

Daiane de Oliveira Pereira Vergani

**IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO MATERNO NA
MUCOSA ORAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E DE MUITO
BAIXO PESO SOBRE A TAXA DE SEPSE TARDIA: PROTOCOLO DE
ESTUDO**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Caxias do Sul

2018

Daiane de Oliveira Pereira Vergani

**IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO MATERNO NA
MUCOSA ORAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E DE MUITO
BAIXO PESO SOBRE A TAXA DE SEPSE TARDIA: PROTOCOLO DE
ESTUDO**

Dissertação apresentada à Universidade de
Caxias do Sul, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. José Mauro Madi

Co-Orientadora: Dra. Vandréa Carla de Souza

Co-Orientador: Dr. Breno Fauth de Araújo

Caxias do Sul

2018

Vergani, Daiane O.P.

Impacto da administração de colostro materno na mucosa oral de recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso sobre a taxa de sepse tardia: protocolo de estudo – Daiane de Oliveira Pereira Vergani
– Caxias do Sul, 2018.

ix, 40, f

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Caxias do Sul. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Impact of maternal colostrum administration on the oral mucosa of preterm and very low birth weight infants on the late sepsis rate: study protocol

1. Recém-Nascido Prematuro. 2. Colostro. 3. Sepse Neonatal.

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROF. DR. ASDRUBAL FALAVIGNA

Daiane de Oliveira Pereira Vergani

**IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO MATERNO NA MUCOSA
ORAL DE RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS E DE MUITO BAIXO PESO
SOBRE A TAXA DE SEPSE: PROTOCOLO DE ESTUDO**

Presidente da banca:

Prof. Dr. José Mauro Madi

Banca examinadora:

Prof. Dr. Leandro Meirelles Nunes

Prof. Dra. Regina Helena Medeiros

Prof. Dra. Rosa Maria Ramhi Garcia

Dedicatória

Dedico esta obra às pessoas mais importantes em minha vida:

Meu esposo **Alexandre**, pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos.

Minha filha, **Eduarda** meu maior PRESENTE.

Sem vocês nenhuma conquista valeria a pena, AMO MUITO VOCÊS!

Agradecimentos

Meu maior agradecimento é a Deus, por Ele cheguei até aqui, pelo seu amor e misericórdia, glória seja dada à Ele.

Ao Alexandre, por ser tão importante na minha vida. Sempre a meu lado, me incentivando e fazendo acreditar que posso mais que imagino. Seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, foram fundamentais para este trabalho ser concretizado. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho!

Aos meus mentores, Prof. Madi, Prof. Vandrêa, Prof. Rosa, Prof. Breno, que acreditaram em meu potencial de uma forma que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre disponíveis e dispostos a ajudar, fizeram-me enxergar que existem mais que pesquisadores e resultados por trás de uma dissertação, existem vidas humanas. Obrigada por acreditarem em mim!

A todos os pais, mães e, em especial, aos recém-nascidos prematuros da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Geral de Caxias do Sul, que participaram espontaneamente deste trabalho. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

A meus amigos do mestrado, pelos momentos divididos juntos, especialmente à Pâmela e à Laís, que se tornaram verdadeiras amigas... deixaram mais leve meu trabalho. Obrigada por dividir comigo as angústias e alegrias e ouvirem minhas reclamações. Foi muito bom poder contar com vocês!

Agradeço a todas as funcionárias do lactário, em especial a nutricionista Carla, que, desde o início do projeto, “abraçou” a causa e me ajudou constantemente com muita ética e profissionalismo.

À Thaís, à Bruna e à Paula, que contribuíram com este trabalho e não negaram ajuda quando precisei. Obrigada de verdade!

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
1. INTRODUÇÃO	01
2. REFERÊNCIAS	04
3. ARTIGO	08
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	31

Esta dissertação de Mestrado Acadêmico *Stricto Sensu* é apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Caxias do Sul. A mesma é constituída da secção de “Introdução com referências bibliográficas”, a inclusão do artigo original submetido/publicado em periódico Qualis A na classificação da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal em Nível Superior (CAPES), e as “Considerações Finais e Perspectivas”.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Recém-Nascido Prematuro

Anualmente nascem, em todo o mundo, cerca de 15 milhões de Recém-Nascidos Pré-Termo (RNPTs). São caracterizados como RNPTs os neonatos cujo nascimento tenha ocorrido antes da 37^a semana gestacional completa (1). O aumento significativo da sobrevivência desses RNPTs está associado a melhorias nos cuidados pré-natais, obstétricos e neonatais. Contudo, ainda podem ocorrer desfechos clínicos indesejáveis, principalmente devido ao peso de nascimento. Dentre eles, a sepse neonatal, que permanece sendo um problema frequente e grave entre neonatos prematuros hospitalizados (2).

A sobrevivência dos RNPTs está associada a taxas mais altas de morbiletalidade, devido, principalmente, a infecções nosocomiais, à Enterocolite Necrosante (ECN), à Hemorragia Peri-Intraventricular (HPIV), à retinopatia da prematuridade, à deficiência auditiva e, principalmente, a sequelas no desenvolvimento neurológico, cognitivas e motoras, ao longo da vida (3-6).

1.2 Sepse Neonatal

A sepse é definida como uma disfunção orgânica, ocasionada por resposta inflamatória sistêmica decorrente de um ou mais focos infecciosos no organismo, causando lesão celular-tecidual por agente infeccioso (7-9). Considerada uma condição grave, pode apresentar rápida piora clínica, resultando em óbito e/ou deficiências significativas em longo prazo (9,10). Como fator agravante, na prática, há uma dificuldade de realizar diagnóstico precoce em Recém-Nascidos (RNs), pois os sinais clínicos e marcadores laboratoriais são frequentemente inespecíficos (11). Dessa forma, seguidamente, o diagnóstico necessita basear-se apenas no quadro clínico do paciente, sendo, então, o quadro, caracterizado como sepse clínica (12).

A sepse neonatal precoce, presumidamente de origem materna, apresenta-se em até 72h após o nascimento, enquanto a sepse tardia, de origem hospitalar, surge após o terceiro dia de vida (13). Períodos prolongados de internação requerem inúmeros procedimentos invasivos, o que pode facilitar a entrada de patógenos na

corrente sanguínea, além do uso excessivo de antibióticos, início tardio da dieta enteral, uso de sondas gástricas e de aspiração das vias aéreas, uso de cateteres centrais por períodos longos para o suprimento nutricional endovenoso de Nutrição Parenteral Total (NPT), contribuindo para a ocorrência de sepse neonatal (14). No Brasil, a taxa de sepse neonatal nos RNPTs e nos Recém-Nascidos Pré-Termo de Muito Baixo Peso (RNPTMBPs) varia entre 12%-70%, dependendo do perfil de cada instituição (15-17).

1.3 Colostro Materno

O colostro, substância produzida pelas glândulas mamárias da mulher, no final do seu período gestacional e fornecido por até quatro dias após o parto, é considerado um dos primeiros fatores de proteção imunológica que o RN recebe após o nascimento (5). Além disso, é rico em outras substâncias que promovem proteção contra infecções no lactente. A microbiota do colostro demonstra uma diversidade muito maior do que a observada no leite de transição e no leite maduro (18-20).

Percebe-se uma tendência à disponibilidade prolongada de fatores de proteção ao lactente, no período pós-parto precoce, proporcional à Idade Gestacional (IG) e relacionado à imaturidade da glândula mamária. Dessa forma, há uma relação inversa entre a duração da gestação e a concentração de fatores de proteção existentes no colostro, fato favorável ao RNPT e ao RNPTMBP (6,21,22).

Quando administrado na mucosa orofaríngea, o colostro pode acrescentar importante potencial ao desenvolvimento imunológico, estimulando a cascata imune, mesmo antes do início da alimentação enteral, posto que esse interage com o tecido linfóide das mucosas oral e intestinal (23). Essa evidência reveste a sua utilização de grande interesse, pois essa administração, considerada segura, oferece viáveis benefícios aos RNPTs (24,25). Estudos sugerem que a oferta precoce de colostro pode otimizar as microbiotas oral e intestinal dos RNPTs, permitindo a redução do risco de ECN, sepse e óbito, além de contribuir no progresso da dieta enteral e ganho de peso (18,26,27).

Análises recentes apoiam o conceito de que o colostro, quando administrado em pequenas quantidades e diretamente na mucosa orofaríngea, pode contribuir como importante imunomodulador para o lactente prematuro, estimulando uma

cascata imunológica sistêmica, que o protege contra infecções nosocomiais (6,14,18,28). Como esses RNPTs podem permanecer internados por tempo prolongado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sem receber alimentação enteral, torna-se benéfico utilizar a mucosa oral para a oferta desse componente. Para isso, é necessário aceitar o colostro não somente como um alimento, mas também como uma possibilidade de terapia eficiente e estimuladora do sistema imunológico (5,6,18,25,29).

A administração orofaríngea envolve a aplicação de pequenas quantidades de colostro diretamente sobre a mucosa oral, com a expectativa de que a substância ofertada seja absorvida pela mucosa que protege as vias aéreas respiratórias e gastrintestinais contra os patógenos. O colostro apresentará efeito sobre o tecido linfoide, o que facilitará o contato direto e rápido entre os agentes patógenos externos e células imunes, tais como os linfócitos T e os monócitos B que se encontram nos tecidos (6,14,28,30).

Baseados nos evidentes benefícios que a administração de colostro materno pode proporcionar, em especial aos RNPTs, decidiu-se pela realização de um ensaio clínico randomizado, controlado, com duplo cegamento, com RNPTMBPs internados na UTIN do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), visando a identificar o impacto dessa secreção, quando oferecida nas primeiras 96h de vida, diretamente sobre a mucosa oral, sobre as taxas de sepse neonatal.

2 REFERÊNCIAS

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966):430-40.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet] 2002;110(2):285-91.
3. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005;40(2):218-24.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff A a, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
5. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. Vol. 8, *Front Immunol.* 2017;8:584.
6. 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):206-12.
7. Jabandziev P, Smerek M, Michalek J, Fedora M, Kosinova L, Hubacek JA, et al. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: A combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Crit Care* 2014;18(1):R1.
8. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol* 2013;30(2):105-12.
9. Snehal LM, Saumil D, Ruchi N, Roshan BC, Kanjaksha G, Malay BM. Innate immune receptor gene polymorphisms and its association with the risk of neonatal sepsis. *Intensive Care Med Exp* [Internet] 2017;5(2).

10. Silva SMR, Motta G de CP da, Nunes CR, Schardosim JM, Cunha MLC da. Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1.500 g. *Rev Gaúcha Enferm* [Internet] 2015;36(4):84-9.
11. Oeser C, Lutsar I, Metsvaht T, Turner MA, Heath PT, Sharland M. Clinical trials in neonatal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(12):2733-45.
12. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2012;31(8):803-7.
13. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Vol. 15, *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6):523-8.
14. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol* [Internet] 2009;29(1):1-7.
15. Andrade Medeiros F do V, Herdy Alves V, Sobrinho Valete CO, Dórea Paiva E, Pereira Rodrigues D. The correlation between invasive care procedures and the occurrence of neonatal sepsis. *Acta Paul Enferm* [Internet] 2016;29(5):573-8.
16. UNICEF. Committing to Child Survival : A Promise Renewed. Progress Report [Internet] www.apromiserenewed.org. 2014. Available from: <http://www.apromiserenewed.org>.
17. Alves JB, Gabani FL, Ferrari RAP, Tacla MTGM, Linck Júnior A. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in southern Brazil, 2000 TO 2013. *Rev Paul Pediatr*. Epub Jan 15, 2018.
18. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*. 2015;135(2):E357-66.
19. Pletsch D, Ulrich C, Angelini M, Fernandes G, Lee DS. Mothers' "liquid gold": a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral

- immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns. *Nurs Leadersh (Tor Ont)* [Internet] 2013;26 Spec No:34-42.
20. Obermajer T, Lipoglavšek L, Tompa G, Treven P, Lorbeg PM, Matijašič BB, et al. Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS One* 2015;10(4):e0123324.
 21. Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. Vol. 44, *Clin Perinatol*. 2017;44(2):407-27.
 22. Queiroz VADO, Assis AMO, R Júnior H da C. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract. *Rev Paul Pediatr* [Internet] 2013;31(1):90-5.
 23. Jakaitis BM, Denning PW. Human Breast Milk and the Gastrointestinal Innate Immune System. Vol. 41, *Clin Perinatol*. 2014;41(2):423-35.
 24. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014;14(1):44-51.
 25. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(6):534-40.
 26. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(8):3074-9.
 27. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp JH, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol* 2017;37(1):36-41.
 28. 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;16:453.
 29. Toscano M, Grandi R De, Grossi E, Drago L. Role of the human breast milk-associated microbiota on the newborns' immune system: A mini review. *Front*

Microbiol. 2017 Oct 25;8:2100.

30. Siggers RH, Hackam DJ. The role of innate immune-stimulated epithelial apoptosis during gastrointestinal inflammatory diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2011;68(22):3623-34.

3 ARTIGO

IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO NA MUCOSA ORAL DE PREMATUROS SOBRE A TAXA DE SEPSE: PROTOCOLO DE ESTUDO

Daiane de Oliveira Pereira Vergani ^{a *}, Vandrea Carla de Souza ^a, Breno Fauth de Araújo ^b, Rosa Maria Rahmi Garcia ^a, Pâmela Antoniazzi dos Santos ^c, José Mauro Madi ^a

^a Universidade de Caxias do Sul (UCS), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Caxias do Sul, RS, Brasil

^b Universidade de Caxias do Sul (UCS), Curso de Medicina, Caxias do Sul, RS, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Curso de Nutrição, Caxias do Sul, RS, Brasil

Abstract

Objective: To evaluate the impact of administration of colostrum on the oral mucosa of preterm and very low birth weight infants on the late sepsis rate.

Methods: This is a double-blind, randomized, placebo-controlled study involving 54 preterm infants born before the 30th gestational week and / or birth weight below 1.500g. Participants who make up the study group will receive 0,2ml of their mother's colostrum or sterile water through the oropharyngeal mucosa every 3 hours for 72 hours, beginning before 96 hours of life. After the therapy is offered, the neonates will be followed up throughout the hospitalization, where the clinical data necessary for the research will be collected.

Results: Although it is a clinical study in the form of a project, in which up to the present moment it is not possible to establish a relationship between the proposed treatment and the outcome, the present research seeks to collaborate with new results to reduce the risk of late neonatal sepsis, observed in preterm and very low birth weight infants.

KEYWORDS:

Premature birth; Colostrum; Neonatal sepsis; Breast milk; Human milk.

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da administração de colostro na mucosa oral de recém-nascidos pré-termo e de muito baixo peso sobre a taxa de sepse tardia.

Métodos: Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 54 neonatos pré-termo nascidos antes da 30^a semana gestacional e/ou com peso de nascimento inferior a 1.500g. Os participantes que compuserem o grupo de estudo receberão 0,2ml do colostro de sua mãe ou água estéril através da mucosa orofaríngea a cada três horas, por 72h, tendo seu início antes de 96h de vida. Após a oferta da terapia, os neonatos serão acompanhados durante toda a internação, quando serão coletados os dados clínicos necessários à pesquisa.

Resultados: Ainda que se trate de estudo clínico sob a forma de projeto, no qual, até o presente momento, não se possa estabelecer relação entre o tratamento proposto e o desfecho, a presente pesquisa busca colaborar com novos resultados para a redução do risco de septicemia neonatal tardia, observada em neonatos prematuros e de muito baixo peso.

PALAVRAS-CHAVE:

Nascimento prematuro; Colostro; Sepse neonatal; Leite materno; Leite humano.

Introdução

Anualmente nascem, em todo o mundo, cerca de 15 milhões de Recém-Nascidos Pré-Termo (RNPTs). São caracterizados como RNPTs os neonatos cujo nascimento tenha ocorrido antes da 37^a semana gestacional completa (1). O aumento significativo da sobrevivência desses RNPTs está associado a melhorias nos cuidados pré-natais, obstétricos e neonatais. Contudo, ainda podem ocorrer desfechos clínicos indesejáveis, principalmente devido ao peso de nascimento. Dentre eles, a sepse neonatal, que permanece sendo um problema frequente e grave entre neonatos prematuros hospitalizados (2).

A sobrevivência dos RNPTs está associada a taxas mais altas de morbiletalidade, devido, principalmente, a infecções nosocomiais, à Enterocolite Necrosante (ECN), à Hemorragia Peri-Intraventricular (HPIV), à retinopatia da prematuridade, à deficiência auditiva e, principalmente, a sequelas no desenvolvimento neurológico, cognitivas e motoras, ao longo da vida (3-6).

A sepse é definida como uma disfunção orgânica, ocasionada por resposta inflamatória sistêmica decorrente de um ou mais focos infecciosos no organismo, causando lesão celular-tecidual por agente infeccioso (7-9). Considerada uma condição grave, pode apresentar rápida piora clínica, resultando em óbito e/ou deficiências significativas em longo prazo (9,10). Como fator agravante, na prática, há uma dificuldade de realizar diagnóstico precoce em Recém-Nascidos (RNs), pois os sinais clínicos e marcadores laboratoriais são frequentemente inespecíficos (11). Dessa forma, seguidamente, o diagnóstico necessita basear-se apenas no quadro clínico do paciente, sendo, então, o quadro, caracterizado como sepse clínica (12).

A sepse neonatal precoce, presumidamente de origem materna, apresenta-se em até 72h após o nascimento, enquanto a sepse tardia, de origem hospitalar, surge após o terceiro dia de vida (13). Períodos prolongados de internação requerem inúmeros procedimentos invasivos, o que pode facilitar a entrada de patógenos na corrente sanguínea, além do uso excessivo de antibióticos, início tardio da dieta enteral, uso de sondas gástricas e de aspiração das vias aéreas, uso de cateteres centrais por períodos longos para o suprimento nutricional endovenoso de Nutrição Parenteral Total (NPT), contribuindo para a ocorrência de sepse neonatal (14). No Brasil, a taxa de sepse neonatal nos RNPTs e nos Recém-Nascidos Pré-Termo de

Muito Baixo Peso (RNPTMBPs) varia entre 12%-70%, dependendo do perfil de cada instituição (15-17).

O colostro, substância produzida pelas glândulas mamárias da mulher, no final do seu período gestacional e fornecido por até quatro dias após o parto, é considerado um dos primeiros fatores de proteção imunológica que o RN recebe após o nascimento (5). Além disso, é rico em outras substâncias que promovem proteção contra infecções no lactente. A microbiota do colostro demonstra uma diversidade muito maior do que a observada no leite de transição e no leite maduro (18-20).

Percebe-se uma tendência à disponibilidade prolongada de fatores de proteção ao lactente, no período pós-parto precoce, proporcional à Idade Gestacional (IG) e relacionado à imaturidade da glândula mamária. Dessa forma, há uma relação inversa entre a duração da gestação e a concentração de fatores de proteção existentes no colostro, fato favorável ao RNPT e ao RNPTMBP (6,21,22).

Quando administrado na mucosa orofaríngea, o colostro pode acrescentar importante potencial ao desenvolvimento imunológico, estimulando a cascata imune, mesmo antes do início da alimentação enteral, posto que esse interage com o tecido linfóide das mucosas oral e intestinal (23). Essa evidência reveste a sua utilização de grande interesse, pois essa administração, considerada segura, oferece viáveis benefícios aos RNPTs (24,25). Estudos sugerem que a oferta precoce de colostro pode otimizar as microbiotas oral e intestinal dos RNPTs, permitindo a redução do risco de ECN, sepse e óbito, além de contribuir no progresso da dieta enteral e ganho de peso (18,26,27).

Análises recentes apoiam o conceito de que o colostro, quando administrado em pequenas quantidades e diretamente na mucosa orofaríngea, pode contribuir como importante imunomodulador para o lactente prematuro, estimulando uma cascata imunológica sistêmica, que o protege contra infecções nosocomiais (6,14,18,28). Como esses RNPTs podem permanecer internados por tempo prolongado na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) sem receber alimentação enteral, torna-se benéfico utilizar a mucosa oral para a oferta desse componente. Para isso, é necessário aceitar o colostro não somente como um alimento, mas também como uma possibilidade de terapia eficiente e estimuladora do sistema imunológico (5,6,18,25,29).

A administração orofaríngea envolve a aplicação de pequenas quantidades de colostro diretamente sobre a mucosa oral, com a expectativa de que a substância ofertada seja absorvida pela mucosa que protege as vias aéreas respiratórias e gastrintestinais contra os patógenos. O colostro apresentará efeito sobre o tecido linfoide, o que facilitará o contato direto e rápido entre os agentes patógenos externos e células imunes, tais como os linfócitos T e os monócitos B que se encontram nos tecidos (6,14,28,30).

Baseados nos evidentes benefícios que a administração de colostro materno pode proporcionar, em especial aos RNPTs, decidiu-se pela realização de um ensaio clínico randomizado, controlado, com duplo cegamento, com RNPTMBPs internados na UTIN do Hospital Geral de Caxias do Sul (HGCS), visando a identificar o impacto dessa secreção, quando oferecida nas primeiras 96h de vida, diretamente sobre a mucosa oral, sobre as taxas de sepse neonatal.

Material e métodos

Trata-se de um estudo clínico randomizado, com duplo cegamento, controlado por placebo, que visa avaliar o impacto do uso de colostro administrado diretamente na mucosa oral do RNPTMBP, sobre a taxa de sepse tardia.

Aprovação do estudo

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Caxias do Sul, tendo como registro o n. 2.012.160 e foi incluído no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec) sob o n. U1111-1203-3393.

Local do estudo e população

A pesquisa será realizada na UTIN/HGCS, hospital terciário e universitário, credenciado e reconhecido como Hospital Amigo da Criança. Esse estabelecimento é referência para 49 municípios da Região Nordeste do Estado do Rio Grande do Sul e disponibiliza atendimento à população usuária do Sistema Único de Saúde (SUS), garantindo atendimento integral, universal e gratuito. A população do estudo

será constituída por RNPTMBPs com idade gestacional igual ou inferior a 30 semanas e/ou com peso igual ou inferior a 1.500g.

Crêterios de inclusão e exclusão

Os RNs serão selecionados segundo os seguintes cr terios: idade gestacional igual ou inferior a 30 semanas e/ou com peso igual ou inferior a 1.500g; assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pais ou responsáveis pelo neonato. Serão considerados cr terios de exclusão: RNs sem acompanhamento da mãe durante a internac o; RNs portadores de malforma es cong nitas complexas; problemas neonatais que contraindiquem a colostroterapia; mães HIV positivo; mães usuárias de drogas e/ou em abuso de substâncias que contraindiquem a oferta de leite materno; RNs provenientes de gesta es gemelares.

Crêterios de descontinuidade do protocolo

Durante aplica o do protocolo/terapia, os sinais vitais dos lactentes serão monitorados de forma contínua, com o intuito de identificar quaisquer eventos adversos, tais como altera es na satura o de oxig nio (SaO₂) e frequências cardíaca e respiratória. No caso de intercorrências, como: taquicardia (>200bpm), bradicardia (<100bpm), taquipneia (>60mrpm) e/ou queda da satura o de oxig nio igual ou inferior a 85%, a terapia será interrompida de imediato, e o neonatologista, comunicado para que realize a avalia o do paciente. Imediatamente, os responsáveis pelo estudo serão informados, a fim de reverem os acontecimentos e determinar a continua o ou modifica o da pesquisa com o paciente envolvido.

Recrutamento dos participantes e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O local de colabora o para o estudo tem um número relativamente alto de nascimentos prematuros e um programa de incentivo ao aleitamento materno estruturado, o que facilitará o recrutamento dos participantes.

Quando do nascimento de RNPTMBP elegível para o estudo, o pesquisador abordará a família, em especial a mãe do RN, e lhe apresentará o projeto, os

objetivos, a metodologia e os possíveis benefícios e riscos com a intervenção. As famílias que manifestarem desejo de participar do estudo serão convidadas a assinar o TCLE, permitindo, assim, agilidade no processo de extração, armazenamento e início da terapia com colostro o mais precocemente possível. Além do preenchimento da autorização, o pesquisador explicará, detalhadamente, como será administrado o colostro ao RN. Em seguida, será entregue material impresso, escrito em linguagem acessível contendo explicações sobre todo o processo.

Randomização

Após a obtenção da assinatura no TCLE, os neonatos serão distribuídos aleatoriamente e de forma independente para o grupo *colostro* ou grupo *placebo* através de um esquema de randomização desenvolvido no *website Randomization.com* (<http://randomization.com>), usando um gerador de números em dois blocos. A alocação é mantida oculta dos pesquisadores, médicos, enfermeiros e pais, com exceção de cinco membros, independentes da equipe de pesquisa, que são responsáveis pelo preparo das seringas de colostro e placebo.

Procedimentos do estudo

Os dados para a pesquisa serão coletados de forma prospectiva e consecutiva, e os participantes serão divididos em dois grupos:

Grupo 1 – *Grupo intervenção*: os RNs receberão 0,2ml de colostro materno diretamente na mucosa orofaríngea, com intervalos de 3h entre cada administração, por um período de 72h consecutivas; e

Grupo 2 – *Grupo controle*: os RNs receberão 0,2ml de água destilada estéril (placebo) diretamente na mucosa orofaríngea, a cada 3h, por um período de 72h consecutivas.

Os participantes de ambos os grupos, após avaliação feita pela equipe médica e em condições clínicas adequadas, receberão dieta trófica (leite materno e/ou fórmula infantil para prematuros por sonda gástrica), conforme protocolo já instituído na UTIN/HGCS.

Objetivos

- 1- Avaliar o impacto da administração de colostro materno na mucosa oral de RNPTs e RNPTMBPs sobre a taxa de sepse tardia.
- 2- Comparar nos dois grupos (colostroterapia vs controle): incidência de sepse tardia; tempo de NPT; incidência de HPIV e tempo necessário para retorno ao peso de nascimento.

Tamanho da amostra

Dados da literatura mostram que a taxa de sepse tardia é de 50% nos RNPTs que receberam colostroterapia e de 92% nos demais (18). A partir desses dados, utilizou-se o teste do qui-quadrado para calcular uma diferença esperada de 0,42 na incidência de sepse entre os dois grupos, considerando uma hipótese alternativa bilateral, um nível de significância estatística de 0,05 e um poder estatístico de 0,90. O número de pacientes necessários para detectar essa magnitude na amostra será de 22 pacientes em cada grupo. Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizado o *software* do Laboratório de Epidemiologia e Bioestatística (www.lee.dante.br). Assim, admitindo-se 20% de perdas, ficou definido, como tamanho amostral para o estudo, o total de 27 pacientes para o grupo *intervenção* e 27 pacientes para o grupo *controle*.

Medidas de resultados para o objetivo principal

Para os fins da pesquisa, o diagnóstico será instituído quando a sepse tardia ocorrer após 72h de vida. O participante deverá apresentar sinais clínicos de infecção incluindo as seguintes categorias e, pelo menos, um sinal em cada uma das três categorias (18):

- a) *Geral*: febre, apneia, taquipneia, desconforto respiratório;
- b) *Laboratorial*: leucopenia, leucocitose, aumento de proteína C-reativa; e
- c) *Hemodinâmica*: hipotensão, taquicardia, perfusão da pele alterada.

Procedimentos

Todas as mães participantes serão encorajadas a realizar a expressão manual da mama para extração de colostro a cada 2h ou 3h, num total de cinco a oito vezes durante as primeiras 24h. Caso exista dificuldade para expressão e esgotamento das mamas, as puérperas serão orientadas a utilizar a bomba elétrica disponibilizada pela instituição.

A ordenha acontecerá na sala de coleta do lactário, onde as mães receberão um frasco estéril para extração e armazenamento do colostro. Em seguida, o frasco será entregue ao profissional responsável pelo lactário, e o conteúdo será fracionado em seringas estéreis com capacidade total de 1ml. Em cada seringa, serão aspirados apenas 0,2ml de colostro, de modo a evitar desperdício de material e interrupção da terapia. As seringas serão, então, rotuladas com etiqueta adesiva contendo dados de identificação da paciente, data e horário da coleta e, de imediato, as mesmas serão armazenadas em local com refrigeração adequada, de acordo com o procedimento operacional padrão do setor. Esse processo ocorrerá todas as vezes em que a mãe manifestar desejo e necessidade de realizar a extração do colostro. Importante é ressaltar que a estabilidade do colostro cru refrigerado é de 12h e, congelado, de até 15 dias.

Aproximadamente 10min antes do horário previamente estabelecido para administração do colostro, na mucosa oral do RN internado na UTIN, uma seringa contendo 0,2ml de colostro será protegida por papel adesivo contendo somente dados do participante, com o objetivo de não identificação do conteúdo da seringa pela equipe da UTIN. Posteriormente, essa seringa será dispensada pelo lactário em temperatura ambiente, protegida em uma caixa térmica, utilizada, exclusivamente, para o transporte desse material até a UTIN/HGCS e, por fim, será administrado conforme protocolo da terapia (0,1ml de colostro na lateral da boca do RN, à esquerda, direcionando-se para a mucosa orofaríngea, e 0,1ml na lateral da boca, à direita), por um profissional, técnico de enfermagem, do setor. O tempo de estabilidade após a dispensação pelo lactário é de 20min. Esse processo será repetido a cada 3h, por 72h consecutivas.

Por se tratar de estudo experimental, em que não existem evidências científicas suficientes acerca do benefício do colostro oferecido através da mucosa oral, é necessária a utilização de placebo no grupo *controle*. Essa etapa fundamental

cumpra os critérios necessários para o seu uso, conforme Resolução 466/2012, inciso III – 3B. Dessa forma, para os lactentes participantes do grupo *controle*, serão dispensados pelo lactário 0,2ml de água destilada estéril, a ser administrada da mesma forma, em uma seringa devidamente identificada com os dados do paciente. Esse dispositivo, mantido em temperatura ambiente, também será protegido por papel adesivo com vistas à ocultação da identidade.

Durante a oferta da terapia (colostró materno) e do placebo (água destilada estéril), os sinais vitais dos lactentes serão monitorados de forma contínua, com o intuito de observar quaisquer eventos adversos, tais como: alterações na saturação de oxigênio, frequência cardíaca e frequência respiratória.

Análise estatística

A análise estatística será realizada no *software* RStudio versão 3.5.0. Para testar a normalidade das variáveis, utilizar-se-á o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação dos grupos com distribuição normal e amostras independentes será utilizado o teste *T Student*. Os dados categóricos serão comparados através do teste Qui-Quadrado ou do Teste Exato de Fischer. O modelo de regressão logística multivariada será utilizado para analisar a associação entre administração de colostro na mucosa oral e sepse neonatal tardia.

Armazenamento e gerenciamento dos dados

As informações obtidas serão digitadas em um banco de dados do programa Epi-data 3.1.

Resultados

A colaboração de pesquisas científicas torna-se indispensável, especialmente das que envolvam intervenções terapêuticas e/ou profiláticas promissoras, e que tenham como objetivo contribuir na redução da incidência de sepse neonatal tardia. Ainda que se trate de estudo clínico sob a forma de projeto, no qual, até o presente momento, não se possa ainda estabelecer relação entre o tratamento proposto e o desfecho clínico, esta pesquisa busca colaborar com novos resultados para a prevenção terapêutica de septicemia em RNPTMBPs. Contudo, já se pode perceber

consistente casuística e uma metodologia elaborada sob rígidos critérios científicos, o que permitirá um olhar aprofundado sobre o tema.

As conclusões advindas deste trabalho também deverão contribuir para o fortalecimento de dados anteriormente publicados sobre os fatores envolvidos, como: propriedades imunológicas do colostro; benefícios ao RNPT; e prognóstico do quadro infeccioso, fundamentalmente, em neonatos prematuros, o que poderá colaborar com novas perspectivas para a solução desse significativo agravo.

A despeito da substancial produção científica, que versa sobre as nuances que cercam a septicemia neonatal, os cuidados físicos a serem dispensados a esses pacientes acometidos por essa comprometedora condição continuam sendo um desafio. Têm sido divulgadas propostas na área da resposta inflamatória, objetivando a redução da morbimortalidade e a melhora do prognóstico dessa doença infecciosa. Esse processo tem permitido, inegavelmente, avançar de forma significativa no cuidado de pacientes sépticos. Não obstante, novos rumos e alternativas necessitam ser pesquisados, a fim de garantir melhores resultados e prognósticos mais favoráveis em neonatos pré-termo sépticos.

Financiamento

Financiamento próprio

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: An updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966):430-40.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* [Internet] 2002;110(2):285-91.
3. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Pathogen-specific early mortality in very low birth weight infants with late-onset sepsis: a national survey. *Clin Infect Dis* 2005;40(2):218-24.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff A a, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292(19):2357-65.
5. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. Vol. 8, *Front Immunol*. 2017;8:584.
6. 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):206-12.
7. Jabandziev P, Smerek M, Michalek J, Fedora M, Kosinova L, Hubacek JA, et al. Multiple gene-to-gene interactions in children with sepsis: A combination of five gene variants predicts outcome of life-threatening sepsis. *Crit Care* 2014;18(1):R1.
8. Cuenca AG, Wynn JL, Moldawer LL, Levy O. Role of innate immunity in neonatal infection. *Am J Perinatol* 2013;30(2):105-12.
9. Snehal LM, Saumil D, Ruchi N, Roshan BC, Kanjaksha G, Malay BM. Innate immune receptor gene polymorphisms and its association with the risk of neonatal sepsis. *Intensive Care Med Exp* [Internet] 2017;5(2).
10. Silva SMR, Motta G de CP da, Nunes CR, Schardosim JM, Cunha MLC da.

- Late-onset neonatal sepsis in preterm infants with birth weight under 1.500 g. *Rev Gaúcha Enferm* [Internet] 2015;36(4):84-9.
11. Oeser C, Lutsar I, Metsvaht T, Turner MA, Heath PT, Sharland M. Clinical trials in neonatal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(12):2733-45.
 12. Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Li J, Clark RH, Cohen-Wolkowicz M, et al. Use of the complete blood cell count in late-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2012;31(8):803-7.
 13. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, Bizzarro MJ, Saiman L, Polin RA. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. Vol. 15, *Pediatr Crit Care Med*. 2014; 15(6):523-8.
 14. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *J Perinatol* [Internet] 2009;29(1):1-7.
 15. Andrade Medeiros F do V, Herdy Alves V, Sobrinho Valete CO, Dórea Paiva E, Pereira Rodrigues D. The correlation between invasive care procedures and the occurrence of neonatal sepsis. *Acta Paul Enferm* [Internet] 2016;29(5):573-8.
 16. UNICEF. Committing to Child Survival : A Promise Renewed. Progress Report [Internet] www.apromiserenewed.org. 2014. Available from: <http://www.apromiserenewed.org>.
 17. Alves JB, Gabani FL, Ferrari RAP, Tacla MTGM, Linck Júnior A. Neonatal sepsis: mortality in a municipality in southern Brazil, 2000 TO 2013. *Rev Paul Pediatr*. Epub Jan 15, 2018.
 18. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics* 2015;135(2):E357-66.
 19. Pletsch D, Ulrich C, Angelini M, Fernandes G, Lee DS. Mothers' "liquid gold": a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns. *Nurs Leadersh (Tor Ont)* [Internet] 2013;26 Spec No:34-42.

20. Obermajer T, Lipoglavšek L, Tompa G, Treven P, Lorbeg PM, Matijašič BB, et al. Colostrum of healthy Slovenian mothers: microbiota composition and bacteriocin gene prevalence. *PLoS One* 2015;10(4):e0123324.
21. Underwood MA, Sohn K. The Microbiota of the Extremely Preterm Infant. Vol. 44, *Clin Perinatol*. 2017;44(2):407-27.
22. Queiroz VADO, Assis AMO, R Júnior H da C. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract. *Rev Paul Pediatr [Internet]* 2013;31(1):90-5.
23. Jakaitis BM, Denning PW. Human Breast Milk and the Gastrointestinal Innate Immune System. Vol. 41, *Clin Perinatol*. 2014;41(2):423-35.
24. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014;14(1):44-51.
25. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol* 2017;58(6):534-40.
26. Rogier EW, Frantz AL, Bruno MEC, Wedlund L, Cohen DA, Stromberg AJ, et al. Secretory antibodies in breast milk promote long-term intestinal homeostasis by regulating the gut microbiota and host gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(8):3074-9.
27. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp JH, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol* 2017;37(1):36-41.
28. 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;16:453.
29. Toscano M, Grandi R De, Grossi E, Drago L. Role of the human breast milk-associated microbiota on the newborns' immune system: A mini review. *Front Microbiol*. 2017 Oct 25;8:2100.
30. Siggers RH, Hackam DJ. The role of innate immune-stimulated epithelial apoptosis during gastrointestinal inflammatory diseases. *Cell Mol Life Sci*.

2011;68(22):3623-34.

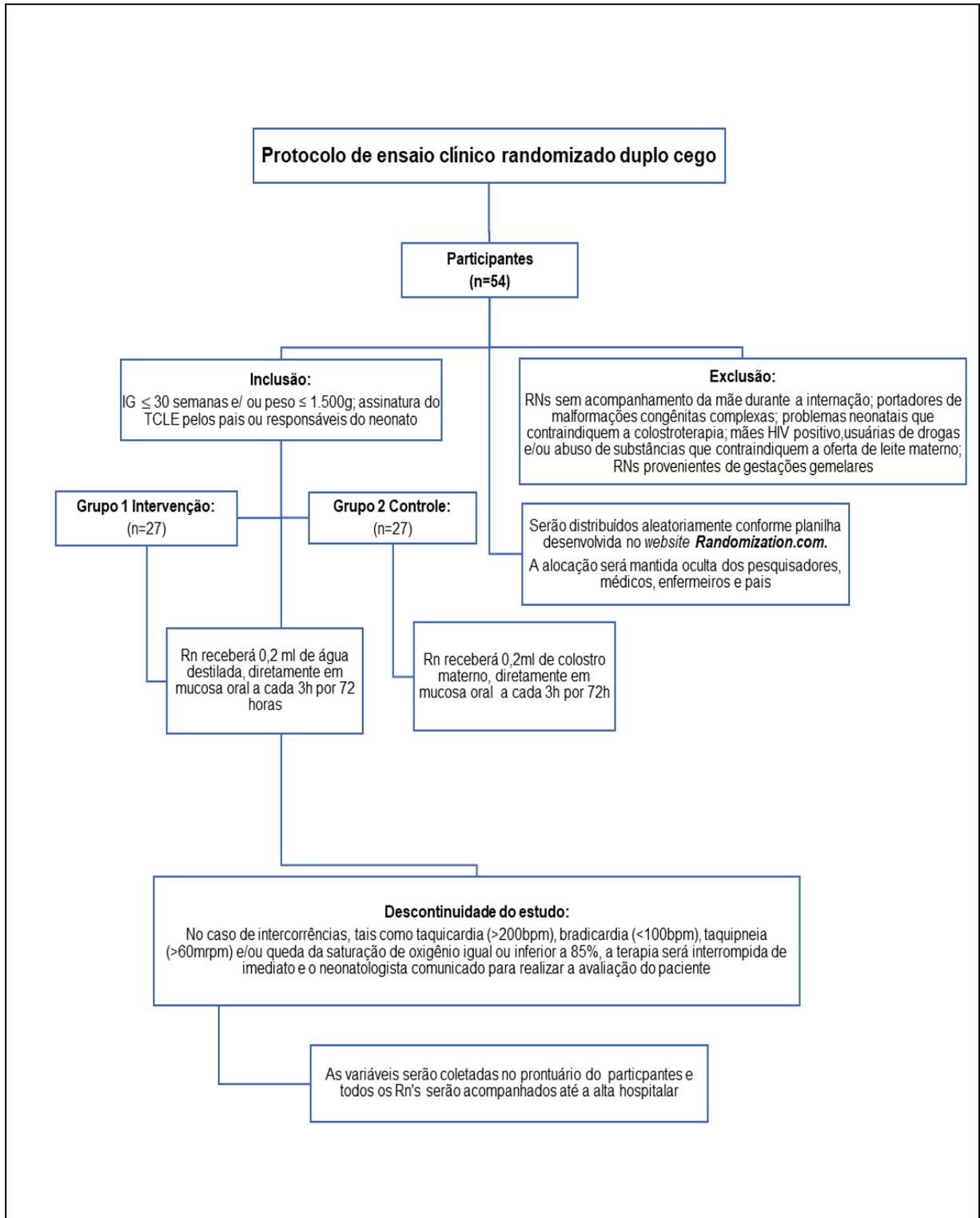


Figura 1: Fluxograma de inclusão dos participantes no estudo

Tabela 1 – Lista de covariáveis

Variáveis	Descrição
Sexo	Categórica: masculino/feminino
Peso ao nascer	Numérica: peso de nascimento em gramas
Procedência	Categórica: município de residência
Raça/cor	Categórica: branco/negro/amarelo/pardo
IG	Numérica: Capurro (em semanas)
Idade materna	Numérica: idade materna (em anos)
Escolaridade materna	Categórica: analfabeta/Ensino Fundamental/Médio/Superior
Pré-natal	Numérica: número de consultas de pré-natal
Corticoide completo	Categórica: uso de duas doses de corticoide 24h antes do parto
Sonda enteral	Numérica: tempo de uso de sonda para alimentação (em dias)
NPT	Numérica: tempo de uso de NPT (em dias)
Antibiótico	Numérica: número de esquemas de antibioticoterapia utilizado
Atingir peso	Numérica: tempo para atingir o peso de nascimento (em dias)
VMI	Numérica: tempo de ventilação mecânica invasiva (em dias)
VMNI	Numérica: tempo de ventilação mecânica não invasiva (em dias)
Oxigênio	Numérica: tempo de uso de oxigênio (em dias)
Dieta plena	Numérica: tempo para atingir 120ml/kg/dia na dieta enteral (em dias)
ECN	Categórica: presença (ou não) de enterocolite necrosante Categórica: presença (ou não) de sepse precoce Definição: diagnóstico de sepse nas primeiras 72h de vida Sinais clínicos de infecção: incluindo três categorias e, pelo menos, um sinal em cada uma destas:
Sepse precoce	Geral: febre, apneia, taquipneia, desconforto respiratório. Laboratorial: leucopenia, leucocitose, aumento de proteína C-reativa. Hemodinâmica: hipotensão, taquicardia, perfusão da pele

	alterada.
	Categórica: presença (ou não) de sepse tardia
	Definição: diagnóstico de sepse após 72h de vida.
	Sinais clínicos de infecção incluindo três categorias e, pelo menos, um sinal em cada uma das categorias:
Sepse tardia	Geral: febre, apneia, taquipneia, desconforto respiratório
	Laboratorial: leucopenia, leucocitose, aumento de proteína C-reativa
	Hemodinâmica: hipotensão, taquicardia, perfusão da pele alterada
	Categórica: presença (ou não) de patógenos na hemocultura
Hemocultura	Categórica: presença (ou não) de pneumonia associada à ventilação mecânica
PAVM	Definição: duas radiografias com evidência de infiltrado, ventilação mecânica > 48h, sinais clínicos de pneumonia (aumento de parâmetros, FiO2 e um evento clínico novo (secreção purulenta, instabilidade térmica, leucopenia com desvio à esquerda, apneia, taquipneia, bradicardia ou taquicardia).
HPIV	Categórica: presença (ou não) de hemorragia peri-intraventricular
CUV	Numérica: tempo de uso de cateter umbilical venoso (em dias)
CUA	Numérica: tempo de uso de cateter umbilical arterial (em dias)
Vasopressor	Categórica: uso (ou não) de medicação vasopressora
Peso na alta	Numérica: peso em gramas na alta hospitalar
Leite materno	Categórica: uso de leite materno exclusivo/fórmula láctea na alta hospitalar
Internação	Numérica: tempo total de internação (em dias)
Óbito	Categórica: ocorrência (ou não) de óbito

DECLARAÇÃO DE AUTORIA E RESPONSABILIDADE

Os autores vêm por meio desta declarar que o artigo intitulado "**Impacto da administração de colostro na mucosa oral de prematuros sobre a taxa de sepsis: protocolo de estudo**", submetido para publicação na revista **Jornal de Pediatria** é um trabalho original, que não foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou no eletrônico.

Os autores do manuscrito acima citado também declaram:

1. Declaro que participei suficientemente do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo conteúdo.
2. Declaro que todas as afirmações contidas no manuscrito são verdadeiras.
3. Declaro que concordo que os direitos autorais referentes ao artigo acima referenciado se tornarão propriedade exclusiva da revista **Jornal de Pediatria**, vedada qualquer reprodução, total ou parcial, em qualquer outra parte ou meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem que a autorização prévia seja solicitada.

4. ASSINATURA DOS AUTORES:

Primeiro Autor: **Daiane de Oliveira Pereira Vergani**

Assinatura: _____

Email: daianevergani@gmail.com

Co-Autor: **José Mauro Madi**

Assinatura: _____

Email: jmauromadi@gmail.com

Co-Autor: **Vandréa Carla de Souza**

Assinatura: _____

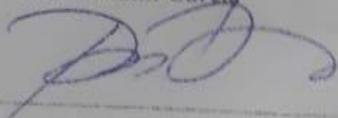
Email: vandreazuza@gmail.com

Co-Autor: **Breno Fauth de Araújo**

Assinatura: _____

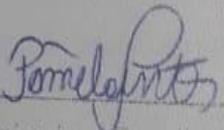
Email: brenofaraujo@gmail.com

Co-Autor: Rosa Maria Rahmi Garcia

Assinatura: 

Email: rosarahmi@gmail.com

Co-Autor: Pâmela Antoniazzi dos Santos

Assinatura: 

Email: antoniazzipam@gmail.com

Manuscript Details

Manuscript number	JPED_2018_570
Title	IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO NA MUCOSA ORAL DE PREMATUROS SOBRE A TAXA DE SEPSE: PROTOCOLO DE ESTUDO
Short title PREMATURO	COLOSTRO NA PREVENÇÃO DA SEPSE EM
Article type	Original article

Abstract

Objetivo: Avaliar o impacto da administração de colostro na mucosa oral de recém-nascidos pré-termo e de muito baixo peso sobre a taxa de sepse tardia. Métodos: Trata-se de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 54 neonatos pré-termo nascidos antes da 30a semana gestacional e/ou com peso de nascimento inferior a 1.500g. Os participantes que compuserem o grupo de estudo receberão 0,2ml do colostro de sua mãe ou água estéril através da mucosa orofaríngea a cada três horas, por 72h, tendo seu início antes de 96h de vida. Após a oferta da terapia, os neonatos serão acompanhados durante toda a internação, quando serão coletados os dados clínicos necessários à pesquisa. Resultados: Ainda que se trate de estudo clínico sob a forma de projeto, no qual, até o presente momento, não se possa estabelecer relação entre o tratamento proposto e o desfecho, a presente pesquisa busca colaborar com novos resultados para a redução do risco de septicemia neonatal tardia, observada em neonatos prematuros e de muito baixo peso.

Keywords Premature birth; Colostrum; Neonatal sepsis; Breast milk; Human milk.

Taxonomy Breastfeeding, Infectious Disease, Immunology, Perinatology

Corresponding Author Daiane de Oliveira Pereira Vergani

Corresponding Author's Institution Universidade de Caxias do Sul

Order of Authors Daiane de Oliveira Pereira Vergani, Vandrea de Souza, Breno Fauth de Araújo, Rosa Maria Rahmi Garcia, Pâmela Antoniazzi dos Santos, José Mauro Madi

Suggested reviewers Emerson Rodrigues Silva

Submission Files Included in this PDF

File Name [File Type]

TÍTULO E DETALHES DOS AUTORES.pdf [Title

Page (with Author Details)] MANUSCRITO SEM

TABELA.pdf [Manuscript (without Author Details)]

FIGURA.pdf [Figure]

TABELA.pdf [Table]

DECLARAÇÃO DOS AUTORES.pdf [Author Agreement]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

Research Data Related to this Submission

There are no linked research data sets for this submission. The following reason is given: Study Protocol

From: **Jornal de Pediatria** <EvisSupport@elsevier.com>

Date: 2018-05-23 10:19 GMT-03:00

Subject: Successfully received: submission IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO NA MUCOSA ORAL DE PREMATUROS SOBRE A TAXA DE SEPSE: PROTOCOLO DE ESTUDO for Jornal de Pediatria

To: daianevergani@gmail.com

This message was sent automatically. Please do not reply.

Ref: JPED_2018_570

Title: IMPACTO DA ADMINISTRAÇÃO DE COLOSTRO NA MUCOSA ORAL DE PREMATUROS SOBRE A TAXA DE SEPSE: PROTOCOLO DE ESTUDO

Journal: Jornal de Pediatria

Dear Ms. de Oliveira Pereira Vergani,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Jornal de Pediatria. Your submission was received in good order.

To track the status of your manuscript, please log into

EVISE® at: [http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/](http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JPED)

[NavController.jspx?JRNL_ACR=JPED](http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=JPED) and locate your submission under the header 'My Submissions with Journal' on your 'My Author Tasks' view.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Jornal de Pediatria

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A colaboração de pesquisas científicas torna-se indispensável, especialmente das que envolvam intervenções terapêuticas e/ou profiláticas promissoras, e que tenham como objetivo contribuir na redução da incidência de sepse neonatal tardia. Ainda que se trate de estudo clínico sob a forma de projeto, no qual, até o presente momento, não se possa ainda estabelecer relação entre o tratamento proposto e o desfecho clínico, esta pesquisa busca colaborar com novos resultados para a prevenção terapêutica de septicemia em RNPTMBPs. Contudo, já se pode perceber consistente casuística e uma metodologia elaborada sob rígidos critérios científicos, o que permitirá um olhar aprofundado sobre o tema.

As conclusões advindas deste trabalho também deverão contribuir para o fortalecimento de dados anteriormente publicados sobre os fatores envolvidos, como: propriedades imunológicas do colostro; benefícios ao RNPT, fundamentalmente, em neonatos prematuros, o que poderá colaborar com novas perspectivas para a diminuição desse significativo agravo.

A despeito da substancial produção científica, que versa sobre as nuances que cercam a septicemia neonatal, os cuidados físicos a serem dispensados a esses pacientes acometidos por essa comprometedora condição continuam sendo um desafio. Têm sido divulgadas propostas na área da resposta inflamatória, objetivando a redução da morbimortalidade e a melhora do prognóstico dessa doença infecciosa. Esse processo tem permitido, inegavelmente, avançar de forma significativa no cuidado de pacientes sépticos. Não obstante, novos rumos e alternativas necessitam ser pesquisados, a fim de garantir melhores resultados e prognósticos mais favoráveis em neonatos pré-termo.