

Os Efeitos da Colostroterapia na Evolução de Bebês Prematuros

The Effects of Colostrotherapy on the Evolution of Premature Babies

Gisele da Silveira Alvarenga¹; Carlos Alberto Bhering²

Como citar esse artigo.
Alvarenga GS, Bhering CA. Os
Efeitos da Colostroterapia na
Evolução de Bebês Prematuros.
Rev de Saúde 2022;13(2):33-41.

Resumo

Os prematuros apresentam pior prognóstico clínico a depender da idade gestacional, uma estratégia tem sido estudada para manter a saúde dos recém-nascidos pré-termo, sobretudo daqueles com muito baixo-peso (peso de nascimento < 1500 gramas), conhecida como colostroterapia ou administração orofaríngea de colostro materno, que trata da utilização do colostro materno cru como terapia imune, sem função nutricional, para recém-nascidos prematuros e/ou de muito baixo-peso. A colostroterapia traz benefícios como efeito imunomodulador, molda a microbiota intestinal diminuindo riscos de enterocolite e infecção nosocomial, além de facilitar a produção de leite materno pela extração e estimulação precoce da mama. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa sobre os efeitos da colostroterapia no aumento da imunidade em prematuros. Este estudo trata de uma revisão integrativa da literatura através de um levantamento bibliográfico onde foi utilizado como fonte de pesquisa o acervo de dados da National Library of Medicine (PUBMED). Após o levantamento dos artigos, por meio dos bancos de dados, e seguindo os critérios de inclusão pré-estabelecidos, obtivemos um total de 28 estudos. A colostroterapia parece ser benéfica para bebês extremamente prematuros; no entanto, a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Embora as evidências emergentes sejam promissoras, pequenas amostras e ampla variação na técnica limitam a generalização.

Palavras-chave: Colostro; Pré-termo; Imunidade.



Abstract

Preterm infants have a worse clinical prognosis, a strategy has been studied to maintain the health of preterm newborns, especially those with very low birth weight (birth weight <1500 grams), known as colostrum therapy or oropharyngeal administration of maternal colostrum, which deals with the use of raw maternal colostrum as an immune therapy, without nutritional function, for premature and / or very low birth weight infants. Colostrum therapy has benefits such as an immunomodulatory effect, shapes the intestinal microbiota, reducing the risk of enterocolitis and nosocomial infection, in addition to facilitating the production of breast milk through early extraction and stimulation of the breast. The aim of this study was to conduct an integrative review of the effects of colostrum therapy on increasing immunity in premature infants. This study is an integrative review of the literature through a bibliographic survey where the National Library of Medicine (PUBMED) data collection was used as a research source. After surveying the articles through the databases and following the pre-established inclusion criteria, we obtained a total of 28 studies. Colostrum therapy appears to be beneficial for extremely premature babies; however, safety and effectiveness have not been established. Although the emerging evidence is promising, small samples and wide variation in the technique limit the generalization.

Keywords: Colostrum; Preterm; Immunity.

Introdução

O nascimento prematuro (antes da 37^a semana de gestação) é uma das questões mais importantes associadas aos cuidados de saúde perinatal. As complicações do parto prematuro contribuíram para aproximadamente 50% das mortes neonatais em 2016 e são a principal causa de morte antes dos cinco anos de idade¹. A taxa de nascimentos prematuros está aumentando em média 1% ao ano em todo o mundo e apesar dos avanços

substanciais nos cuidados neonatais, a mortalidade e morbidade permanecem altas nesta população².

A infecção de início tardio pode ser definida como uma infecção microbiana positiva para hemocultura após 72 horas de vida está associada a uma alta carga de morbidade e mortalidade em bebês prematuros. Apesar de uma variedade de medidas de controle de infecção e do uso de antibióticos, bebês prematuros permanecem em alto risco de infecção associado a resultado de desenvolvimento neurológico e de crescimento

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina – Universidade de Vassouras / Vassouras / Rio de Janeiro / Brasil, Rua Franklin de Moraes, 174, centro, Barra do Pirai; (21) 998199913; *Autor

²Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Doutorado em Saúde da Criança e da Mulher, Mestrado em Medicina Pediatria / Vassouras / Rio de Janeiro / Brasil. ORCID ID 0000-0002-8164-1824

* Email de correspondência: giselealva@yahoo.com.br

Recebido em: 27/10/2021. Aceito em: 22/04/2022.

insatisfatórios. Essas condições também estão ligadas a internações prolongadas e aumentos substanciais no custo dos cuidados para hospitais e famílias³.

Tem sido sugerido que a colostroterapia é uma continuação da exposição da orofaringe fetal ao crescimento e biofatores protetores do líquido amniótico durante a vida fetal. O colostro, líquido secretado pelas glândulas mamárias durante os primeiros dias pós-natal, é rico em fatores de proteção biológicos que estão presentes em concentrações mais elevadas no colostro de mães que deram à luz bebês prematuros⁴. Além disto, contém concentrações significativas de mediadores imunológicos que fornecem proteção bactericida e anti-inflamatória⁵.

O colostro pode atuar por diversos mecanismos: como uma barreira local que impede a adesão de micróbios à mucosa, modulando a interação das citocinas com os tecidos linfoides orofaríngeos e facilitando a absorção de fatores imunológicos pela mucosa bucal; por ações probióticas e anti-inflamatórias; via propriedades antioxidantes da lactoferrina; e por estimulação do crescimento e reparo intestinal⁶.

A administração orofaríngea do colostro da própria mãe ao bebê prematuro consiste na colocação de uma pequena quantidade (0,1 a 0,5 mL) de colostro diretamente na mucosa bucal pelo menos uma vez e geralmente repetidamente nas primeiras 48 horas de vida. A colostroterapia pode ser realizada instilando colostro dentro de cada bochecha por meio de seringa, ou pintando suavemente o colostro sobre a língua, ao redor da gengiva e ao longo dos lábios usando um cotonete esterilizado embebido com 0,1 a 0,5 mL de colostro, ou qualquer outro meio⁷.

O mecanismo de ação exato das citocinas administradas por orofaringe é desconhecido. Fatores imunológicos presentes no colostro provavelmente funcionam por meio de vários mecanismos para fornecer proteção imunológica a bebês prematuros. Esses fatores são absorvidos pela mucosa oral, potencialmente ativando o sistema imunológico do lactente, por meio do sistema do tecido linfoide associado à orofaringe⁸.

Foi demonstrado que várias citocinas encontradas no colostro estimulam a diferenciação de linfócitos B, sugerindo a importância da IgA secretora (sIgA) no fornecimento de imunidade. A sIgA do colostro também pode ser absorvida e atuar diretamente para fornecer proteção imunológica⁹. Isso é demonstrado pela presença de sIgA na urina e nas fezes de bebês alimentados com leite materno. No entanto, o seu papel no fornecimento de imunidade para bebês prematuros ainda não está totalmente compreendido⁹.

O efeito protetor da sIgA, entretanto, pode se estender além da superfície da mucosa. A estabilidade da molécula contra a degradação enzimática e a excreção de sIgA na urina de bebês que receberam colostroterapia favorece a absorção dessa molécula pela

superfície da mucosa. A excreção urinária e fecal de sIgA também é observada em bebês prematuros que recebem alimentação com leite humano¹¹.

Uma vez absorvido, a sIgA pode ter efeitos sistêmicos na imunidade. Estudos *in vitro* em camundongos mostraram captação transepitelial de sIgA e ligação a células dendríticas específicas em placas de Peyer no intestino ou no tecido linfoide associado ao intestino (GALT), levando à produção de citocinas anti-inflamatórias e aumento de células B produtoras de sIgA. Esses achados sugerem que a sIgA materna pode servir para promover um ambiente anti-inflamatório ou tolerante, bem como, talvez, regular positivamente a produção de sIgA do bebê¹⁰.

Além disso, as citocinas no colostro podem regular positivamente a produção de sIgA em bebês prematuros, estimulando assim o sistema imunológico destes. Acredita-se que esses efeitos também funcionem no nível do GALT. Foi demonstrado que as citocinas, particularmente a IL-6, no leite materno, estimulam preferencialmente a diferenciação dos linfócitos B em células plasmáticas secretoras de sIgA. Outras citocinas implicadas neste processo incluem o TGF- β e a IL-10¹².

Estudo sugere que a sIgA é um componente importante do colostro e pode desempenhar papéis diretos e indiretos no fornecimento de proteção imunológica a bebês prematuros. Até o momento, a pesquisa tem se concentrado nos benefícios imunológicos fornecidos pelo leite materno via enteral. Com tantos bebês prematuros na unidade de terapia intensiva neonatal recebendo nutrição enteral limitada, durante a primeira semana de vida, é importante identificar meios alternativos de aplicação de uma potencial imunoterapia, como o colostro orofaríngeo. A pesquisa em modelos animais e humanos apoia o uso da administração orofaríngea como um modo seguro e eficaz de administração de imunoterapia. Sendo eficaz, a prática de colostroterapia em bebês prematuros pode ter benefícios de longo alcance para esses bebês altamente frágeis, incluindo taxas mais baixas de infecção¹⁰.

Investigações recentes sobre a composição do colostro mostram aumento da concentração de componentes protetores com a diminuição da idade gestacional ao nascimento, bem como diminuição significativa da presença desses fatores por volta de uma semana de idade^{13,14,15}. Essas tendências sugerem que os componentes imunológicos do colostro fornecem proteção contra infecções nos bebês⁵.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre os efeitos da colostroterapia na imunidade de prematuros.

Métodos

Este estudo trata de uma revisão integrativa da literatura através de levantamento bibliográfico, onde foi utilizado como fonte de pesquisa o acervo de dados da *National Library of Medicine* (PUBMED).

A pesquisa ocorreu durante o mês de novembro/2020 com os seguintes termos pesquisados em português: “Colostro”, “Pré-termo”, “Imunidade” ou com os descritores em inglês: “*Colostrum*”, “*Preterm*” e “*Immunity*”.

Como critérios de inclusão para esta pesquisa, foram utilizados: artigos originais, escritos em português ou inglês, modelos experimentais (humano ou animal), disponíveis em texto completo e publicados no período de 2010 a 2020. Foram excluídos aqueles artigos que após a leitura do título de resumo não envolvesse a população de estudo. As informações foram selecionadas de acordo com sua relevância e separadas em temas que permitissem interpretação mais didática dos resultados.

Resultados

Após o levantamento dos artigos dos bancos de dados e seguindo os critérios de inclusão pré-estabelecidos, foram lidos e utilizados um total de 28 estudos.

Observou-se na maioria dos estudos que a administração de pequenos volumes de colostro, diretamente na cavidade bucal de prematuros intubados, tem se mostrado viável e segura.

Os estudos publicados são principalmente de pequenos estudos de coorte retrospectivos, ensaios de viabilidade, estudos nos quais a colostroterapia foi incluída como parte de um protocolo de alimentação padronizado e um pequeno estudo randomizado recente. Pode-se observar que os pesquisadores usaram vários termos para descrever a colostroterapia, incluindo “higiene bucal”, “esfregaço oral”, “colostro oral” e “imunoterapia oral”. Os estudos mostraram uma grande variação na técnica, incluindo variação significativa na dose de leite administrada (variando de 0,1 ml a 1,0 mL), na frequência dos tratamentos, e na duração do protocolo de tratamento (de 2 a 7 dias). Alguns estudos usaram seringas para extrair um volume preciso do leite materno, enquanto outros utilizaram um cotonete embebido no leite materno. Foi observado que mergulhar repetidamente um cotonete em um recipiente com leite materno pode contaminar o leite com patógenos e aumentar o risco de infecção para o bebê¹³. O uso de um cotonete aumenta o risco de que as fibras (de algodão) possam ser liberadas durante o procedimento de administração e potencialmente aspiradas. É importante ressaltar que um cotonete demonstrou absorver até 97% do leite durante 10 segundos. A administração de um

volume preciso com uma seringa estéril, em vez de embeber um cotonete no leite, minimiza a absorção do leite pelo cotonete. Desta forma, mais leite permanece na mucosa para uma “dose” consistente.

Os resultados estão expostos no quadro 1.

Discussão

Embora a colostroterapia esteja surgindo como parte do cuidado de rotina para bebês prematuros, as práticas variam amplamente¹⁶. O colostro de mães de bebês prematuros contém altas concentrações de fatores imunológicos¹⁷. No estudo de Cacho e Lawrence foi proposto que os níveis aumentados de fatores imunológicos no leite pré-termo podem ser resultado de um mecanismo compensatório, aonde durante o trabalho de parto prematuro, a mama materna desloca o conteúdo imunológico do leite para fornecer mais proteção⁷.

A exposição precoce ao colostro, no entanto, é limitada não apenas por razões maternas, mas porque bebês prematuros frequentemente têm alimentação atrasada e pequenas quantidades de leite podem ser difíceis de administrar com alimentação por sonda intragástrica¹⁸. A colostroterapia pode fornecer benefício imunológico precoce ao bebê prematuro e o fornecimento de colostro pode facilitar a produção de leite materno¹⁹.

De acordo com Sohn et al. a colostroterapia tem efeito imunomodulador e seus benefícios podem ser especialmente importantes para bebês de muito baixo peso ao nascer (MBPN), que apresentam risco muito maior de infecção devido à prematuridade¹⁸. O colostro ingerido molda a microbiota intestinal, diminui o risco de enterocolite necrosante e fornece moléculas anti-inflamatórias protetoras com o potencial de embotar a resposta inflamatória frequentemente exuberante de bebês prematuros²⁰.

Também para Rodriguez et al.¹³ a colostroterapia pode servir como uma alternativa natural para fornecer um contínuo de efeitos protetores pós-útero para bebês extremamente prematuros²¹. As gotas de leite são colocadas diretamente na mucosa oral do bebê para que os biofatores possam fornecer efeitos imunoestimuladores. Usando essa abordagem, teorizam que a colostroterapia é protetora contra a sepse neonatal por meio de vários mecanismos: 1) interação de citocinas do leite com células imunes orofaríngeas, 2) absorção de biofatores protetores pela mucosa, 3) proteção de barreira contra patógenos, 4) efeitos locais e sistêmicos de oligossacarídeos que modulam a microbiota intestinal e 5) efeito benéfico de proteção antioxidantes. A interação das citocinas do leite pode fornecer estimulação imunológica. A absorção pela mucosa da lactoferrina (leite) pode resultar em concentrações mais elevadas de lactoferrina urinária, sugestivas de proteção

Quadro 1. Resumo dos estudos e seus principais desfechos.

AUTOR	MÉTODO	POPULAÇÃO	CONCLUSÃO
Nasuf et al., 2018	Ensaio clínico randomizado	Prematuros com 37 semanas atendidos em unidade neonatal	Ensaio maiores e bem planejados seriam necessários para avaliar de forma mais precisa e confiável os efeitos da colostroterapia em bebês prematuros.
Glass et al., 2017	Estudo piloto retrospectivo, randomizado e controlado por placebo	93 bebês com menos de 1.500 g internados na UTIN	A colostroterapia aumentou a IgA secretora salivar no 7º dia de vida. Um grande estudo multicêntrico é necessário para determinar se a colostroterapia diminui a sepse de início tardio ou enterocolite necrosante em bebês prematuros
Martín-Alvarez et al., 2020	Estudo randomizado e controlado por placebo	100 prematuros divididos em dois grupos	A administração de colostroterapia por 15 dias diminui o estado pró-inflamatório de neonatos prematuros e fornece nutrição enteral completa precoce, o que pode ter uma influência positiva no desenvolvimento do sistema imunológico e resposta inflamatória.
Rodriguez et al., 2010	Estudo experimental	Cinco bebês baixo peso ao nascer	A colostroterapia é fácil, barata e bem tolerada. Pesquisas futuras devem continuar a examinar o procedimento ideal para medir os efeitos imunológicos diretos dessa terapia, bem como os resultados clínicos, como infecções, particularmente pneumonia associada à ventilação.
Rodriguez et al., 2015	Revisão de literatura	35 artigos que mostraram a importância da colostroterapia em bebês pré-termo.	Houve redução da incidência de sepse tardia, enterocolite necrosante e morte. Foram identificados os mecanismos responsáveis pelos efeitos benéficos da colostroterapia para prematuros extremos, aumento da microbiota gastrointestinal (fecal), melhora na maturação da defesa antioxidante.
Panchal et al., 2019	Revisão sistemática e meta-análise	Seis ensaios clínicos randomizados (n = 269) e 4 não-randomizados (n = 737) foram incluídos.	As evidências dos efeitos da colostroterapia em desfechos clinicamente importantes em bebês prematuros são limitadas e de baixa qualidade. Mais estudos são necessários.
Maffei et al., 2020	Estudo clínico	Mães de bebês prematuros	A administração precoce de colostro pode fornecer componentes imunológicos a bebês prematuros. A administração de ACO por seringa e dose cumulativa mais alta estão associadas ao aumento da absorção de IgA e lactoferrina, e a dosagem precoce pode contribuir para um microbioma traqueal mais diversificado.

Quadro 1 (cont.). Resumo dos estudos e seus principais desfechos.

AUTOR	MÉTODO	POPULAÇÃO	CONCLUSÃO
Pammi e Suresh, 2017	Estudo randomizado retrospectivo	6 ensaios clínicos randomizados avaliando lactoferrina oral em qualquer dose ou duração para prevenir sepse ou NEC em neonatos prematuros.	A evidência sugere que a suplementação de lactoferrina para alimentação enteral com ou sem probióticos diminui a sepse de início tardio em bebês prematuros sem efeitos adversos.
Gidrewicz; Fenton, 2014	Revisão sistemática e meta-análise	56 estudos, sendo 26 estudos de bebês pré-termo e 30 estudos de neonatos.	O conteúdo energético do leite materno calculado a partir dos macronutrientes fornece estimativas pobres da energia medida, e a proteína estimada do nitrogênio superestima o conteúdo proteico do leite. Quando a energia do leite materno, o teor de macronutrientes e minerais não podem ser medidos diretamente, os valores médios dessas meta-análises podem fornecer estimativas úteis da energia do leite materno e do conteúdo de nutrientes.
Donalisio et al., 2018	Estudo clínico randomizado	Dezoito mães de bebês prematuros.	O leite humano pode variar dependendo do estágio da lactação e do estado sorológico da mãe. Esta propriedade biológica pode neutralizar parcialmente as partículas de vírus e bactérias reduzindo assim o risco de transmissão de vírus infecciosos para o bebê prematuro.
Sohn et al., 2016	Estudo piloto	12 bebês pré-termo	A administração bucal de colostro materno em RNMBP influenciou a colonização da cavidade oral, com diferenças persistindo 48 horas após o término da intervenção.
Snyder et al., 2017	Estudo longitudinal observacional	85 bebês pré-termo com idade e peso pareados	A colostroterapia para bebês prematuros é segura e prática em um ambiente de unidade de terapia intensiva neonatal e está associada a taxas aumentadas de imunidade.
Rodrigues et al., 2015	Ensaio clínico randomizado	622 bebês prematuros com sepse e/ou enterocolite necrosante	O estudo em andamento prevê efeitos gastrointestinais benéficos (por exemplo, efeitos tróficos no intestino e uma predominância de microflora benéfica), efeitos imunostimuladores (maiores concentrações de lactoferrina urinária), status antioxidante aprimorado (medido por mudanças nos níveis de biomarcadores urinários de estresse oxidativo), e uma diminuição da incidência de sepse e enterocolite necrosante.

Quadro 1 (cont.). Resumo dos estudos e seus principais desfechos.

AUTOR	MÉTODO	POPULAÇÃO	CONCLUSÃO
Madi et al., 2015	Estudo comparativo	104 recém-nascidos prematuros	O sistema imunológico desde o nascimento expressa uma forma de reatividade imunológica associada a tumores. Percebeu-se no estudo que bebês prematuros apresentam baixa imunidade e portanto o colostro tem se mostrado benéfico para esses recém-nascidos.
Baek et al., 2020	Estudo experimental em animais	145 leitões nascidos a pré-termo	A prematuridade aumenta a sensibilidade de porcos recém-nascidos à bacteremia podendo causar sepse. A sensibilidade à infecção sistêmica por diminui rapidamente nos dias após o nascimento prematuro. Tanto a idade como a dieta alimentar (nutrição parenteral, colostro, leite, fórmula) podem influenciar a inflamação intestinal, a translocação bacteriana e o desenvolvimento imunológico sistêmico nos dias após o nascimento em recém-nascidos prematuros.
Gila-Diaz et al., 2019	Revisão de literatura	178 artigos que abordavam imunidade, prematuridade e colostroterapia.	Os prematuros, em comparação com os nascidos a termo, apresentam taxas de morbimortalidade mais elevadas. O colostro nos primeiros dias de vida é de grande importância contribui para a maturação do sistema imunológico.
Da Cruz Martins et al., 2020	Ensaio clínico não randomizado	350 participantes	O estudo ainda está em andamento, mas já pode-se concluir que a implantação do protocolo de imunoterapia do colostro orofaríngeo permitiu definir um algoritmo que facilitou a organização do processo de trabalho da equipe de saúde.
Oliveira et al., 2014	Caso controle	108 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 34 semanas	Crianças que receberam colostro apresentaram taxas mais altas de aleitamento materno (mesmo que não exclusivo), maior que as que não receberam colostro.
Lee et al., 2015	Ensaio clínico duplo-cego randomizado e controlado por placebo	48 bebês prematuros nascidos antes de 28 semanas de gestação.	A administração orofaríngea de colostro pode diminuir a sepse clínica, inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar os níveis de fatores imunoprotetores circulantes em prematuros extremos.

Quadro 1 (cont.). Resumo dos estudos e seus principais desfechos.

AUTOR	MÉTODO	POPULAÇÃO	CONCLUSÃO
Pierzynowska et al., 2020	Estudo de revisão	26 artigos que destacavam os efeitos imunológicos das imunoglobulinas maternas presentes no colostro.	O estudo indicou a existência de importantes efeitos protetores clássicos da colostroterapia na imunidade em recém-nascidos pré-termo.
Splichalova et al., 2018	Estudo experimental em animais	104 leitões prematuros	Este modelo animal pode ser usado para estudar as condições patológicas associadas ao estado pré-termo e os efeitos de vários tratamentos para melhorar o desenvolvimento fisiológico de bebês prematuros.
Romano-Keeler et al., 2017	Ensaio clínico prospectivo e randomizado	99 recém nascidos prematuros	Os bebês que receberam a colostroterapia tiveram um tempo reduzido de hospitalização e requerem investigações adicionais.
Cacho; Lawrence, 2017	Estudo de revisão integrativa	103 artigos abordando a imunidade e o leite materno	O sistema imunológico do bebê prematuro tem uma série de deficiências imunológicas de desenvolvimento, colocando o bebê em maior risco de infecção.
Tao et al., 2020	Revisão sistemática	Nove ensaios clínicos	A administração orofaríngea de colostro é um método simples e eficaz de alimentação para neonatos prematuros. O resultado no aumento da imunidade desses bebês foi comprovado na maioria dos ensaios analisados.
Li et al., 2020	Estudo experimental em animais	74 porcos prematuros	A alimentação com colostro melhorou os efeitos prejudiciais da alimentação com fórmula na imunidade sistêmica e na saúde intestinal em recém-nascidos prematuros, especialmente quando administrada imediatamente após o nascimento.

Fonte: dados de pesquisa.

imunológica sistêmica contra a sepse²².

No estudo de Seigel et al. um pequeno caso-controle recente que foi projetado para determinar o efeito imunológico da administração da colostroterapia, mostrou concentrações mais altas de lactoferrina urinária para bebês prematuros extremos tratados com leite com 1 semana de idade, em comparação com controles tratados com placebo²³. Esse achado é consistente com os estudos de Rodriguez et al. e sugere que a lactoferrina pode ser absorvida pela mucosa com passagem para a circulação e, em seguida, excretada na urina após a terapia com colostroterapia²¹. Durante a administração orofaríngea do leite materno, os fatores de crescimento intestinal também podem ser absorvidos pela mucosa ou podem ir para o intestino e acelerar a maturação intestinal. Os oligossacarídeos podem ser absorvidos pela mucosa com efeitos sistêmicos ou podem ir para o intestino, onde podem exercer efeitos prebióticos que aumentam as *bifidobactérias* spp. em crescimento, e também servem como receptores chamariz para ligar e inibir patógenos competitivamente, evitando a translocação e sepse. A barreira de proteção (fornecida pela lactoferrina e imunoglobulina A secretora) evita a aderência do patógeno às superfícies das células epiteliais no trato gastrointestinal, protegendo contra sepse²⁴. Os antioxidantes protegem as células do sistema imunológico de lesões, evitam as alterações induzidas pelo estresse oxidativo na microbiota que promovem as espécies patogênicas e, assim, reduzem a inflamação e a lesão do epitélio intestinal, evitando a translocação e protegendo contra a sepse. Os macrófagos do leite também podem ir para o intestino, onde podem sobreviver por até uma semana e secretar fatores de crescimento intestinal e citocinas anti-inflamatórias²⁵.

Alguns estudos estabeleceram a viabilidade para esta técnica e os resultados foram sugestivos de efeitos imunoestimuladores^{2,5,6,13,18,22,24}. Uma pesquisa recente sugere benefícios adicionais, incluindo proteção contra pneumonia associada ao ventilador e sepse clínica, obtenção mais precoce de alimentação enteral plena, maturação aprimorada das habilidades de alimentação oral, crescimento aprimorado, função imunológica e amamentação aprimorada²⁶. Uma obtenção anterior de alimentação enteral completa foi relatada em vários estudos e tem implicações importantes em termos de risco de sepse. Quando a alimentação enteral completa é alcançada mais cedo, há a remoção mais precoce dos cateteres venosos colocados centralmente e nutrição parenteral intravenosa, reduzindo significativamente o risco do bebê de adquirir sepse. Os resultados desses artigos publicados sugerem que a colostroterapia pode ser benéfica para bebês extremamente prematuros. No entanto, limitações significativas, incluindo pequenas amostras, análise retrospectiva e inconsistência na técnica, limitam a generalização²⁷.

McFadden et al.¹⁵ realizaram ensaio clínico

randomizado avaliando a colonização da mucosa oral do recém-nascido e destes, 29 eram recém-nascidos com idade gestacional entre 26 e 34 semanas. O microrganismo mais comum identificado foi o *Staphylococcus* sp. coagulase negativo, mas também outros organismos foram identificados. Embora não houvesse efeitos nocivos do uso do colostro, não houve alteração na colonização nas semanas 2 e 3 de vida¹⁵.

Oliveira et al.²⁰ em um caso-controle, administraram 1,0 ml de colostro de 6 em 6 horas, em 108 recém-nascidos com idade gestacional entre 24 e 34 semanas. As crianças que receberam colostro apresentaram taxas mais altas de aleitamento materno (mesmo que não exclusivo), sendo maior que as que não receberam colostro.

No estudo de Romano-Keeler et al. ficou evidenciado que os bebês que receberam colostroterapia tiveram um tempo reduzido de hospitalização, mas requer investigações adicionais².

Também para Martins et al., recém-nascidos prematuros requerem nutrição adicional e proteção imunológica em comparação com recém-nascidos a termo. Curiosamente, o leite materno prematuro contém maiores quantidades de nutrientes, como proteínas, e maiores concentrações de certos fatores imunobiológicos, como citocinas, fatores de crescimento, TGF- β 2 e sIgA, inversamente proporcionais ao tempo de gravidez. O uso do colostro materno por via orofaríngea no tratamento do recém-nascido é uma estratégia plausível e possível nos serviços de saúde neonatal, uma vez que os componentes imunoprotetores do colostro podem ser absorvidos pelos tecidos linfoides da orofaringe. Este fator mimetiza a função bioprotetora do líquido amniótico na vida extrauterina²⁸. Os ensaios clínicos^{1,8,10,11,13,15,19,22} descrevem que, para o grupo de tratamento em comparação com o grupo de controle, a imunoterapia do colostro orofaríngeo reduz o tempo médio de internação, modifica a microbiota oral com diferentes padrões de colonização, inibe a secreção de citocinas pró-inflamatórias e eleva a circulação de fatores imunoprotetores, fornecendo menor duração da oxigenoterapia, incidência de pneumonia associada à ventilação e episódios de intolerância alimentar, reduzindo o tempo para atingir a alimentação enteral completa, a incidência de sepse e a enterocolite necrosante⁶.

Considerações Finais

Os estudos demonstram um efeito protetor da alimentação com leite materno, colostro, sobre a incidência de sepse e infecções nosocomiais em bebês prematuros. Doenças críticas na primeira semana de vida costumam atrasar a introdução da alimentação enteral, limitando os benefícios imunológicos proporcionados

pelo leite materno e colocando esses bebês em maior risco de adquirir infecções.

Poucos estudos apoiam a colostroterapia, embora os estudos existentes tenham sugerido que é uma medida profilática segura e viável contra sepse e pneumonia associada à ventilação. Essa modulação imunoinflamatória e a melhora do crescimento da microbiota intestinal podem reduzir as taxas de infecções, melhorando potencialmente a sobrevivência e os resultados do neurodesenvolvimento em bebês prematuros.

Logo, a colostroterapia parece ser benéfica para bebês prematuros extremos; no entanto, a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Embora as evidências emergentes sejam promissoras, pequenas amostras e ampla variação na técnica limitam a generalização.

Referências

- Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):19-21.
- Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp JH, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, Latuga MS, Wynn JL. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*. 2017;37(1):36-41.
- Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(6):534-40.
- Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatr*. 2014;14:216.
- Glass KM, Greecher CP, Doheny KK. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol*. 2017;34(14):1389-95.
- Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, Martín-Peregrina F, Alonso-Moya M, Maldonado-Lozano J, Hurtado-Suazo JA, Ochoa JJ. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients*. 2020;12(2):413.
- Cacho NT, Lawrence RM. Innate Immunity and Breast Milk. *Front Immunol*. 2017;8:584.
- Donalísio M, Rittà M, Tonetto P, Civra A, Coscia A, Giribaldi M, Cavallarin L, Moro GE, Bertino E, Lembo D. Anti-Cytomegalovirus Activity in Human Milk and Colostrum From Mothers of Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(5):654-9.
- Madi A, Bransburg-Zabary S, Maayan-Metzger A, Dar G, Ben-Jacob E, Cohen IR. Tumor-associated and disease-associated autoantibody repertoires in healthy colostrum and maternal and newborn cord sera. *J Immunol*. 2015;194(11):5272-81.
- Juhl SM. Necrotizing enterocolitis - classification and two initial steps towards prevention. *Dan Med J*. 2017;64(6):53-62.
- Maffei D, Brewer M, Codipilly C, Weinberger B, Schanler RJ. Early oral colostrum administration in preterm infants. *J Perinatol*. 2020;40(2):284-7.
- Bæk O, Brunse A, Nguyen DN, Moodley A, Thymann T, Sangild PT. Diet Modulates the High Sensitivity to Systemic Infection in Newborn Preterm Pigs. *Front Immunol*. 2020;11:1019.
- Rodríguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:453.
- Gila-Díaz A, Arribas SM, Algara A, Martín-Cabrejas MA, López de Pablo
- ÁL, Sáenz de Pipaón M, Ramiro-Cortijo D. A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity. *Nutrients*. 2019;11(6):1307.
- Mcfadden B. Oral colonization in the preterm neonate: effect of oral care [tese]. Denton: Texas Woman's University; 2012.
- Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):71-7.
- Rodríguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care*. 2010;10(4):206-12.
- Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol*. 2016;36(2):106-11.
- Martins CC, Ramos MSX, Amaral MVC, Costa JSP, Cerqueira ES, Vieira TO, Cruz SS, Vieira GO. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):371.
- Oliveira A. Estudo da viabilidade da administração orofaríngea de colostro para recém-nascidos pré-termo: colostroterapia [dissertação]. [Ribeirão Preto]: Universidade de São Paulo; 2014.
- Rodríguez NA, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinat Neonat Nurs*. 2015;29:81-90.
- Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135:357-66.
- Seigel JK, Smith B, Ashley P, Cotton M, Herbert C, King B, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birthweight infants. *Breastfeeding Med*. 2013;8(6):491-5.
- Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(8):1122-31.
- Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2019;10(6):1152-62.
- Pierzynowska K, Woliński J, Weström B, Pierzynowski SG. Maternal Immunoglobulins in Infants-Are They More Than Just a Form of Passive Immunity? *Front Immunol*. 2020;11:855.
- Splichalova A, Slavikova V, Splichalova Z, Splichal I. Preterm Life in Sterile Conditions: A Study on Preterm, Germ-Free Piglets. *Front Immunol*. 2018;9:220.
- Li Y, Pan X, Nguyen DN, Ren S, Moodley A, Sangild PT. Bovine Colostrum Before or After Formula Feeding Improves Systemic Immune Protection and Gut Function in Newborn Preterm Pigs. *Front Immunol*. 2020;10:3062.