



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA

Autorizada pelo Decreto Federal nº 77.496 de 27/04/76
Recredenciamento pelo Decreto nº 17.228 de 25/11/2016

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COORDENAÇÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA



XXVII SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UEFS SEMANA NACIONAL DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - 2023

SEGURANÇA E VIABILIDADE DA IMUNOTERAPIA OROFARÍNGEA DE COLOSTRO EM RECÉM-NASCIDOS PRÉ-TERMOS DE MUITO BAIXO PESO INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM FEIRA DE SANTANA (BA), NOS ANOS DE 2016 A 2021

Isadora Oliveira Santiago Pereira¹ e Heli Vieira Brandão²

1. Bolsista PIBIC/CNPq, Graduanda de Medicina, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: isadorasantiago@hotmail.com

2. Orientadora, Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana, e-mail: helivb.fsa@gmail.com

PALAVRAS-CHAVE: Imunoterapia; Colostro; Prematuro.

INTRODUÇÃO:

A prematuridade é considerada um problema de saúde pública em países em desenvolvimento, devido a associação com alto índice de morbimortalidade infantil (KLOSSOSWSKI, 2016). No Brasil, foram registrados em 2020, cerca de 300 mil nascimentos prematuros, baixo peso ao nascer é apontado como um dos principais fatores de influência na determinação da morbimortalidade neonatal (FERRAZ & NEVES, 2013). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define baixo peso e muito baixo peso ao nascer (MBP) quando o peso de nascimento for inferior a 2.500g e 1.500g, respectivamente.

O leite materno é considerado a melhor fonte de nutrição para os recém-nascidos (RNs). Diminuição das taxas de enterocolite necrosante (ECN), morte, retinopatia da prematuridade e sepse foram relatados em RN pré-termo alimentados com leite humano (SEIGEL et al., 2013). No entanto, a instabilidade clínica frequentemente impede que os RNPT de MBP recebam leite materno no pós-natal imediato. Dessa forma, a introdução precoce da imunoterapia orofaríngea de colostro (IOC) preenche esta lacuna. O colostro possui uma composição imunológica peculiar, contendo vários fatores antimicrobianos e mediadores imunologicamente ativos que são benéficos para RNPT devido à deficiência imunológica e instabilidade clínica (SEIGEL et al., 2013) e a introdução precoce da IOC mostra-se potencialmente benéfica, sendo associada a redução de dias de internamento hospitalar, das taxas de ECN e recuperação mais rápida do peso ao nascer (SHARMA, 2020; SEIGEL, 2013). Além disso, a utilização orofaríngea de colostro também tem sido utilizada como tratamento alternativo para descontaminação oral, devido as propriedades probióticas do colostro (THIBEAU, 2013). Panchal e colaboradores afirmam que a IOC é considerada uma intervenção segura e viável, pois tem-se demonstrado com consistência que não há relação entre a administração e eventos clínicos adversos (agitação, aspiração, bradicardia ou taquicardia), que podem ser observados através da monitorização dos sinais vitais durante o procedimento (RODRIGUEZ et al., 2010).

Diante do reconhecimento da prematuridade e muito baixo peso ao nascer na determinação da morbimortalidade neonatal, evidencia-se a relevância de avaliar a segurança e viabilidade da administração da IOC, que tem demonstrado forte potencial de intervenção nos desfechos desfavoráveis associados a esse período nos RNPT de MBP.

MATERIAL E MÉTODOS OU METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de RNPT de MBP admitidos em unidade neonatal no Hospital Inácia Pinto dos Santos em Feira de Santana, BA, no período de outubro de 2015 a novembro de 2022. As mães foram encaminhadas ao Banco de Leite Humano e instruídas a realizar a ordenha a cada 2 ou 3 horas, por 7 dias. O colostro foi fracionado em alíquotas de 0,1 ml em seringas descartáveis identificadas, sob refrigeração. Os RNPT de MBP nascidos antes do início do protocolo da IOC (de outubro de 2015 a setembro de 2018) foram classificados como Coorte Pré-IOC e os nascidos após o início do protocolo foram classificados como Coorte-IOC, e tiveram a IOC iniciada em até 48 horas de vida, com meta de oferta de 8 administrações de 0,2 ml (04 gotas) por 10 segundos em via orofaríngea, oferecidas a cada 03 horas.

O desenho amostral correspondeu a uma amostra fixa. Foram adotados os seguintes parâmetros para o cálculo da amostra utilizando o software Bioestat 5.3: alfa de 5%; beta de 80%; incidências do desfecho morte no grupo de intervenção = 12,5% e no grupo controle = 25%, na proporção de 1:1. Assim, estimou-se um número mínimo de 152 sujeitos em cada grupo, aos quais foram acrescidos mais 15% para compensar possíveis perdas, totalizando 350 participantes no estudo. Os dados foram duplamente digitados em dois bancos, por digitadores diferentes, e depois comparados para validação no software EPIDATA. Foram realizadas análises descritivas com medidas de frequências e medidas de risco, a exemplo do cálculo da redução absoluta de risco ou diferença de risco (RAR) e do risco relativo (RR), com p-valor menor ou igual 0,05, indicando que há diferença significativa entre os grupos comparados. Foram utilizados os seguintes pacotes estatísticos: SPSS 20.0 e R.

O Plano de trabalho é vinculado ao projeto “Colostroterapia, nutrição, crescimento pondero-estatural e morbimortalidade de RNPT de MBP atendidos pelo sistema único de saúde (SUS): estudo de intervenção” aprovado pelo CONSEPE/UEFS 071/2019 e CEP/UEFS sob CAAE 93056218.0.0000.0053. Projeto cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico UTN U1111-1222-0598 e registro RBR-2cyp7c. A mãe do RNPT de MBP foi convidada a participar da pesquisa e orientada sobre assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); quando menores de 18 anos foi apresentado TCLE para o responsável legal da menor e o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A amostra total foi de 84 RNPT de MBP, dos quais 36 foram do grupo de tratamento e 48 do grupo controle. No que concerne às características maternas, não foi observado diferença estatisticamente significativa na idade e na raça entre os dois grupos. Contudo, constatou-se uma disparidade estatisticamente significativa em relação à escolaridade das mães ($p=0,041$). No grupo de tratamento, 68,6% das mães possuíam pelo menos Ensino Médio, enquanto no grupo controle, esse percentual se limitava a 44,1% (Quadro 1). A educação materna desempenha um papel relevante, pois está associada ao acesso a informações sobre saúde e pode exercer impacto nos desfechos neonatais. As maiores proporções de prematuridade ocorrem em mulheres mais vulneráveis, com pouca escolaridade, pré-natal inadequado, raça/cor não branca, em extremos etários (MARTINELLI *et al.*, 2021). Além disso, a análise revelou que a idade gestacional, o sexo dos RNs e o peso ao nascer não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Isso sugere que ambos os grupos eram comparáveis em relação a esses fatores, fortalecendo a validade das comparações realizadas no estudo (Quadro 1).

O número de gestações também foi analisado e a proporção de primigestas no grupo tratamento foi ligeiramente maior do que no grupo controle, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,524$). O tipo de parto diferiu entre os grupos, sendo mais frequente o parto normal no grupo tratamento em comparação com o grupo controle, com o valor de $p=0,073$. A idade gestacional, o sexo dos recém-nascidos e o peso ao nascer não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, indicando que ambos os grupos eram comparáveis em relação a esses fatores (Quadro 1).

Quadro 1. Características maternas e de RNPT de MBP conforme a IOC (N=84).

Variáveis	Tratamento N (%)	Controle N (%)	Valor de P*
Idade materna (n=84)			
<18 anos	3 (8,3)	9 (18,8)	0,220
≥18 anos	33 (91,7)	39 (81,2)	
Raça/cor autorreferida (n=84)			
Negro	32 (88,9)	47 (97,9)	0,159
Não negro	4 (11,1)	1 (2,1)	
Escolaridade (n=69)			
≤ Ensino Fundamental Completo	11 (31,4)	19 (55,9)	0,041
≥ Ensino Médio	24 (68,6)	15 (44,1)	
Trabalho (n=79)			
Não remunerado	20 (55,6)	24 (55,8)	0,982
Remunerado	16 (44,4)	19 (44,2)	
Número de gestações (n=84)			
Primigesta	22 (61,1)	26 (54,2)	0,524
Outra situação	14 (38,9)	22 (45,8)	
Número de consultas pré-natal (n=81)			
<6 consultas	27 (75,0)	33 (73,3)	0,865
≥6 consultas	9 (25,0)	12 (26,7)	
Tipo de parto (n=84)			
Artificial	7 (19,4)	18 (37,5)	0,073
Normal	29 (80,6)	30 (62,5)	
Idade gestacional (n=84)			
< 28 semanas	12 (33,3)	14 (29,2)	0,683
≥ 28 semanas	24 (66,7)	34 (70,8)	
Sexo do recém-nascido (n=82)			
Masculino	19 (52,8)	21 (45,7)	0,522
Feminino	17 (47,2)	25 (54,3)	
Peso ao nascer (n=84)			
≤1000 gramas	12 (33,3)	19 (39,6)	0,557
>1000 gramas	24 (66,7)	29 (60,4)	

Teste do X²

Dos 36 RNPT de MBP que foram submetidos à IOC, 34 (94,4%) completaram mais de 75% do tratamento planejado, indicando uma alta aderência ao protocolo. Foram produzidas 1.908 seringas e ofertadas 1746, com 91,5% de aproveitamento. Além disso, observou-se que 22 (61,1%) dos bebês receberam a IOC nas primeiras 24 horas de vida,

10 (27,8%) receberam nas primeiras 48 horas e 4 (11,1%) nas primeiras 72 horas, o que destaca a aceitação e aplicabilidade dessa intervenção logo após o nascimento (RODRIGUEZ et al., 2015).

A dosagem de IgA foi realizada em dois momentos, 12 (33,3%) bebês foram submetidos a cada uma dessas medições e somente 9 bebês (25%) realizaram as dosagens em ambos os momentos. Destes, 7 bebês apresentaram um aumento nos níveis de IgA no segundo momento, enquanto 2 bebês apresentaram uma redução. O resultado do teste de Wilcoxon para medidas repetidas demonstrou uma diferença estatisticamente significativa entre as duas medidas de IgA ($z=1,836$, $p=0,033$), indicando que a intervenção com IOC teve um efeito positivo no aumento dos níveis séricos de IgA no segundo momento. Esses resultados são consistentes com a composição bioativa do colostro materno, que é rico em biofatores protetores (RODRIGUEZ et al., 2015). Estudos anteriores também indicaram que os fatores imunoprotetores estão mais altamente concentrados no colostro de mães que dão à luz a prematuros em comparação com aquelas que dão à luz a termo (LEE et al., 2015). A imunoglobulina A (IgA) inibe a aderência de patógenos no trato respiratório e no epitélio da mucosa intestinal (ROMERO-MALDONADO et al., 2022), o que pode, em parte, explicar os benefícios na proteção imunológica que podem ser observados no grupo tratamento.

Em relação à idade (em dias) para suspensão da nutrição parenteral, observou-se uma diferença, sendo maior no grupo tratamento ($p=0,024$) (Quadro 2). Um estudo conduzido por McCallie *et al.* (2011) sugeriu que a administração orofaríngea de colostro pode reduzir o tempo de permanência em nutrição parenteral. O tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva na amostra não apresentou diferença estatisticamente significativa, divergindo dos achados recentes por Romero-Maldonado *et al.* (2022). Semelhante a Lee *et al.* (2015), esse estudo também não encontrou diferenças significativas no tempo necessário para que os bebês recuperassem o peso de nascimento. Em um estudo analítico prospectivo multicêntrico conduzido por Sun *et al.* (2019) com 109 bebês no grupo controle e 98 no grupo intervenção, foi observado que a velocidade de ganho de peso foi significativamente maior no grupo intervenção em comparação ao grupo controle e além disso, o grupo intervenção teve uma duração mais curta de nutrição parenteral total. Um estudo retrospectivo feito por Seigel *et al.* (2013) relatou que a administração orofaríngea de colostro estava relacionada a um início mais precoce da alimentação enteral e à recuperação do peso de nascimento de forma mais rápida.

Quadro 2. Características de RNPT de MBP conforme a IOC (N=84).

Variáveis	IOC Mediana (IQ*)	Controle Mediana (IQ*)	Valor de P#
Início da alimentação enteral mínima (dias)	1,0 (0;12)	1,0 (0;6)	0,253
Idade de suspensão da nutrição parenteral (dias) (n=60)	10,0 (3;29)	7,0 (2;18)	0,024
Tempo de permanência na UTI (dias) (n=84)	28 (7;116)	19 (3;93)	0,266
Idade até a alta hospitalar (dias) (n=84)	47 (30;129)	51 (29;11)	0,570
Tempo de uso de ventilação mecânica (dias) (n=82)	8,0 (0;63)	8,0 (0;74)	0,788
Tempo para recuperar o peso ao nascer (dias) (n=84)	19,5 (6;39)	18,0 (3;38)	0,337

*IQ: intervalo interquartil; Teste de T de Student

A incidência de sepse tardia foi notavelmente menor no grupo de tratamento, comparados ao grupo controle, corroborando os achados de Panchal *et al.* (2019), Sun *et al.* (2019) e Lee *et al.* (2015). A enterocolite necrosante foi identificada em apenas 2,8% dos bebês do grupo de tratamento, enquanto nenhum caso foi registrado no grupo controle. De maneira significativa, a incidência de hemorragia intraventricular foi mais elevada no grupo controle, com 47,2% dos casos, comparados a 16,7% no grupo de tratamento, o que coincide com as conclusões de Ouyang *et al.* (2022). Não houve diferença significativa na incidência de pneumonia entre os grupos. Esses resultados destacam o potencial impacto positivo da IOC na redução de complicações neonatais comuns e os RNPT de MBP são particularmente vulneráveis a enterocolite necrosante, sepse e outras condições (SNYDER et al., 2017).

Quadro 3. Desfechos clínicos entre recém-nascidos tratados ou não com a IOC (N=84).

Desfecho	Tratamento N (%)	Controle N (%)	Odds Ratio (IC 95%)	Valor de P*
Sepse Tardia				
Não	27 (75,0)	24 (51,1)	1	
Sim	9 (25,0)	23 (48,9)	0,348 (0,135;0,896)	0,026
Enterocolite necrosante				
Não	35 (97,2)	48 (100,0)	1	0,429
Sim	1 (2,8)	0 (0,0)	----	
Hemorragia intraventricular				
Não	19 (52,8)	40 (83,3)	1	0,002
Sim	17 (47,20)	8 (16,7)	4,474 (1,642;12,187)	
Pneumonia				
Não	34 (94,4)	44 (91,7)	1	
Sim	2 (5,6)	4 (8,3)	0,647 (0,112;3,744)	0,696

* Teste do χ^2

CONCLUSÃO:

A administração da IOC colostro nos primeiros dias de vida é uma intervenção segura, viável e de relevância como uma estratégia eficaz para melhorar os desfechos em RNPT de MBP, especialmente dentro do contexto do SUS. No entanto, estudos adicionais com maior número de RNs são necessários para avaliar os benefícios da IOC em diferentes contextos clínicos.

REFERÊNCIAS:

- [1] KLOSSOSWSKI, D. G. et al. Assistência integral ao recém-nascido prematuro: implicações das práticas e da política pública. Revista CEFAC [online], v. 18, n. 1, p. 137-150, 2016.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. DATASUS. Brasília. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Acesso em abr. 2022.
- [3] FERRAZ, T. da R.; NEVES, Eliane Tatsch. Fatores de risco para baixo peso ao nascer em maternidades públicas: um estudo transversal. Revista Gaúcha de Enfermagem. Porto Alegre (RS). vol 32, p. 86-92, 2011.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. World health statistics: monitoring health for the sustainable development goals. Genebra: World Health Organization, 2018.
- [5] SNYDER, R. 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.
- [6] SEIGEL, J. K. et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine, v. 8,6, p. 491-495, 2013.
- [7] SHARMA, D. et al. Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial. Am J Perinatol, v. 37, p. 716-721, 2020.
- [8] THIBEAU, S.; BOUDREAUX, C. Exploring the use of mothers' own milk as oral care for mechanically ventilated very low-birth-weight preterm infants. Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, v. 13,3, p. 190-197, 2013.
- [9] PANCHAL, H. et al. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Advances in nutrition (Bethesda, Md.) v. 10.6, p. 1152-1162, 2019.
- [10] RODRIGUEZ, N. A. et al. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. Advances in neonatal care: official journal of the National Association of Neonatal Nurses, vol. 10.4, p. 206-212, 2010.
- [11] MARTINELLI, K. G. et al. Prematuridade no Brasil entre 2012 e 2019: dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Revista Brasileira de Estudos de População, v. 38, p. e0173, 2021.
- [12] LEE, J. et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. Pediatrics, v. 135, n. 2, p. e357-366, 1 fev. 2015.
- [13] ROMERO-MALDONADO, S. et al. Effect of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Premature Newborns ≤ 32 Weeks of Gestation on the Immune Response and Neonatal Morbidity: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Frontiers in pediatrics, v. 10, p. 891491, 2022.
- [14] MCCALLIE, K. R. et al. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association, vol. 31, p. 61-67, 2011.
- [15] SUN, H. et al. Testing the feasibility and safety of feeding preterm infants fresh mother's own milk in the NICU: A pilot study. Scientific Reports, v. 9, n. 1, 2019.
- [16] OUYANG, X. et al. 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. International Breastfeeding Journal, v. 16, n. 1, 2021.