



Imunoterapia de colostro e tempo de internamento de prematuros: estudo de intervenção


Tatiana de Oliveira Vieira ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-5039-5077>


Simone Seixas da Cruz ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-9410-5676>


Camilla da Cruz Martins ²

 <https://orcid.org/0000-0002-6946-4618>


Matheus Gomes Reis Costa ⁶

 <https://orcid.org/0000-0003-1288-5646>


Michelle de Santana Xavier Ramos ³

 <https://orcid.org/0000-0001-6679-207X>

Graciete Oliveira Vieira ⁷

 <https://orcid.org/0000-0001-5354-718X>

Amanda Oliveira Lyrio ⁴

 <https://orcid.org/0000-0001-7740-2524>

^{1,2} Núcleo de Pesquisa e Extensão em Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Departamento de Saúde. Universidade Estadual de Feira de Santana. Av. Transnordestina, s.n. Novo Horizonte. Feira de Santana, BA, Brasil. CEP: 44.036-900. E-mail: tatianaovieira@gmail.com

^{3,5} Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. Santo Antônio de Jesus, BA, Brasil.

^{4,6,7} Departamento de Saúde. Universidade Estadual de Feira de Santana. Feira de Santana, BA, Brasil.

Resumo

Objetivos: avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro no tempo de internamento hospitalar de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso.

Métodos: estudo de intervenção, ambispectivo, que consistiu em oito administrações diárias de 0,2 ml (quatro gotas) de colostro, totalizando até 56 seringas (por até sete dias). O controle foi histórico. A variável independente principal: tempo de permanência hospitalar (dias). Realizada análise de sobrevivência pelo Método de Kaplan-Meier e estimado o efeito da sobrevida - Teste de Log Rank (Mantel-Cox) e Teste de Breslow (Wilcoxon Generalizado). Adotou-se o nível de significância de 5%.

Resultados: das 109 duplas mães/filho, 56 fizeram parte da análise do grupo tratamento e 53 do controle. Não houve associação entre imunoterapia orofaríngea de colostro e tempo de internamento de recém-nascidos pré-termos de muito baixo peso na amostra geral. Após estratificação demonstrou-se menor tempo de permanência hospitalar (43 versus 51 dias, HR=1,78, IC95%= 1,02-3,09, p=0,04) entre os prematuros com ≥ 28 semanas gestacionais submetidos a imunoterapia orofaríngea de colostro.

Conclusões: encontrou-se associação entre imunoterapia orofaríngea de colostro e menor mediana de tempo de internamento hospitalar no subgrupo de prematuros ≥ 28 semanas de idade gestacional, porém não foram encontradas diferenças significativas naqueles < 28 semanas.

Palavras-chave Imunoterapia, Colostro, Recém-nascido prematuro, Ensaio clínico



Introdução

Recém-nascidos pré-termos (RNPT) são aqueles que nascem antes de 37 semanas de gestação.¹ Embora a sobrevivência de RNPT tenha melhorado nas últimas décadas, com os avanços na terapia intensiva neonatal, ainda existem importantes desafios e serem vencidos, a exemplo da redução da mortalidade neonatal por enterocolite necrosante e por septicemia, bem como as limitações com a nutrição dos prematuros¹. Características inerentes da própria prematuridade contribuem para essas vulnerabilidades, como a imaturidade do sistema imunológico e do sistema digestório, que prolongam o tempo de permanência hospitalar.

Para enfrentar esses desafios tem sido sugerido para os RNPT, principalmente os de muito baixo peso (MBP), com peso menor ou igual a 1.500g, seja submetidos a imunoterapia orofaríngea com colostro (IOC), mediante oferta de colostro cru da própria mãe. Estratégia segura, barata, viável e bem tolerada,^{2,3} que proporciona efeitos imunoestimuladores pela exposição dos RNPT aos fatores imunológicos bioativos do colostro, como as citocinas, os oligossacarídeos, imunoglobulina A secretora, lactoferrina e os antioxidantes.^{2,4} Além disso, os fatores tróficos intestinais presentes no leite materno atuam sobre as células intestinais imaturas, melhorando a tolerância à alimentação,⁵ reduzindo o tempo para atingir a nutrição enteral plena^{3,6-10} e favorecendo adequado ganho de peso.^{7,9,11}

Vários pesquisadores avaliaram os benefícios imunomoduladores da IOC quanto a diferentes desfechos, como menor duração de oxigenoterapia,⁵ prevenção de enterocolite necrotizante,^{3,6} septicemia,^{6,12} infecção nosocomial¹³ e pneumonia associada à ventilação mecânica invasiva,^{3,5} dentre outras. Essas patologias, quando presentes, prolongam a exposição do prematuro ao microbioma hospitalar, composto por bactérias patogênicas, que agravam as suas condições clínicas e implicam em maior permanência hospitalar.

A associação entre o uso de IOC e o tempo de internamento já foi investigada em alguns estudos; no entanto, os resultados foram bastante divergentes. No que diz respeito aos ensaios clínicos, quatro apresentaram desfecho favorável para o grupo de intervenção^{5,7,14,15} e oito não observaram associação.^{6,8,9,12,16-19} Estudos de metanálise, publicados entre os anos de 2020 e 2023, encontraram que a permanência hospitalar foi significativamente reduzida no grupo tratamento,^{11,20,21} embora, estudos prévios tenham apresentado desfecho favorável para o grupo controle,²² ou não observaram diferenças significativas.^{2,3,10,13}

As divergências entre os resultados reforçam a necessidade de mais investigações acerca do efeito da IOC no tempo de permanência hospitalar de recém-nascidos prematuros, relevante tema para a saúde pública. Neste quesito, o objetivo do atual estudo foi avaliar o efeito da imunoterapia orofaríngea de colostro no tempo de internamento hospitalar de recém-nascidos prematuros com muito baixo peso.

Métodos

Este manuscrito está apresentado conforme a orientação do CONSORT 2010.²³ Trata-se de estudo de intervenção, ambispectivo, com grupo de intervenção composto por RNPT-MBP internados em uma unidade neonatal de um hospital público, localizado em uma cidade de grande porte do Nordeste brasileiro. O início da intervenção se deu em até 72 horas de vida. Maior detalhamento sobre a metodologia está disponível em protocolo publicado em 2020 por da Cruz Martins *et al.*²⁴

O grupo tratamento com IOC foi composto por RNPT-MBP clinicamente estáveis nas três horas que antecederam o início da terapia, considerando: frequência cardíaca, temperatura, frequência respiratória, pressão arterial e saturação de oxigênio. Os critérios maternos de exclusão foram: relato de uso de drogas de abuso, doenças mentais, multiparidade (trigêmeos e mais), patologias que contraindiquem a amamentação; e, os referentes aos RNPT-MBP: uso de medicação vasopressora >10mcg/Kg/min, indicação de intervenção cirúrgica imediata, presença de síndromes ou malformações. Foram consideradas perda de seguimento os óbitos neonatais precoces e uso de doses de tratamento abaixo de 75% das doses planejadas, conforme definido em protocolo.²⁴

O grupo tratamento foi recrutado entre outubro de 2018 a agosto de 2020. O grupo controle estabelecido foi histórico, composto por RNPT-MBP que nasceram na mesma maternidade e estiveram internados nas unidades neonatais de tratamento intensivo e intermediário entre maio de 2015 e novembro de 2016. Este grupo não fez uso da IOC, por se tratar de um período que antecedeu a implantação deste protocolo no hospital que ocorreu em 2018. Por sua vez, a coleta dos dados foi realizada mediante consulta dos registros nos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística da instituição. A taxa de alocação do grupo de intervenção e controle foi 1:1.

A intervenção consistiu na utilização do colostro com fins de suplementação imunológica pelo RNPT-MBP. O tratamento ocorreu até o sétimo dia de vida completo do RNPT-MBP, mediante prescrição médica. O procedimento consistiu em administrações diárias

de 0,2 ml (gotas) de colostro, gotejado em segundos na mucosa orofaríngea, totalizando até 56 seringas. Quando o RNPT-MBP fez uso de mais de 75% das doses planejadas a terapia foi considerada completa.²⁴ As condições vitais do RNPT-MBP foram monitoradas durante a intervenção. Em caso de alteração nos critérios de estabilidade clínica, no momento da IOC, a oferta seria imediatamente interrompida e retomada após estabilidade clínica.

A variável dependente principal (exposição) foi a IOC. A variável independente principal (desfecho) foi o tempo de permanência hospitalar, medido em dias. Em ambos os grupos foram pesquisadas as características sociodemográficas maternas: idade (<18 anos, ≥18 anos), raça/ cor autorreferida (negra, não-negra), trabalho remunerado (não, sim), local de residência (rural, urbana); variáveis do pré-natal e parto: idade gestacional (<28 semanas, ≥28 semanas), primiparidade (sim, não), gemelaridade (não, sim), número de consultas pré-natal (<6 consultas, ≥6 consultas), tipo de parto (operatório, normal), infecção na gestação (sim, não), uso de corticoide pré-natal (sim, não), tempo de ruptura de membrana amniótica em relação ao parto (≤24 horas, >24 horas), e variáveis referentes ao RNPT-MBP: sexo (feminino, masculino), peso ao nascer (≤1000 gramas, >1000 gramas), escore de Apgar no 5º minuto (≤5, >5), diagnóstico de displasia broncopulmonar (sim, não) e doença da membrana hialina - síndrome do desconforto respiratório (sim, não).

O protocolo de IOC teve cálculo de tamanho amostral de 350 participantes.²⁴ Para o desfecho atual – tempo de internamento hospitalar, por se tratar de uma população finita, sem reposição e com média de admissão na unidade neonatal de 68 RNPT-MBP, nos últimos cinco anos (136 indivíduos), foi necessário reajustar o cálculo amostral através do fator de correção populacional.²⁵ Assim, a estimativa do tamanho amostral para esse estudo foi de 76 participantes. Optou-se por acréscimo de 15% para eventuais perdas, totalizando 88 participantes, 44 para cada grupo.

Inicialmente, os dados foram duplamente digitados no software IBM-SPSS (versão 24.0, Chicago, IL, USA, número de série: 10101181103) de forma cega e independente por diferentes profissionais de saúde previamente treinados, com posterior comparação dos dados dos dois bancos com ajuda do software EPIDATA. Resultados divergentes foram corrigidos e os dados validados compuseram um único banco. O *software* STATA 15.1 (número de série: 401506208261) foi utilizado para realizar as análises dos dados.

Foi realizada análise descritiva das variáveis dos dois grupos (intervenção e controle) para a totalidade de recém-nascidos e para os grupos estratificados em prematuros <28 semanas gestacionais e ≥28 semanas gestacionais. A normalidade das variáveis contínuas foi verificada mediante aplicação do teste de Shapiro-Francia. Para verificar as diferenças entre os grupos, nessas variáveis, foi aplicado o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney U. As covariáveis categóricas foram avaliadas por meio dos testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Adotou-se o nível de significância de 5%.

Finalmente empregou-se o Método de Kaplan-Meier no intuito de avaliar a dimensão do efeito de sobrevida no tempo de internamento entre os grupos de comparação. O efeito da sobrevida foi estimado no início da curva pelo Teste de Log Rank (Mantel-Cox) e do meio para o final pelo Teste de Breslow (Wilcoxon Generalizado), com nível de significância de 5%. Adicionalmente, foi calculado o hazard ratio (HR) do tempo de internação, acompanhado de seu intervalo de confiança de 95% (IC95%).

As perdas foram monitoradas durante o acompanhamento da pesquisa, os impactos das perdas foram avaliados através da análise de sensibilidade, demonstrando que os RNPT perdidos tinham as mesmas características de base daqueles que permaneceram no estudo. Nenhum RNPT-MBP tratado com a IOC apresentou efeito adverso durante ou após a administração das doses de colostro, conforme registros nos prontuários hospitalares.

O estudo foi conduzido dentro de padrões éticos, aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana sob CAAE número 93056218.0.0000.0053, encontra-se cadastrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínico (ReBEC) sob o registro RBR-2cyp7c e UTN U1111-1222-0598.

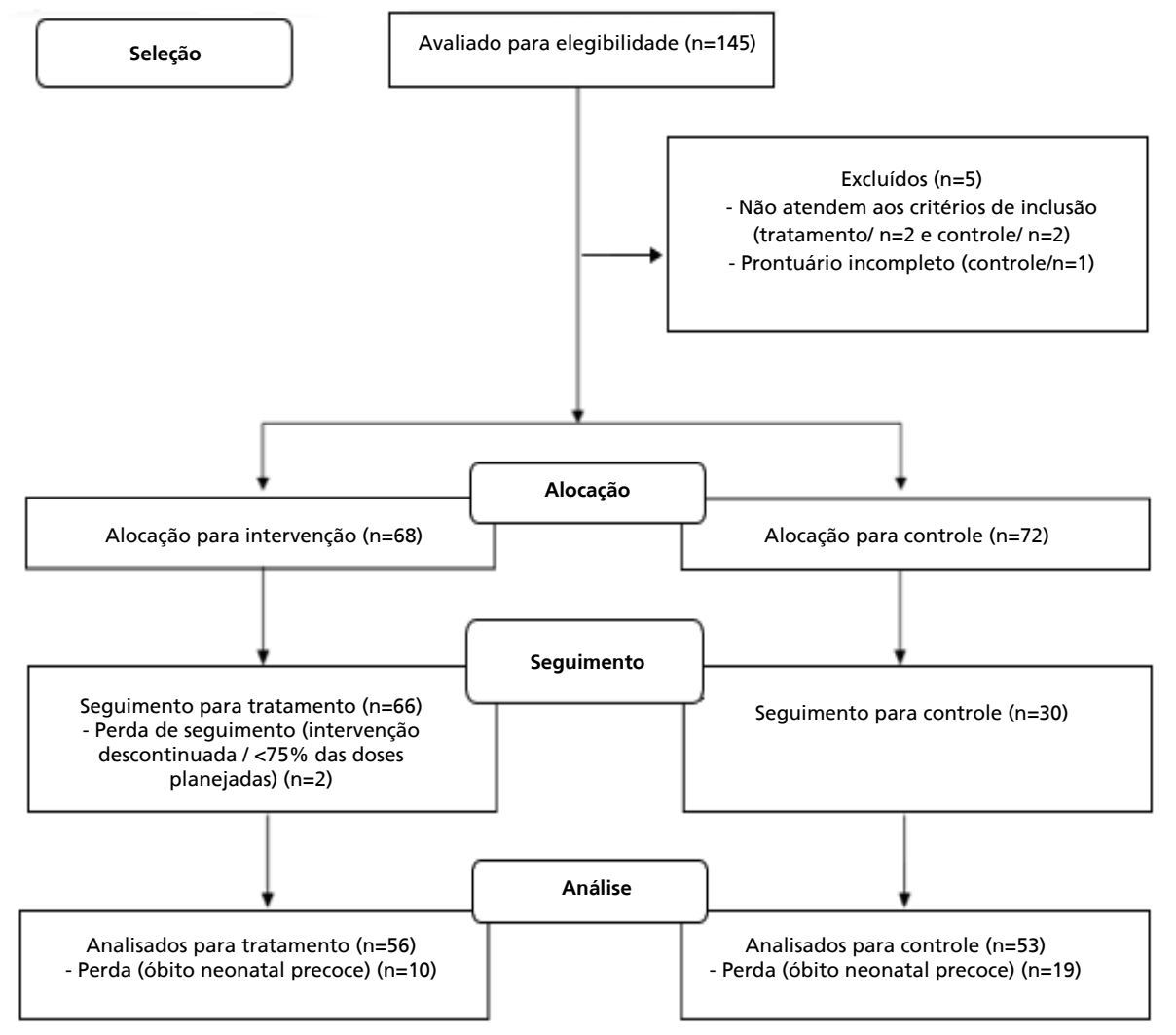
Resultados

Foram elegíveis para o estudo 145 duplas mães/filho, no entanto, quatro duplas não atendiam aos critérios de inclusão e uma apresentou prontuário incompleto, sendo assim excluídos. Participaram do estudo 140 duplas mãe/filho, destes 109 concluíram o seguimento e 31 foram considerados como perdas, pois dois tiveram a intervenção descontinuada e 29 tiveram óbito neonatal precoce (Figura 1).

Das 109 duplas mães/filho do estudo, 56 fizeram parte da análise do grupo tratamento e 53 do controle (Figura 1). Para os recém-nascidos do grupo tratamento

Figura 1

Diagrama de fluxo dos participantes do estudo segundo Consort 2020. Feira de Santana, BA, 2015-2020.



foram administradas 2.605 seringas contendo colostro. Importante ressaltar que 46% (26/56) dos participantes acompanhados iniciaram a imunoterapia ainda nas primeiras 24 horas de vida e 73% (41/56) em até 48 horas de vida.

Foram descritas na Tabela 1 as características maternas e neonatais conforme grupos tratamento e controle. Notou-se que não houve diferenças significativas dessas características entre os grupos. O tempo de internamento no grupo tratamento e controle foi de (44 *versus* 49 dias, HR= 1,23, IC95%= 0,83-2,25, $p=0,21$). No entanto, quando realizada análise estratificada por subgrupo (<28 semanas gestacionais e ≥ 28 semanas gestacionais), encontramos diferença estatisticamente significativa, com menor permanência hospitalar (43 *versus* 51 dias, HR= 1,78 IC95%= 1,02-3,09, $p= 0,04$) entre os prematuros com ≥ 28 semanas

gestacionais submetidos a IOC. Os prematuros <28 semanas gestacionais não obtiveram significância estatística (62 *versus* 45 dias, HR= 2,19, IC95%= 0,46-10,35, $p= 0,32$) quanto ao tempo de permanência hospitalar.

A Figura 2 apresenta a comparação das curvas de sobrevivência do tempo de internamento hospitalar do grupo tratamento e controle (A), dos prematuros <28 semanas gestacionais (B) e prematuros ≥ 28 semanas gestacionais (C). As curvas de sobrevivência não apresentaram diferenças significativas com $p= 0,21$ e $0,12$ na amostra geral conforme testes de Log Rank (Mantel-Cox) e Breslow (Wilcoxon Generalizado) respectivamente. Entretanto, após estratificação os dados comprovaram associação entre IOC e tempo de internamento de RNPT-MBP para aqueles ≥ 28 semanas gestacionais ($p= 0,03$ e $p= 0,02$) (Figura 2).

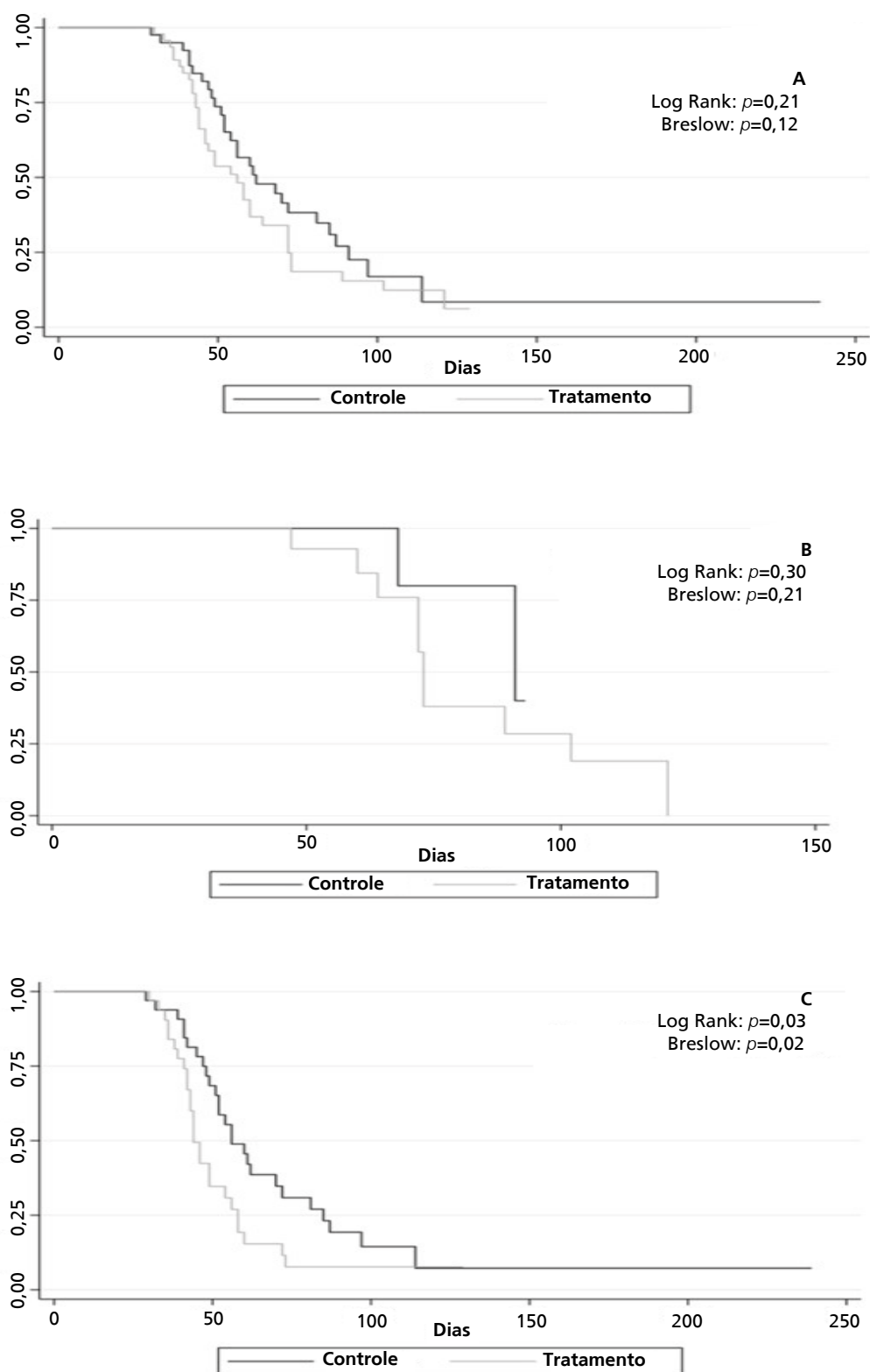
Tabela 1

Covariáveis	Total de crianças				Prematuros <28 semanas gestacionais				Prematuros ≥28 semanas gestacionais			
	N = 109		N = 32		N = 77		N = 77		N = 77		N = 77	
	Tratamento n (%; IC95%)	Controle n (%; IC95%)	P	Tratamento n (%; IC95%)	Controle n (%; IC95%)	P	Tratamento n (%; IC95%)	Controle n (%; IC95%)	P	Tratamento n (%; IC95%)	Controle n (%; IC95%)	P
Idade materna (anos) (n=109)			0,09			0,54			0,27			
<18	6 (10,7; 4,0-21,9)	12 (22,6; 12,3-36,2)		1 (5,0; 0,1-24,9)	2 (16,7; 2,1-48,4)		5 (13,9; 4,7-29,5)	10 (24,4; 2,4-40,3)				
≥18	50 (89,3; 78,1-95,9)	41 (77,4; 63,8-87,8)		19 (95,0; 75,1-99,9)	10 (83,3; 51,6-97,9)		31 (86,1; 70,5-95,3)	31 (75,6; 59,7-87,6)				
Raça/cor autorreferida (n=109)			0,16			0,52			0,41			
Negra	50 (89,3; 78,1-95,9)	51 (96,2; 87,0-99,5)		18 (90,0; 68,3-98,8)	12 (100,0; 73,5-100,0)		32 (89,9; 73,9-96,9)	39 (95,1; 83,5-99,4)				
Não negra	6 (10,7; 4,0-21,9)	2 (3,8; 0,5-13,0)		2 (10,0; 1,2-31,7)	0 (0,0; 0,0-26,5)		4 (11,1; 3,1-26,1)	2 (4,9; 0,6-16,5)				
Trabalho (n=105)			0,97			0,47			0,63			
Não remunerada	35 (63,6; 49,6-76,2)	32 (64,0; 49,2-77,1)		13 (65,0; 40,8-84,6)	6 (50,0; 21,1-78,9)		22 (62,9; 44,9-78,5)	26 (68,4; 51,3-82,5)				
Remunerada	20 (36,4; 23,8-50,4)	18 (36,0; 22,9-50,1)		7 (35,0; 15,4-59,2)	6 (50,0; 21,1-78,9)		13 (37,1; 21,5-55,1)	12 (31,6; 17,5-48,6)				
Local de residência (n=109)			0,20			1,00			0,17			
Rural	11 (19,6; 10,2-32,4)	16 (30,2; 18,3-44,3)		6 (30,0; 11,9-54,3)	4 (33,3; 9,9-65,1)		5 (13,9; 4,7-29,5)	12 (29,3; 16,1-45,5)				
Urbana	45 (80,4; 67,6-89,8)	37 (69,8; 55,6-81,6)		14 (70,0; 45,7-88,1)	8 (66,7; 34,9-90,1)		31 (86,1; 70,5-95,3)	29 (70,7; 54,5-83,9)				
Idade gestacional (sem) (n=108)			0,17			-			-			
<28	19 (34,5; 22,2-48,6)	12 (22,6; 12,3-36,2)		19 (100,0; 82,3-100,0)	12 (100,0; 73,5-100,0)		0 (0,0; 0,0-0,9)	0 (0,0; 0,0-8,6)				
≥28	36 (65,4; 51,4-77,8)	41 (77,4; 63,8-87,7)		0 (0,0; 0,0-17,6)	0,0 (0,0; 0,0-26,5)		36 (100,0; 90,3-100,0)	41 (100,0; 91,4-100,0)				
Número de partos (n=109)			0,63			0,47			1,00			
Primiparidade	27 (48,2; 34,6-62,0)	28 (52,8; 38,6-66,7)		8 (40,0; 19,1-63,9)	7 (58,3; 27,7-84,8)		19 (52,8; 35,5-69,6)	21 (51,2; 35,1-67,1)				
Outra situação	29 (51,8; 38,0-65,3)	25 (47,2; 33,3-61,4)		12 (60,0; 36,0-80,9)	5 (41,7; 15,2-72,3)		17 (47,2; 30,4-64,5)	20 (48,8; 32,9-64,9)				
Gemelaridade (n=109)			0,32			1,00			0,16			
Não	51 (91,1; 80,4-97,0)	45 (84,9; 72,4-93,2)		17 (85,0; 62,1-96,8)	11 (91,7; 61,5-99,7)		34 (94,4; 81,3-99,3)	34 (82,9; 67,9-92,8)				
Sim	5 (8,9; 3,0-19,6)	8 (15,1; 6,7-27,6)		3 (15,0; 3,2-37,9)	1 (8,3; 0,2-36,5)		2 (5,6; 0,7-18,7)	7 (17,1; 7,1-32,0)				
Número de consultas pré-natal (n=108)			0,58			1,00			0,45			
<6	40 (72,7; 59,0-83,9)	41 (77,4; 63,8-87,7)		17 (85,0; 62,1-96,8)	10 (83,3; 51,6-97,9)		23 (65,7; 47,8-80,9)	31 (75,6; 59,7-87,6)				

≥6	15 (27,3; 16,1-41,0)	12 (22,6; 12,3-36,2)	0,10	3 (15,0; 3,2-37,9)	2 (16,7; 2,1-48,4)	12 (34,3; 19,1-52,2)	10 (24,4; 12,4-40,3)	0,35
Tipo de parto (n=109)								
Operatório	14 (25,0; 14,4-38,4)	21 (39,6; 26,4-54,0)	0,10	2 (10,0; 1,2-31,7)	2 (16,7; 2,1-48,4)	12 (33,3; 18,6-51,0)	19 (46,3; 30,6-62,6)	0,62
Normal	42 (75,0; 61,6-85,6)	32 (60,4; 46,0-73,5)	0,28	18 (90,0; 68,3-98,8)	10 (83,3; 51,6-97,9)	24 (66,7; 49,0-81,4)	22 (53,7; 37,4-69,3)	1,00
Infecção na gestação (n=93)								
Sim	21 (38,9; 25,9-53,1)	11 (28,2; 15,0-44,9)	0,16	8 (40,0; 19,1-63,9)	4 (36,4; 10,9-69,2)	13 (38,2; 22,2-56,4)	7 (25,0; 10,7-44,9)	0,79
Não	33 (61,1; 45,9-74,1)	28 (71,8; 55,1-85,0)	0,16	12 (60,0; 36,0-80,9)	7 (63,6; 30,8-89,1)	21 (61,8; 43,6-77,8)	21 (75,0; 55,1-89,3)	0,06
Uso de corticoide pré-natal (n=93)								
Sim	11 (19,6; 10,2-32,4)	12 (32,4; 18,0-49,8)	0,60	1 (5,0; 0,1-2,5)	3 (37,5; 8,5-75,5)	10 (27,8; 14,2-45,2)	9 (31,0; 15,3-50,8)	1,00
Não	45 (80,4; 67,6-89,8)	25 (67,6; 50,2-82,0)	1,00	19 (95,0; 75,1-99,9)	5 (62,5; 24,5-91,5)	26 (72,2; 54,8-85,8)	20 (69,0; 49,2-84,7)	0,65
Tempo de ruptura de membrana (n=28)								
≤24 horas	17 (85,0; 62,1-96,8)	7 (87,5; 47,4-99,7)	0,60	12 (92,3; 64,0-99,8)	1 (100,0; 2,5-100,0)	5 (71,4; 29,0-96,3)	6 (85,7; 42,1-99,6)	0,75
>24 horas	3 (15,0; 3,2-37,9)	1 (12,5; 3,1-52,6)	0,26	1 (7,7; 1,9-36,0)	0 (0,0; 0,0-97,5)	2 (28,6; 3,7-70,9)	1 (14,3; 3,6-57,9)	0,43
Sexo do recém-nascido (n=107)								
Feminino	27 (48,2; 34,6-62,0)	22 (43,1; 29,3-57,7)	0,51	8 (40,0; 19,1-63,9)	4 (36,4; 10,9-69,2)	19 (52,8; 35,5-69,6)	18 (45,0; 29,2-61,5)	0,68
Masculino	29 (51,8; 38,0-65,3)	29 (56,9; 42,2-70,6)	0,26	12 (60,0; 36,0-80,9)	7 (63,6; 30,8-89,1)	17 (47,2; 30,4-64,5)	22 (55,0; 38,5-70,7)	0,46
Peso ao nascer (gr) (n=109)								
≤1000	18 (32,1; 20,3-46,0)	14 (26,4; 15,2-40,3)	0,26	12 (60,0; 36,0-80,9)	9 (75,0; 42,8-94,5)	6 (16,7; 6,4-32,8)	5 (12,2; 4,1-26,2)	0,63
>1000	38 (67,9; 54,0-79,7)	39 (73,6; 59,7-84,7)	0,92	8 (40,0; 19,1-63,9)	3 (25,0; 5,5-57,2)	30 (83,3; 67,2-93,6)	36 (87,8; 73,8-95,9)	1,00
Score de Apgar 5' (n=105)								
≤5	4 (7,3; 2,0-17,6)	7 (14,0; 5,8-26,7)	0,26	2 (10,5; 1,3-33,1)	2 (16,7; 2,1-48,4)	2 (5,6; 0,7-18,7)	5 (13,2; 4,4-28,1)	0,70
>5	51 (92,7; 82,4-98,0)	43 (86,0; 73,3-94,2)	0,92	17 (89,5; 66,9-98,7)	10 (83,3; 51,6-97,9)	34 (94,4; 81,3-99,3)	33 (86,8; 71,9-95,6)	0,43
Displasia broncopulmonar (n=109)								
Sim	6 (10,7; 4,0-21,9)	6 (11,3; 4,3-23,0)	0,92	4 (20,0; 5,7-43,7)	2 (16,7; 2,1-48,4)	2 (5,6; 0,7-18,7)	4 (9,8; 2,7-23,1)	0,68
Não	50 (89,3; 78,1-95,9)	47 (88,7; 77,0-95,7)	0,59	16 (80,0; 56,3-94,3)	10 (83,3; 51,6-97,9)	34 (94,4; 81,3-99,3)	37 (90,2; 76,9-97,3)	0,26
Doença da membrana hialina/Síndrome do desconforto respiratório (n=109)								
Sim	32 (57,1; 43,2-70,3)	33 (62,3; 47,9-75,2)	0,59	14 (70,0; 45,7-88,1)	7 (58,3; 27,7-84,8)	18 (50,0; 32,9-67,1)	26 (63,4; 46,9-77,9)	0,26
Não	24 (42,9; 29,7-56,8)	20 (37,7; 24,8-52,1)	0,59	6 (30,0; 11,9-54,3)	5 (41,7; 15,6-72,3)	18 (50,0; 32,9-67,1)	15 (36,6; 22,1-53,1)	0,26

Figura 2

Gráfico Kaplan-Meier em função do tempo de internamento na unidade. Feira de Santana, BA, 2015-2020.



A) todos os prematuros; B) prematuros <28 semanas gestacional; C) prematuros ≥ 28 semanas gestacional.

Discussão

No atual estudo, encontramos uma associação entre IOC e menor mediana de tempo de internamento hospitalar no grupo de prematuros ≥ 28 semanas de idade gestacional. Esse achado está de acordo com resultado das últimas meta-análises publicadas,^{11,20,21} que avaliaram apenas ensaios clínicos controlados^{5,6,8,12,14,15,17-19} e relataram menor tempo de internamento no grupo de prematuros <34 e ≤ 32 semanas de idade gestacional em IOC, respectivamente.^{11,20,21} Entretanto, o resultado que encontramos difere de outra metanálise²² que teve desfecho favorável para o grupo controle.

Por outro lado, quando avaliamos o efeito da IOC em recém-nascidos muito pré-termos (<28 semanas) não encontramos diferenças significativas entre os grupos, achado relatado em outros estudos conduzidos em prematuros,^{2,3,10,13} mais sem estratificação por idade gestacional. A idade gestacional entre os diversos estudos conduzidos pode ser um fator que contribua para as diferenças entre os resultados. Ensaios clínicos que avaliaram recém-nascidos com idade gestacional entre 26 e 31 semanas,^{18,19} <28 semanas,^{8,12} bem como RNPT com peso de nascimento menor 1000g^{6,9} também não encontraram associação entre IOC e tempo de internamento.

Revisão sistemática do ano de 2023 avaliou 23 estudos publicados com dados de onze países, dentre estes África do Sul (1), Canadá (1), China (4), Estados Unidos da América (8), Eritreia (1), Etiópia (1), Índia (2), Iran (1), Israel (1), Polônia (1) e Turquia (2) e identificou a idade gestacional, dentre outros fatores de risco para maior permanência de prematuros em unidade de terapia intensiva neonatal, são eles: peso ao nascer, sepse, enterocolite necrosante, displasia broncopulmonar e retinopatia da prematuridade; e reiterou a necessidade de novos estudos que investiguem fatores que afetam a duração de internamento de RNPT.²⁶ O enfrentamento a estes fatores de risco pode representar uma melhoria na sobrevida de recém-nascidos prematuros, com impactos na redução do tempo de internamento, e, conseqüentemente dos gastos públicos com a saúde voltados a esta parcela da população.

Neste sentido, tendo em vista a plausibilidade biológica, espera-se que a IOC favoreça maior proteção para os RNPT-MBP mais imaturos, pois existe uma relação direta entre prematuridade e imaturidade fisiológica e imunológica, que geram instabilidades fisiológicas, como incapacidade de alimentar-se exclusivamente por via oral, incapacidade de manter a temperatura corpórea normal e de manter estabilidade da função cardiorrespiratória.²⁷ No entanto, é preciso

considerar que quanto menor o peso e a idade gestacional ao nascer maior será o tempo necessário para atingir essas competências, que naturalmente implicam em adoecimento do prematuro por comorbidades,²⁷ necessidade de medidas terapêuticas invasivas²⁸ e maior permanência hospitalar. Esses parâmetros podem ter contribuído para o menor efeito protetor da IOC no grupo de prematuros com menor idade gestacional.

Além da idade gestacional, outros fatores podem ajudar a justificar o não consenso entre os estudos publicados, como: variabilidade de condutas assistenciais,^{16,29} administração do colostro com diferentes técnicas, volumes, frequência, tempo de início e duração da exposição,^{5-7,13,18,29} acesso ao banco de leite, rotinas e condutas hospitalar favoráveis à amamentação,^{7,17,18} diferentes desenhos de estudo e de análises,¹⁶ tamanhos de amostra e poder de estudo,^{7,18,29} diferentes características basais entre os grupos tratamento e controle e perda de seguimento.¹⁷

O principal mérito do atual estudo foi chamar a atenção para a importância de considerar a idade gestacional entre os prematuros, quando se investiga a associação entre IOC e duração de internamento. Por outro lado, chamamos a atenção para algumas limitações, como pequeno tamanho amostral e a impossibilidade de randomização devido a uma obrigatoriedade definida pelo comitê de ética em pesquisa. Com intuito de minimizar os efeitos da não randomização, devido ao uso de controle histórico, foram utilizadas análise de sensibilidade³⁰ e método estatístico para identificar eventual variabilidade das características de base dos participantes e controlar possíveis vieses.

Por fim, concluímos que ocorreu redução do tempo de internamento hospitalar dos recém-nascidos prematuros ≥ 28 semanas gestacionais com muito baixo peso tratado com imunoterapia orofaríngea de colostro. Os achados sugerem a necessidade de se considerar a idade gestacional em futuras pesquisas, bem como são necessários estudos multicêntricos, com poder suficiente para definir a eficácia clínica da IOC, importante medida que contribui para redução de custos de saúde, menor riscos de sequelas a médio e longo prazos, com possíveis benefícios para a família e a sociedade.

Contribuição dos autores

Cruz Martins C, Ramos MSX, Lyrio AO, Costa MGR: concepção, busca de financiamento, análise e interpretação dos dados, redação e revisão da versão a ser publicada. Vieira TO e Cruz SS: desenho do estudo e revisão crítica da versão. Vieira GO: pesquisador responsável pelo estudo, trabalhando desde a concepção

até a redação e revisão da versão final. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo e declaram não haver conflito de interesse.

Referências

- World Health Organization (WHO). Born too soon: decade of action on preterm birth. [Internet]. Geneva: WHO; 2023. [acesso em 2023 Nov 27]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073890>
- Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2019 Nov; 10 (6): 1152-62.
- Ma A, Yang J, Li Y, Zhang X, Kang Y. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2020 Jan; 89 (1): 54-62.
- 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 Feb; 12 (2): 413.
- Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal administration of mother's milk prior to gavage feeding in preterm infants: A pilot randomized control trial. *J Parenter Enteral Nutr*. 2020 Jan; 44 (1): 92-104.
- 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 Aug; 16 (1): 59.
- Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, Reyes-Muñoz E, Muñoz-Ortiz EG, Carrera-Muñoz 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. *Front Pediatr*. 2022 Jul; 10: 891491.
- Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM, Engstrom, Fogg L, Du H, et al. A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life. *Neonatal Intensive Care*. 2011; 24 (4): 31-5.
- Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, King BA, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med*. 2013 Dec; 8 (6): 491-5.
- Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep; 9 (9): CD011921.
- 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 Aug; 74 (8): 1122-31.
- Lee J, Kim H, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim E, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: An RCT. *Pediatrics*. 2015 Feb; 135 (2): e357-66.
- Tang R, Yao XY, Shi LP. The Effects of Colostrum on Gastrointestinal Function and Related Diseases in Premature Infants: A Comprehensive Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Yangtze Medicine*. 2018 Dec; 2 (4): 271-80.
- Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp J-H, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*. 2017 Jan; 37 (1): 36-41.
- Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2020 Jun; 37 (7): 716-21.
- Thibeau S, Boudreaux C. Exploring the use of mothers' own milk as oral care for mechanically ventilated very low-birth-weight preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2013 Jun; 13 (3): 190-7.
- Ferreira DMLM, Oliveira AMM, Leves DV, Bem EB, Fatureto GG, Navarro NF, et al. Randomized controlled trial of oropharyngeal colostrum administration in very-low-birth-weight preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jul; 69 (1): 126-30.
- Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2021 Sep; 57 (9): 1467-72.
- 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 Jun; 89 (6): 579-86.
- 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 Jul; 10: 899193.
21. Peng B, Yu L, Qian J, Zheng B, Zhang Y, Zhu C. Oral Application of Mother's Own Milk for Reducing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: An Updated Meta-Analysis of RCTs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 Apr; 2023: 7378064.
 22. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS, Bansal A. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotizing enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* 2018 Oct; 31 (5): 612-24.
 23. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ Med.* 2010; 8: 18.
 24. Cruz Martins C, Ramos MSX, Amaral MVC, Costa JSP, Cerqueira ES, Vieira TO, et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatrics.* 2020 Aug; 20 (1): 371.
 25. Ramachandran KM, Tsokos CP. *Mathematical Statistics with Applications.* Índia: Elsevier; 2012.
 26. Fu M, Song W, Yu G, Yu Y, Yang Q. Risk factors for length of NICU stay of newborns: a systematic review. *Front Pediatr.* 2023 Mar; 11: 1121406.
 27. Ferreira DMLM, Abdallah VOS, Camelo Júnior JS. Colostroterapia em recém-nascidos pré-termo: uma visão atual. In: Sociedade Brasileira de Pediatria; Procianoy RS, Leone CR, (org). PRORN Programa de Atualização em Neonatologia: Ciclo 18. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2020. p. 33-56. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 1).
 28. Montagne P, Cuillière ML, Molé C, Béné MC, Faure G. Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mother's parity during the first 2 weeks of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Jul; 29 (1): 75-80.
 29. Nascimento MBR, Floriano ML, Giacomet MDM, Duarte MM, Reis MAM. Estudo exploratório sobre a utilização da Colostroterapia em Unidade Neonatal de uma maternidade brasileira. *Saúde Pesq.* 2020 Jun; 13 (2): 389-97.
 30. Ghadessi M, Tang R, Zhou J, Liu R, Wang C, Toyozumi K, et al. A roadmap to using historical controls in clinical trials - by Drug Information Association Adaptive Design Scientific Working Group (DIA-ADSWG). *Orphanet J Rare Dis* 2020 Mar; 15 (1): 69.

Recebido em 24 de Março de 2023

Versão final apresentada em 21 de Janeiro de 2024

Aprovado em 2 de Fevereiro de 2024

Editora Associada: Karla Bomfim