



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

GABRIELA CINTRA DOS SANTOS

Imunoterapia orofaríngea de colostro e sepse neonatal tardia em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso: estudo de intervenção

Feira de Santana
2023

GABRIELA CINTRA DOS SANTOS

Imunoterapia orofaríngea de colostro e sepse neonatal tardia em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso: estudo de intervenção

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Mestrado Acadêmico - da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.
Área de Concentração: Epidemiologia.
Linha de pesquisa: Saúde de Grupos Populacionais Específicos.
Orientadora: Profa. Dra. Graciete Oliveira Vieira
Coorientadora: Profa. Dra. Tatiana de Oliveira Vieira

Feira de Santana
2023

Ficha Catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

S235

Santos, Gabriela Cintra dos

Imunoterapia orofaríngea de colostro e sepse neonatal tardia em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso : estudo de intervenção / Gabriela Cintra dos Santos. – 2023.

64 f.: il.

Orientadora: Graciete Oliveira Vieira.

Coorientadora: Tatiana de Oliveira Vieira.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Feira de Santana, 2023.

1. Recém-nascido prematuro. 2. Imunoterapia orofaríngea. 3. Colostro. 4. Sepse neonatal. I. Título. II. Vieira, Graciete Oliveira, orient. III. Vieira, Tatiana de Oliveira, coorient. IV. Universidade Estadual de Feira de Santana.

CDU 616-053.32:615.37

GABRIELA CINTRA DOS SANTOS

**IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO E SEPSE
NEONATAL TARDIA EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE
MUITO BAIXO PESO: ESTUDO DE INTERVENÇÃO**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Tatiana de Oliveira Vieira (Presidente/Coorientadora)
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa. Dra. Camilla da Cruz Martins (Titular Interno)
Universidade Estadual de Feira de Santana

Profa. Dra. Suelly Pinto Teixeira de Moraes (Titular Externo)
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Graciete Oliveira Vieira, por ter aceitado esta jornada, sem mesmo me conhecer, pela paciência e boa vontade.

À minha coorientadora, Tatiana de Oliveira Vieira, por sua disposição, trabalho e tranquilidade.

À Camilla da Cruz Martins, por toda parceria e por não ter medido esforços para me auxiliar nesse caminho.

À Mara Viana Cardoso Amaral, por ter me encorajado e acreditado em mim para embarcar nesse processo.

À minha família pela compreensão e apoio nos momentos difíceis.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de mestrado concedida, pelo apoio e oportunidade da realização da pesquisa científica nacional

RESUMO

Recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam maior morbidade, incluindo complicações neurológicas, respiratórias, desnutrição e infecções. Dentre as complicações infecciosas, a sepse neonatal destaca-se dentre as causas de mortalidade em recém-nascidos (RN), sobretudo para aqueles de muito baixo peso. A imunoterapia orofaríngea do colostro (IOC) tem despontado como uma técnica de estímulo ao sistema imunológico, com potencial para diminuição do estado pró-inflamatório e redução da incidência de complicações infecciosas. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da IOC na redução dos casos de sepse neonatal tardia, em RNPT com muito baixo peso ao nascer. Tratou-se de um estudo de intervenção, com análise comparativa da incidência de sepse neonatal tardia entre o grupo de tratamento e o grupo controle histórico, composto por RNs admitidos na unidade anteriormente à implementação do protocolo de IOC. Participaram do estudo 81 prematuros, nascidos entre 2016 e 2022. Os participantes do grupo tratamento receberam 8 aplicações diárias de 0,2 mL de colostro cru, da sua própria mãe, na mucosa oral, durante os 7 primeiros dias de vida. Com base na avaliação dos dados, a IOC mostrou-se como fator de proteção contra sepse neonatal tardia (RR: 0,43; IC 95%: 0,21 – 0,91), com redução do risco em 26% no grupo tratado com IOC (RAR 0,26; IC 95%: 6,51 – 45,92), em relação ao grupo controle. O cálculo do NNT mostrou ser necessário tratar apenas quatro RNPTs, para evitar um evento de sepse tardia (NNT 4; IC: 2,17 – 15,34). A administração orofaríngea de colostro se mostrou promissora na proteção de recém-nascidos prematuros contra sepse tardia.

Palavras-chave: Recém-nascido prematuro. Colostro. Sepse neonatal. Imunoterapia. Estudos de intervenção.

ABSTRACT

Preterm newborns (PTNB) present greater morbidity, including neurological and respiratory complications, malnutrition and infections. Among infectious complications, neonatal sepsis stands out among the causes of mortality in newborns, especially those with very low birth weight. Oropharyngeal colostrum immunotherapy (IOC) has emerged as a technique to stimulate the immune system, with the potential to reduce the pro-inflammatory state and reduce the incidence of infectious complications. The objective of this work was to evaluate the effect of IOC in reducing cases of late-onset neonatal sepsis in preterm infants with very low birth weight. This was an intervention study, with a comparative analysis of the incidence of late neonatal sepsis between the treatment group and the historical control group, composed of newborns admitted to the unit prior to the implementation of the IOC protocol. 81 premature babies born between 2016 and 2022 participated in the study. Participants in the treatment group received 8 daily applications of 0.2 mL of raw colostrum from their own mother, on the oral mucosa, during the first 7 days of life. Based on data evaluation, IOC was shown to be a protective factor against late-onset neonatal sepsis (RR: 0.43; 95% CI: 0.21 – 0.91), with a 26% risk reduction in the group treated with IOC (RD 0.26; 95% CI: 6.51 – 45.92) in relation to the control group. The NNT calculation showed that it was necessary to treat only four preterm infants to avoid one late sepsis event (NNT 4; CI: 2.17 – 15.34). Oropharyngeal administration of colostrum has shown promise in protecting premature newborns against late-onset sepsis.

Keywords: Infant premature. Premature birth. Colostrum. Neonatal sepsis. Immunotherapy. Clinical trial.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Estudos que avaliaram os efeitos da Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Infecções Neonatais.

QUADRO 2. Resultados dos estudos de revisão sistemática e metanálise que avaliaram os efeitos da Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Infecções Neonatais.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Modelo Teórico da associação entre Imunoterapia Orofaríngea de Colostro, sepse neonatal tardia e uso de antibióticos.

FIGURA 2. Modelo de análise da Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Infecções Neonatais.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RNPT: Recém-nascidos pré-termo

UTIN: Unidade de terapia intensiva neonatal

ECN: Enterocolite necrosante

PAV: Pneumonia associada à ventilação mecânica

IOC: Imunoterapia orofaríngea do colostro

OMS: Organização Mundial da Saúde

BPN: Baixo peso ao nascer

MBP: Muito baixo peso ao nascer

EBP: Extremo baixo peso

FIG: Pequeno para idade gestacional

AIG: Adequado para idade gestacional

GIG: Grande para idade gestacional

PCR: Proteína C reativa

OFALT: Tecido linfóide associado à orofaringe

NEP: Nutrição enteral plena

CC: Cateter central

CUV: Cateter umbilical venoso

ATB: Antibiótico

VM: Ventilação mecânica

NP: Nutrição parenteral

NE: Nutrição enteral

ECR: Ensaio clínico randomizado.

ROP: Retinopatia da prematuridade

NEP: Nutrição enteral plena

NPT: Nutrição parenteral total

BDP: Broncodisplasia pulmonar.

HIC: Hemorragia intracraniana

PIF: Perfuração intestinal espontânea

PICC: Cateter central de inserção periférica.

VNI: Ventilação não invasiva

BLH: Banco de Leite Humano

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	14
GERAL	14
ESPECÍFICOS	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 PREMATURIDADE	15
3.2 SEPSE NEONATAL	16
3.3 ANTIBIOTICOTERAPIA	19
3.4 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO	20
4. METODOLOGIA	33
5. RESULTADOS	39
6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	56
7. REFERÊNCIAS	57

1. INTRODUÇÃO

Dados de 2019 apontam uma taxa de nascimento prematuro, no Brasil, de 11,2% (cerca de 340 mil partos). Até o ano de 2014, verificou-se uma taxa superior à taxa global, de 10,6% (aproximadamente 140 milhões), colocando o Brasil no ranking dos dez países com maiores taxas de nascimentos prematuros.

Recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam maior morbidade, incluindo complicações neurológicas, respiratórias, desnutrição e infecções (YOU; NEW; WARDLAW, 2017). A sepse neonatal destaca-se entre as causas de mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), representando mais da metade dos óbitos de recém-nascidos (RN), de muito baixo peso, até o sétimo de vida (SILVEIRA; GIACOMINI; PROCIANOY, 2010).

A sepse neonatal tardia é condição clínica decorrente da infecção desenvolvida após 72 horas de vida, que pode ser de etiologia bacteriana, viral ou fúngica. Tal condição desenvolve-se a partir do acometimento de fluidos corporais, como sangue, urina ou líquido, com frequentes manifestações sistêmicas, de repercussões em órgãos e tecidos e alterações hemodinâmicas (SHANE; SÁNCHEZ; STOLL, 2017; PROCIANOY e SILVEIRA, 2020).

A prematuridade e o baixo peso ao nascer estão intimamente relacionadas com imaturidade do sistema imune e com a imaturidade das barreiras cutânea e mucosa (TIRONE et al., 2019), importantes fatores de risco para o desenvolvimento de doenças infecciosas neonatais, a exemplo de sepse neonatal (DE OLIVEIRA et al., 2016; ALVES et al., 2018), enterocolite necrosante (ECN) (ALGANABI et al., 2019) e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) (MA et al., 2021). Nesse contexto, o uso de antibióticos é imposto nas circunstâncias acima, excetuando-se nos casos de isolamento de agentes etiológicos virais ou fúngicos.

O fornecimento de leite materno favorece a otimização da imunidade do RN, através da transferência de anticorpos maternos, células imunológicas, citocinas, quimiocinas e outros compostos bioativos, colaborando para a redução da incidência de infecção e mortalidade neonatal, uma vez que os componentes bioativos, presentes no leite materno, promovem a manutenção das funções de barreira, proteção do epitélio gastrointestinal, e inibição da colonização de bactérias patogênicas (LEWIS et al., 2017; LI et al., 2019).

Muitas vezes, para o RNPT com muito baixo peso, < 1500 gramas, não se faz possível estabelecer a alimentação enteral, logo após o nascimento, em virtude das complicações clínicas

comumente apresentadas. Adicionalmente, a terapia nutricional enteral, quando iniciada, geralmente é administrada por sonda orogástrica, privando o contato do leite materno com a mucosa orofaríngea, até que o RN esteja apto para alimentação oral - por volta de 34 semanas gestacionais e após estabilidade clínica do neonato (RODRIGUEZ et al., 2015).

A imunoterapia orofaríngea do colostro (IOC), com aplicação de colostro materno na mucosa orofaríngea dos RNPTs, tem despontado como uma estratégia de estímulo imunológico e de sustentação do aleitamento materno, com demonstração da redução da incidência de pneumonia e ECN (CAI et al., 2022) e sepse neonatal (HUO et al., 2022), devido a diminuição do estado pró-inflamatório (Martín-Álvarez e cols. 2020), aumento nos níveis de imunoglobulina A secretora e lactoferrina (LEE et al., 2015), além de alcance mais rápido da nutrição enteral plena pelos RNs submetidos a este procedimento (XAVIER RAMOS et al., 2021).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da IOC na redução dos casos de sepse neonatal tardia em RNPTs com muito baixo peso ao nascer.

2. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro na redução dos casos de sepse neonatal tardia, em recém-nascidos prematuros com muito baixo peso ao nascer.

ESPECÍFICOS

- Descrever as variáveis maternas sociodemográficas e perinatais;
- Descrever as condições clínicas de nascimento dos recém-nascidos prematuros, conforme o uso de imunoterapia orofaríngea de colostro;
- Caracterizar o uso de antimicrobianos pelos recém-nascidos prematuros, participantes do estudo.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PREMATURIDADE

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2018) define como prematuros àquelas crianças nascidas antes de 37 semanas gestacionais completas. Ainda segundo a OMS (2018), a prematuridade é sub categorizada de acordo com a idade gestacional de nascimento em: extrema (<28 semanas gestacionais); moderada (28 a 31 semanas gestacionais) e tardia (32 a 36 semanas gestacionais).

Ao nascimento, os neonatos podem apresentar baixo peso ao nascer (BPN): àqueles com peso entre 1500 a 2499g; ou muito baixo peso (MBP): àqueles com peso entre 1000 a 1499 gramas e extremo baixo peso (EBP): àqueles com peso <1000 gramas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021). Adicionalmente, é feita a classificação a partir da relação entre o peso de nascimento e a idade gestacional como: pequeno para idade gestacional (PIG), quando o peso se encontra abaixo percentil 10; adequado para idade gestacional (AIG), peso maior que percentil 10 e menor que percentil 90; grande para idade gestacional (GIG), quando o peso encontra-se maior ou igual ao percentil 90 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2021).

As últimas estimativas globais apontam que um a cada dez neonatos nasce prematuro (WHO, 2018; WHO, 2023), correspondente a 15 milhões de nascimentos prematuros por ano, com cerca de 1 milhão de óbitos infantis anualmente, em decorrência das complicações da prematuridade (WHO, 2018).

Dos 15 milhões de partos prematuros que acontecem todos os anos, aproximadamente 84,7% são de RNPTs tardios, 11,3% de pré-termos moderados e 4,1% de pré-termos extremos (CHAWANPAIBOON et al., 2019). No Brasil, uma coorte com seguimento de 33 anos realizada no sul do país, constatou que as taxas de parto prematuro aumentaram acentuadamente de 5,8% (1982) para 13,8% (2015) (SILVEIRA et al, 2019).

As principais complicações da prematuridade são observadas naqueles RNPTs moderados e extremos, em virtude de significativa imaturidade fisiológica, com maior taxa de morbidade naqueles nascidos abaixo de 32 semanas gestacionais, destacando-se os acometimentos infecciosos, com maior risco de sepse neonatal, imaturidade pulmonar (com incremento de ventilação mecânica) e sequelas neurológicas (BARFIELD, 2018). A sobrevivência de RNs classificados como prematuros extremos, principalmente àqueles

nascidos próximo a 25ª semana gestacional, varia de acordo com os recursos disponíveis para os cuidados obstétricos e neonatais (BARFIELD, 2018).

Além da prematuridade, o BPN é um importante preditor de morbimortalidade (WHO, 2014), sobretudo para os RNPTs classificados como PIG (LAWN et al., 2014). O nascimento prematuro é responsável por mais de uma em cada três mortes neonatais (primeiro mês de vida) em todo o mundo (WHO, 2023), sendo também a maior causa de morte de crianças menores de 5 anos de idade, importante capital humano do futuro (WHO, 2023).

No tocante aos aspectos sociais, a OMS reconhece a pobreza e o baixo nível de escolaridade como fatores de risco associados à prematuridade (WHO, 2012). Ao avaliar estudos publicados em 1993, 2004 e 2011, Sadovsky e cols., (2018) encontraram que mulheres em maior situação de vulnerabilidade social apresentaram maior chance de parto prematuro, quando comparadas às mulheres de estratos sociais mais favorecidos.

É importante salientar que fatores sociais de risco podem ser cumulativos em famílias de baixa renda, tais como cor de pele negra, menores níveis de escolaridade e desemprego (SADOVSKY et al. 2018). As condições socioeconômicas maternas também exercem influência no estabelecimento e manutenção do aleitamento materno, importante fator de proteção à infecções neonatais (CARPAY et al., 2021). O estudo de Carpay e colaboradores, publicado em 2021, avaliou as barreiras e facilitadores para a amamentação em prematuros e encontrou que as taxas de amamentação foram menores nos grupos dos RNs filhos de mães solteiras e de menor condição socioeconômica.

3.2 SEPSE NEONATAL

Dentre as principais causas de mortalidade neonatal, as infecções neonatais despontam como as mais prevalentes nesta população (WHO, 2020). Dados da OMS (WHO, 2020) apontam que infecções neonatais graves representam 24% das causas de mortalidade e geram complicações a curto e longo prazo. A elevada prevalência de infecção neonatal em RNPT-MBP decorre do fato do sistema imune dos RNPTs ser pobremente desenvolvido ao nascimento, com limitada eficiência da imunidade inata e específica, e imaturidade da função de barreira mucosa e cutânea (MUSSI-PINHATA e REGO, 2005).

Dentre as infecções neonatais mais prevalentes na população de RNPTs destacam-se a sepsse neonatal, concernente a uma síndrome clínica composta por um conjunto de manifestações sistêmicas e alterações hemodinâmicas em decorrência da infecção em fluido

corporal estéril, causada por microrganismos patogênicos (bactéria, vírus ou fungo) durante o período de vida neonatal (PROCIANOY e SILVEIRA, 2020).

Na fisiopatologia da sepse neonatal ocorre, concomitantemente, a imaturidade imunológica do prematuro, e gatilhos que conduzem à disbiose (interrupção do microbioma bacteriano normal, com aumento do crescimento de bactérias potencialmente patogênicas), bem como uma resposta inflamatória exagerada do hospedeiro, com a liberação de citocinas e quimiocinas (OUYANG, Xia, 2021). Vale ressaltar que os RNPTs apresentam um mecanismo de defesa contra infecção pobremente desenvolvido, com baixa concentração de células T, menor produção de imunoglobulinas e proteínas do sistema complemento, além de diminuída capacidade de opsonização e fagocitose (MUSSI-PINHATA e REGO, 2005).

Em decorrência do acometimento multissistêmico, as manifestações clínicas da sepse neonatal são bastante variáveis e pouco específicas, podendo apresentar-se como dificuldade respiratória, apneia, cianose; bradicardia/taquicardia, má perfusão, hipotensão; alteração na regulação da temperatura corporal; intolerância à terapia nutricional, distensão abdominal, vômitos, diarreia; hepatoesplenomegalia, petéquias; letargia, hipotonia, choro fraco ou agudo, fontanela abaulada, irritabilidade, convulsão, dentre outras manifestações (PROCIANOY e SILVEIRA, 2020).

O momento de aparecimento da sepse neonatal determina sua classificação em precoce ou tardia, a partir do tempo limite de 72 horas de vida, sendo considerada sepse neonatal precoce o surgimento do quadro clínico até às 72 horas pós-parto e sepse neonatal tardia após este período (PROCIANOY e SILVEIRA, 2020).

Além do tempo de aparecimento dos sintomas, a sepse neonatal precoce e tardia também se diferenciam pelo modo de transmissão e pelo agente etiológico causador da síndrome (WHO, 2020). Enquanto a sepse neonatal precoce ocorre pela transmissão vertical de mães para bebês durante o período intraparto, por microrganismos oriundos do trato gênito-urinário materno, a sepse neonatal tardia se dá, frequentemente, pela transmissão nosocomial, sobretudo nos neonatos que necessitam de hospitalização prolongada e procedimentos invasivos (WHO, 2020).

O diagnóstico da sepse neonatal, diferentemente do ocorrido na população adulta e pediátrica, por vezes, pode ser dificultado pela inespecificidade dos sinais e sintomas, ou mesmo pela ausência de padronização de critérios diagnósticos (MOLLOY et al., 2020). Atualmente, a análise de hemocultura tem sido considerada o padrão ouro para diagnóstico da sepse neonatal e deve ser colhida de recém-nascidos sob suspeita de sepse (ODABASI e BULBUL, 2020).

O resultado negativo de uma hemocultura pode estar relacionado a amostra sanguínea insuficiente, uso de antibiótico pela genitora, dose de antibiótico aplicada antes da coleta, baixa quantidade de bactérias no sangue ou bacteremia de curto prazo (ODABASI e BULBUL, 2020). Segundo SINGH et al. (2021), àqueles neonatos com hemocultura positiva e apresentação clínica sugestiva de envolvimento do sistema nervoso central, deve-se prosseguir a análise e cultura do líquido cefalorraquidiano.

Outros exames laboratoriais têm sido empregados de forma complementar à hemocultura, tais como avaliação de hemograma completo, contagem de glóbulos brancos, contagem absoluta de neutrófilos e a razão entre neutrófilos imaturos e a contagem total de neutrófilos (NI/NT), além da proteína C reativa (PCR) (ODABASI e BULBUL, 2020; SINGH et al., 2021). Hemograma e PCR não são bons indicadores de sepse neonatal, no entanto, se mostram eficientes para descartar tal diagnóstico (SINGH et al., 2021).

No que diz respeito à contagem de leucócitos, o limite superior da contagem gira em torno de 30.000-40.000/mm³ em muitos protocolos de rastreamento de sepse. No entanto, a leucocitose pode não ser identificada em cerca de 33% dos casos confirmados de sepse, uma vez que o valor normal de leucócitos apresenta uma faixa muito ampla, e pode variar em decorrência do horário e local da coleta da amostra, idade gestacional do neonato e outros fatores além da sepse, tais como filho de mães com pré-eclâmpsia, hemorragia intraventricular, asfixia perinatal, aspiração de mecônio, pneumotórax, convulsões e choro prolongado (ODABASI e BULBUL, 2020).

Na avaliação do leucograma, a neutropenia apresenta melhor especificidade que a neutrofilia como marcador de sepse neonatal. Além disso, uma razão elevada de mais de 0,27 entre neutrófilos imaturos e neutrófilos totais, tem uma precisão preditiva negativa muito alta (99%). No entanto um valor preditivo positivo inadequado (25%), pois pode ser elevado em até 50% dos RNs não infectados (SINGH et al., 2021).

Os níveis de PCR começam a se elevar dentro de 6 a 8 horas, com pico dentro de 24 horas, durante um episódio infeccioso em neonatos, níveis persistentemente normais de PCR coletados de forma seriada fornecem fortes evidências contra o diagnóstico de sepse de origem bacteriana (SINGH et al., 2021). O limite inferior de normalidade da PCR varia conforme a técnica de análise e os estudos realizados, porém resultados positivos devem ter valores observados > 5mg/L ou > 10mg/L, conforme a técnica adotada para análise laboratorial (BROWN et al., 2019; PROCIANOY e SILVEIRA, 2020).

A literatura destaca os principais fatores de risco para sepse neonatal tardia: muito baixo peso ao nascer, a prematuridade com idade gestacional < 28 semanas, parto cesáreo, necessidade

de utilização de ventilação mecânica, utilização de cateteres intravasculares, uso prolongado de nutrição parenteral e atraso no início da terapia nutricional enteral (>72 horas) (DONG e SPEER, 2015). Importante salientar que quanto menor a idade gestacional maior a necessidade de utilização dos recursos citados e maior o tempo de permanência hospitalar.

A condição da sepse eleva os gastos em saúde, promove maior tempo de internação hospitalar, atrasa o tempo para alcance da nutrição enteral plena, com maior tempo de utilização de cateter central para nutrição parenteral, e promove o redirecionamento de recursos humanos hospitalares (DONG e SPEER, 2015). Tal problemática fez que em 2017 a OMS lançasse uma campanha de combate à sepse, com o pacto de melhorias na prevenção, diagnóstico e tratamento da doença, com a geração, em 2020, do primeiro relatório sobre o progresso da implementação (WHO, 2020). O papel do leite materno na prevenção de eventos infecciosos na população neonatal já está bem estabelecido na literatura, em decorrência de sua composição rica em oligossacarídeos, probióticos, fatores imunológicos como IgA e lactoferrina, conferindo proteção contra patógenos (BROWN, WALSH e MCGUIRE, 2019; LEE et al., 2015).

Fatores imunológicos, que exercem atividades anti-inflamatórias e antimicrobianas, estão mais concentrados no colostro de genitoras de RNPTs. As propriedades imunológicas do colostro se devem ao fato de sua produção ocorrer no momento em que as junções do epitélio mamário estão mais abertas, permitindo a passagem dos componentes imunológicos da circulação materna para o leite, além de permitir a passagem de agente probióticos oriundos da circulação entero-mamária (DA CRUZ MARTINS, C et al., 2020).

3.3

ANTIBIOTICOTERAPIA

Em virtude da alta prevalência de doenças infecciosas no período neonatal, e mais especificamente em neonatos prematuros, antibióticos são largamente utilizados como tratamento nas unidades neonatais. No entanto, existe uma variação inter-hospitalar substancial nas práticas de prescrição de antimicrobianos nas unidades de tratamento intensivo neonatal (UTIN) (WILLIS e MAURICE, 2019). (WILLIS e MAURICE, 2019).

No período perinatal, diversas situações maternas podem promover risco infeccioso para o RN, aumentando o risco de sepse precoce ao nascimento. Dessa forma, para os RNs com risco de sepse precoce é preconizada a investigação laboratorial e o início da antibioticoterapia empírica (GOOD e HOOVEN, 2019), ou seja, a administração de antibióticos de amplo

espectro com o objetivo de cobrir aqueles patógenos mais prováveis, com ajuste da antibioticoterapia mediante identificação oportuna do agente patológico pela hemocultura.

Tradicionalmente, inicia-se com associação de aminopenicilina e um aminoglicosídeo (GLASER et al., 2021). Em uma revisão dos guidelines publicados pela OMS (2019), recomenda-se que os neonatos, com risco infeccioso, devem ser submetidos ao esquema de ampicilina e gentamicina por pelo menos 2 dias, quando então deve-se fazer nova avaliação, e continuidade do tratamento ocorrerá apenas se houver sinais de sepse ou hemocultura positiva. De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil (2011), em algumas unidades neonatais, o uso contínuo de gentamicina pode causar resistência antimicrobiana, fazendo-se necessário o emprego da amicacina no esquema de tratamento inicial.

No contexto da sepse neonatal tardia, um antibiótico glicopeptídeo, frequentemente a vancomicina, pode substituir a ampicilina para cobertura empírica de patógenos gram-positivos, ampliando a cobertura para o agente causador mais provável (*estafilococos coagulase-negativos*) e, mediante suspeita clínica de sepse grave ou meningite por gram-negativos, uma cefalosporina de terceira geração, geralmente cefotaxima, pode ser adicionada ao regime empírico (GLASER et al., 2021).

Estudo publicado por GREENWOOD et al. (2014) aferiu que aqueles lactentes que receberam 5-7 dias de antimicrobianos empíricos na primeira semana de vida apresentaram abundância relativa de *Enterobacter* e uma microbiota menos diversa na segunda e terceira semanas, além disso, RNs que receberam antibióticos precocemente também apresentaram mais casos de ECN, sepse ou morte do que àqueles que não foram expostos a antibióticos.

3.4 IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO

A produção do colostro ocorre nos primeiros dias pós-parto e é rico em componentes imunoativos, que se alternam de modo dinâmico de acordo com a condição materna. A IOC consiste em uma excelente forma de otimizar o sistema imune de RNPTs, em virtude disso, diversos estudos têm concentrado esforços na investigação do papel do colostro para prevenção e cura de doenças (TAO et al., 2020; LEE et al., 2015), a exemplo das patologias infecciosas.

Diante do contexto de intercorrências clínicas ou pronunciada imaturidade gastrointestinal, o início precoce de oferta nutricional pela via digestiva, pode não ser instituído ou ocorrer via sonda orogástrica; cenários que retardam a exposição da mucosa oral dos RNPTs

aos fatores imunobiológicos do leite materno, privando-os dos benefícios do aleitamento materno (RODRIGUEZ et al., 2015).

Por outro lado, quando a ingestão do leite materno se faz por via oral, os nódulos linguais, adenóides e amígdalas que formam o tecido linfóide associado à orofaringe (OFALT), entram em contato com os fatores bioativos do leite materno. Acredita-se que componentes imunes do leite materno, podem modular a resposta imunológica aos microrganismos patogênicos (TAO et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2015).

Ao longo dos últimos anos, tem sido estudado o aperfeiçoamento da técnica da administração orofaríngea de colostro cru, da própria mãe, contando com consequente exposição e interação do OFALT do RN com os imunocompostos do leite materno, com otimização do sistema imune do mesmo. Essa técnica, inicialmente chamada de colostroterapia, atualmente, passou a ser nomeada de IOC, terapia com plausibilidade biológica, exequível e segura que pode ser realizada nas unidades neonatais (THIBEAU e BOUDREAUX, 2013; RODRIGUEZ et al., 2015).

Embora os protocolos e a técnica da IOC possam variar conforme o tempo e o local do estudo, a maioria dos estudos relatam a administração na mucosa oral de alíquotas de 0,2mL de colostro cru, com a utilização de seringa (sem agulha) em um intervalo de 2 a 2 horas, por um período de 2 a 10 dias. Da Cruz Martins e colaboradores (2020) estruturaram um protocolo de IOC em RNPT com MBP no qual é preconizado o gotejamento de 0,2 mL de colostro cru na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando 8 administrações a cada 24 horas até o 7º dia completo de vida, de forma ininterrupta.

Com o respaldo de que a IOC promove interação e absorção dos fatores imunobiológicos do leite materno, alguns estudos avaliaram a concentração salivar e urinária de componentes como a IgA secretora e lactoferrina em RNPTs, que receberam IOC como parte do cuidado neonatal, observando-se uma maior concentração destes componentes na urina (LEE et al., 2015) e na saliva (GLASS, GREECHER e DOHENY, 2017) do grupo sob IOC.

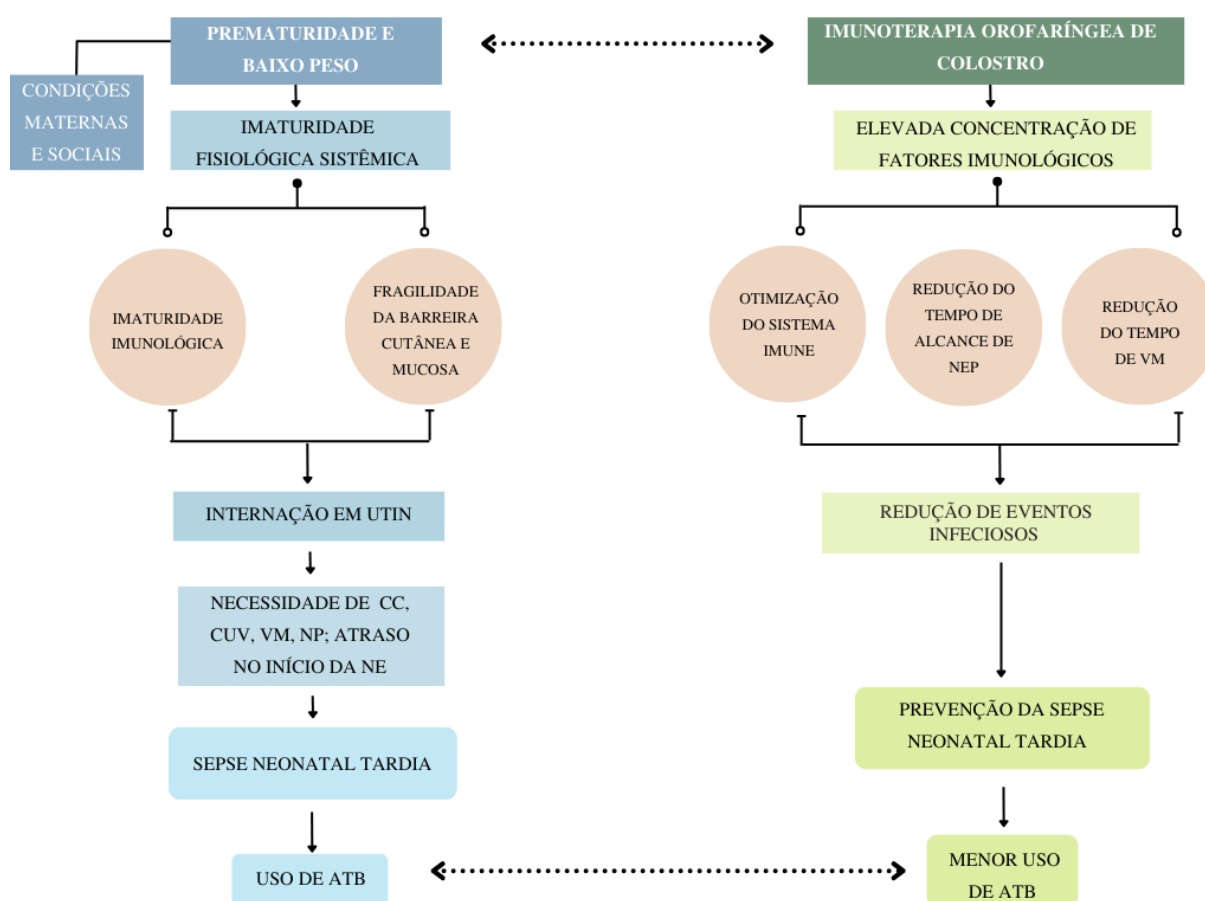
Além da elevação de fatores imunológicos nos fluidos corporais, demonstrando a otimização do sistema imune, a IOC tem revelado também resultados protetores, frente a diferentes desfechos clínicos, como redução do tempo de internamento, e de tempo de alcance da nutrição enteral plena, pneumonia, sepse clínica e ECN (TANG et al., 2018; MA et al. 2021).

O estudo de Abd Elgawad e cols. (2020), realizado com 200 neonatos, encontrou crescimento significativamente menor de espécies de *Klebsiella* na mucosa orofaríngea, além de incidência mais baixa de PAV, menor duração da oxigenoterapia, menos episódios de

intolerância alimentar, menor tempo para alcance da nutrição enteral plena e menor duração de internação hospitalar.

A IOC, durante os primeiros dias de vida de um RNPT, confere proteção imunológica em um período crítico desses neonatos durante a estadia nas UTIN onde há maior risco de infecção (RODRIGUEZ et al., 2009). A figura 1 ilustra o modelo teórico conceitual acerca da associação entre a IOC, infecções neonatais e antibioticoterapia, e os quadros 1 e 2 sumarizam as características dos estudos que avaliaram os efeitos da IOC sobre a sepse neonatal tardia e demais condições infecciosas.

FIGURA 1. Modelo Teórico da associação entre Imunoterapia Orofaríngea de Colostro, sepse neonatal tardia e uso de Antibióticos



NEP = Nutrição enteral plena. UTIN = Unidade de Terapia Intensiva neonatal. CC = cateter central. CUV = cateter umbilical venoso. ATB=antibiótico. VM=ventilação mecânica. NP=Nutrição parenteral. NE = nutrição enteral

QUADRO 1. Estudos que avaliaram os efeitos da Imunoterapia Orofaríngea de Coloostro e Infecções Neonatais

Autor; ano País	Tipo de estudo Intervenção x Controle	População Tamanho da amostra	Resultados
JAIM et al 2022 Índia	ECR Intervenção: administração oral de 0,1 mL de colostro (8/8h) até o início de nutrição com leite materno Controle: cuidados de rotina	RNPT com peso <1500g 110 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução na incidência de sepse tardia Fatores sem diferença estatística Mortalidade. Tempo para alcance de NEP
LEONARDO; ILAO E JUICO 2022 Itália	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (2/2h) até o 7º dia de vida. Controle: cuidados de rotina	RN ≥28 semanas gestacionais 84 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução na incidência de sepse tardia Fatores sem diferença estatística Mortalidade. Tempo de internamento. Tempo para alcance de NEP. ECN.

SUDEEP et al. 2022 Índia	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (2/2h) a partir de 48h de vida e prolongado até 32 semanas gestacionais (3/3h). Controle: água estéril	RNPT ≥ 26 a < 37 semanas gestacionais 133 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução na incidência de sepse tardia Fatores sem diferença estatística Mortalidade. Tempo para alcance de NEP. ECN.
AGGARWAL et al. 2021 Índia	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (3/3h) Controle: administração oral de água estéril	RNPT de 26 a 31 semanas gestacionais 260 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Não houve. Fatores sem diferença estatística Mortalidade. Sepse tardia. ECN.
FALLAHI et al. 2021 Iran	ECR Intervenção: administração oral 0.1–0.2 mL de leite materno (centrifugado) da própria mãe, entre 6 a 12 horas após o nascimento Controle: cuidados de rotina	RN com peso < 1800 g 156 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução de mortalidade em RN com peso ao nascer < 1500 g no grupo intervenção. Fatores sem diferença estatística BDP. ROP.
LI et al. 2021 China	ECR Intervenção: 0,1 mL de colostro + bicarbonato de sódio a 2,5% Controle I: colostro Controle II: bicarbonato de sódio	RN entre 37 a 42 semanas gestacionais	Fatores estatisticamente significantes Menor incidência de PAV no grupo intervenção comparado ao controle II.

		120 neonatos	Menor taxa de cultura positiva para bactérias patogênicas no escarro no grupo intervenção comparado ao controle II. Redução de tempo de VM no grupo intervenção. Menor duração de internamento hospitalar no grupo intervenção Fatores sem diferença estatística Infecção oral.
OUYANG et al. 2021 China	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (cada 2 a 4h) a partir de 48h de vida até o 10º dia de vida. Controle: cuidados de rotina/ Controle histórico	RNPT < 32 semanas gestacionais com peso <1250g 252 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Menor incidência de ECN no grupo intervenção. Menor incidência de sepse de início tardio no grupo intervenção. Menor incidência de sepse comprovada no grupo intervenção. Menor incidência de hemorragia intraventricular (estágio 3 ou 4) no grupo intervenção. Redução do tempo para alcance da NEP no grupo intervenção. Fatores sem diferença estatística: ECN estágio 1 e 2. Sepse clínica.
ABD-ELGAWAD et al. 2020 Egito	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (cada 2-4h) antes da alimentação por gavagem. Controle: cuidados de rotina	RNPT <32 semanas gestacionais, e peso < 1500g. 200 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Menor incidência de culturas positivas para <i>Klebsiella</i> no grupo intervenção. Menor incidência de PAV no grupo intervenção. Menor tempo de oxigenoterapia no grupo intervenção. Redução de episódios de intolerância alimentar no grupo intervenção. Redução do tempo para alcance a NEP no grupo intervenção. Menor duração de internamento hospitalar no grupo intervenção.

			Fatores sem diferença estatística Sepse tardia. ECN. BDP. Mortalidade.
FERREIRA et al. 2020 Brasil	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (2/2h) por 48h Controle: administração oral de água estéril	RNPT <34 semanas gestacionais, e peso < 1500g 113 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Não houve. Fatores sem diferenças significantes: Sepse clínica (tardia) e sepsis comprovada. Níveis de IgA
BASHIR et al. 2019 Índia	Coorte Coorte: qualquer alimentação de colostro enteral (≥ 1 mL) nas primeiras 12 h após o nascimento. Controle: todos os neonatos que não receberam qualquer alimentação de colostro enteral (≥ 1 mL) nas primeiras 12 h	RN de MBP 171 neonatos	Fatores estatisticamente significantes. Menor tempo para alcance da NEP . Menor duração de NPT (em dias) Redução de mortalidade Fatores sem diferença estatística Sepsis. ECN.
SHARMA et al. 2019 Índia	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (de 2/2h) até 72 horas de vida. Controle: cuidados de rotina.	RNPT < 30 semanas gestacionais com peso <1250g 116 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução de 7 dias de internação no grupo intervenção. Fatores sem diferença estatística Sepsis de início precoce. Sepsis de início tardio. Sepsis com hemocultura positiva. PAV. ECN

GLASS et al. 2017 Estados Unidos	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (3/3h) do 2º ao 7º dia de vida. Controle: administração oral de água estéril	neonatos peso <1500g 30 neonatos	Fatores estatisticamente significantes IgA salivar foi maior no no grupo intervenção em relação ao grupo controle, no 7º dia de vida Fatores sem diferença estatística Sepses tardia. ECN
SNYDER et al 2017 Estados Unidos	Coorte Intervenção: RNPT entre 1000 a 1500g: administração oral de 0,2 mL de colostro (cada 2 a 4h) por 5 dias RNPT < 1000g: administração oral de 0,1 mL de colostro a cada 2 a 4h por 5 dias Controle: cuidados de rotina/ Controle histórico	Neonatos com peso <1500g 133 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Alimentação prioritária com leite materno aos seis 6 meses de vida maior no grupo IOC. Maior taxa de aleitamento materno na alta hospitalar no grupo IOC Fatores sem diferença estatística Sepses. ECN. PAV. BDP. ROP. HIC. Perfuração intestinal espontânea.
ZHANG et al. 2017 China	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (4/4h) até 7 dias de vida Controle: administração oral de solução salina	Neonatos com peso <1500g 64 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Aumento da lactoferrina salivar nos dias 7º e 21º dia de vida no grupo intervenção. Fatores sem diferença estatística Lactoferrina urinária e IgA secretora urinária e salivar. Sepses clínica. Sepses comprovada. ECN. Tempo até NEP.

SOHN et al. 2015 Estados Unidos	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (2/2h) por 46h. Controle: cuidados de rotina	RN com peso < 1500g 12 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução de bactérias <i>Moraxellaceae</i> às 48h no grupo intervenção Redução de bactérias <i>Staphylococcaceae</i> às 96h no grupo intervenção. Aumento de bactérias <i>Planococcaceae</i> às 96h no grupo intervenção. Fatores sem diferença estatística Sepse precoce bacteriana e fúngica. Sepse tardia bacteriana e fúngica. ECN. PAV e outros tipos de pneumonia. Doença pulmonar crônica. Morte.
LEE et al. 2015 Coreia do Sul	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (3/3h) por 3 dias, a partir de 48 a 96 horas de vida. Controle: administração oral de água estéril	RNPT <28 semanas gestacionais 48 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução na incidência de sepse clínica no grupo intervenção. Maiores níveis urinários de IgA secretora na semana 1 e 2 no grupo intervenção. Maiores níveis de lactoferrina na semana 1 no grupo intervenção. Maiores níveis de interleucina-1 β na urina na semana 2 no grupo intervenção. Maiores níveis de fator de crescimento de transformação salivar- β 1 e interleucina-8 na semana 2 no grupo intervenção Fatores sem diferença estatística ECN. BDP. PAV. HIC. Retinopatia da prematuridade. Tempo para atingir NEP.
RODRIGUEZ et al. 2015 Estados Unidos	ECR Intervenção: administração oral de 0,2 mL de colostro (de 2/2h) a partir de 48h de vida e prolongado até 36 semanas gestacionais	RNPT extremos com peso < 1250g 622 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Redução da incidência de sepse tardia e ECN no grupo intervenção Fatores sem diferença estatística

	(3/3h). Controle: administração oral de água estéril		Não houve
THIBEAU e BOUDREAUX 2013 Estados Unidos	Descritivo Intervenção: administração oral de colostro (4/4h) até o início da alimentação via oral Controle: cuidados de rotina/ Controle histórico	RNPT com peso < 1500g em VM 138 neonatos	Fatores estatisticamente significantes Não houve Fatores sem diferença estatística Dias de VM e tempo de permanência na unidade. Número de aspirados traqueais e hemoculturas positivas

Siglas: ECR = ensaio clínico randomizado. IOC = Imunoterapia Oral de Colostro. RNPT = recém-nascido prematuro. PAV = Pneumonia associada à ventilação. ECN = enterocolite necrosante. ROP = retinopatia da prematuridade. NEP = nutrição enteral plena. NP = Nutrição parenteral. NPT = nutrição parenteral total. BDP = Broncodisplasia pulmonar. HIC = hemorragia intracraniana. PIF = perfuração intestinal espontânea. PICC = cateter central de inserção periférica. CC = cateter central). VM = ventilação mecânica. VNI = ventilação não invasiva. RN = recém-nascido.

QUADRO 2. Resultados dos estudos de revisão sistemática e metanálise que avaliaram os efeitos da Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Infecções Neonatais

Autores	Resultados com diferença estatística significativa
Peng et al 2023 Yan et al., 2023 Huo et al., 2022; Tao J et al., 2020	Diminuição na incidência de sepse tardia e/ou sepse comprovada
Tang et al., 2018	Diminuição na incidência de infecção hospitalar
Cai et al., 2022; Huo et al., 2022; MA et al., 2021 Tao J et al., 2020	Diminuição na incidência de pneumonia associada à ventilação e enterocolite necrosante
Cai et al., 2022	Redução do tempo de ventilação mecânica
Huo et al., 2022	Redução do tempo de internação
Autores	Resultados sem diferença estatística
Cai et al., 2022; MA et al., 2021 Nasuf A et al., 2018	Incidência de sepse tardia e/ou sepse comprovada
Garg et al., 2018 Nasuf A et al., 2018 Tang et al., 2018	Incidência de enterocolite necrosante
Nasuf A et al., 2018	Tempo de uso de antibiótico
Nasuf A et al., 2018	Tempo de uso de nutrição parenteral
Cai et al., 2022;	Tempo de internação hospitalar

Nasuf A et al., 2018 Tang et al., 2018	
MA et al., 2021	Tempo de internação em unidade de tratamento intensivo

4. METODOLOGIA

O atual estudo faz parte de uma pesquisa mais abrangente, vinculada à Universidade Estadual de Feira de Santana - UEFS, intitulada “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”. O estudo encontra-se cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC) sob o registro RBR-2cyp7c e UTN U1111-1222-0598.

Tipo de estudo - Trata-se de um estudo de intervenção, com análise comparativa entre a incidência de sepse neonatal tardia entre o grupo tratamento (exposto à IOC) e o grupo controle. O estudo foi conduzido com RNPT de MBP, nascidos no Hospital Inácia Pinto dos Santos, na cidade de Feira de Santana - Bahia, com nascimentos no período de 2016 a 2022.

Local do estudo - Feira de Santana é um município localizado no interior do estado da Bahia, com população de 624.107 habitantes (segundo dados do IBGE 2021), e conta com uma rede de saúde na qual está inserido o Hospital Inácia Pinto dos Santos, conhecido como Hospital da Mulher. O Hospital da Mulher é uma maternidade municipal, vinculado ao Sistema Único de Saúde (SUS), com assistência a cerca de 80 municípios pactuados. O hospital é registrado como Hospital Amigo da Criança desde 1992 e dispõe de Unidade de Terapia Intensiva e de atendimento especializado de Banco de Leite Humano (BLH) vinculado à Rede Brasileira de Bancos de Leite Humano.

População - O grupo exposto à IOC foi composto por RNPTs, com peso igual ou inferior à 1500g, admitidos em UTIN, estáveis clinicamente. Participaram do estudo os RNPTs que iniciaram o recebimento de IOC antes das 72 horas de vida e que receberam pelo menos 75% das doses programadas até o sétimo dia de vida (42 das doses 56 doses recomendadas). Os critérios de exclusão foram: história materna de drogas, presença de distúrbio psicológico, multiparidade (trigêmeos e mais) e mães com contraindicações para a amamentação. Em relação aos RNs, critérios de exclusão foram uso de drogas vasopressoras $> 10 \text{ mcg/Kg/min}$, necessidade de intervenção cirúrgica imediata, presença de síndromes ou malformações congênitas, e óbito neonatal precoce (na primeira semana de vida).

Intervenção - A técnica de IOC consistiu em 8 aplicações diárias de 0,2 mL de colostro cru da sua própria mãe, durante os 7 primeiros dias de vida (56 aplicações no total). Para início

do protocolo de IOC, os neonatos necessitavam estar estáveis nas 3 horas pré-administração, considerando-se estabilidade clínica: normotermia, frequência respiratória e cardíaca adequada, pressão arterial dentro da normalidade e saturação de oxigênio $\geq 93\%$. A prescrição da IOC foi feita pela equipe médica e o BLH foi responsável pela acolhimento da genitora, extração do colostro, dispensação e distribuição das seringas nas unidades neonatais. O protocolo de IOC instituído no hospital do estudo se iniciou com o encaminhamento das genitoras ao BLH da unidade, onde após esclarecimentos, foram apoiadas e estimuladas a realizar a extração do leite, de forma manual ou com bomba (Medela®). Uma vez extraído o colostro foi imediatamente dividido em alíquotas de 0,2 mL, mantidas refrigeradas em seringas estéreis descartáveis, com identificação contendo: nome da mãe; data a ser administrado; data, hora e número do pedido da coleta; validade (uso dentro de 12 h) e assinatura do coletor. As 8 aplicações diárias da IOC durante os 7 dias de duração foram realizadas pelos profissionais técnicos em enfermagem responsáveis pelos RNPTs, previamente treinados para este procedimento.

Controle - O grupo controle foi do tipo histórico composto por RNs, internados na mesma unidade hospitalar, entre os anos 2016 e 2018, período anterior a implementação do protocolo de IOC na unidade. Os dados foram consultados, de forma retroativa, nos prontuários, cujas informações foram registradas diariamente pela equipe de saúde durante o período de internamento até a alta hospitalar. A utilização do controle histórico foi em atenção às recomendações do Comitê de Ética em Pesquisa, que não aceitou a proposta de uso de água destilada para os RNPTs participantes do grupo controle.

Variáveis - A variável independente principal foi a IOC e a variável dependente foi a incidência de sepse neonatal tardia em RNPT MBP ao nascer. As demais variáveis neonatais e maternas estão relacionadas no modelo de análise da IOC e Infecções Neonatais apresentado na 2. figura

Para definição da ocorrência de sepse neonatal tardia comprovada foi considerado o diagnóstico registrado pela equipe médica no prontuário do RNPT e/ou presença de cultura positiva. A equipe de assistência ao RNPT da unidade onde o estudo foi desenvolvido segue as seguintes recomendações de diagnóstico de sepse neonatal: pelo menos uma cultura positiva em fluido corporal (sangue, líquido) após 72 horas de vida, alterações laboratoriais, tais como leucocitose ou leucopenia com desvio à esquerda, plaquetopenia e elevação de Proteína C Reativa (PCR). Além dos casos de sepse comprovada por diagnóstico médico e/ou cultura, avaliou-se também a ocorrência de sepse clínica e/ou suspeita de sepse, definida como uso de antibiótico por tempo superior a 5 dias associado a sinais clínicos de infecção. Os seguintes

sinais e sintomas foram considerados como sugestivos de infecção: instabilidade térmica, alterações respiratórias, leucocitose ($>25000 \text{ mm}^3$), leucopenia ($<5000 \text{ mm}^3$), plaquetopenia ($<150000 \text{ p/mm}^3$), elevação de PCR ($> 6 \text{ mg/L}$). Para RNs em uso de antibiótico desde o nascimento, a necessidade da troca de esquema de antibióticos após 5 dias de vida e/ou introdução de antifúngico (após 72 horas de vida) também foi considerado fator sugestivo de infecção. O tempo de corte de 5 dias foi escolhido por contemplar o tempo para ocorrência de sepse neonatal tardia e por ter sido uma metodologia já registrada na literatura científica para definição de sepse clínica/suspeita de sepse (OUYANG et al. 2021; Glass K et al. 2017).

O tempo de utilização de antibiótico e de antifúngico foi avaliado de acordo com a data de início e finalização da medicação (tempo de vida do RN na ocasião). O tipo de esquema antibioterápico aplicado foi analisado considerando-se a linha de tratamento utilizada pela equipe de neonatologia do hospital: 1º esquema (antibióticos de início/partida): ampicilina ou penicilina G cristalina e gentamicina; 2º esquema (antibióticos de maior espectro): oxacilina e amicacina e 3º esquema (antibióticos de ainda maior espectro): cefepime, vancomicina, meropenem, ceftraxiona, clindamicina, ceftadizima.

O monitoramento do surgimento dos desfechos foi realizado através da consulta diária ao prontuário do RNPT, para verificação dos diagnósticos, das manifestações clínicas e dos exames laboratoriais.

Cálculo Amostral - Foi feito cálculo amostral, realizado no software EPI INFO 7.2.5.0, utilizando-se os seguintes parâmetros: poder de 80%, erro amostral de 5%, intervalo de 95% de confiança, razão de 1:1 e prevalência de 92% de sepse neonatal e risco relativo de 1,84, conforme estudo de Lee J et al. (2015). Assim, o cálculo do tamanho da amostra foi um total de 44 participantes e admitindo-se uma perda de 15%, definiu-se um total de 52 participantes, totalizando 26 no grupo exposto e 26 no grupo controle.

Coleta de dados – Após identificação dos RNPTs participantes do estudo era dada início à coleta das informações maternas e neonatais registradas pela equipe de assistência e contidas em prontuário. Foram utilizados 3 questionários estruturados específicos: questionário 1 para coleta de informações sociodemográficas e obstétricas da genitora; questionário 2 de registro diário (do nascimento até alta, óbito ou transferência do RN), com coleta dos dados relativos aos dados vitais, medicações, diagnósticos clínicos, etc; questionário 3 relativo ao compilado das informações dos principais desfechos, como diagnósticos médicos, tempo de uso de antiótico, tempo de uso de nutrição parenteral, etc. Os mesmos questionários foram usados para o grupo tratamento e o grupo controle histórico (coleta retroativa).

A equipe de coleta de dados foi composta por bolsistas de iniciação científica, discentes

de mestrado e pesquisadores treinados para este procedimento. Os dados coletados foram digitados em dupla entrada e validados nos programas estatísticos EpiData e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 20.0).

Análise dos dados – Na análise dos dados foram empregados os programas estatísticos EpiData e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 20.0). O modelo de análise está descrito na figura 2.

Na análise descritiva foram obtidas as frequências simples e relativas das variáveis e covariáveis categóricas. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk, confirmando-se a assimetria dos dados. Dessa forma, foi utilizada mediana e intervalo interquartilítico como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente, para os dados quantitativos. Devido a isso, utilizou-se o teste de *Mann Whitney* para comparação das covariáveis contínuas entre os grupos. O teste Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher foi empregado conforme apropriado (número de eventos por célula), para avaliar a distribuição das variáveis categóricas entre os grupos de comparação.

A análise de sepse neonatal tardia foi ajustada por idade materna, situação conjugal, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer. Foi feito cálculo de risco relativo (RR), redução absoluta do risco (RAR) e número necessário para tratar (NNT).

FIGURA 2. Modelo de análise da Imunoterapia Orofaríngea de Colostro e Infecções Neonatais

VARIÁVEL INDEPENDENTE Imunoterapia orofaríngea de colostro		VÁRIÁVEIS DEPENDENTE Sepse neonatal tardia
	VARIÁVEIS SECUNDÁRIAS Neonatais Idade gestacional ao nascimento Sexo Peso ao nascer Infecção neonatal precoce/Risco infeccioso Mudança de antibiótico Uso de antibiótico de 2ª esquema Uso de antibiótico de 3ª esquema Uso de antifúngico terapêutico Tempo de permanência na UTI (em dias) Tempo de uso de antibiótico (em dias) Idade de início de uso de antibiótico (em dias) Idade de início de mudança de antibiótico (em dias) Tempo de uso de cateter venoso umbilical (em dias) Tempo de uso de cateter venoso central em dias) Tempo de uso de cateter percutâneo de inserção periférica – PICC (em dias) Tempo de uso de Ventilação Mecânica (em dias) Idade de suspensão de Nutrição Parenteral (em dias) Obstétricas Idade materna Raça/ cor auto referida Escolaridade Trabalho materno Situação conjugal Número de gestações Nº de consultas de pré-natal Tipo de parto Tempo de ruptura de membrana aminiótica Infecções maternas	

Aspectos éticos - Este trabalho compõe um estudo maior, em andamento, que foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), atendendo aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme norma operacional 001/2013 e a Resolução nº 466/12 e

510/2016 (CNS), com parecer de número 2.930.252.

A coleta de dados foi restrita aos membros pertencentes ao grupo de pesquisa. Os dados foram transcritos em formulário específico, sem identificação do nome do participante ou responsável, mantendo-se o respeito ao sigilo e à privacidade dos dados.

Os formulários de coleta utilizados após sua utilização serão armazenados por 5 anos no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde da UEFS.

5. RESULTADOS

Os resultados desta dissertação estão apresentados sobre a forma de artigo original. O manuscrito, obtido como produto deste trabalho, é intitulado “Imunoterapia orofaríngea de colostro e sepse neonatal tardia em RNs prematuros de muito baixo peso: estudo de intervenção. Tal produto apresenta os achados da pesquisa acerca do efeito da IOC na redução dos casos de sepse neonatal tardia em RNPTs com muito baixo peso ao nascer. O artigo apresentado está de acordo com as normas de publicação da Revista de Saúde Pública.

Imunoterapia orofaríngea de colostro e sepse neonatal tardia: estudo de intervenção

Colostroterapia e sepse neonatal tardia

Palavras chaves: Recém-Nascido Prematuro; Colostro; Sepse Neonatal; Imunoterapia; Estudos de Intervenção

RESUMO:

Recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam maior morbidade, incluindo complicações neurológicas, respiratórias, desnutrição e infecções. Apesar do advento das intervenções terapêuticas, a sepse neonatal permanece dentre as principais causas de mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN), representando mais da metade dos óbitos de RNPT com muito baixo peso (MBP) até o sétimo dia de vida. A imunoterapia orofaríngea do colostro (IOC) é uma estratégia de estímulo ao sistema imunológico, com potencial de diminuição do estado pró-inflamatório e de redução da incidência de complicações infecciosas. **Objetivo** - Avaliar o efeito da IOC na redução dos casos de sepse neonatal tardia, em RNPT com MBP. **Métodos** - Trata-se de um estudo de intervenção, com análise comparativa entre a incidência de sepse neonatal tardia do grupo tratamento (em uso da IOC) e grupo controle histórico (RNPT com MBP acompanhados na mesma UTIN anteriormente à implementação do protocolo de IOC). Participaram do estudo 81 prematuros nascidos entre 2016 e 2022, separados de acordo com o recebimento ou não da IOC. A intervenção consistiu em 8 aplicações diárias na mucosa oral dos RNPT de MBP de 0,2 mL de colostro cru da própria mãe, durante os 7 primeiros dias de vida. Foi feito cálculo de Risco Relativo (RR) e Redução Absoluta de Risco (RAR) e do Número Necessário para Tratar (NNT). **Resultados** – Notou-se efeito protetor da IOC contra a sepse neonatal tardia. RR: 0,43; IC 95%: 0,21 – 0,91; RAR 0,26; IC 95%: 6,51 – 45,92 e NNT de 4 (2,17 – 15,34). A administração orofaríngea de colostro se mostrou uma medida promissora na proteção de RNPT com MBP contra sepse tardia.

INTRODUÇÃO

Revisão sistemática publicada em 2019, com dados de 1990 a 2014, aponta uma taxa de nascimento prematuro no Brasil de 11,2%, superior à taxa global de 10,6%, o que coloca o Brasil no ranking dos dez países com maiores taxas de nascimentos prematuros¹. Recém-nascidos pré-termo (RNPT) apresentam maior morbidade, incluindo complicações neurológicas, respiratórias, desnutrição e infecções; a exemplo da sepse neonatal,² que se destaca como uma das principais causas de mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN). Vale ressaltar que tal proporção significa mais da metade dos óbitos de recém-nascidos (RN) com muito baixo peso (MBP) até o sétimo de vida³.

A sepse neonatal tardia é condição clínica decorrente da infecção desenvolvida após 72 horas de vida, que pode ser de etiologia bacteriana, viral ou fúngica, com acometimento de fluidos corporais, como sangue, urina ou líquido, com frequente manifestações sistêmicas, resultantes de repercussões em órgãos e tecidos e alterações hemodinâmicas^{3,4}. A imaturidade imunológica apresentada pelos RNPTs está envolvida na fisiopatologia da sepse.

O fornecimento de leite materno promove benefícios para o sistema imunológico do neonato, colaborando para a redução da incidência de infecção e mortalidade neonatal, através da manutenção das funções de barreira, proteção do epitélio gastrointestinal, e inibição da colonização de bactérias patogênicas^{5,6}.

No entanto, para muitos RNPTs com peso inferior a 1500 gramas ao nascer, não se faz possível o estabelecimento da alimentação enteral, logo após o nascimento, em virtude das complicações clínicas comumente apresentadas. Adicionalmente, uma vez iniciada, a terapia nutricional enteral geralmente é administrada por sonda orogástrica, privando o contato da mucosa orofaríngea do RNPT com o leite materno até que este esteja apto para receber a alimentação por via oral - por volta de 34 semanas gestacionais⁷.

A imunoterapia orofaríngea do colostro (IOC), com aplicação de colostro materno na mucosa orofaríngea, antes do início da alimentação, tem despontado como uma estratégia de estímulo imunológico, com demonstração da redução da incidência de complicações infecciosas^{8,9}, devido à diminuição do estado pró-inflamatório¹⁰, aumento nos níveis de imunoglobulina A secretora e lactoferrina¹¹, além de favorecer o estabelecimento precoce da nutrição por via enteral¹².

Diante do exposto, o objetivo deste artigo foi avaliar o efeito da IOC na ocorrência de casos de sepse neonatal tardia em RNPT com MBP ao nascer.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de intervenção, com análise comparativa da incidência de sepse neonatal tardia entre o grupo exposto (tratamento) e não exposto à IOC (controle). O estudo foi conduzido com RNPT de MBP ao nascer, nascidos no período de 2016 a 2022, em uma maternidade do Sistema Único de Saúde (SUS) do estado da Bahia.

O grupo tratamento foi composto por RNPTs com MBP admitidos em UTIN e clinicamente estáveis. O grupo controle foi formado por um grupo controle histórico, composto por RNPTs com MBP internados na mesma unidade, entre os anos 2016 e 2018, período anterior a implementação do protocolo de IOC na unidade, quando a técnica ainda não era realizada. Para o grupo tratamento.

As informações relativas às condições clínicas, registradas pela equipe de assistência ao RNPT, foram coletadas diariamente dos prontuários até a alta hospitalar por profissionais de saúde treinados para o reconhecimento dos dados e preenchimento de questionário específico. Os mesmos profissionais coletaram retroativamente os dados dos prontuários do grupo controle histórico.

Participaram do estudo os RNPTs com MBP que iniciaram o recebimento de IOC antes das 72 horas de vida e que receberam pelo menos 75% das doses programadas até o sétimo dia de vida (mínimo 42 de 56 doses). Os critérios de exclusão foram: história materna de drogas, presença de distúrbio psicológico, multiparidade (trigêmeos e mais) e mães com contraindicações para a amamentação. Em relação aos RNPT, critérios de exclusão foram uso de drogas vasopressoras > 10 mcg/Kg/min, necessidade de intervenção cirúrgica imediata, presença de síndromes ou malformações congênitas, e óbito neonatal precoce (na primeira semana de vida).

A técnica de IOC consistiu em 8 aplicações diárias de 0,2 mL de colostro cru (da própria mãe), na mucosa oral esquerda e direita, durante os 7 primeiros dias de vida (56 aplicações no total). Para início do protocolo de IOC, era necessário que os neonatos estivessem estáveis nas 3 horas antecedentes à aplicação, considerando-se como estabilidade clínica: normotermia, frequência respiratória e cardíaca adequada, pressão

arterial dentro da normalidade e saturação de oxigênio $\geq 93\%$. O protocolo de IOC instituído no hospital do estudo foi iniciado com o encaminhamento das genitoras ao Banco de Leite Humano (BLH) da unidade, onde após esclarecimentos, foram apoiadas e estimuladas a realizar a extração do colostro, de forma manual ou por meio de bomba (Medela®).

Uma vez extraído, o colostro foi imediatamente dividido em alíquotas de 0,2 mL, mantidas refrigeradas em seringas estéreis descartáveis e sem agulha, com identificação contendo: nome da mãe; data a ser administrado; data, hora e número do pedido da coleta; validade (uso dentro de 12 horas) e assinatura do coletador. As 8 aplicações diárias da IOC durante os 7 dias de intervenção foram realizadas pelos profissionais técnico em enfermagem responsáveis pela assistência ao RNPT na UTIN.

Para definição da ocorrência de sepse neonatal tardia foi considerado o diagnóstico registrado pela equipe médica no prontuário do RNPT e/ou presença de cultura positiva. A equipe de assistência ao RNPT da unidade onde o estudo foi desenvolvido seguem as seguintes recomendações para diagnóstico de sepse neonatal: pelo menos uma cultura positiva em fluido corporal após 72 horas de vida, alterações laboratoriais, tais como leucocitose ou leucopenia com desvio à esquerda, plaquetopenia e elevação de Proteína C Reativa (PCR).

Além dos casos de sepse definidos pelo diagnóstico médico e/ou cultura positiva, considerou-se também como sepse neonatal tardia quando o RNPT fez uso de antibiótico por tempo superior a 5 dias, necessidade da troca de esquema de antibióticos após 5 dias de vida e/ou introdução de antifúngico, associados aos sinais clínicos de infecção: instabilidade térmica, alterações respiratórias, leucocitose ($>25000 \text{ mm}^3$), leucopenia ($<5000 \text{ mm}^3$), plaquetopenia ($<150000 \text{ p/mm}^3$), elevação de PCR ($>6 \text{ mg/L}$). O tempo de corte de 5 dias foi escolhido por ter sido apontado na literatura científica como definição de sepse clínica/suspeita de sepse^{13,14}. O tempo de utilização de antibiótico foi avaliado de acordo com a data de início e finalização da medicação (tempo de vida do RNPT na ocasião).

O cálculo amostral foi realizado com a ajuda do software EPI INFO 7.2.5.0, utilizando-se os seguintes parâmetros: poder de 80%, erro amostral de 5%, intervalo de 95% de confiança, razão de 1:1, prevalência de 92% de sepse neonatal e risco relativo de 1,84, conforme estudo de Lee J e et al.¹¹, perfazendo o total de 44 participantes e

adicionado de previsão de perda de 15%, sendo definido necessidade de 52 participantes, distribuídos 26 no grupo exposto e 26 no grupo controle.

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), atendendo aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme norma operacional 001/2013 e a Resolução nº 466/12 e 510/2016 (CNS), com parecer de número 2.930.252. O estudo encontra-se cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC) sob o registro RBR-2cyp7c e UTN U1111-1222-0598.

A intervenção ocorreu por conveniência, de modo que todos os RNPTs que atendessem aos critérios estariam aptos a receber a IOC e participar do estudo após convite e consentimento esclarecido materno.

Na análise descritiva foram obtidas as frequências simples e relativas das variáveis e covariáveis categóricas. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste Shapiro-Wilk, confirmando-se a assimetria dos dados. Dessa forma, foi utilizada mediana e intervalo interquartilístico como medidas de tendência central e dispersão, respectivamente, para os dados quantitativos.

Devido à questão supracitada, utilizou-se o teste de Mann Whitney para comparação das covariáveis contínuas entre os grupos. O teste Qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher foi empregado conforme apropriado (número de eventos por célula), para avaliar a distribuição das variáveis categóricas entre os grupos de comparação.

A análise de sepse neonatal tardia foi ajustada por idade materna, situação conjugal, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer. Foram calculados o risco relativo (RR) e redução absoluta de risco (RAR) e do número necessário para tratar (NNT).

RESULTADOS

A figura 1 descreve o fluxograma de recrutamento dos RNPTs participantes do estudo.

A tabela 1 descreve as características sociodemográficas maternas e condições de nascimento dos RNs participantes do estudo. A maioria das mulheres apresentavam mais de 18 anos de idade, se auto referiram como negras, possuíam ensino médio completo, porém majoritariamente desenvolviam trabalho não remunerado e situação conjugal do

tipo solteira, divorciada ou viúva; eram primigestas e não fizeram pré-natal completo, evoluindo para parto prematuro natural com tempo de ruptura de membranas amnióticas inferior a 24 horas, sem registro de infecção materna no periparto (urinária, corioaminionite, Estreptococos do grupo B e outras infecções no periparto).

Quanto aos RNs, observou-se maior número de prematuros com idade gestacional ≥ 28 semanas ao nascimento e com peso superior a 1000 gramas. Além disso, 81% dos RNs da amostra apresentaram infecção precoce e/ou risco infeccioso.

A tabela 2 apresenta as condições clínicas e de internamento dos RNs. Observou-se no grupo tratamento que prematuros que recebem IOC permaneceram por menos tempo em uso de cateter venoso central (valor de $P = 0,040$), porém com maior tempo de uso de cateter central de inserção periférica (valor de $P = 0,008$) e apresentavam maior idade na suspensão de nutrição parenteral (valor de $P = 0,029$).

Quanto ao uso de antimicrobianos pelos RNPTs, no grupo tratamento e controle a mediana do tempo de início do uso de antibiótico foi o primeiro dia de vida (tabela 2). A necessidade de antifúngico terapêutico (após 72 horas de vida) na amostra foi de 18,5%, correspondente a 15 utilizações, sendo 4 no grupo tratamento e 11 no grupo controle (p-valor: 0,250).

Os neonatologistas locados na UTIN seguem, habitualmente, a rotina previamente definida para prematuros, sendo o primeiro esquema de partida composto por antibióticos de menor espectro de ação (ampicilina ou penicilina G cristalina e gentamicina) do que o do segundo (oxacilina e amicacina) e terceiro esquema (cefepime, vancomicina, meropenem, ceftraxiona, clindamicina, ceftadizima).

Ocorreram trocas do esquema antibióterápico em aproximadamente 69% dos casos (55 RNs), dentre esses, 6 RNPTs já iniciaram o uso de antibiótico a partir do segundo esquema, com posterior troca para um esquema de maior espectro. Destas 55 trocas de esquema antibióterápico ocorridas, 22 trocas ocorreram no grupo tratamento e 33 no grupo controle (P valor: 0,502). Ainda sobre as trocas realizadas, 10 RNs fizeram uso do segundo esquema após as 72 horas de vida, enquanto 53 RNs fizeram uso do terceiro esquema após esse mesmo período.

A avaliação da sepse tardia está apresentada na tabela 3. O RR de 0,43 (IC 95%: 0,21 - 0,91) indicou que a IOC se comportou como fator de proteção contra o risco de desenvolver sepse neonatal tardia, com redução de 26% dos casos em decorrência do uso da IOC (RAR 0,26; IC 95%: 6,51 – 45,92). Foi observado um NNT de 4 (IC 95%: 2,17 – 15,34). Dos 29 casos de sepse tardia ocorridos na amostra, 15 casos foram confirmados por diagnóstico médico e/ou hemocultura e 14 foram consideradas sepse tardia a partir dos critérios de sepse clínica/suspeita de sepse citados na metodologia.

DISCUSSÃO

A incidência de sepse neonatal tardia foi menor no grupo tratamento, quando comparado ao controle, confirmando o pressuposto de IOC como fator de proteção contra esta patologia. Resultados similares foram observados no estudo de Ouyang et al.¹⁴, no qual foram aplicados os mesmos critérios diagnósticos para sepse tardia e nenhum tipo de intervenção no grupo controle (cuidados de rotina), onde constatou-se que o número de casos de sepse tardia foi menor no grupo tratamento que no grupo controle. De modo semelhante, o estudo de Sudeep et al.¹⁵, publicado em 2022, utilizando um protocolo de IOC muito similar ao aplicado neste trabalho, também demonstrou a diminuição de sepse tardia no grupo tratamento.

Em consonância com os resultados encontrados, uma recente revisão sistemática com metanálise, publicada em 2023 por Yan e colaboradores¹⁶, demonstrou que a IOC é eficiente em reduzir a incidência de sepse neonatal tardia, fato também suportado por outras revisões sistemáticas publicadas em 2022⁹ e em 2020¹⁷, embora a revisão produzida por Slouha et al.¹⁸ (2023) não tenha observado os mesmos achados.

Do mesmo modo, Leonardo et al.¹⁹ (2022) encontraram maior incidência de sepse no grupo controle que no grupo tratado com colostro materno pasteurizado. Diferentemente do referido estudo, o presente trabalho utilizou na IOC colostro materno cru, com extração até as primeiras 72 horas após o parto.

A preferência pela aplicação na mucosa oral de colostro cru, reside no fato de que o tratamento térmico do leite humano, utilizado na pasteurização, provoca redução dos componentes bioativos, tais quais imunoglobulinas, lactoferrina, lisozina, citocinas²⁰. Por sua vez, a realização da IOC com colostro cru preserva a atividade dos

imunocomponentes que exercem as funções bactericida/bacteriostática, fato que pode ter contribuído para diminuição da incidência de sepse tardia no grupo tratamento.

É pertinente comentar sobre as condições clínicas de recém-nascidos pré-termos incluídos na amostra. Notou-se que o tempo, para suspensão da nutrição parenteral e de cateter central de inserção periférica (PICC), foi maior no grupo tratamento que no grupo controle.

A utilização da via intravenosa é item fundamental na assistência de RNPT, especialmente para a administração de antibiótico e de nutrição parenteral. Embora esses dados possam sugerir um pior desfecho neste grupo, pode-se hipotetizar que o grupo tratamento teve extensão de tempo em uso desses dispositivos, por ter maior chance de ser tratado e de sobreviver. Estudo de Da Cruz Martins et al.²¹ (2023), realizado com esta mesma população e mesmo local de estudo demonstrou que a utilização do colostro orofaríngeo diminuiu o risco de morte no grupo de intervenção.

Ainda sobre o uso do PICC, quando comparado ao cateter venoso central, este procedimento apresenta vantagens, tais como menores taxas de complicações mecânicas e infecciosas²². Por conta disso, houve nos últimos anos um aumento significativo na utilização desse tipo de dispositivo, além do aumento de profissionais capacitados para realizar a sua inserção. Esses pontos podem ajudar a hipotetizar que a maior utilização de PICC no grupo tratamento, em comparação com o grupo controle, tenha ocorrido também pela diferença temporal da coleta de dados dos dois grupos (controle de 2015 a 2018 e tratamento de 2019 a 2022).

Para explicar a maior idade do grupo tratamento na época da suspensão de nutrição parenteral pode-se usar o mesmo raciocínio de que o aumento da chance de sobrevivência e da menor mortalidade neonatal associado a IOC²¹ implicou no tempo de uso de recursos hospitalares, a exemplo da nutrição parenteral.

No atual estudo, definiu-se como sepse neonatal tardia aqueles RNs com diagnóstico médico e/ou cultura positiva, bem como aqueles que fizeram uso de antibiótico por tempo superior a 5 dias, necessidade da troca de esquema de antibióticos após 5 dias de vida e/ou introdução de antifúngico, associadamente a sinais clínicos de infecção sistêmica.

Observamos uma tendência, sem significância estatística, sugerindo que o grupo controle necessitou de maior mudança no esquema de antibióticos e também maior necessidade de uso de antifúngico após 72 horas de vida, o que sinaliza uma tendência da piora infecciosa nesse grupo e corrobora com os achados de maior número de sepse para

esses RNs. Em consonância aos casos de sepse na população, a utilização de antibióticos de maior espectro, como vancomicina, meropenem e cefepime, são tipicamente utilizados no tratamento da sepse tardia neonatal²³. A necessidade de antifúngico também pode ser explicada pela vulnerabilidade dos RNPTs às infecções fúngicas²⁴.

Não foi observada redução no tempo de utilização de antibiótico pelo uso da IOC. A revisão sistemática de Nasuf et al.²⁵, publicada em 2018, também não sinalizou impacto da IOC na utilização e dias de uso de antibiótico. É provável que a utilização de antibioticoterapia empírica, desde o nascimento em ambos grupos, tenha mascarado os resultados.

Essa conduta terapêutica, iniciada nos primeiros dias de vida para tratamento de sepse precoce e/ou risco infeccioso, está em consonância com a literatura que demonstra a utilização de antibióticos em 98% dos RNs como profilaxia para sepse precoce^{23,26}. Ainda nessa perspectiva, a utilização de antibioticoterapia empírica por mais de 5 dias aumenta o risco para sepse neonatal tardia, principalmente em unidades de terapia intensiva onde há vasta utilização de antibiótico de amplo espectro e baixa utilização de leite materno^{26,27,28}.

Sobre as características maternas é preciso comentar que as genitoras do grupo tratamento apresentaram maior prevalência de infecções, característica que sabidamente aumenta o risco infeccioso nos recém-nascidos²⁶, que conseqüentemente necessitarão de maior vigilância no tratamento das infecções. Tal fato também contribui para reforçar o papel de proteção da IOC, uma vez que seria esperado que o grupo de RNs filhos de genitoras com maior prevalência de infecções teria maior risco de desenvolver sepse neonatal.

Ainda sobre as características maternas, o número de mulheres com estado civil do tipo separado, divorciado, solteiro ou viúvo foi mais prevalente significativamente no grupo controle que no grupo tratado com IOC. Decerto, a ausência de um parceiro formal ou a falta de reconhecimento de paternidade aumenta as chances de parto prematuro^{29,30}, bem como de suas conseqüências negativas.

Destaca-se como limitação do atual estudo a necessidade de utilização de um grupo controle histórico em detrimento de um grupo controle placebo simultâneo ao grupo tratamento, no entanto, essa foi uma exigência feita pelo comitê de ética ao qual o trabalho foi submetido. Como de destaque é preciso considerar a utilização do colostro da própria mãe cru como terapia imunológica para uma população que habitualmente é submetida a uso prolongado de antibióticos, longo tempo de internação, o uso prolongado

de nutrição parenteral, início tardio da nutrição enteral com leite materno, fatores que alteram a microbiota intestinal e aumentam o risco de sepse neonatal por colonização patogênica^{27,28}.

Estudos demonstram que a administração orofaríngea de colostro materno promove aumento de IgA salivar e urinária e de lactoferrina em comparação com cuidados de rotina, compostos com papel crucial na defesa imunológica de prematuros^{11,13}.

CONCLUSÃO

A administração orofaríngea de colostro se mostrou promissora como fator de proteção contra sepse tardia, com redução absoluta de risco desta patologia em 26% dos recém-nascidos do grupo tratamento e grande impacto clínico, pois o tratamento de quatro recém-nascidos prematuros de muito baixo peso foi suficiente para evitar a ocorrência de um evento. Do ponto de vista de Saúde Pública, este resultado fortalece a inserção da IOC no contexto da assistência neonatal, como medida de prevenção de sepse neonatal tardia, patologia que apresenta alta morbidade e mortalidade neonatal, sobretudo para os prematuros.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Registro: o estudo encontra-se cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC) sob o registro RBR-2cyp7c e UTN U1111-1222-0598.

Financiamento: Fundação de apoio à pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), no Aviso público 003/2017 - Programa de pesquisa para o SUS: Gerenciamento compartilhado em saúde - PPSUS/BA - FAPESB/SESAB/CNPQ/MS. Concessão número 4996/2017.

Referências

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37–46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).
2. You D, Hug L, Ejdemyr S, Idele P, Hogan D, Mathers C, et al. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet* [Internet]. 2015 [cited 27 nov 2023];386(10010):2275–86. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001208> doi: 10.1016/S0140-6736(15)00120-8.;386(10010):2275-86.
3. Silveira RDC, Giacomini C, Procianoy RS. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):280-290.
4. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll, BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390(10104):1770-1780. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31002-4).
5. Lewis ED, Richard C, Larsen BM, Field CJ. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):23–47. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.008>.
6. Li D-F , Shi C-X , Zhao L, Shi F-Z, Jiang M-L, Kang W-Q. Prevention of neonatal ventilator-associated pneumonia through oral care with the combined use of colostrum and sodium bicarbonate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 22];-25(5):2361–6. Available from: https://doi.org/10.26355/eurev_202103_25275 doi: 10.26355/eurev_202103_25275.
7. Rodriguez 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(1):453. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0969-6>.
8. Cai M, Lin L, Peng Y, Chen L, Lin Y. Effect of Breast Milk Oral Care on Mechanically Ventilated Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pediatr*. 2022;10:899193. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.899193>
9. Huo M, Liu C, Mei H, Zhang Y, Liu C, Song D, et al. Intervention Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:895375. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.895375>.
10. Martín-Álvarez E, Diaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients*. 2020;12(2):413. <https://doi.org/10.3390/nu12020413>.

11. 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(2):e357-366. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2004>.
12. Ramos MDSX, Martins CDC, Souza ES, Vieira GO, Gomes-Filho IS, Figueiredo ACMG, et al. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. *Rev Saúde Pública*. 2021;55:59. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003051>.
13. Glass K, Greecher C, Doheny K. Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Amer J Perinatol*. 2017;34(14):1389–95. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603655>.
14. 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 ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J*. 2021;16(1):59. <https://doi.org/10.1186/s13006-021-00408-x>.
15. Sudeep KC, Kumar J, Ray S, Dutta S, Aggarwal R, Kumar P. Oral Application of Colostrum and Mother's Own Milk in Preterm Infants—A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatr*. 2022;89(6):579–86. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03982-4>.
16. Fu ZY, Huang C, Lei L, Chen LC, Wei LJ, Zhou J, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2023; 144:104527. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104527>.
17. 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. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>.
18. Slouha E, Anderson ZS, Mansa N, Kalloo AE, Vasavi RG. Colostrum and Preterm Babies: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(7):e42021. <https://doi.org/10.7759/cureus.42021>.
19. Leonardo SWM, Ilao MAL, Juico MM. Efficacy of Oropharyngeal Administration of Pasteurized Colostrum in Very Low Birthweight Newborns in Reducing Late Onset Sepsis at a Tertiary Government Hospital in Manila City: A Randomized Control Trial. *Acta Med Philipp*. 2022;56(16). <https://doi.org/10.47895/amp.v56i16.5752>.
20. Wesolowska A, Sinkiewicz-Darol E, Barbarska O, Bernatowicz-Lojko U, Borszewska-Kornacka MK, van Goudoever JB. Innovative Techniques of Processing Human Milk to Preserve Key Components. *Nutrients*. 2019;11(5):1169. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/5/1169>
21. Martins CDC, Ramos MDSX, Amaral MVC, Costa JSP, Cerqueira ES, Vieira TDO, et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):371. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02266-8>.

22. Lacostena-Pérez ME, Buesa-Escar AM, Gil-Alós AM. Complications related to the insertion and maintenance of peripheral venous access central venous catheter. *Enferm Intensiva* (Engl Ed). 2019;30(3):116–26. <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.05.002>.
23. Nery CB da S, Costa DL da, Freitas FM da S, Silva I de B, Junior RSGSM, Guimarães MCM, et al. Sepsis neonatal: as principais linhas de tratamento com antimicrobianos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde* não encontrei abreviação (ME PARECE PREDATORIA). 2022;15(5):e10082. <https://doi.org/10.25248/reas.e10082.2022>.
24. Weimer KED, Smith PB, Puia-Dumitrescu M, Aleem S. Invasive fungal infections in neonates: a review. *Pediatr Res*. 2021;91(2):404–12. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01842-7>.
25. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD011921. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011921.pub2>.
26. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(S1):80–6. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.10.004>.
27. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(6):F456–F462. <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301373>.
28. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100 (3):F257–F263. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>.
29. Thoma ME, Drew LB, Hirai AH, Kim TY, Fenelon A, Shenassa ED. Black–White Disparities in Preterm Birth: Geographic, Social, and Health Determinants. *Am J Prev Med* [Internet]. 2019[cited 2020 Oct 11];57(5):675–86. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379719303137> doi: 10.1016/j.amepre.2019.07.007
30. Lessa MS de A, Nascimento ER, Coelho E de AC, Soares I de J, Rodrigues QP, Santos CA de ST, et al. Pré-natal da mulher brasileira: desigualdades raciais e suas implicações para o cuidado. *Cien Saude Colet*. 2022;27(10):3881–90. <https://doi.org/10.1590/1413-812320222710.01282022>.

Tabela 1. Características maternas e neonatais conforme a imunoterapia orofaríngea de colostro (N=81).

Variáveis	Tratamento N (%)	Controle N (%)	Valor de P
Idade materna (n=81)			
<18 anos	3 (8,8)	8 (17)	0,343
≥18 anos	31 (91,2)	39 (83)	
Raça/cor autor referida (n=81)			
Negra	30 (88,2)	46 (97,9)	0,156
Não negra	4 (11,8)	1 (2,1)	
Escolaridade materna (n=67)			
≤ Ensino fundamental completo	11 (33,3)	19 (55,9)	0,064
≥ Ensino Médio	22 (66,7)	15 (44,1)	
Trabalho materno (n=76)			
Não remunerado	19 (55,9)	23 (54,8)	0,922
Remunerado	15 (44,1)	19 (45,2)	
Situação conjugal (n=80)			
Separado/divorciado/solteiro/viúvo	21 (61,8)	40 (87)	0,009
Casado/união estável	13 (38,3)	6 (13)	
Número de gestações (n=81)			
Primigesta	20 (58,8)	26 (55,3)	0,753
Outra situação	14 (41,2)	21 (44,7)	
Número de consultas pré-natal (n=78)			
<6 consultas	25 (73,5)	32 (72,7)	0,937
≥6 consultas	9 (26,5)	12 (27,3)	
Tipo de parto (n=81)			
Artificial	7 (20,6)	18 (38,3)	0,089
Normal	27 (79,4)	29 (61,7)	
Tempo de ruptura de membrana amniótica (n=19)			
> 24 horas	2 (20,0)	1 (11,1)	1,000
≤24 horas	8 (80,0)	8 (88,9)	
Infecções maternas (n=66)			
Sim	14 (41,2)	6 (18,8)	0,048
Não	20 (58,8)	26 (81,2)	
Idade gestacional ao nascimento (n=81)			
< 28 semanas	11 (32,4)	14 (29,8)	0,805
≥ 28 semanas	23 (67,6)	33 (70,2)	
Sexo do recém-nascido (n=81)			
Masculino	17 (50)	21 (44,7)	0,659
Feminino	17 (50)	26 (55,3)	
Peso ao nascer (n=81)			
≤1000 gramas	12 (35,3)	18 (38,3)	0,782
>1000 gramas	22 (64,7)	29 (61,7)	
Infecção neonatal precoce/Risco infeccioso (n=81)			
Sim	26 (76,5)	40 (85,1)	0,323
Não	8 (23,5)	7 (14,9)	

Tabela 2. Condições clínicas de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso conforme a imunoterapia orofaríngea de colostro (N=81).

Variáveis	Tratamento mediana (IQ*)	Controle mediana (IQ*)	Valor de P
Tempo de permanência na UTI (dias) (n=81)	26 (7;116)	19 (3;93)	0,341
Tempo de uso de antibiótico (duração em dias) (n=80)	17,5 (6;57)	14 (6;77)	0,507
Idade de início de uso de antibiótico (dias) (n=80)	0 (0;5)	0 (0;16)	0,345
Idade de mudança de antibiótico (em dias) (n=55)	8,5 (4;24)	8 (1;40)	0,883
Tempo de uso de cateter venoso umbilical (em dias) (n=78)	5 (0;17)	7,0 (0;19)	0,235
Tempo de uso de acesso venoso central (em dias) (n=66)	0 (0;52)	2 (0;70)	0,040
Tempo de uso de PICC* (em dias) (n=62)	16 (0;72)	3,5 (0;54)	0,008
Tempo de ventilação mecânica (em dias) (n=79)	8,0 (0;63)	7,5 (0;74)	0,920
Idade de suspensão de nutrição parenteral (em dias) (n=56)	10,0 (3;28)	7,0 (2;18)	0,029

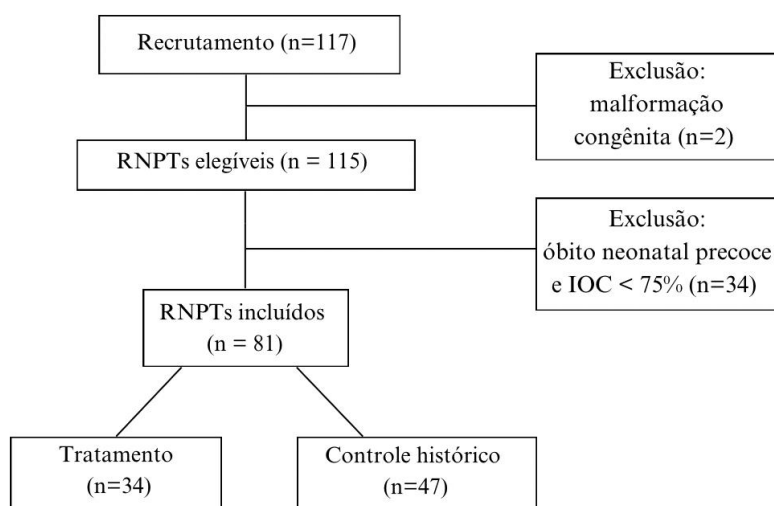
*PICC: cateter central de inserção periférica .

Tabela 3. Associação bruta e ajustada de sepse tardia com o tratamento. (n=81)

Grupo	Sepse tardia		Risco Relativo (IC_{95%})	NNT (IC_{95%})	Valor de P
	Sim n (%)	Não n (%)			
Tratamento	7 (20,6)	27 (79,4)	0,43 (0,21 – 0,91)	4 (2,17 – 15,34)	0,015
Controle	22 (46,8)	25 (53,2)			

* Ajustado por idade materna, situação conjugal, hipertensão gestacional, tipo de parto, número de consultas pré-natal e peso ao nascer.

Figura 1. Fluxograma da captação dos recém-nascidos prematuros participantes do estudo.



6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

A condução e os resultados da atual pesquisa nos permite fazer algumas conclusões e sugerir medidas relevantes em Saúde Pública.

- A administração de IOC demonstrou ser um fator de proteção contra sepse neonatal tardia.
- O cálculo do RAR informou que a IOC reduziu em 26% o risco dos RNs do grupo tratamento desenvolver sepse tardia quando comparados aos do grupo controle.
- O cálculo do NNT evidenciou a relevante magnitude da intervenção, pois sinalizou que o tratamento de quatro RNPT MBP foi suficiente para evitar a ocorrência de um caso de sepse neonatal tardia.
- Na população estudada, ocorreram troca do esquema antibiótico (um dos critérios usado para o diagnóstico de sepse) em aproximadamente 69% dos casos (55 RNs).
- Observou-se no grupo tratamento que prematuros que recebem IOC permaneceram por menos tempo em uso de cateter venoso central, porém com maior tempo de uso de cateter central de inserção periférica e apresentavam maior idade na suspensão de nutrição parenteral.
- Sobre as características maternas, as genitoras do grupo tratamento apresentaram maior prevalência de infecções, característica que aumenta o risco infeccioso nos recém-nascidos.

Como perspectivas podemos destacar que a utilização da IOC nos serviços de saúde de assistência neonatal poderá ser uma medida importante para prevenção de sepse neonatal tardia, patologia que apresenta alta morbidade e mortalidade neonatal, sobretudo para os prematuros de muito baixo peso ao nascer. Do mesmo modo, o uso da IOC poderá contribuir para redução da mortalidade neonatal e consequente redução da mortalidade de crianças menores de cinco anos, foco de atenção de Saúde Pública e de cumprimento dos objetivos do milênio.

7. REFERÊNCIAS

- ABD ELGAWAD, Mahmoud 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.
- ACETI, Arianna et al. Effect of alternative pasteurization techniques on human milk's bioactive proteins. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 70, n. 4, p. 508-512, 2020.
- AGGARWAL, Rahul; PLAKKAL, Nishad; BHAT, Vishnu. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 57, n. 9, p. 1467-1472, 2021.
- AGUIAR, K. V. C. S. et al. Aspectos epidemiológicos dos óbitos por sepse neonatal no Estado da Bahia. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 6, p. e7630-e7630, 2021.
- ALGANABI, Mashriq et al. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. **F1000Research**, v. 8, 2019.
- ALSAIED, Amer; ISLAM, Nazmul; THALIB, Lukman. Global incidence of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **BMC pediatrics**, v. 20, n. 1, p. 1-15, 2020.
- ALTOBELLI, Emma et al. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1322, 2020.
- ALVES, Jakeline Barbara et al. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in southern Brazil, 2000 to 2013. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 2, p. 132, 2018.
- BARFIELD, Wanda D. Public health implications of very preterm birth. **Clinics in perinatology**, v. 45, n. 3, p. 565-577, 2018.
- BASHIR, Tanveer et al. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study. **Sudanese Journal of Paediatrics**, v. 19, n. 1, p. 19, 2019.
- BECK, Celeste et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. **Obstetrics and gynecology**, v. 137, n. 6, p. 1007, 2021.
- BOETTIGER, Michele; TYER-VIOLA, Lynda; HAGAN, Joseph. Nurses' early recognition of neonatal sepsis. **Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing**, v. 46, n. 6, p. 834-845, 2017.
- BORGES, Raniery Martins et al. Fatores de risco associados à colonização por *Candida* spp em neonatos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, p. 431-435, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. 2. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

BROWN, J. V. E. et al. C-reactive protein for diagnosing late-onset infection in newborn infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2019.

BROWN, Jennifer Valeska Elli; WALSH, Verena; MCGUIRE, William. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2019.

CAI, Meiling et al. Effect of Breast Milk Oral Care on Mechanically Ventilated Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Frontiers in pediatrics**, v. 10, 2022.

CANTEY, Joseph B.; WOZNIAK, Phillip S.; SÁNCHEZ, Pablo J. Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: results from the SCOUT study. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 34, n. 3, p. 267-272, 2015.

CHAWANPAIBOON, Saifon et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

CARPAY, Nora C. et al. Barriers and Facilitators to Breastfeeding in Moderate and Late Preterm Infants: A Systematic Review. **Breastfeeding Medicine**, v. 16, n. 5, p. 370-384, 2021.

DA CRUZ MARTINS, Camilla. *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.

DA CRUZ MARTINS, Camilla et al. **Oropharyngeal colostrum immunotherapy and risk reduction of mortality in very low birth weight premature newborns: a clinical trial.** Jornal de Pediatria. 2023

DA SILVA NERY, Clemilson Bruno et al. Sepsis neonatal: as principais linhas de tratamento com antimicrobianos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 15, n. 5, p. e10082-e10082, 2022.

DE LANGE, Ilse H. et al. Enteral Feeding Interventions in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of Experimental and Clinical Studies. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1726, 2021.

DE MEDEIROS, Kárinny et al. Perfil, sintomas e tratamento realizado em neonatos diagnosticados com sepse. **Revista de epidemiologia e controle de infecção**, v. 9, n. 3, p. 220-226, 2019.

DE OLIVEIRA, Cecília Olívia Paraguai et al. Risk factors for Neonatal Sepsis in neonatal intensive care unit: Evidence Study. **Cogitare Enferm**, v. 21, n. 2, p. 01-09, 2016.

DONG, Ying; SPEER, Christian P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 100, n. 3, p. F257-F263, 2015.

DONOVAN, Sharon M. The role of lactoferrin in gastrointestinal and immune development and function: a preclinical perspective. **The Journal of pediatrics**, v. 173, p. S16-S28, 2016.

DORLING, Jon et al. Early enteral feeding in preterm infants. In: **Seminars in Perinatology**. WB Saunders, 2019. p. 151-159.

EL HASSANI, Sofia el Manouni et al. Risk factors for late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter case-control study. **Neonatology**, v. 116, n. 1, p. 42-51, 2019.

FALLAHI, Minoos et al. Administration of breast milk cell fractions to neonates with birthweight equal to or less than 1800 g: a randomized controlled trial. **International Breastfeeding Journal**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2021.

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, 2019.

FUCHS, Aline. *et al.* Reviewing the WHO guidelines for antibiotic use for sepsis in neonates and children. **Paediatrics and international child health**, v. 38, n. sup1, p. S3-S15, 2018.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: **Principais Questões sobre Infecção Fúngica no Recém-nascido**. Rio de Janeiro, 08 dez. 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/principais-questoes-sobre-infeccao-fungica-no-recem-nascido/>. Acesso em: 05/09/2023.

GIAPROS, V. *et al.* Morbidity and mortality patterns in small-for-gestational age infants born preterm. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 25, n. 2, p. 153-157, 2012.

GLASER, M. A. *et al.* Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies. **Advances in neonatal care**, v. 21, n. 1, p. 49-60, 2021.

GLASS, Kristen M.; GREECHER, Coleen P.; DOHENY, Kim 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, 2017.

GOOD, P. I.; HOOVEN, T. A. Evaluating newborns at risk for early-onset sepsis.

Pediatric Clinics, v. 66, n. 2, p. 321-331, 2019.

GREENWOOD, Corryn *et al.* Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. **The Journal of pediatrics**, v. 165, n. 1, p. 23-29, 2014.

HAILEMESKEL, Habtamu Shimels *et al.* Neonatal outcomes of preterm neonates and its predictors in Ethiopian public hospitals: Multicenter prospective follow-up study. **Heliyon**, v. 9, n. 8, 2023.

HASTHI, Usha Rani *et al.* Morbidity and mortality patterns in small for gestational age versus appropriate for gestational age preterm neonates admitted in level II neonatal intensive care unit: a observational study. **International Journal Of Scientific Study**, v. 4, n. 10, p. 133-136, 2017.

HUO, Mengyue *et al.* Intervention Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Infants: A Meta-Analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, 2022.
JONES, Ian H.; HALL, Nigel J. Contemporary outcomes for infants with necrotizing enterocolitis a systematic review. **The Journal of pediatrics**, v. 220, p. 86-92. e3, 2020.

JAIN, Smrati *et al.* Oral application of mother's own milk for prevention of late onset sepsis in preterm very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. **Breastfeeding Medicine**, v. 17, n. 1, p. 59-64, 2022.

KEIJ, Matt McGovern *et al.* **Neonatal sepsis**: Need for consensus definition, collaboration and core outcomes. 2020.

LAWN, Joy E. *et al.* Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. **The lancet**, v. 384, n. 9938, p. 189-205, 2014.

LACOSTENA-PÉREZ, M. E.; BUESA-ESCAR, A. M.; GIL-ALÓS, A. M. Complications related to the insertion and maintenance of peripheral venous access central venous catheter. **Enfermería Intensiva (English ed.)**, v. 30, n. 3, p. 116-126, 2019.

LEAL, Maria do Carmo *et al.* A cor da dor: iniquidades raciais na atenção pré-natal e ao parto no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, 2017.

LEE, Juyoung *et al.* Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e357-e366, 2015.

LEWIS, Erin D. *et al.* The importance of human milk for immunity in preterm infants. **Clinics in perinatology**, v. 44, n. 1, p. 23-47, 2017.

LESSA, Millani Souza de Almeida *et al.* Pré-natal da mulher brasileira: desigualdades raciais e suas implicações para o cuidado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 3881-3890, 2022.

LI, D. F. *et al.* Prevention of neonatal ventilator-associated pneumonia through oral care with the combined use of colostrum and sodium bicarbonate. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 5, p. 2361-2366, 2021.

LI, Shujuan *et al.* Characterization of stem cells and immune cells in preterm and term mother's milk. **Journal of Human Lactation**, v. 35, n. 3, p. 528-534, 2019.

LEONARDO, S. W. M.; ILAO, M. A. L.; JUICO, M. M. Efficacy of Oropharyngeal Administration of Pasteurized Colostrum in Very Low Birthweight Newborns in Reducing Late Onset Sepsis at a Tertiary Government Hospital in Manila City: A Randomized Control Trial. **Acta Medica Philippina**, v. 56, n. 16, 2022.

MA, Aijia *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.

MADAN, Juliette C. *et al.* Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 97, n. 6, p. F456-F462, 2012.

MANUAL DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL 2ª EDIÇÃO – ATUALIZADA - 2021/ Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Nutrologia. São Paulo: SBP. 2021. 120 p.

MARTÍN-ÁLVAREZ, Estefanía *et al.* Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 413, 2020.

MEZGEBU, Taye *et al.* Neonatal sepsis and its associated factors among neonates admitted to the neonatal intensive care unit in Wachemo University Comprehensive Specialized Hospital, Southern Ethiopia, 2022. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, 2023.

MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **Jornal de Pediatria**, v. 81, p. S59-S68, 2005.

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2018.

NEU, Josef. Necrotizing enterocolitis: the future. **Neonatology**, v. 117, n. 2, p. 240-244, 2020.

NOLAN, L. S.; RIMER, J. M.; GOOD, M. The role of human milk oligosaccharides and probiotics on the neonatal microbiome and risk of necrotizing enterocolitis: a narrative review. **Nutrients**, v. 12, n. 10, p. 3052, 2020.

ODABASI, I. O.; BULBUL, A. Neonatal Sepsis. **The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital**, v. 54, n. 2, p. 142, 2020.

OLIN, A. *et al.* Stereotypic immune system development in newborn children. **Cell**, v. 174, n. 5, p. 1277-1292. e14, 2018.

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, p. 1-15, 2021.

PAIXAO, Enny S. *et al.* Risk of mortality for small newborns in Brazil, 2011-2018: A

national birth cohort study of 17.6 million records from routine register-based linked data. **The Lancet Regional Health-Americas**, v. 3, p. 100045, 2021.

PANCHAL, Harshad; ATHALYE-JAPE, Gayatri; PATOLE, Sanjay. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 6, p. 1152-1162, 2019.

PARRA-LLORCA, Anna et al. Preterm gut microbiome depending on feeding type: significance of donor human milk. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 1376, 2018.

PARK, Seonghun *et al.* Appropriate duration of peripherally inserted central catheter maintenance to prevent central line-associated bloodstream infection. **PLoS One**, v. 15, n. 6, p. e0234966, 2020.

PENG, Bo *et al.* Oral Application of Mother's Own Milk for Reducing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: An Updated Meta-Analysis of RCTs. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2023, 2023.

PEPIN, B. J. *et al.* ZAP-VAP: a quality improvement initiative to decrease ventilator-associated pneumonia in the neonatal intensive care unit, 2012-2016. **Advances in Neonatal Care**, v. 19, n. 4, p. 253-261, 2019.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management. **Jornal de pediatria**, v. 96, p. 80-86, 2020.

RODRIGUEZ, N. A. *et al.* Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 16, n. 1, p. 1-14, 2015.

RODRIGUEZ, Nancy A. *et al.* Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 1, p. 1-7, 2009.

RONNESTAD, Arild *et al.* Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. **Pediatrics**, v. 115, n. 3, p. e269-e276, 2005.

SADOVSKY, A. D. I. *et al.* Socioeconomic inequality in preterm birth in four Brazilian birth cohort studies. **Jornal de pediatria**, v. 94, p. 15-22, 2018.

SAMUELS, Noor *et al.* Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. **BMC pediatrics**, v. 17, p. 1-9, 2017.

SHARMA, Deepak *et al.* Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial. **American journal of perinatology**, v. 37, n. 07, p. 716-721, 2020.

SHANE, Andi L.; SÁNCHEZ, Pablo J.; STOLL, Barbara J. Neonatal sepsis. **The lancet**, v. 390, n. 10104, p. 1770-1780, 2017.

SINGER, Mervyn *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **Jama**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SIMONSEN, Kari A. *et al.* Early-onset neonatal sepsis. **Clinical microbiology reviews**, v. 27, n. 1, p. 21-47, 2014.

SINGER, M. *et al.* Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. **WHO [Internet]**, p. 2017, 2017.

SINGH, Meenakshi; ALSALEEM, Mahdi; GRAY, Cory P. Neonatal sepsis. **StatPearls [Internet]**, 2021.

SILVA, Stella Marys Rigatti *et al.* Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1500 g. **Revista gaucha de enfermagem**, v. 36, n. 4, p. 84-89, 2015.

SILVEIRA, Mariangela F. *et al.* Low birthweight and preterm birth: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982–2015. **International Journal of Epidemiology**, v. 48, n. Supplement_1, p. i46-i53, 2019.

SILVEIRA, Rita de Cássia; GIACOMINI, Clarice; PROCIANOY, Renato Soibelman. Neonatal sepsis and septic shock: concepts update and review. **Revista Brasileira de terapia intensiva**, v. 22, n. 3, p. 280-290, 2010.

SLOUHA, Ethan *et al.* Colostrum and Preterm Babies: A Systematic Review. **Cureus**, v. 15, n. 7, 2023.

SNYDER, Ruth *et al.* Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. **Pediatrics & Neonatology**, v. 58, n. 6, p. 534-540, 2017.

SOHN, Keeming *et al.* Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. **Journal of Perinatology**, v. 36, n. 2, p. 106-111, 2016.

SOUSA, Derijulie Siqueira *et al.* Morbidade em recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso em unidade de terapia intensiva neonatal. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v.17,p.139-147,2017.

SUDEEP, K. C. *et al.* Oral application of colostrum and mother's own milk in preterm infants—A randomized, controlled trial. **Indian Journal of Pediatrics**, v. 89, n. 6, p. 579-586, 2022.

TANG, Rong; YAO, Xiaoyun; SHI, Lanping. The effects of colostrum on gastrointestinal function and related diseases in premature infants: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. **Yangtze Medicine**, v. 2, n. 4, p. 271-280, 2018.

TAO, Jiaxin *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, 2020.

THIBEAU, Shelley; BOUDREAUX, Cynthia. Exploring the use of mothers' own milk as oral care for mechanically ventilated very low-birth-weight preterm infants. **Advances in Neonatal Care**, v. 13, n. 3, p. 190-197, 2013.

THOMA, Marie E. *et al.* Black–White disparities in preterm birth: geographic, social, and health determinants. **American journal of preventive medicine**, v. 57, n. 5, p. 675-686, 2019.

TIRONE, Chiara *et al.* Gut and lung microbiota in preterm infants: immunological modulation and implication in neonatal outcomes. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 2910, 2019.

TRÖGER, Birte *et al.* Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 33, n. 3, p. 238-243, 2014.

TSAI, Ming-Horng *et al.* Incidence, clinical characteristics and risk factors for adverse outcome in neonates with late-onset sepsis. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 33, n. 1, p. e7-e13, 2014.

TUSOR, Nora *et al.* Ventilator-associated pneumonia in neonates: the role of point of care lung ultrasound. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 1, p. 137-146, 2021.

WEIMER, Kristin ED *et al.* Invasive fungal infections in neonates: a review. **Pediatric Research**, v. 91, n. 2, p. 404-412, 2022.

WESOLOWSKA, Aleksandra *et al.* Innovative techniques of processing human milk to preserve key components. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1169, 2019.

WILLIS, Zachary; MAURICE, Annabelle de St. Strategies to improve antibiotic use in the neonatal ICU. **Current opinion in pediatrics**, v. 31, n. 1, p. 127-134, 2019.

WYNN, James L.; POLIN, Richard A. A neonatal sequential organ failure assessment score predicts mortality to late-onset sepsis in preterm very low birth weight infants. **Pediatric research**, v. 88, n. 1, p. 85-90, 2020.

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

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **Global Nutrition Targets 2025: Low birth weight policy brief**. World Health Organization, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. 2020.

World Healthy Organization (WHO). Preterm Birth. 19.02.2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>>. Acesso em: 23/02/2022.

XAVIER RAMOS, Michelle de Santana *et al.* Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, 2021.

YAN, FU Zhen *et al.* The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. **International Journal of Nursing Studies**, p. 104527, 2023.

YOU, D.; NEW, J. R.; WARDLAW, T. Levels and trends in child mortality. Report 2015. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. New York: United Nations Children's Fund, 2015. 2017.

ZIMMERMANN, Petra; CURTIS, Nigel. Breast milk microbiota: A review of the factors that influence composition. **Journal of Infection**, v. 81, n. 1, p. 17-47, 2020.

ZHANG, Jun; KAI, F. Yu. What's the relative risk?: A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. **Jama**, v. 280, n. 19, p. 1690-1691, 1998.

ZHANG, Yuxia *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, 2017.