

Colostroterapia: uma revisão da literatura

Oropharyngeal administration of mother's colostrum: a literature review

Jéssica Blatt Lopes¹
Luciana Dias de Oliveira¹
Betina Soldateli¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Faculdade de Medicina, Departamento de
Nutrição. Porto Alegre, RS, Brasil.

Correspondência / Correspondence
Jéssica Blatt Lopes
E-mail: jessicablatt@live.com

Resumo

Introdução: os nascimentos prematuros são considerados um problema de saúde pública. Estimativas indicam que aproximadamente 30% dos recém-nascidos pré-termo apresentam complicações inerentes a esta condição, decorrentes de uma resposta imunológica imatura, bem como da imaturidade de seu trato digestivo, que ocasionam importantes sequelas em longo prazo, como déficit de crescimento, atraso no neurodesenvolvimento, comprometimento da visão e audição, com danos irreparáveis à saúde infantil. A colostroterapia é uma técnica reconhecidamente segura que utiliza o colostro materno com a finalidade de proporcionar aos recém-nascidos prematuros proteção imunológica precoce. Este artigo pretende responder à seguinte questão: qual o impacto da colostroterapia na saúde dos prematuros? **Objetivo:** revisar as evidências sobre os benefícios da colostroterapia para os recém-nascidos prematuros. **Metodologia:** revisão narrativa da literatura. A busca dos artigos foi feita nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde, Medline EBSCO, Proquest, Embase e Banco de Teses da Capes, sem restrição de linguagem ou período de publicação. A literatura cinza incluiu teses, dissertações e resumos não publicados. Os descritores utilizados na estratégia de busca foram: leite humano, prematuro e colostro. Além destes, foram utilizados os termos “colostroterapia”, “*colostrum oropharyngeal administration*” e “*colostrum oral administration*”. **Resultados:** foram incluídos nesta revisão os resultados de oito estudos, sendo sete controlados e um observacional. Diferentes desfechos foram medidos nos estudos, com enfoques relacionados à nutrição e ao crescimento, desfechos clínicos, avaliação da colonização da

mucosa oral do recém-nascido, além da avaliação de mediadores do desenvolvimento imunológico, como imunoglobulina A sérica e lactoferrina secretadas na urina. Ao comparar os grupos que receberam a colostroterapia com os controles, os achados são positivos, como menor tempo para se atingir a dieta enteral plena, maior peso médio em 36 semanas de vida, efeito protetor para desenvolvimento de sepse e melhores taxas de aleitamento materno na alta hospitalar do que as crianças que não receberam a terapia com colostro. *Conclusões:* apesar de não existirem fortes evidências do impacto clínico da colostroterapia, esta não oferece risco para as crianças. São necessárias mais evidências sobre o impacto da colostroterapia na prevenção dos desfechos clínicos de maior incidência em prematuros para apoiar a implantação generalizada desta prática nas unidades neonatais.

Palavras-chave: Leite humano. Colostro. Recém-nascido prematuro.

Abstract

Introduction: Premature births are considered a public health problem. Estimates indicate that approximately 30% of preterm newborns present complications inherent to this condition due to an immature immune response, as well as the immaturity of their digestive tract, which cause important long-term sequelae, such as growth deficit, delay in neurodevelopment, impairment of vision and hearing, with irreparable damage to children's health. Colostrum therapy is an admittedly safe technique that uses maternal colostrum to provide preterm infants with early immunological protection. This article aims to answer the following question: what is the impact of colostrum therapy on the health of premature infants? *Objective:* To review the evidence on the benefits of colostrum therapy for preterm infants. *Methodology:* Narrative review of the literature. The search for the articles was done in the databases of Pubmed, Cochrane, Virtual Health Library, Medline EBSCO, Proquest, Embase and Banco de Teses da Capes, without language restriction or publication period. Gray literature included unpublished theses, dissertations and abstracts. The descriptors used in the search strategy were: human milk, premature and colostrum. In addition, the terms "colostrum therapy", "colostrum oropharyngeal administration" and "colostrum oral administration" were used. *Results:* The results of eight studies were included in this review, being seven controlled and one observational. Different endpoints

were measured in the studies, with approaches related to nutrition and growth, clinical outcomes, assessment of oral mucosa colonization of the newborn, and evaluation of immune development mediators, such as serum immunoglobulin A and lactoferrin secreted in the urine. When comparing the groups that received the colostrum with the control groups, the findings are positive, such as a shorter time to reach the full enteral diet, a higher mean weight at 36 weeks of life, a protective effect for sepsis development, and better breastfeeding rates at hospital discharge than children who did not receive colostrum therapy. *Conclusions:* Although there is no strong evidence of the clinical impact of colostrum therapy, it does not pose a risk for children. More evidence is needed on the impact of colostrum therapy on the prevention of clinical outcomes of higher incidence in premature infants to support the widespread implantation of this practice in neonatal units.

Keywords: Milk, human. Infant, premature. Colostrum.

Introdução

As complicações relacionadas à prematuridade são a maior causa de mortes neonatais no Brasil, e dados de 2011 mostram que 11,7% dos nascimentos ocorridos no país são prematuros.¹ Em função da imaturidade do organismo e do baixo-peso ao nascer, crianças prematuras tendem a necessitar de incubadoras e de procedimentos invasivos que garantam seu crescimento e desenvolvimento fora do útero, o que aumenta os riscos de infecções.² Nesse contexto, é comum muitas crianças prematuras não serem amamentadas nos primeiros dias de vida, e em muitos casos, em decorrência dos fatores que envolvem a prematuridade e o baixo-peso, a amamentação nem chega a ser estabelecida. Desta forma, as crianças prematuras, além de apresentarem risco aumentado de infecção, devido principalmente à imaturidade imunológica, muitas vezes carecem da proteção fornecida pelo leite materno, especialmente pelo colostro, o que poderia se apresentar como fator protetivo e garantir melhor recuperação da criança internada em uma unidade de terapia intensiva neonatal. O colostro contém quantidade significativa de imunobiológicos, como imunoglobulina A secretória, fatores de crescimento, lactoferrina, citocinas anti e pró-inflamatórias. Quando em contato com a mucosa oral, o colostro interage com o tecido linfóide local e é capaz de modular a resposta inflamatória dos recém-nascidos (RN). O colostro da mãe de prematuro contém maiores concentrações dos fatores imunobiológicos quando comparado ao leite materno maduro.³

Dado o pior prognóstico dos prematuros, uma nova estratégia tem sido estudada para manter a saúde dos recém-nascidos pré-termo, sobretudo daqueles com muito baixo-peso (peso de nascimento

< 1500 gramas), conhecida como colostroterapia ou administração orofaríngea de colostro materno, que trata da utilização do colostro materno cru como terapia imune, sem função nutricional, para recém-nascidos prematuros e/ou de muito baixo-peso.⁴ A técnica consiste na administração de 0,2 mililitro de colostro materno (0,1 ml em cada lado da cavidade oral), na frequência de três em três horas, por cinco dias consecutivos, iniciando entre 24 e 96 horas de vida da criança.

O tecido linfóide na orofaringe é importante tanto para o desenvolvimento gastrointestinal como imunológico, e é estimulado pelo contato direto com o leite materno, significando que a rota da mucosa orofaríngea em prematuros pode facilitar a maturação imunológica dessas crianças.⁵ O colostro é o fluido secretado nos primeiros dias após o parto, até no máximo sete dias. É um líquido amarelado, espesso e viscoso que preenche as células alveolares no último trimestre da gestação. É produzido quando as junções apertadas do tecido epitelial mamário são abertas, permitindo a passagem de muitos componentes protetores derivados da imunidade materna, da circulação sanguínea para o leite.⁶ Estudos demonstram que a administração orofaríngea de colostro materno nas primeiras horas de vida estimula o desenvolvimento da imunidade e favorece o desenvolvimento da microbiota intestinal do recém-nascido de muito baixo-peso, podendo estar relacionada com um melhor prognóstico dessas crianças.^{7,8}

Dessa forma, considerando a importância do exposto para a saúde e o desenvolvimento infantil, em especial em situações de prematuridade, além do fato de que pesquisas sobre colostroterapia são ainda incipientes, este estudo pretende revisar a literatura nacional e internacional disponível, tentando responder à seguinte pergunta: qual o impacto da colostroterapia na saúde dos prematuros?

Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Não houve restrição de período de publicação, nem de linguagem na seleção dos estudos. Os critérios de inclusão foram pesquisas em seres humanos, que caracterizassem o uso do colostro materno como terapia, independentemente do delineamento da pesquisa. Também se pesquisou a literatura cinza, através de trabalhos não publicados, como teses, dissertações e resumos.

A busca dos estudos foi feita nas bases de dados Pubmed, Cochrane, Biblioteca Virtual em Saúde, Medline EBSCO, Proquest, Embase e Banco de Teses da Capes. As palavras-chave utilizadas foram “leite humano”, “prematuro” e “colostro”. Também foram utilizados os termos “colostroterapia”, “*colostrum oropharyngeal administration*” e “*colostrum oral administration*”.

A estratégia de busca utilizada da revisão está descrita na figura 1, de acordo com as recomendações de cada base de dados.

PUBMED, BVS, EMBASE, COCHRANE:Busca 1: *milk, human AND colostrum AND infant premature*Busca 2: *"colostrum oropharyngeal administration"***BANCO DE TESES DA CAPES, PROQUEST:**Busca 1: *"colostrum oropharyngeal administration"***MEDLINE EBSCO:**Busca 1: *milk, human AND colostrum AND infant, premature*Busca 2: *"colostrum oropharyngeal administration"*Busca 3: *"colostrum oral administration"***Figura 1.** Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados revisada.

Resultados e Discussão

No total, a busca em todas as bases de dados resultou em 465 estudos. Após a leitura de títulos e resumos, foram selecionados 37 estudos, independentemente do idioma. Destes, 24 foram excluídos por motivos de duplicata, três por não trazerem resultados que somassem a essa revisão e, portanto, entraram como apoio teórico para o embasamento do manuscrito e discussão dos achados. Além disso, duas publicações de protocolos de pesquisa foram localizadas, sendo um protocolo de revisão sistemática⁹ e de um ensaio clínico randomizado.¹⁰ Ao final da seleção, oito estudos foram descritos na presente revisão (quadro 1). O fluxograma (figura 2) descreve a seleção dos estudos.

Quadro 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo / Intervenção	População	Principais achados
Rodríguez et al., 2010 ¹⁷	Quase experimental	Testar segurança e viabilidade do método; AOF* de 0,2 ml de colostro a cada duas horas por 48 horas consecutivas, iniciando após 48 horas de vida.	5 RN** de extremo baixo-peso (<1000g), <28 semanas de gestação, com peso adequado para IG#.	Não houve episódios de apneia, bradicardia, hipotensão ou outros efeitos adversos associados à AOF* de colostro materno, demonstrando segurança do método.
Lee et al., 2015 ¹⁵	Ensaio clínico randomizado duplo cego	AOF* de 0,2 ml de colostro materno ou água estéril a cada 3 horas por 72 horas, entre 48 a 96 horas após o nascimento.	48 RN prematuros < 28 semanas	O grupo que recebeu colostro apresentou menos sepse clínica e menor duração total de antibiótico. Não foram observadas diferenças significativas nos outros desfechos clínicos.

continua

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo / Intervenção	População	Principais achados
Rodríguez et al., 2011 ¹²	Ensaio clínico randomizado	AOF* de 0,2 ml de colostro (intervenção) ou água estéril (grupo placebo) a cada 2 horas por 48 horas, iniciando às 48 horas de vida.	16 RN** com extremo baixo-peso ao nascer (<1000 g) e/ou < 28 semanas de IG [#] , com peso ao nascer adequado para IG [#]	Não houve diferenças nos marcadores imunológicos encontrados entre ou dentro dos grupos. Um grande e moderado tamanho do efeito foi observado para lactoferrina urinária e IgA secretória urinária para lactentes tratados com colostro, o que sugere que os resultados poderiam ter alcançado significância estatística caso a amostra fosse maior. A descoberta mais convincente foi que as crianças do grupo que recebeu colostro atingiram a alimentação enteral plena (150 mL / kg / dia) 10 dias antes em comparação às crianças do grupo placebo.

continua

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo / Intervenção	População	Principais achados
Álvarez et al., 2015 ⁷	Ensaio clínico não aleatorizado	AOF* de 0,2 ml de colostro a cada 4 horas, começando o procedimento nas primeiras 24 horas de vida, seguindo até o 15º dia de vida.	38 RN** < 38 + 6 semanas de IG# e/ ou <1500g	O IgA sérica aumentou significativamente no grupo intervenção no primeiro mês de vida (p=0,026). AOF* de colostro favorece o desenvolvimento do sistema imunológico dos RN** prematuros e com muito baixo-peso através do aumento do IgA em um mês de vida.
McFadden, 2012 ¹⁴	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a colonização da mucosa oral do RN** AOF* de colostro ou água estéril	29 RN** com IG# entre 26 e 34 semanas	O organismo mais comum identificado foi o <i>Staphylococcus</i> negativo, mas outros organismos foram identificados. Embora não houvesse efeitos nocivos do uso do colostro, não houve alteração na colonização nas semanas 2 e 3 de vida.

continua

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo / Intervenção	População	Principais achados
Sohn et al., 2016 ⁸	Ensaio clínico randomizado	Avaliou a colonização da mucosa oral do RN ^{**} AOF* 0,1 ml de colostro a cada 2 horas por 46 horas.	12 RN ^{**} < 1500g; idade < 7 dias; entubação em 48h após nascimento.	A microbiota oral mudou marcadamente ao longo do período de 96 h em todos os RN ^{**} . Os padrões de colonização diferiram entre os grupos com <i>Planococcaceae</i> , a família dominante aos 48 e 96h no grupo do colostro e <i>Moraxellaceae</i> e <i>Staphylococcaceae</i> , dominante a 48 e 96h, respectivamente, no grupo controle.
Oliveira, 2014 ²	Caso-controle	Administração de 1,0 ml de colostro de 6 em 6 horas.	108 RN ^{**} com IG [#] entre 24 e 34 semanas.	Crianças que receberam colostro apresentaram taxas mais altas de aleitamento materno (mesmo que não exclusivo), maior que as que não receberam colostro.

continua

Autor/Ano	Tipo de estudo	Objetivo / Intervenção	População	Principais achados
Seigel et al., 2013 ¹³	Coorte retrospectiva	AOF* de 0,1 ml de colostro materno a cada 4 horas, durante 5 dias, começando nas primeiras 48 horas de vida.	369 RN com extremo baixo-peso ao nascer (280 nasceram antes do protocolo da colostroterapia – ser implantado – “PCC”; e 89 após – “CC”)	A mortalidade e o percentual de crianças com enterocolite necrosante cirúrgica e perfurações espontâneas foram estatisticamente semelhantes entre os grupos. O CC pesou em média 1.666g em 36 semanas <i>versus</i> 1.380g para o PCC (p <0.001). Em uma análise multivariada com o peso ao nascer como covariável, o peso às 36 semanas foi significativamente maior nos recém-nascidos que receberam colostro.

*AOF= administração orofaríngea; **RN= recém-nascido; #IG= idade gestacional; IgA= imunoglobulina A; PCC= grupo anterior a implantação do protocolo da colostroterapia; CC= grupo após a implantação do protocolo da colostroterapia.

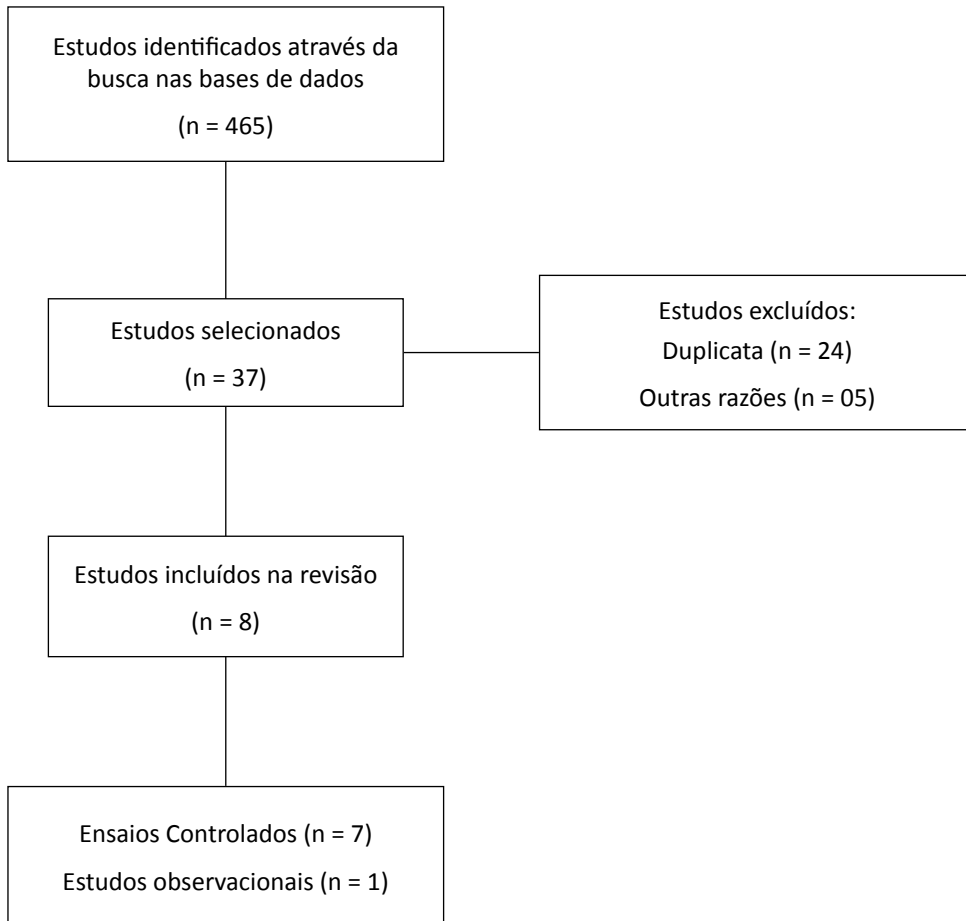


Figura 2. Fluxograma da busca dos artigos na literatura científica.

Percebe-se que maioria dos estudos sobre colostroterapia é recente, com publicações a partir de 2009. Apenas um estudo anterior a esse período, de Gutiérrez & Fernández,¹¹ foi identificado, contudo não foi incluído na revisão, por não condizer com a técnica definida atualmente como colostroterapia. Trata-se de um ensaio clínico randomizado que avaliou o efeito do colostro na prevenção e tratamento da diarreia e enterocolite necrosante em crianças prematuras. Alguns aspectos merecem ser comentados nesse estudo, como a forma de administração do colostro, que foi feita na mamadeira ou por sonda, bem como o fato de que era ofertado leite de vaca para o

grupo controle. O grupo que recebeu colostro teve menos enterocolite necrosante e diarreia que o grupo controle, mostrando o efeito positivo da administração do colostro. Em estudos mais atuais, a administração do colostro como terapia ocorre em pequenos volumes em contato com a mucosa oral, em horários sistematizados durante os primeiros dias de vida dos recém-nascidos prematuros.

Os artigos mais recentes apresentaram diferentes desfechos medidos, e apesar de todos os estudos incluírem populações de prematuros, os pontos de corte da idade gestacional e da classificação do peso variam nas amostras. Dois estudos encontraram impacto positivo da administração do colostro sobre desfechos relacionados à nutrição e ao crescimento, em prematuros com extremo baixo-peso (<1.000 gramas) como menor tempo para se atingir a dieta enteral plena e maior peso médio em 36 semanas de vida.^{12,13} Esses achados são muito importantes, pois impactam diretamente no tempo de internação e na alimentação pós-alta hospitalar. Outros dois estudos enfocaram a avaliação da colonização da mucosa oral do RN, encontrando alguns efeitos; e outro estudo mediu a imunoglobulina A sérica secretada na urina, por seu efeito no desenvolvimento imunológico do prematuro, com achados positivos.^{7,8,14}

Considerando os achados da maioria dos estudos, os autores referem que os efeitos positivos da colostroterapia ainda são inconclusivos. Problemas metodológicos, como o número pequeno de participantes da maioria das amostras ou curto tempo de seguimento de alguns estudos limitam os resultados encontrados. Apenas um estudo encontrou efeito protetor da colostroterapia em prematuros para o desenvolvimento da sepse clínica, com resultados favoráveis no grupo que recebeu colostro materno, mesmo após ajustes para possíveis fatores de confusão. O mesmo estudo também mediu a excreção urinária de imunoglobulina A e de lactoferrina, que foram aumentadas no grupo intervenção em até duas semanas, sugerindo uma continuação endógena da produção, além de apoiar a prática para melhorar a maturação imunológica.¹⁵ Porém, o estudo avaliou apenas 48 pacientes, o que limita que esses resultados sejam expandidos para a população de prematuros em geral.

De outra forma, a colostroterapia proporciona ganho inestimável à dupla mãe-bebê se for considerado que a amamentação e o vínculo criado entre mãe e filho são estimulados desde os primeiros momentos de vida dos recém-nascidos de risco, pois a mãe pode participar ativamente do tratamento e recuperação do próprio filho. Um dos estudos incluídos nesta revisão demonstrou que crianças expostas a colostroterapia tiveram maior taxa de aleitamento materno na alta hospitalar do que as que não receberam a terapia com colostro.²

Apesar de já existir uma revisão¹⁶ sobre o tema abordado, este estudo contribui ao descrever os primeiros estudos sobre o tema, por envolver pesquisas realizadas no Brasil, além de incluir estudos com diferentes delineamentos, proporcionando ao leitor uma sistematização atualizada dos dados disponíveis para uma avaliação crítica da construção do conhecimento sobre o tema ao longo dos anos.

Conclusão

Apesar de não existirem fortes evidências do impacto clínico da colostroterapia, esta não oferece risco para as crianças. São necessárias mais evidências sobre o impacto da colostroterapia na prevenção dos desfechos clínicos de maior incidência em prematuros para apoiar a implantação generalizada desta prática nas unidades neonatais.

Colaboradores

Lopes JB participou da concepção do estudo e da elaboração do manuscrito; Soldateli B participou da concepção do estudo e da elaboração do manuscrito; de Oliveira LD participou da concepção do estudo e da elaboração do manuscrito.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não haver conflito de interesses.

Referências

1. Silveira M, Matijasevic A, Horta B, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et. al. Prevalência de nascimentos pré-termo conforme grupos de peso ao nascer: revisão sistemática, análise colaborativa de estudos brasileiros e comparação com resultados do SINASC. *Rev. Saúde Pública*. 2013; 47(5):992-1003.
2. Oliveira A. Estudo da viabilidade da administração orofaríngea de colostro para recém-nascidos pré-termo: colostroterapia [dissertação]. [Ribeirão Preto]: Universidade de São Paulo; 2014.
3. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the use of human milk during and after the NICU stay. *Clin Perinatol*. 2010; 37(1):217-245.
4. Sociedade Brasileira de Pediatria. O que é Colostroterapia?. Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]. [acesso em: 29 nov. 2016]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/Colostroterapia.pdf
5. Cleminson JS, Zalewski SP, Embleton ND. Nutrition in the preterm infant: what's new?. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016; 19(3):220-225.
6. Neville M. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am*. 2001; 48(1):13-34.
7. Álvarez EM, Cabanillas MVJ, Caballero MP, López LS, Kajarabille N, Castro JD, et al. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de Inmunoglobulina A. *Nutr Hosp*. 2015; 33(2):232-238.
8. Sohn K, Kalentra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol*. 2016; 36(2):106-111.
9. Nasuf AW, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015; 10(CD011921). Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011921/pdf>

10. 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; 16:1-14.
11. Gutiérrez LJ, Fernández VO. El calostro humano em la prevención de la diarrea y de la enterocolitis necrosante. *Bol Med Hosp Infant*. 1980; 37(1):23-30.
12. Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, 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):31-35.
13. 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; 8(6):491-495.
14. McFadden B. Oral colonization in the preterm neonate: effect of oral care [tese] [Internet]. Denton: Texas Woman's University; 2012. [acesso em: 29 nov. 2016]. Disponível em: <https://twu-ir.tdl.org/twu-ir/handle/11274/192>
15. Lee J, Kim HS, Yung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*. 2014; 135(2):357-378.
16. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care*. 2014; 14(1):44-51.
17. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low birth weight infants. *Adv Neonatal Care*. 2010; 10(4):206-212.

Recebido: 09 de agosto de 2017

Revisado: 10 de abril de 2018

Aceito: 24 de maio, 2018