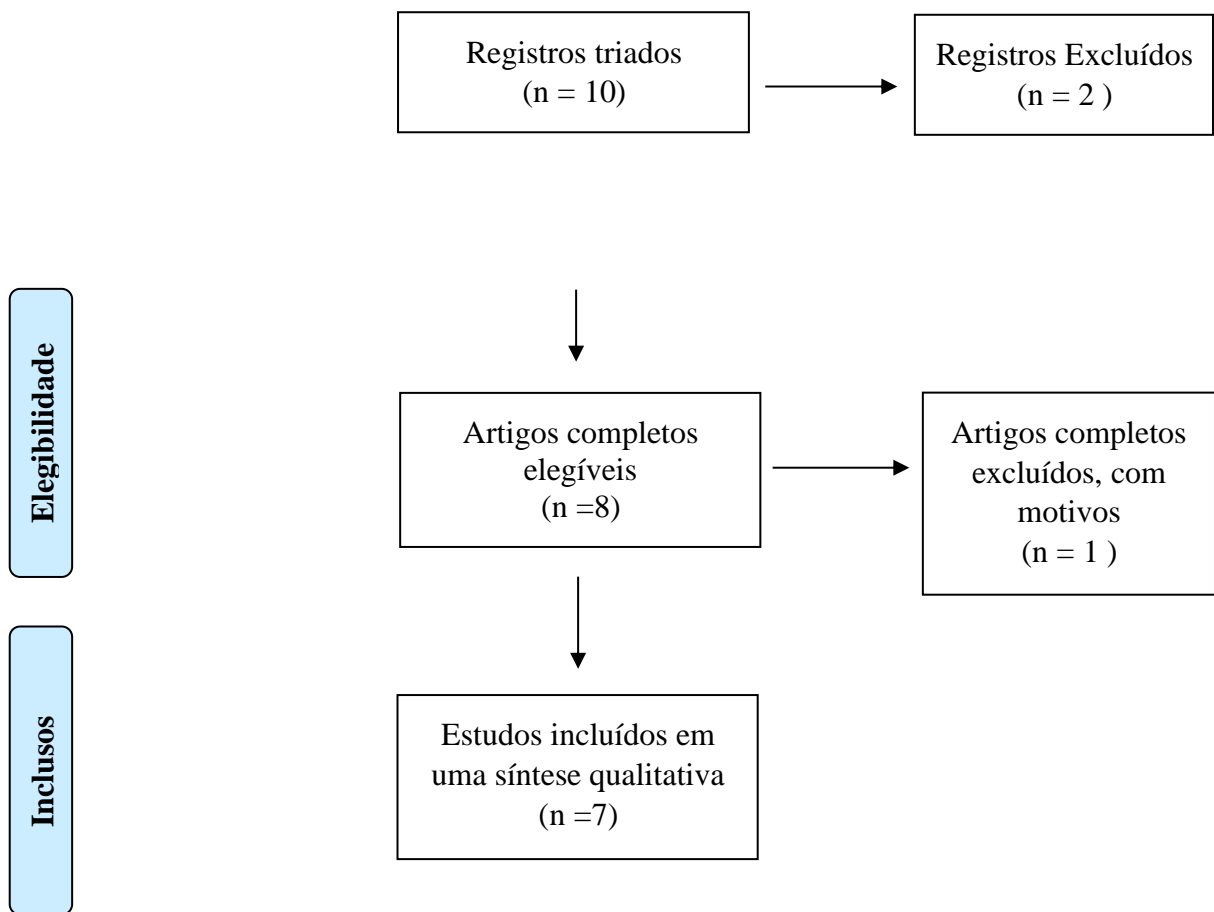


Figura 1: Seleção dos artigos de pesquisa nas bases de dados.

Ante o exposto, o presente artigo teve por objetivo identificar a produção científica quanto ao uso do leite humano associado a probióticos na redução da incidência de enterocolite necrosante em neonatos prematuros.

2 DESENVOLVIMENTO

Diante dos achados, três (37,5%) eram de 2016, três (37,5%) eram de 2017 e um (12,5%) era de 2019.

O critério de elegibilidade dos neonatos prematuros selecionados para os estudos, em sua maioria, era que tivessem menos que 1500g ou com idade gestacional menor que 30 semanas. Estes, eram avaliados quanto ao desenvolvimento de enterocolite necrosante e sepse neonatal após a administração do leite combinado à probióticos. A média das doses diárias de leite administradas era 100mL/Kg, aumentando progressivamente até atingir a oferta calórica enteral de 120-130 kcal/Kg/dia o que foi alcançado em cerca de duas a três semanas.

Baseado na tabela 1, percebe-se que grande parte dos estudos tem como objetivo avaliar a eficácia do uso do leite humano associado à probióticos em reduzir a incidência de enterocolite necrosante e sepse em neonatos prematuros, bem como avaliar o crescimento dos mesmos após a administração.

Tabela 1 – Características dos artigos científicos quanto aos seus respectivos objetivos.

	AUTOR	OBJETIVO
1	CHOWDHURY et al., 2016	Avaliar a eficácia dos probióticos administrados por via oral na prevenção da enterocolite necrotizante.
2	HAYS et al., 2016	Avaliar o crescimento pós-natal em bebês prematuros que receberam diferentes suplementos de probióticos.
3	NANDHINI et al., 2016	Estudar o efeito dos simbióticos na redução da incidência e gravidade da enterocolite necrosante (E.N) em neonatos prematuros.
4	DONGOL et al., 2017	Avaliar a eficácia dos probióticos na prevenção de enterocolite necrosante em bebês prematuros no Nepal.
5	SHASHIDHAR etl al., 2017	Medir a eficácia de uma formulação probiótica em tempo hábil para atingir a nutrição enteral completa em recém-nascidos.
6	SUN et al., 2017	Avaliar a magnitude do efeito dos probióticos sobre os resultados de saúde entre bebês de muito baixo peso ao nascer.
7	UNDERWOOD, 2019	Pesar as evidências para o uso de probióticos para prevenir a NEC em bebês prematuros.

Fonte: BVS e NCBI, 2020.

De acordo com a tabela 2 quanto aos principais resultados, observa-se que os grupos de neonatos prematuros tratados com probióticos, tiveram resultados satisfatórios em diminuir a incidência de enterocolite necrosante.

Tabela 2 – Caracterização dos artigos científicos segundo os resultados encontrados, 2015 a 2020.

AUTOR	PRINCIPAIS RESULTADOS
1 CHOWDHURY et al., 2016	Em 108 neonatos, o desenvolvimento de NEC foi significativamente menor no grupo de estudo: 1 (1,9%). A duração da internação hospitalar foi significativamente curta no grupo de estudo ($15,82 \pm 2,94$ dias).
2 HAYS et al., 2016	As taxas de incidência de enterocolite necrosante e sepse de início tardio foram semelhantes no grupo controle tratado com placebo (n=52) e probiótico (n=147).
3 NANDHINI et al., 2016	Percebeu-se redução de 50% na incidência de enterocolite necrosante em bebês prematuros que receberam simbióticos (7.4%) em comparação com o grupo sem intervenção (14,5%).
4 DONGOL et al., 2017	A incidência de enterocolite necrosante foi encontrada com menos frequência no grupo probiótico (16,2% n = 6) em comparação com o grupo controle (28,6% n= 10).
5 SHASHIDHAR et al., 2017	Houve uma tendência para menor enterocolite necrosante no grupo probiótico 4%, comparado ao grupo controle 12%.
6 SUN et al., 2017	No grupo tratado com probióticos, percebeu-se que a enterocolite necrosante foi reduzida em 37%, bem como sepse e mortalidade em 20%.
7 UNDERWOOD, 2019	As evidências são fortes para a prevenção de NEC com o uso de probióticos combinados em bebês prematuros que recebem leite materno.

Fonte: BVS e NCBI, 2020.

De acordo com os resultados dos artigos científicos, o tema se mostra promissor como uma metodologia a ser aplicada na maternidade dos hospitais. Portanto é válido estudar os benefícios que o leite fortificado com bactérias proporciona ao neonato prematuro.

Chowdhury et al. (2016) ao comparar seus resultados com os estudos de Mihatsch et al. (2010) e Sari et al. (2011), perceberam que não houveram diferenças significativas entre os

neonatos tratados com probióticos e os neonatos tratados com placebo. Os autores argumentam que os resultados são explicáveis devido à utilização de uma única cepa. Sendo assim a utilização de múltiplas cepas é mais eficaz em reduzir a tendência de enterocolite necrosante.

Para Underwood (2019), os probióticos agem no lúmen enteral, fortalecendo o metabolismo imune do trato gastrointestinal. Sendo assim, estes podem proteger neonatos prematuros e bebês com alto risco de desenvolver enterocolite necrosante.

Barker et al. (2020) concorda ao afirmar que estes microrganismos conferem benefícios ao hospedeiro quando administrado em quantidades adequadas, como uma relação de mutualismo.

A adição de probióticos ao leite materno pode gerar benefícios como alterar a composição de ácidos graxos, ácidos graxos poli-insaturados, como o ácido linoleico e α -linolênico, diminuindo a proporção de ácido palmítico. Os essas bactérias não interferem na microbiota e mantém a qualidade do leite em termos de ácidos graxos (AZAGRA-BORONAT et al., 2020a; AZAGRA-BORONAT et al., 2020b).

Zheng et al. (2020), argumenta que a amamentação previne a enterocolite necrosante, através da administração do leite fortificado com *Bifidobacterium infantis*. Essa combinação produz ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato). Cadeias como essas tem propriedades anti-inflamatórias em enterócitos e agem modulando a resposta linfocitária pró-inflamatória.

Chowdhury et al. (2016) complementa que tal fato ocorre devido à instalação dessas bactérias e seus metabólitos na mucosa, por colonização da região excluindo competitivamente possíveis patógenos, modulação imunitária do neonato frente a agentes microbianos e pelo aumento das respostas mucóides via IgA.

Baban et al. (2018) justifica que esse potencial imune advém das proteínas imunológicas que protegem a mucosa intestinal contra antígenos infectantes, além de estimular a maturação do epitélio e a produção de enzimas digestivas. Os componentes imunológicos do leite, como linfócitos TCD4 e histiócitos, migram do tecido linfóide do intestino e dos brônquios da mãe para a glândula mamária, além da imunoglobulina IgA que resiste a pH's ácidos e enzimas, como pepsina e tripsina.

Miyake et al. (2020) entram em concordância com Baban et al. (2018) ao atestar que o leite materno contém um número abundante de exossomos. Esse é o componente principal por prevenir a enterocolite necrosante, além de diminuir a hipóxia e a inflamação causada pela camada de lipopolissacarídeo. Não obstante, ainda tem capacidade de aumentar o número de

células caliciformes do intestino, em consequência, a produção de muco. Outros componentes como lactoferrina, imunoglobulinas, e fatores de crescimento, também são capazes de prevenir os efeitos da enterocolite necrosante.

Segundo Munangala et al. (2016), exossomos são nano-vesículas biológicas que realizam a comunicação célula-célula através da carga funcionalmente ativa (como microRNA, RNAm, DNA e proteínas). Nesse sentido os exossomos são estudados para o desenvolvimento de novas aplicações terapêuticas, incluindo no tratamento de enterocolite necrosante em neonatos.

Azagra et al. (2020), em sua pesquisa, argumenta que a suplementação probiótica com diferentes cepas bifidobactérias demonstrou efeitos benéficos contra diarreia infecciosa em crianças.

Chowdhury et al. (2016) e Hays et al. (2016) entram em concordância quanto aos microrganismos adicionados ao leite. Estes são do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* que são capazes de influenciar não só no ganho de peso, como também, podem diminuir a mortalidade por enterocolite necrosante.

Os oligossacarídeos presentes no leite materno fornecem os metabólitos para nutrir cepas de bifidobactérias intestinais do lactente, no qual conferem-no proteção contra patógenos (LI et al., 2019).

Pammi; Suresh (2017) entram em concordância com Zhu et al. (2020) ao afirmar que os microrganismos mais prevalentes em sepse neonatal são *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* além dos que já colonizam a microbiota vaginal como *Streptococcus agalactiae* e outros estreptococos do grupo A. Não obstante, o mesmos autores complementam que os microrganismos que mais causam também enterocolite necrosante são por *Staphylococcus epidermidis* e por fungos da espécie *Candida albicans*.

Azagra-Boronat et al. (2020a) e Azagra-Boronat et al. (2020b) levantam um questionamento a respeito de possíveis toxicidades ocasionadas pelos microrganismos adicionados ao leite. Hays et al. (2016) em seus estudos com a administração de *Bifidobacterium lactis* e *Bifidobacterium longum*, observaram que não houveram efeitos adversos com a dose de 10^9 UFC/dia.

O leite materno, contém uma carga bacteriana relativamente baixa. Podem ser encontrados alguns gêneros bacterianos como *Staphylococcus epidermidis* e outros coagulase negativa, *Streptococcus mitis* spp. e *S.salivarius* spp., bactérias Gram negativas, dentre elas, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* e *Bifidobacterium longum* e *B.breve*. Além de

lactobacilos: *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, e *L. reuteri*. É possível encontrar também o DNA de bactérias anaeróbias (FERNÁNDEZ; RODRÍGUEZ, 2020).

Sendo assim, o aumento excessivo no número de bactérias por suplementação probiótica, pode trazer efeitos toxinogênicos para o neonato. Essas enterotoxinas estão relacionadas à gastrite e enterocolite necrosante em lactentes (ALMUTAWIF et al., 2019; BISSONG; ATEBA, 2020).

Baseado na tabela 3, foram identificados os artigos científicos quanto às conclusões alcançadas, permitiu demonstrar que a maioria dos estudos concluiu que a suplementação de probióticos tem efeito positivo na prevenção da enterocolite necrosante em prematuros. Não obstante, pode ser uma alternativa válida de tratamento nessas situações, visto que a adição desses microrganismos, em doses controladas, não apresenta toxicidade.

Tabela 3 – Caracterização dos artigos científicos segundo às conclusões alcançadas, 2015 a 2020.

AUTOR	CONCLUSÕES	
1	CHOWDHURY et al., 2016	A suplementação de probióticos reduz a frequência de enterocolite necrosante em neonatos prematuros com muito baixo peso ao nascer. Também está associada à obtenção mais rápida da alimentação oral completa e à curta duração da internação hospitalar.
2	HAYS et al., 2016	Bebês prematuros recebendo suplementos de Bifidobacterium não exibiram melhor crescimento pós-natal em comparação com aqueles que receberam tratamento com placebo. Nenhum efeito adverso foi associado à administração de probióticos.
3	NANDHINI et al., 2016	A suplementação enteral de simbióticos juntamente com o leite materno resulta em uma tendência a diminuir a incidência de NEC entre neonatos prematuros.
4	DONGOL et al., 2017	Os probióticos têm se mostrado preventivos em relação à incidência de enterocolite necrosante e tendência de redução mínima da enterocolite necrosante.

- 5 SHASHIDHAR et al., 2017 A suplementação de probióticos não parece resultar em melhora significativa da tolerância alimentar em recém-nascidos MBP.

Os probióticos são mais eficazes quando tomados no leite materno e na
6 SUN et al., 2017 forma de fórmula, consumidos por <6 semanas, administrados com uma dosagem de <109 UFC / d, e incluem várias cepas.

As evidências são fortes para a prevenção de NEC com o uso de
7 UNDERWOOD, 2019 probióticos combinados em bebês prematuros que recebem leite materno.

Fonte: BVS e NCBI, 2020.

Traskalová-Hogenová; Kverka; Hrdý (2020) concluem que os componentes imunológicos (citocinas, imunoglobulinas, bacilos, células imunológicas hormônios e oligossacarídeos) presentes no leite, em conjunto com probióticos, podem maturar a resposta imune do recém-nascido, reduzindo o risco de alergias e doenças autoimunes. Não obstante, ainda influenciam na colonização da microbiota intestinal, atuando nas mucosas e impedindo que outros microrganismos penetrem através dos tecidos. Isso é capaz de impedir inflamações danosas e sepse neonatal, o que se assemelha com a conclusão dos artigos em questão.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Constatou-se que existem poucos estudos clínicos a respeito do tema. Os que foram incluídos na pesquisa enfatizaram que os probióticos são capazes modular a resposta imune e fisiológica de modo que patologias entéricas como a enterocolite necrosante e posterior sepse neonatal podem ser evitadas.

Os resultados dos estudos foram satisfatórios para a diminuição da patologia em questão. Portanto, sugere-se que nas maternidades hospitalares e bancos de leite sejam implementados protocolos especificando a quantidade de doses diárias de ingestão da associação de leite e probióticos, bem como o tipo de leite a ser administrado, seja ele pasteurizado ou *in natura*, respeitando um controle para adição destes microrganismos, visto que em quantidades elevadas podem causar distúrbios intestinais.

Para melhores análises suscitam-se futuros estudos que avaliem a redução da incidência de enterocolite necrosante em neonatos prematuros utilizando uma única cepa de probióticos

num grupo “A” e uma combinação de cepas num grupo “B”, bem como a combinação realizada com diferentes tipos de leite.

REFERÊNCIAS

- ALMUTAWIF, Y. et al. Staphylococcus aureus Enterotoxin Production in Raw and Pasteurized Milk: The Effect of Selected Different Storage Durations and Temperatures. **Breastfeeding Medicine**, v. 14, n. 4, p. 256–261, 2019.
- AZAGRA-BORONAT, I. et al. Associations of Breast Milk Microbiota , Immune Factors , and Fatty Acids in the Rat Mother – **Offspring Pair**. p. 1–19, 2020a.
- AZAGRA-BORONAT, I. et al. Lactobacillus fermentum CECT5716 supplementation in rats during pregnancy and lactation affects mammary milk composition. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 4, p. 2982–2992, 2020b.
- BABAN, B. et al. Presence and profile of innate lymphoid cells in human breast milk. **JAMA Pediatrics**, v. 172, n. 6, p. 594–596, 2018.
- BARKER, M. et al. Probiotics and human lactational mastitis: A scoping review Women and Birth. **Australian College of Midwives**, 2020.
- BISSONG, M. E. A.; ATEBA, C. N. Genotypic and Phenotypic Evaluation of Biofilm Production and Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus* Isolated from Milk, North West Province, South Africa. **Antibiotics**, 2020.
- CAPLAN, M. S. et al. Necrotizing Enterocolitis: Using Regulatory Science and Drug Development to Improve Outcomes. **The Journal of Pediatrics**, v. 212, p. 208- 215, 2019.
- CHOWDHURY, T. et al. Efficacy of probiotics versus placebo in the prevention of necrotizing enterocolitis in preterm very low birth weight infants: A double-blind randomized controlled trial. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 26, n. 9, p. 770–774, 2016.
- FERNÁNDEZ, L.; RODRÍGUEZ, J. M. Human Milk Microbiota: Origin and Potential Uses. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, v. 94, p. 1–11, 2020.
- HAYS, S. et al. Probiotics and growth in preterm infants: A randomized controlled trial, PREMAPRO study. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 4, p. 802–811, 2016.
- JUHL, S. M. Necrotizing enterocolitis - classification and two initial steps towards prevention. **Danish medical journal**, v. 64, n. 6, 2017.
- KIM, S. Y.; YI, D. Y. Components of human breast milk: from macronutrient to microbiome and microRNA. **Clinical and experimental pediatrics**, 23 mar. 2020.

- LI, M. et al. Core fucosylation of maternal milk N-glycan evokes B cell activation by selectively promoting the L-fucose metabolism of gut bifidobacterium spp. and lactobacillus spp. **mBio**, v. 10, n. 2, p. 1–19, 2019.
- MIYAKE, H. et al. Human breast milk exosomes attenuate intestinal damage. **Pediatric Surgery International**, v. 36, n. 2, p. 155–163, 2020.
- MUNAGALA, R. et al. Bovine milk-derived exosomes for drug delivery. **Cancer Letters**, v. 371, n. 1, p. 48–61, 2016.
- NANDHINI, L. P. et al. Synbiotics for decreasing incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates - A randomized controlled trial. **Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 29, n. 5, p. 821–825, 2016.
- NASCIMENTO, V. G. et al. Aleitamento materno, introdução precoce de leite não materno e excesso de peso na idade pré-escolar. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 4, p. 454–459, 2016.
- PAMMI, M.; SURESH, G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2017.
- SALDAN, P. C. et al. Milk consumption in infants under one year of age and variables associated with non-maternal milk consumption. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 4, p. 407–414, 2017.
- SHASHIDHAR, A. et al. Probiotics for promoting feed tolerance in very low birth weight neonates — A randomized controlled trial. **Indian Pediatrics**, v. 54, n. 5, p. 363–367, 2017.
- SINGH DONGOL, S. et al. Placebo controlled introduction of prophylactic supplementation of probiotics to decrease the incidence of necrotizing enterocolitis at Dhulikhel Hospital in Nepal. **Kathmandu University Medical Journal**, v. 15, n. 60, p. 319–323, 2017.
- SUN, J. et al. Effects of probiotics on necrotizing enterocolitis, sepsis, intraventricular hemorrhage, mortality, length of hospital stay, and weight gain in very preterm infants: A meta-analysis. **Advances in Nutrition**, v. 8, n. 5, p. 749–763, 2017.
- TLASKALOVÁ-HOGENOVÁ, H.; KVERKA, M.; HRDÝ, J. Immunomodulatory Components of Human Colostrum and Milk. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, v. 94, p. 38–47, 2020.
- UNDERWOOD, M. A. Probiotics and the prevention of necrotizing enterocolitis. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 54, n. 3, p. 405–412, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Exclusive breastfeeding for optimal growth, development and health of infants**. Disponível em: <http://www.who.int/elena/titles/exclusive_breastfeeding/en/>. Acesso em: 23 mar. 2020.
- ZHANG, B. et al. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. **Medicine**, v. 99, n. 37, p. e22166, 11 set. 2020.

ZHENG, N. et al. Short chain fatty acids produced by colonizing intestinal commensal bacterial interaction with expressed breast milk are anti-inflammatory in human immature enterocytes. **PLoS ONE**, v. 15, n. 2, p. 1–15, 2020.

ZHU, L. et al. Genome-Wide Screens Identify Group A Streptococcus Surface Proteins Promoting Female Genital Tract Colonization and Virulence. **The American Journal of Pathology**, v. 190, n. 4, p. 862–873, abr. 2020.