



EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO PARA PROMOÇÃO DA SAÚDE DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS

ISABELA FONSECA SALAZAR; ANA LAURA HENRIQUES ARAÚJO FERREIRA;
ANA LÍDIA SOUSA DE SOUTO; ISABELA DIAS SANCHES LEITE; MILENE GARCIA
NEVES

RESUMO

Introdução: O colostro é um fluido rico em citocinas e agentes imunológicos protetores contra infecção. Durante os primeiros dias de vida, alguns recém-nascidos prematuros (RNpt) apresentam dificuldades fisiológicas de deglutição, podendo perder os benefícios da amamentação, o que, possivelmente, aumenta a suscetibilidade de várias infecções e condições inflamatórias. A administração de colostro por via orofaríngea (ACO) com intuito de fornecer um suporte nutricional ao RNpt é uma estratégia plausível nos serviços de saúde, uma vez que os componentes imunoprotetores do colostro podem ser absorvidos pelos tecidos linfoides da orofaringe. **Objetivos:** Analisar e investigar os efeitos causados pela ACO em RNpt com o intuito de salientar a promoção da saúde e prevenção de doenças nesse público. **Método:** Revisão integrativa realizada na base de dados MEDLINE, excluindo-se revisões, capítulos de livro e documentos. Os critérios de inclusão foram: artigos originais com tempo de publicação máximo de 10 anos que discutiam sobre ACO em RN, especificamente prematuros. Assim, foram selecionados artigos com delineamento de estudo do tipo ensaio clínico randomizado ou não randomizado. **Resultados e Discussão:** A ACO em RNpt diminui interleucinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-8) e aumenta interleucinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1RA), ademais, as imunoglobulinas IgA, IgM e a SsIgA obtiveram, também, um aumento, o que demonstra importância imunológica da colostroterapia. Além disso, estudos mostraram que a ACO contribui na diminuição do tempo de nutrição enteral, no alcance da alimentação completa mais cedo, na redução da intolerância alimentar, no acréscimo dos níveis da proteína lactoferrina e na redução do tempo de internação hospitalar. **Conclusão:** A administração de colostro orofaríngeo apresentou-se eficaz na prevenção de doenças e promoção à saúde destinada a assegurar o bem-estar físico dos neonatos melhora do sistema imunológico dos recém-nascidos prematuros, melhorando dessa forma os desfechos de saúde dos neonatos.

Palavras-chave: Nutrição; Sistema imunológico; Neonatologia; Saúde da Criança; Aleitamento Materno.

1 INTRODUÇÃO

A alimentação exclusiva com leite humano demonstrou ser benéfica na redução da taxa de infecções por ser o primeiro imunoestimulante em bebês, apresentando a nutrição específica perfeita para a espécie e contendo vários elementos funcionais que contribuem para melhorar a defesa imunológica, além dos resultados no neurodesenvolvimento (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020; MORENO-FERNANDEZ et al., 2018).

O colostro é um fluido peculiar, produzido nos primeiros dias de vida, quando as junções do epitélio da mama são abertas, permitindo a translocação de componentes do sistema imunológico materno da circulação para o leite. Sua composição inclui citocinas, peptídeos

antimicrobianos (lactoferrina, lactoperoxidase, lactalbumina e lisossomos), imunoglobulinas como IgA, IgG e IgM, fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico [EGF], fatores de crescimento transformantes [TGF]- γ e TGF- β , fatores de crescimento semelhantes à insulina [IGF]-I e IGF-II, hormônio do crescimento e fator de crescimento endotelial vascular), proteínas, vitaminas, minerais, carboidratos, gorduras, componentes imunes celulares e outras substâncias biológicas. Além disso, o microbioma do leite humano molda diretamente o microbioma intestinal do recém-nascido, que permite a instalação de uma microbiota saudável e limita o crescimento de bactérias patogênicas (DA CRUZ MARTINS et al., 2020), (SHARMA et al., 2019).

A imunoglobulina A secretora (SIgA) se destaca como a imunoglobulina mais prevalente entre os aspectos imunológicos do colostro, seguida pela imunoglobulina G secretora (SIGG) e imunoglobulina M (IgM), os quais possuem efeito protetor contra infecções. Dessa forma, estão envolvidos na imobilização de patógenos por bloquear a aderência à superfície das células epiteliais do trato digestivo e neutralizar toxinas e fatores de virulência (DA CRUZ MARTINS et al., 2020).

Durante os primeiros dias de vida, alguns recém-nascidos prematuros (RNpt) apresentam dificuldades fisiológicas de deglutição e imaturidade do reflexo de sucção, podendo perder os benefícios da amamentação. Esses fatores levam a colonização no intestino de bactérias potencialmente patogênicas, aumentando a probabilidade de infecções (GREECHER; DOHENY; GLASS, 2017; LEE et al., 2015).

A administração orofaríngea de colostro (ACO) atua prevenindo a adesão microbiana por oligossacarídeos do leite humano, modulando a interação da citocina do colostro com tecidos linfoides associados à orofaringe, estimulando os tecidos linfoides associados ao intestino via interleucina (IL) -10 e IGF-I, absorção pela mucosa de fatores derivados imunologicamente como o interferon- γ , estimulando a diferenciação de linfócitos B por TGF- β , IL-6 e IL-10,15,16 através de ações prebióticas e anti-inflamatórias via propriedades antioxidantes da lactoferrina e pela estimulação do crescimento e reparo intestinal pelo EGF.

Com isso, é possível perceber que a administração de colostro por via orofaríngea com intuito de tratar RNpt é uma estratégia benéfica, em diversos sentidos. Assim como é importante destacar que a técnica é plausível nos serviços de saúde. Além disso, é importante considerar que os componentes imunoprotetores do colostro podem ser absorvidos pelos tecidos linfoides da orofaringe. De tal forma, conclui-se que a administração de colostro orofaríngeo é segura em recém-nascidos, além de apresentar inúmeros benefícios para o sistema imune dos pré-termos (MORENO-FERNANDEZ et al., 2018).

Essa revisão da literatura tem como objetivo analisar e investigar os efeitos causados pela administração de colostro orofaríngeo (ACO) em recém-nascidos prematuros com o intuito de salientar a promoção da saúde e prevenção de doenças nesse público.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão integrativa da literatura utilizando protocolo pré-estabelecido para a busca, seleção e extração de dados. Os artigos foram identificados por busca bibliográfica nas bases de dados: Medline, consultada por meio do PubMed, com o objetivo de identificar os efeitos da ACO em RNpt ou/e com peso inferior a 1500g, foi utilizado o descritor “colostrum”.

Houve delimitação de período de publicação, com tempo de publicação máximo de 10 anos, além da exclusão de revisões, capítulos de livros e documentos.

A busca bibliográfica resultou em 10.052 artigos e, desses, 185 foram selecionados para leitura. Após uma seleção, apenas 8 desses artigos foram selecionados para compor a revisão integrativa. Os demais foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão: artigos originais com tempo de publicação máximo pré-definido e que possuíam delineamento de estudo do tipo ensaio clínico randomizado ou não randomizado.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta seção serão discutidos e enfatizados os principais resultados dos artigos selecionados para esta revisão integrativa que tratam acerca dos efeitos da administração de colostro materno via orofaríngeo no sistema imune em RN, especificamente prematuros.

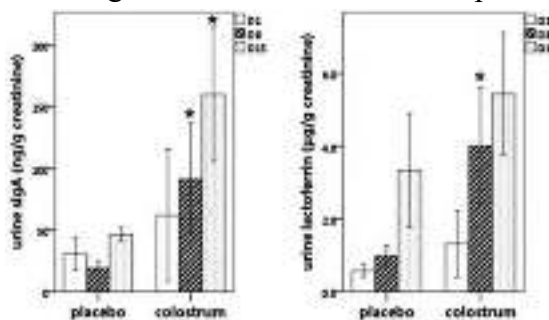
Efeitos no sistema imune

A administração orofaríngea de colostro materno apresentou, na maioria dos estudos, modulação positiva na resposta inflamatória em RN, diminuindo o estado pró-inflamatório (diminuição de IL-6 e IL-8), além de contribuir para um aumento do estado anti-inflamatório (aumento de IL-10 e IL-1rs) do RN de prematuros.

Esses efeitos sobre o sistema imune do RN de prematuros são de suma relevância uma vez que, conhecendo o fato de que a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias pode manifestar-se sistemicamente com instabilidade hemodinâmica ou distúrbios metabólicos, a diminuição do estado pró-inflamatório contribui positivamente para a qualidade de vida do RN.

Outro efeito positivo que a administração do colostro materno teve sobre o sistema imune humoral do pré-termo foi o aumento da dosagem da imunoglobulina IgA e IgM. A imunoglobulina A é uma proteína encontrada em grandes quantidades nas secreções: saliva, lágrima, leite e, principalmente, na mucosa respiratória e gastrointestinal. Além disso, ela consiste em um anticorpo que garante a defesa. Já a imunoglobulina M é o primeiro anticorpo liberado quando um agente infeccioso ou uma toxina ataca o nosso organismo, além de funcionar como um ativador do sistema imune. Sendo assim, a presença dessas duas imunoglobulinas é essencial para o bom funcionamento do organismo, então o aumento da dosagem dessas proteínas após a administração de colostro via orofaríngea é de extrema importância para o melhor desenvolvimento do sistema imune dos RNs.

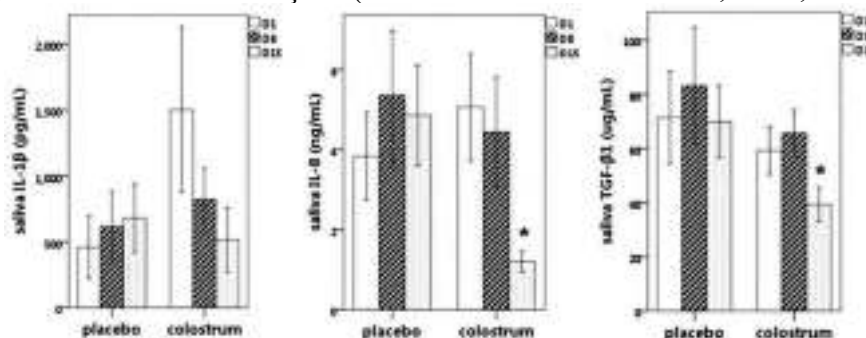
Figura 1- Níveis urinários de SsIgA e lactoferrina. Fonte: adaptado de Juyoung Lee et al.



No gráfico anterior, o aumento dos níveis de SsIgA (Imunoglobulina A secretora salivar) e lactoferrina no grupo que recebeu colostro foram associados, principalmente, como excreção após sua passagem pela circulação sistêmica após serem absorvidos pela mucosa oral ou gastrointestinal ou a um aumento endógeno. Cabe salientar que a SIgA fornece imunidade passiva bloqueando a aderência bacteriana às membranas mucosas, além de ter efeitos sistêmicos na imunidade, uma vez que a SIgA pode promover um ambiente anti-inflamatório. Já a lactoferrina, é uma glicoproteína que possui propriedades antibacterianas, antivirais, antifúngicas, anticancerígenas, anti-oxidante, anti-inflamatório, anti-parasitário, anti-alérgico, funções reguladoras da absorção de ferro e atividades imunomoduladoras. Portanto, os efeitos da ACO mostrados nos gráficos contribuem para a imunoproteção do Rnpt. (LEE et al., 2015; MORENO-FERNANDEZ et al., 2018; GREECHER; DOHENY; GLASS, 2017).

Figura 2- Níveis urinários de IL-1b, IL-8 e TGF-b1. Fonte: adaptado de Juyoung Lee et al. A urina dos bebês que foram aplicados colostro orofaríngeo apresentou queda de IL-1b, que

inicia cascatas inflamatórias e aumenta a expressão de uma poderosa quimiocina, IL-8, por isso, a diminuição de IL-1b pode influenciar a queda também de IL-8. Ademais, TGF- β 1 é a isoforma predominante de TGF- β produzido pelas células do sistema imunológico lâmina própria da mucosa e é conhecida desempenhar um papel fundamental em ações desordenadas de inflamação da mucosa. Por isso, possivelmente, exista uma relação entre a ACO em RNpt e a diminuição de fatores pró-inflamatórios, já que IL-8 também é uma citocina pró-inflamatória e quimiotática, que aumenta sua expressão em situações de alterações homeostáticas causadas por infecção, trauma e outras condições (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020; LEE et al., 2015).



Efeitos na diminuição da diversidade microbiana oral e relação com a enterocolite necrosante

A ingestão do colostro materno mostrou-se relacionada com uma redução do risco de desenvolvimento de infecção e de enterocolite necrosante (EN) em RNpt, uma vez que, como já citado antes, o leite materno possui diversos elementos imunológicos funcionais que ajudam no desenvolvimento de uma melhor defesa imunológica (ROMANO-KEELER et al., 2017).

A EN é um assunto de enorme importância na prática clínica, uma vez que é um quadro inflamatório do trato gastrointestinal, caracterizado por isquemia da mucosa intestinal com necrose. A EN é classificada como um quadro de emergência e é a causa mais comum de perfuração da parede intestinal durante o período neonatal, com uma taxa estimada de óbito entre 20% a 30%.

Sendo assim, uma importante conclusão encontrada na bibliografia acerca dos efeitos da ACO em RNpt foi a de que o grupo de RN que recebeu ACO demonstrou uma queda na diversidade microbiana oral no pós-parto.

Efeitos na nutrição

Nos últimos anos, avanços no cuidado obstétrico e neonatal têm elevado significativamente a sobrevivência dos RNpt. Diversos estudos e pesquisas mostraram a importância de uma dieta adequada e que o suporte nutricional do RN deve ser iniciado assim que possível, uma vez que oferece diversos benefícios.

Embora os recém-nascidos de baixo peso sejam dependentes da nutrição parenteral (administração de parte das necessidades nutricionais diárias via intravenosa com suplementação por ingestão oral), a administração de dieta enteral mínima (alimentação líquida administrada por uma sonda) tem sido indicada no suporte nutricional desses RNpt.

Nesse sentido, a ACO, além dos efeitos positivos no sistema imune, tem apresentado uma contribuição positiva na nutrição enteral completa, uma vez que no grupo exposto ao colostro materno via orofaríngea o tempo médio para atingir essa nutrição enteral mínima ocorreu 1 dia antes do que ao grupo controle (DA CRUZ MARTINS et al., 2020).

Portanto, essa contribuição positiva na nutrição enteral completa que a ACO vem apresentando é de extrema importância, uma vez que essa administração de dieta enteral em recém-nascidos, principalmente os prematuros em unidade de terapia intensiva neonatal, parece estimular o desenvolvimento do trato gastrointestinal, além dos diversos benefícios

imunológicos citados acerca dos efeitos protetores do leite humano.

Tabela 1- Evolução clínica no momento da alta. Adaptado de Estefanía Martín-Álvarez et al.

Os resultados clínicos	Leite da mãe Grupo	As controle Grupo	Valor p
Dias para atingir a alimentação enteral completa *	7,2 ± 0,6	9,1 ± 0,7	0,04
Volume de alimentação enteral completa (mL) *	118,9 ± 5,3	107,8 ± 5,7	0,38
NEC no final do estudo (estágio de Bell & 2)	2 (4,9%)	2 (4,3%)	1
Sepse comprovada ao final do estudo	3 (7,3%)	2 (4,4%)	0,66
VM no 1º mês de vida	9 (21,9%)	13 (28,2%)	0,72
Anormalidades na ultrassonografia cerebral no 1º mês de vida	14 (34,1%)	10 (21,7%)	0,11

* Dados expressos em média ± erro padrão da média. ECN: enterocolite necrosante, VM: ventilação mecânica.

A tabela acima ilustra que o tempo para a atingir a alimentação enteral completa foi reduzido a partir da ACO em comparação ao grupo controle (p=0,04), como concluído anteriormente (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020).

Efeitos no tempo de internação

Um RN é considerado prematuro quando nasce antes de completar as 37 semanas de gestação, podendo ter menos de 1500g de peso corporal. Como o organismo do bebê prematuro ainda não está totalmente desenvolvido, ele pode necessitar internação no hospital, seja para sonda de alimentação ou para receber maiores cuidados de higiene para evitar infecções. Nesse sentido, outro efeito positivo da ACO em RNpt demonstrado em diversos artigos é a significativa redução do tempo de internação hospitalar em comparação ao grupo controle.

4 CONCLUSÃO

Depois de uma análise detalhada sobre a administração de colostro orofaríngeo em recém-nascidos prematuros, conclui-se que é uma ação de prevenção de doenças e promoção à saúde destinada a assegurar o bem-estar físico dos neonatos.

Dessa forma, evidencia-se a que administração de colostro previne contra infecções com uma melhora considerável no sistema imunológico do pré-termo. Além disso, a intervenção é considerada eficaz para diminuição do tempo de internação hospitalar e da nutrição enteral, situação que previne futuras comorbidades relacionadas à má absorção intestinal, melhorando a qualidade de vida da população.

Apesar dos efeitos positivos da ACO, são necessários mais estudos que analisem separadamente cada desfecho clínico, de maneira que contribuam para o aumento da utilização dessa técnica em RNpt.

REFERÊNCIAS

ABD-ELGAWAD, M. et al. Oropharyngeal Administration of Mother’s Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 44, n. 1, p. 92–104, 6 maio 2019.

DA CRUZ MARTINS, C. et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. **BMC Pediatrics**, v. 20, n. 1, 7 ago. 2020.

GREECHER, C.; DOHENY, K.; GLASS, 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, 2 jun. 2017.

LEE, J. et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. **Pediatrics**, v. 135, n. 2, p. e357-366, 1 fev. 2015.

MARTÍN-ÁLVAREZ, E. et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 413, 5 fev. 2020.

MORENO-FERNANDEZ, J. et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. **Pediatric Allergy and Immunology**, 13 dez. 2018.

ROMANO-KEELER, J. et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immune-microbial milieu. **Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association**, v. 37, n. 1, p. 36–41, 1 jan. 2017.

SHARMA, D. 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**, 14 maio 2019.