

DOI: <http://dx.doi.org/10.20435/multi.v27i67.3643>
Recebido em: 11/02/2022; aprovado para publicação em: 17/06/2022

Sepse precoce do recém-nascido prematuro e uso de colostro materno¹

Early sepsis of the premature newborn and use of maternal colostrum

Sepsis temprana del recién nacido prematuro y uso de colostro materno

Camila Perez²

Débora Marchetti Chaves Tomaz³

Almir de Souza Martins⁴

Durval Batista Palhares⁵

¹ Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Graduada em Medicina pela UFMS. Médica do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Maria Pedrossian (HRMS). E-mail: camilabpp@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0002-8256-6133>

² Doutorado em Atenção à Saúde Integral da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). Mestrado em Pediatria pela UFMS. Professora adjunta IV da Faculdade de Medicina da UFMS. Médica técnico-administrativa do corpo clínico e preceptora do Programa de Residência Médica de Pediatria do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, da UFMS. E-mail: deboramcthomaz@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2831-359X>

³ Pós-doutor (PDE- CNPq 2007-2009) na University of Akron. Doutor em Biologia Molecular pela Universidade Federal de São Paulo (USP), com bolsa sanduíche na Cleveland Clinic Foundation. Professor associado IV da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: alisbeter@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4379-685X>

⁴ Pós-Doutorado na Case Western Reserve University (RBCH). Doutorado em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (USP). Professor titular da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e da Faculdade de Medicina (FAMED). Pesquisa FOP, em parceria com a Walsh University. Orienta mestrado e doutorado no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, e no Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, na UFMS. E-mail: dbpalhares@hotmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4300-6125>

¹ Artigo derivado da dissertação de mestrado: “Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce”. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da UFMS.

Resumo: A administração orofaríngea do colostro em recém-nascidos pré-termo pode oferecer benefícios imunológicos por meio do contato de biofatores protetores com o tecido linfóide associado à orofaringe. O objetivo foi elucidar a influência da administração do colostro materno na orofaringe de bebês prematuros com suspeita clínica de sepse neonatal precoce. Foram selecionados 20 recém-nascidos, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) de um hospital público, durante o período do estudo. Colostro cru foi colocado na mucosa orofaríngea, até o 5º dia de vida completo. Amostras de sangue foram coletadas para complementar o diagnóstico. O estudo concluiu que recém-nascidos que receberam o colostro oral nos primeiros dias de vida atingiram mais rápido o peso de nascimento em relação aos bebês que não receberam.

Palavras-chave: colostro; recém-nascido prematuro; sepse neonatal; biologia molecular; biomarcadores.

Abstract: The oropharyngeal administration of colostrum in preterm newborns may offer immunological benefits through the contact of protective biofactors with oropharyngeal-associated lymphoid tissue. The objective was to elucidate the influence of maternal colostrum administration in the oropharynx of premature babies with clinical suspicion of early neonatal sepsis. We selected twenty newborns, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a public hospital during the study period. Raw colostrum was placed on the oropharyngeal mucosa until the 5th day of life. Blood samples were collected to complement the diagnosis. The study concluded that newborns who received oral colostrum in the first days of life reached birth weight faster than babies who did not.

Keywords: colostrum; premature newborn; neonatal sepsis; molecular biology; biomarkers.

Resumen: La administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros puede ofrecer beneficios inmunológicos a través del contacto de biofactores protectores con el tejido linfóide asociado a la orofaringe. El objetivo fue dilucidar la influencia de la administración de calostro materno en la orofaringe de prematuros con sospecha clínica de sepsis neonatal precoz. Se seleccionaron 20 recién nacidos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de un hospital público, durante el período de estudio. Se colocó calostro crudo en la mucosa orofaríngea hasta el 5º día de vida. Se recogieron muestras de sangre para complementar el diagnóstico. El estudio concluyó que los recién nacidos que recibieron calostro oral en los primeros días de vida alcanzaron el peso al nacer más rápido que los bebés que no lo recibieron.

Palabras clave: calostro; recién nacido prematuro; sepsis neonatal; biología molecular; biomarcadores.

1 INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro constitui uma das principais causas de mortalidade infantil em todo o mundo. Recém-nascidos pré-termo são aqueles que nascem com idade gestacional abaixo de 37 semanas. A infecção está entre as principais causas de morbimortalidade em bebês pré-termo, principalmente aqueles com muito baixo peso (< 1.500 g) e extremo baixo peso (<1.000 g) ao nascer. O presente estudo teve como objetivo elucidar a influência da administração do colostro materno na orofaringe de bebês pré-termo com suspeita clínica de sepse neonatal precoce, que caracteriza sintomas em até 72 horas de vida. Fatores de crescimento, substâncias imunologicamente ativas e antibacterianas presentes no colostro materno podem melhorar a imunidade pelo processo de imunomodulação de células do sistema linfóide associado à orofaringe (OFALT) e de células do sistema linfóide associado ao intestino (GALT), pela absorção de fatores como imunoglobulina A secretora (IgA) e lactoferrina. Porém, recém-nascidos pré-termo têm uma imaturidade de sucção no início de suas vidas, além de apresentarem condições clínicas correlacionadas que os impedem de boa sucção e deglutição em suas mães, ou até mesmo de receber leite por via oral. Nos primeiros dias de vida, eles não recebem o benefício potencial fornecido pela exposição do colostro (biofator) às células imunocompetentes da orofaringe, e esta deficiência pode contribuir para o desenvolvimento da sepse.

A sepse neonatal precoce é mais comum em bebês pré-termo, pois, além das causas maternas e fetais que desencadeiam o parto prematuro, existem características inerentes a essas crianças que as tornam mais vulneráveis. Os bebês pré-termo são imunodeficientes funcionalmente, têm barreira intestinal imatura e requerem múltiplas linhas invasivas como parte de seus cuidados. O leite materno é o primeiro e melhor imunoestimulante ao recém-nascido, representa a nutrição espécie-específica perfeita. Contém biofatores protetores imunológicos e tróficos que fornecem funções antimicrobianas, antiinflamatórias e imunomoduladoras. Tais biofatores previnem a aderência de patógenos à mucosa gastrointestinal e contribuem para formação de uma microbiota intestinal saudável. O colostro humano, em maior concentração, o colostro de mães de neonatos pré-termo, apresenta um aumento do nível de oligossacarídeos (HMOs), cuja importância

correlaciona-se à sua influência na formação da microbiota intestinal; contém, também, maiores concentrações de lactoferrina, glicoproteína com potentes funções antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras. Assim, o colostro materno em bebês prematuros vem sendo administrado de várias formas, por meio de sondas oro ou nasogástricas por gavagem, por intermédio da administração direta na orofaringe como imunoterapia, ou até mesmo por meio da amamentação em pré-termos com capacidade de sucção, deglutição e coordenação em seio materno.

Portanto, estudos mais bem projetados são necessários para demonstrar o impacto de como o colostro utilizado na terapia imunológica oral promoveria interferências no desfecho clínico e laboratorial da sepse neonatal. O estudo se destaca por abordar tal impacto já na sepse neonatal precoce. Até o momento, existem diversos trabalhos sobre o impacto do uso do colostro oral correlacionado à sepse neonatal tardia e à incidência da enterocolite necrotizante, mas pouco ou nada se estudou sobre o impacto na sepse neonatal precoce. O estudo avaliou os desfechos clínicos do uso do colostro materno oral em recém-nascidos pré-termos com sepse neonatal precoce nos primeiros dias de vida.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico não randomizado, com recém-nascidos pré-termo com suspeita clínica de sepse neonatal precoce, internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Setor Materno-Infantil do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian (HRMS), no período de fevereiro a novembro de 2021. O estudo resguarda os princípios éticos relativos à pesquisa em seres humanos previstos na declaração de Helsinque e na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, Brasil. É aprovado pelo CEP/UFMS, sob a CAAE n. 33579020.5.0000.0021, com o n. de parecer 4.214.079. O estudo foi iniciado após autorizações concedidas pelo hospital, para condução da coleta de dados e materiais utilizados nesta pesquisa, e subsequente aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), bem como após autorização dos pais ou responsáveis pelos recém-nascidos consentindo em participar voluntariamente do estudo, assinando o Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e, no caso de mães menores de 18 anos de idade, também a assinatura do Termo de Assentimento Livre Esclarecido (TALE), em que estão incluídas todas as etapas da pesquisa e a garantia do princípio da beneficência e ausência de danos.

Foram avaliados para elegibilidade (n=25) recém-nascidos pré-termos com suspeita clínica de sepse neonatal precoce a partir dos critérios de inclusão, internados no setor de neonatologia do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, durante o período do estudo. Para inclusão, foi considerada a idade gestacional ao nascer (< 37 semanas), fator de risco materno para sepse neonatal (pelo menos 1) e critérios clínicos sugestivos de sepse (pelo menos em 2 sistemas distintos). A alocação nos dois grupos foi não randomizada, sendo que 12 bebês (n=12) foram incluídos no grupo colostro, cujas mães não apresentavam contraindicações para fornecer seu leite aos seus filhos, e 13 no grupo não colostro (n=13). Permaneceram na pesquisa 20 recém-nascidos: dois bebês do grupo colostro foram excluídos no seguimento por não terem apresentado sintomas clínicos em 2 sistemas distintos, dois bebês também foram excluídos do grupo não colostro oral pelo mesmo motivo, e um bebê foi excluído do grupo não colostro oral por não possibilidade de seguimento até a alta hospitalar, por ainda estar internado ao final do estudo. Para avaliação da idade gestacional, foi utilizado o método de Ballard *et al.* (1991). Essas crianças foram selecionadas em dois grupos: um grupo que recebeu o colostro materno oral, e outro grupo que não recebeu o colostro, devido à ausência de produção materna suficiente ou por alguma contraindicação para administração dele. As mães que não apresentavam contraindicações para fornecer colostro aos seus bebês foram orientadas quanto à ordenha do leite à beira do leito ou em banco de leite humano e permaneceram no estudo as que obtiveram quantidade suficiente de colostro para ser fornecida ao(à) filho(a) por um período de 5 dias completos. No banco de leite humano (BLH), as mães receberam ajuda dos profissionais de saúde, durante a extração do leite, e foram esclarecidas quanto aos procedimentos, benefícios e às possíveis intercorrências. O colostro extraído no BLH foi imediatamente armazenado em recipiente estéril e refrigerado (uso em até 24 horas). Em seguida, era dispensado ao lactário para ser doseado em alíquotas de 0,2 ml, em seringas descartáveis de 1 ml,

identificadas com etiquetas adesivas contendo o nome da mãe e data da entrega. Nas primeiras 24 horas de vida, eram realizados atendimento e estabilização dos bebês, identificação, orientação e preparo das mães para retirada do colostro, administrando-o como terapia oral entre 24 e 48 horas de vida. No total, 32 seringas foram fornecidas para cobrir oito tratamentos diários até o 5º dia de vida completo. As 32 seringas contemplavam 100% das doses, sendo assim, para permanecer na pesquisa, era necessário ter recebido mais de 75% das doses (24 doses). De acordo com a prescrição médica, o BLH e o setor do lactário foram responsáveis pelo armazenamento, pela dispensação e distribuição das seringas nas unidades de terapia intensiva e intermediária neonatal. O excesso de colostro da imunoterapia foi armazenado em copo estéril com tampa, identificado e congelado até 40°C negativos para uso em 15 dias, utilizando-se de todas as normas de assepsia e antisepsia do banco de leite humano. Em seguida, o colostro foi pasteurizado e armazenado no estoque do BLH.

A administração do colostro materno (ACO) foi iniciada dentro das primeiras 48 horas de vida e mantida até o 5º dia de vida completo. Como não há um consenso na literatura sobre quando iniciar a ACO, nem por quanto tempo, foi determinado na pesquisa iniciar o mais precoce possível e por um período dentro dos sete dias de vida, em que ocorre a produção do colostro materno. O colostro recebido pelo(a) recém-nascido(a) era produzido pela mãe e administrado cru, da seguinte maneira: o esquema consistia em 8 administrações diárias de 0,2 ml de colostro, realizadas pela técnica de enfermagem da unidade a cada 3 horas, após higienização das mãos e dos antebraços e colocação de luvas de procedimento. Foi aplicado 0,1 ml (duas gotas) no tecido da mucosa oral direita, e as outras duas gotas no tecido da mucosa oral esquerda, num total de 32 doses. Independentemente da administração do colostro como terapia sem finalidade nutricional, todos os recém-nascidos do estudo receberam dieta enteral via sonda orogástrica para sua alimentação, conforme tolerância e indicação da equipe médica do serviço. O procedimento ocorreu sob monitorização contínua de sinais vitais, foi anotado e checado em prescrição. Todas as crianças dos dois grupos foram acompanhadas até a finalização do tratamento da sepse precoce e até a alta hospitalar.

Todos os neonatos envolvidos no estudo foram submetidos à coleta de sangue para os exames laboratoriais de rotina do setor para triagem de sepse neonatal precoce, para biomarcadores de sepse procalcitonina (PCT) e interleucina 6 (IL-6), e era acrescentado 0,5 ml de sangue num microtubo com EDTA para o exame molecular. Os exames laboratoriais de rotina hemograma (HMG) e proteína C reativa (PCR) ficavam prontos no mesmo dia; a PCT e interleucina 6, em até 72 horas; a hemocultura (HMC), no 5º dia; e a amostra de sangue para pesquisa molecular (PCRtr) era armazenada no Laboratório de Diagnóstico Molecular em Pediatria, UFMS, a -80°C, para posterior extração do DNA e realização da PCRtr de todas as amostras no final da pesquisa. Foi determinado que só permaneceriam no estudo as crianças que tivessem suspeita de sepse neonatal, ou comprovada por hemocultura de sangue e/ou presença de DNA genômico com primer universal por PCRtr em sangue total, além das manifestações clínicas compatíveis. Apesar de todas as HMC apresentarem negatividade, nenhum paciente foi excluído da pesquisa devido à ausência do DNA genômico para bactérias em suas amostras de sangue total. Os dados dos participantes da pesquisa foram obtidos em prontuários tanto dos recém-nascidos quanto de suas mães, depois de devida autorização pelo setor responsável por eles.

Os exames laboratoriais para triagem de sepse (HMG, PCR, relação I/T – neutrófilos imaturos/totais), biomarcadores como a PCT e a IL-6 (que medeiam a resposta do hospedeiro à infecção bacteriana), foram coletados com 12 a 24 horas de vida. A HMC (padrão ouro para diagnóstico da sepse) e a pesquisa molecular por primer universal por PCRtr foram coletados antes de iniciar a antibioticoterapia. E, para seguimento, foram utilizados os exames de rotina coletados na unidade, para monitorização da sepse, como HMG, PCR, relação I/T.

Os critérios para fatores de risco materno foram:

1. Ruptura prematura de membrana > 18 horas do parto.
2. Colonização materna vaginal/ou retal, ou bacteriúria, na gestação atual, pelo *Estreptococo do Grupo B (EGB)*, sem profilaxia adequada.
3. Infecção materna vigente, inclusive infecção do trato urinário, até 72 horas antes do parto.
4. Corioamnionite ou febre intraparto > 38°C.

5. Trabalho de parto prematuro sem causa aparente.

6. Procedimento de medicina fetal invasiva até 72 horas antes do parto ou cerclagem uterina.

Os critérios para suspeita clínica de sepse neonatal precoce foram:

1. Desconforto respiratório persistente por mais de 6 horas.

2. Alteração na perfusão (maior ou igual a 3 segundos), hipotensão, sinais clínicos de choque.

3. Coagulação intravascular disseminada, hemorragia pulmonar.

4. Alteração de glicemia (hipoglicemia/hiperglicemia).

5. Instabilidade térmica (temperatura < 36°C ou maior que 37,8°C).

6. Intolerância alimentar, como vômitos, estase biliar, distensão abdominal.

7. Apneia, letargia, irritabilidade ou convulsão.

8. Cianose, palidez ou moteado de pele.

9. Taquicardia (> 160 bpm) ou taquipneia (> 60 rpm).

As variáveis utilizadas para comparação estão demonstradas nos resultados das tabelas 1 a 4.

O sangue total coletado utilizando a técnica asséptica na admissão do paciente na unidade de terapia neonatal foi distribuído em dois recipientes. Para hemocultura, foi adicionado 0,5 ml a 1 ml em frascos de cultura pediátrica BacT Alert® 3D Dual-T, sistema de detecção microbiana automatizado, por 5 dias. O sangue total para pesquisa de DNA genômico com primer universal foi adicionado a tubos contendo EDTA, na quantidade de 0,5 ml, e, em seguida, armazenado em congelador a -80°C, até a extração de DNA e posterior realização da técnica molecular por primer universal PCRtr. Entre 12 e 24 horas de vida, foi realizada nova coleta de sangue total, conforme rotina do serviço, utilizando as normas técnicas já descritas. Na segunda coleta, eram realizados hemograma e PCR quantitativo solicitados a todos os pacientes da unidade com suspeita clínica de sepse. Aos pacientes da pesquisa, foram acrescentados os exames de PCT e IL-6.

Os oligonucleotídeos iniciadores (primers) foram elaborados conforme descritos por Moussallem *et al.* (2007), para a identificação do DNA genômico bacteriano nas amostras. Os primers desenhados foram aqueles descritos no trabalho de Silva-Junior *et al.* (2016): RW01 5' AAC TGG AGG

AAG GTG GGGAT-3'; DG74 5'- AGG AGG TGA TCC AAC CGCA-3', com tamanho do amplicon de 178 pb, capaz de identificar a presença de DNA de todas as bactérias envolvidas na infecção neonatal. As amostras de DNA resultantes da extração foram utilizadas na PCRtr. A PCRtr foi realizada no equipamento QuantStudio 6 Pro da Applied Biosystems®, utilizando-se o protocolo de reação descrito pelo SYBR Green PCR Master Mix Kit (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA, EUA). As amostras em quadruplicatas foram aplicadas em placas de 384 poços (QuantStudio 6 Pro®), em um volume final de reação de 10 µL cada uma. Alíquotas de 3 µL de DNA das amostras foram pipetadas em cada canaleta da placa, adicionando-se, posteriormente, 8 µL de sybr Mix, 5 µL do SYBR Green PCR Master Mix Kit, 2 µL de cada primer (senso e anti-senso; 1 pmol/ul). A placa foi selada com adesivo óptico (QuantStudio 6 Pro® Optical Adhesive Covers). As reações de PCR em tempo real ocorreram no seguinte ciclo termal: [estágio 1] um ciclo de 50°C/2 min.; [estágio 2] um ciclo a 95°C/10 min.; [estágio 3] 40 ciclos de 95°C/15 s, seguidos de curva de dissociação a partir de 60°C para análise da especificidade dos amplicons. Como controle negativo, foi utilizada água ultrapura que acompanha o Kit, e, como controle positivo, foi utilizado ácido nucleico total purificado dos microrganismos pesquisados, por meio do acondicionamento de colônias de cada espécie bacteriana em frasco com 1 ml de solução de lise e posterior extração do DNA. Todos os isolados das bactérias pesquisadas foram escolhidos de culturas isoladas no Setor de Microbiologia do Hospital Universitário da UFMS. Todos os patógenos foram cultivados em meios específicos a 37°C, por 24 horas antes da extração.

A comparação entre os recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação às variáveis quantitativas avaliadas neste estudo, foi realizada por meio do teste t-student. Já a avaliação da associação entre receber ou não colostro oral e as variáveis categóricas avaliadas neste estudo foram realizadas por meio do teste do qui-quadrado. Os demais resultados deste estudo foram apresentados na forma de estatística descritiva ou na forma de tabelas e gráficos. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa estatístico SPSS, versão 24.0, considerando-se um nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

Os resultados da comparação entre os 10 bebês que receberam colostro oral e os 10 que não receberam, em relação às variáveis relacionadas aos recém-nascidos e às mães deles, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Resultados da comparação entre recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam colostro, em relação às variáveis relacionadas aos recém-nascidos e às mães deles

Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Sexo				
Feminino	60,0 (6)	50,0 (5)	0,653	55,0 (11)
Masculino	40,0 (4)	50,0 (5)		45,0 (9)
Idade gestacional (sem.)	29,40 ± 0,64	30,50 ± 0,81	0,298	29,95 ± 0,52
Peso ao nascimento (kg)	1,30 ± 0,15	1,58 ± 0,18	0,243	1,44 ± 0,12
Peso na alta (kg)	2,50 ± 0,16	2,41 ± 0,29	0,766	2,46 ± 0,16
Ganho de peso (kg)	1,21 ± 0,16	0,83 ± 0,23	0,196	1,02 ± 0,14
Perímetro Cefálico (PC) ao nascimento (cm)	28,05 ± 0,74	28,45 ± 1,05	0,759	28,25 ± 0,63
PC na alta (cm)	32,45 ± 0,60	31,46 ± 1,37	0,520	31,96 ± 0,74
Ganho de PC (cm)	4,40 ± 0,82	3,01 ± 0,94	0,281	3,71 ± 0,63
Extremo ou muito baixo peso				
Não	20,0 (2)	60,0 (6)	0,068	40,0 (8)
Sim	80,0 (8)	40,0 (4)		60,0 (12)
Uso de antibiótico na gestação				
Não	60,0 (6)	20,0 (2)	0,068	40,0 (8)
Sim	40,0 (4)	80,0 (8)		60,0 (12)
Tipo de parto				
Normal	50,0 (5)	50,0 (5)	1,000	50,0 (10)
Cesárea	50,0 (5)	50,0 (5)		50,0 (10)
Idade materna (anos)	27,20 ± 2,59	24,00 ± 1,69	0,315	25,60 ± 1,55
Fator de risco materno	1,50±0,27	1,50±0,22	1,000	1,50±0,17
Ruptura de membrana (> 18 horas do parto)				
Não	40,0 (4)	40,0 (4)	1,000	40,0 (8)
Sim	60,0 (6)	60,0 (6)		60,0 (12)

Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Colonização materna ou bacteriúria pelo Estreptococo do Grupo B (EGB)				
Não	90,0 (9)	100,0 (10)	0,305	95,0 (19)
Sim	10,0 (1)	0,0 (0)		5,0 (1)
Infecção materna vigente				
Não	70,0 (7)	40,0 (4)	0,178	55,0 (11)
Sim	30,0 (3)	60,0 (6)		45,0 (9)
Corioamnionite ou febre intraparto (> 38°C)				
Não	90,0 (9)	90,0 (9)	1,000	90,0 (18)
Sim	10,0 (1)	10,0 (1)		10,0 (2)
Trabalho de parto prematuro sem causa aparente				
Não	50,0 (5)	90,0 (9)	0,051	70,0 (14)
Sim	50,0 (5)	10,0 (1)		30,0 (6)
Procedimento de medicina fetal invasiva ou cerclagem uterina				
Não	100,0 (10)	100,0 (10)	-	100,0 (20)
Sim	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0)

Os resultados estão apresentados em média±erro-padrão da média (variáveis quantitativas) ou em frequência relativa (frequência absoluta) (variáveis categóricas). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas), no teste do qui-quadrado (variáveis categóricas). Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

A maior parte dos recém-nascidos era extremo (< 1.000 gramas) ou muito baixo peso (< 1.500 gramas), (60,0% – n=12), e as mães fizeram uso de antibiótico na gestação (60,0% – n=12). A maior parte das mães apresentou ruptura de membrana com mais de 18 horas antes do parto (60,0% – n=12), mas não apresentava colonização materna vaginal/ou retal, ou bacteriúria, na gestação atual, pelo Estreptococo do Grupo B (EGB), sem profilaxia adequada intraparto (95,0% – n=19), e 30% (n=6) das mães entraram em trabalho de parto prematuro sem causa aparente.

Os resultados da comparação entre os recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação aos sinais clínicos, estão demonstrados na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados da comparação entre recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação aos sinais clínicos apresentados

Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Quantidade de sintomas clínicos	6,20 ± 0,36	7,20 ± 0,57	0,157	6,70 ± 0,35
Desconforto respiratório persistente por mais de 6 horas				
Não	0,0 (0)	0,0 (0)	-	0,0 (0)
Sim	100,0 (10)	100,0 (10)		100,0 (20)
Alteração na perfusão (maior ou igual a 3 segundos), hipotensão, sinais clínicos de choque				
Não	30,0 (3)	0,0 (0)	0,060	15,0 (3)
Sim	70,0 (7)	100,0 (10)		85,0 (17)
Cianose, palidez ou moteado de pele				
Não	20,0 (2)	10,0 (1)	0,531	15,0 (3)
Sim	80,0 (8)	90,0 (9)		5,0 (17)
Apneia, letargia, irritabilidade ou convulsão				
Não	40,0 (4)	20,0 (2)	0,329	30,0 (6)
Sim	60,0 (6)	80,0 (8)		70,0 (14)
Instabilidade térmica (temperatura < 36°C ou maior que 37,8°C)				
Não	40,0 (4)	20,0 (2)	0,329	30,0 (6)
Sim	60,0 (6)	80,0 (8)		70,0 (14)
Alteração de glicemia (hipoglicemia/hiperglicemia)				
Não	40,0 (4)	40,0 (4)	1,000	40,0 (8)
Sim	60,0 (6)	60,0 (6)		60,0 (12)
Reanimação neonatal				
Não	40,0 (4)	40,0 (4)	1,000	40,0 (8)
Sim	60,0 (6)	60,0 (6)		60,0 (12)
Intolerância alimentar vômitos, estase biliar, distensão abdominal				
Não	40,0 (4)	30,0 (3)	0,074	50,0 (10)
Sim	60,0 (6)	70,0 (7)		50,0 (10)
Taquipneia (> 60 rpm)				
Não	40,0 (4)	60,0 (6)	0,371	50,0 (10)
Sim	60,0 (6)	40,0 (4)		50,0 (10)
Taquicardia (> 160 bpm)				
Não	70,0 (7)	70,0 (7)	1,000	70,0 (14)
Sim	30,0 (3)	30,0 (3)		30,0 (6)

Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Coagulação intravascular disseminada, hemorragia pulmonar				
Não	90,0 (9)	80,0 (8)	0,531	85,0 (17)
Sim	10,0 (1)	20,0 (2)		15,0 (3)

Os resultados estão apresentados em média±erro-padrão da média (variáveis quantitativas) ou em frequência relativa (frequência absoluta) (variáveis categóricas). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas), no teste do qui-quadrado (variáveis categóricas). Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

Os sinais clínicos mais frequentemente observados foram: desconforto respiratório persistente por mais de 6 horas; alteração na perfusão (maior ou igual a 3 segundos), hipotensão, sinais clínicos de choque; cianose, palidez ou moteado de pele; apneia, letargia, irritabilidade ou convulsão e instabilidade térmica. Os resultados em relação às variáveis relacionadas ao período de internação estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultados da comparação entre recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação às variáveis relacionadas ao período de internação

Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Melhora dos sintomas clínicos apresentados até o 5º dia de vida				
Não	20,0 (2)	50,0 (5)	0,160	35,0 (7)
Sim	80,0 (8)	50,0 (5)		65,0 (13)
Oxigênio, suspenso até o 5º dia de vida				
Não	30,0 (3)	70,0 (7)	0,074	50,0 (10)
Sim	70,0 (7)	30,0 (3)		50,0 (10)
Troca de antibióticos				
Não	70,0 (7)	40,0 (4)	0,178	55,0 (11)
Sim	30,0 (3)	60,0 (6)		45,0 (9)
Suspensão de antibióticos até o 5º dia de vida				
Não	80,0 (8)	90,0 (9)	0,531	85,0 (17)
Sim	20,0 (2)	10,0 (1)		15,0 (3)

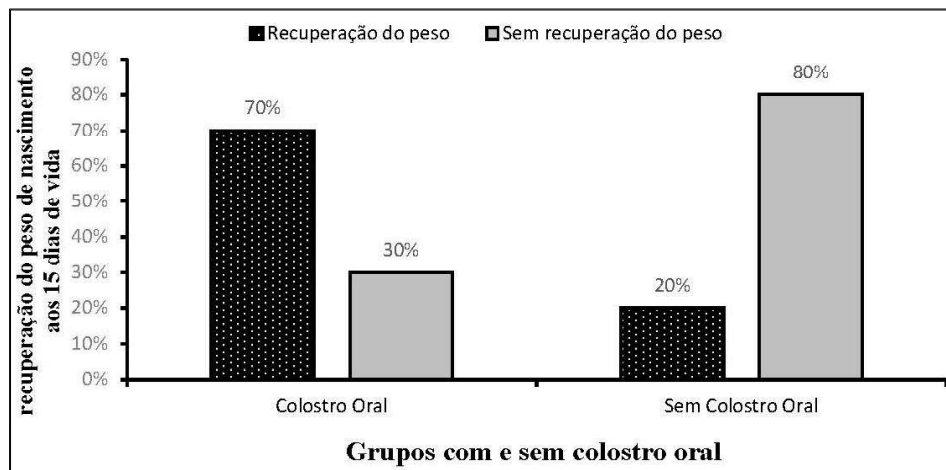
Variável	Dieta com colostro		Valor de p	Total
	Sim	Não		
Piora do HMG ou PCR na evolução				
Não	90,0 (9)	50,0 (5)	0,051	70,0 (14)
Sim	10,0 (1)	50,0 (5)		30,0 (6)
Normalização de hemograma e PCR até o 5º dia de vida				
Não	30,0 (3)	60,0 (6)	0,178	45,0 (9)
Sim	70,0 (7)	40,0 (4)		55,0 (11)
Tempo para se atingir dieta enteral plena (dias)	8,70 ± 1,32	12,10 ± 1,29	0,083	10,40 ± 0,98
Recuperação do peso do nascimento até 15 dias				
Não	30,0 (3)	80,0 (8)	0,025	55,0 (11)
Sim	70,0 (7)	20,0 (2)		45,0 (9)
Uso de sonda gástrica até 5 dias de vida				
Não	0,0 (0)	0,0 (0)	-	0,0 (0)
Sim	100,0 (10)	100,0 (10)		100,0 (20)
Tempo de internação (dias)	59,90 ± 7,10	48,30 ± 8,07	0,295	54,10 ± 5,40
Aleitamento materno na alta hospitalar				
Não	30,0 (3)	70,0 (7)	0,074	50,0 (10)
Sim	70,0 (7)	30,0 (3)		50,0 (10)
PCRtr				
Não	0,0 (0)	0,0 (0)	-	0,0 (0)
Sim	100,0 (10)	100,0 (10)		100,0 (20)
Hemocultura positiva				
Não	100,0 (10)	100,0 (10)	-	100,0 (20)
Sim	0,0 (0)	0,0 (0)		0,0 (0)
Óbito na internação				
Não	100,0 (10)	80,0 (8)	0,136	90,0 (18)
Sim	0,0 (0)	20,0 (2)		10,0 (2)

Os resultados estão apresentados em média±erro-padrão da média (variáveis quantitativas) ou em frequência relativa (frequência absoluta) (variáveis categóricas). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas), no teste do qui-quadrado (variáveis categóricas). Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

Houve associação significativa entre receber ou não colostro e a recuperação do peso do nascimento até 15 dias, pelos recém-nascidos (teste do qui-quadrado, p=0,025), sendo que o percentual de bebês que receberam

colostro e que recuperaram o peso do nascimento em até 15 dias (70,0% – n=7) foi significativamente maior do que o daqueles que não receberam colostro e que também recuperaram o peso do nascimento em até 15 dias (20,0% – n=2). Estes resultados estão ilustrados no Gráfico 1.

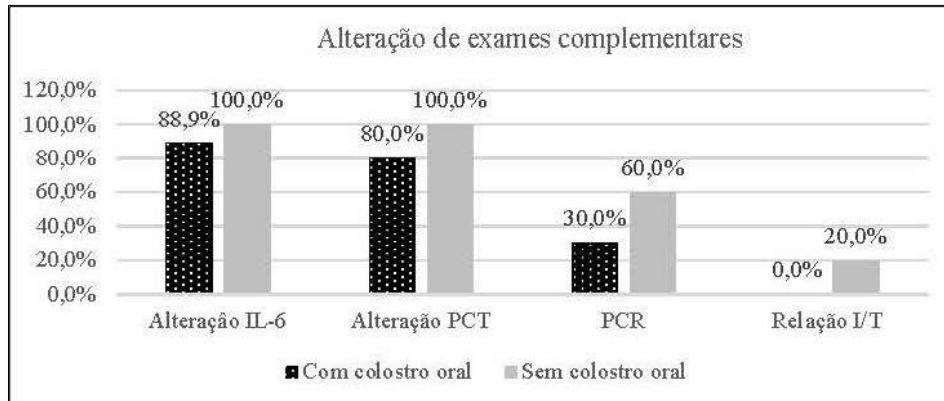
Gráfico 1 – Representação dos grupos controle (sem colostro oral) e experimental (com colostro oral) em relação à recuperação do peso de nascimento aos 15 dias de vida



Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

Os resultados da comparação entre recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação aos resultados dos exames complementares, estão apresentados na Tabela 4. O Gráfico 2 representa as principais alterações dos exames laboratoriais. O Gráfico 3 representa curvas de dissociação e de amplificação, de todas as 20 amostras positivas, obtidas após amplificação por PCRtr.

Gráfico 2 – Principais alterações dos exames laboratoriais dos dois grupos, colostro oral e sem colostro oral



Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: “Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce”.

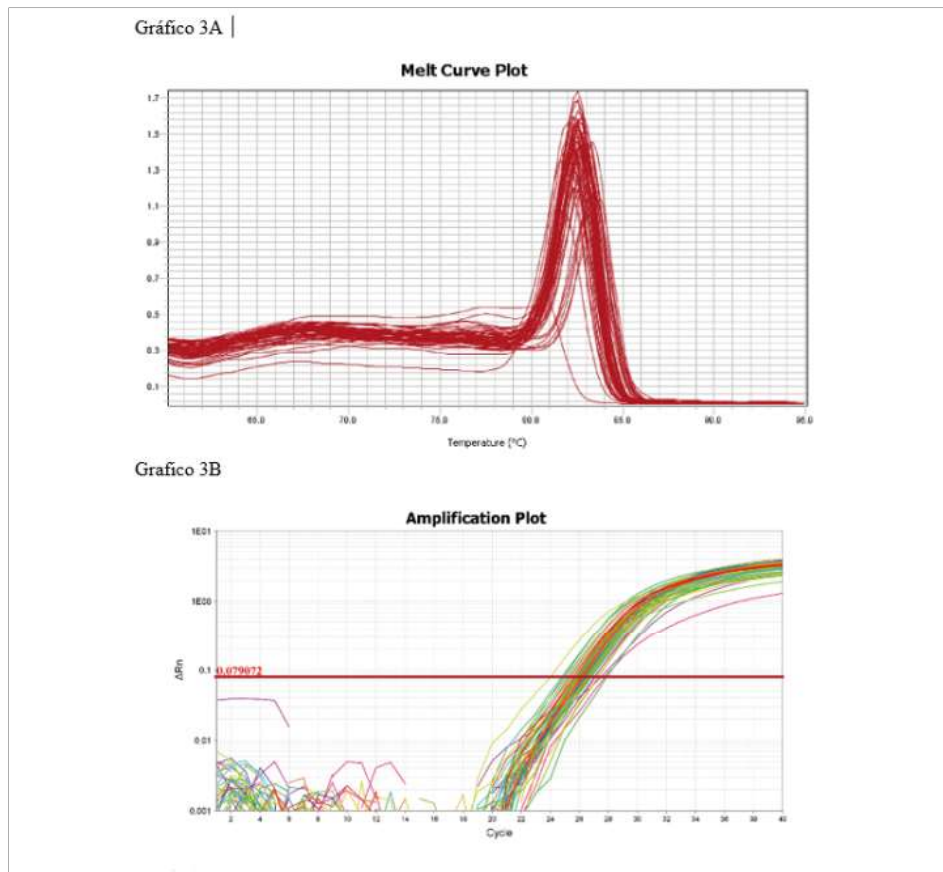
Tabela 4 – Resultados da comparação entre recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação aos resultados dos exames complementares realizados

Variável	Dieta com colostro		Valor de p
	Sim	Não	
IL 6 (ref. < 7,0 pg/ml)	19,72 ± 5,25	64,61 ± 32,74	0,211
Normal	11,1 (1)	0,0 (0)	0,303
Alterado	88,9 (8)	100,0 (9)	
Sem informação	1	1	
Pró-calcitonina (ref. < 0,5 ng/ml)	13,56 ± 4,08	7,57 ± 4,09	0,321
Normal	20,0 (2)	0,0 (0)	0,180
Alterado	80,0 (8)	100,0 (8)	
Sem informação	0	2	
1º PCR quantitativo (ref. 0,5)	1,01 ± 0,75	0,71 ± 0,18	0,705
Normal	70,0 (7)	40,0 (4)	0,178
Alterado	30,0 (3)	60,0 (6)	
2º PCR quantitativo (ref. 0,5)	0,34 ± 0,16	2,07 ± 1,36	0,237
Normal	80,0 (8)	60,0 (6)	0,329
Alterado	20,0 (2)	40,0 (4)	

Variável	Dieta com colostro		Valor de p
	Sim	Não	
1º leucócitos/mm ³ (ref. 5000-10000)	11082,00 ± 1173,59	18494,00 ± 5690,74	0,232
Normal	40,0 (4)	30,0 (3)	0,639
Alterado	60,0 (6)	70,0 (7)	
2º leucócitos/mm ³ (ref. 5000-10000)	8485,00 ± 1143,97	13432,00 ± 3649,63	0,212
Normal	80,0 (8)	40,0 (4)	0,068
Alterado	20,0 (2)	60,0 (6)	
1º bastões/%	1,90 ± 0,74	4,60 ± 2,37	0,300
2º bastões/%	1,60 ± 0,50	2,00 ± 0,87	0,695
1º segmentados/%	61,70 ± 4,64	53,40 ± 4,78	0,229
2º segmentados/%	49,80 ± 3,79	49,90 ± 4,52	0,987
1ª plaquetas/mm ³ (ref. 140000 a 400000)	236200,00 ± 26168,60	192400,00 ± 29919,22	0,285
Normal	90,0 (9)	80,0 (8)	0,531
Alterado	10,0 (1)	20,0 (2)	
2ª plaquetas/mm ³ (ref. 140000 a 400000)	235000,00 ± 19125,32	211900,00 ± 33899,02	0,560
Normal	90,0 (9)	80,0 (8)	0,531
Alterado	10,0 (1)	20,0 (2)	
1ª Relação I/T (ref. <0,2)	0,03 ± 0,01	0,10 ± 0,05	0,206
Normal	100,0 (10)	80,0 (8)	0,136
Alterado	0,0 (0)	20,0 (2)	
2ª Relação I/T (ref. <0,2)	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,414
Normal	100,0 (10)	100,0 (0)	-
Alterado	0,0 (0)	0,0 (0)	

Os resultados estão apresentados em média±erro-padrão da média (variáveis quantitativas) ou em frequência relativa (frequência absoluta) (variáveis categóricas). Valor de p no teste t-student (variáveis quantitativas), no teste do qui-quadrado (variáveis categóricas). Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

Gráfico 3 – Os gráficos 3A e 3B representam curvas de dissociação e de amplificação, respectivamente, de todas as 20 amostras positivas, obtidas após amplificação por PCTtr (PCR em tempo real)



Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

5 DISCUSSÃO

O protocolo de administração de colostro orofaríngeo em recém-nascidos prematuros é uma estratégia plausível nos serviços de terapia neonatal, uma vez que os fatores imunoprotetores do colostro podem ser absorvidos pelos tecidos linfóides da orofaringe (MARTINS *et al.*, 2020).

Contudo, sabe-se que a sepse neonatal precoce (quando os sinais clínicos surgem nas primeiras 72 horas de vida) é causa frequente de morbidade e mortalidade neonatal, e seu diagnóstico, muitas vezes, é difícil, momento em que a antibioticoterapia empírica é utilizada com muita frequência (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019). Assim, estudos vêm sendo realizados, principalmente nos últimos dez anos, sobre os efeitos imunológicos e na formação da microbiota intestinal dos neonatos que receberam colostro oral (RODRIGUEZ *et al.*, 2015). A literatura mostra em estudos de meta-análise que pesquisadores não encontraram diferenças significativas entre a administração do colostro oral e controle para objetivos primários como incidência de enterocolite necrotizante (ECN), incidência de sepse tardia e óbito antes da alta hospitalar (PANCHAL; ATHALYE-JAPE; PATOLE, 2019; NASUF; OJHA; DORLING, 2018).

Isso é semelhante ao presente trabalho, que não encontrou diferenças significativas diretamente na interferência dos parâmetros clínicos da sepse neonatal precoce. Não houve diferença entre os recém-nascidos que receberam colostro e aqueles que não receberam, em relação ao tempo para se atingir dieta enteral plena (teste t-student, $p=0,083$) e ao tempo de internação ($p=0,295$). Também não houve associação entre receber ou não colostro e as variáveis: melhora dos sinais clínicos apresentados até o 5º dia de vida, oxigênio suspenso até o 5º dia de vida, troca de antibióticos, suspensão de antibióticos até o 5º dia de vida, piora do HMG ou PCR na evolução, normalização de HMG e PCR até o 5º dia de vida, uso de sonda gástrica até 5 dias de vida, aleitamento materno na alta hospitalar e óbito na internação (teste do qui-quadrado, valor de p variando entre 0,051 e 0,531). Porém, já existem estudos que mostraram evidências significativas de que a administração do colostro oral pode produzir um efeito potencial na redução das incidências de ECN, sepse tardia e hemorragia intraventricular grave, bem como encurtar o tempo para se atingir dieta enteral plena em bebês prematuros com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas (OUYANG *et al.*, 2021).

A idade gestacional média dos recém-nascidos foi de $29,95 \pm 0,52$ semanas (média \pm erro-padrão da média), e o peso médio ao nascimento, de $1,44 \pm 0,12$ quilogramas, mostrando que a amostra estudada era composta,

em sua maioria, por recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso ou extremo baixo peso, em ambos os grupos do estudo. Esse dado é correspondente à literatura, que mostra maior incidência de sepse neonatal precoce nessa população (PROCIANOY; SILVEIRA, 2019). Quanto menor a idade gestacional e menor o peso ao nascer, maior a incidência de sepse neonatal precoce. A incidência de sepse neonatal precoce varia de 0,5%-2% de nascidos vivos em países desenvolvidos e até 9,8% em locais com poucos recursos, especialmente em neonatos com extremo baixo peso ao nascer (HINCU *et al.*, 2020).

A colonização materna por *Estreptococos* do Grupo B (EGB) na gravidez atual, bacteriúria ou bebê anterior com doença invasiva por EGB, ruptura prolongada de membranas > 18 horas, corioamnionite e febre materna (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$) são os fatores de risco mais comuns associados à sepse neonatal precoce (KLINGENBERG *et al.*, 2018). No presente trabalho, a maior parte das mães apresentaram ruptura de membrana com mais de 18 horas antes do parto (60,0% – n=12), mas não apresentavam diagnóstico de colonização materna vaginal/ou retal, ou bacteriúria na gestação atual, pelo *Estreptococo* do Grupo B (EGB) (95,0% – n=19). Esse dado pode se correlacionar ao fato de que a maior parte das mães incluídas no estudo não realizou pré-natal adequado e não foram pesquisadas quanto à colonização referida. Entre todas as mães do estudo, trinta por cento (n=6) entraram em trabalho de parto prematuro sem uma causa aparente, e estas causas não foram elucidadas. O risco de sepse é alto quando o parto prematuro ocorre de maneira espontânea (KLINGENBERG *et al.*, 2018). A infecção materna vigente, até 72 horas antes do parto, foi observada em 45,0% (n=9) das mães, e a corioamnionite ou febre intraparto foi de 10,0% (n=2) delas. A literatura aponta que o risco de sepse precoce aumenta seis vezes quando há associação de colonização materna com ruptura prolongada de membranas amnióticas por mais de 18 horas; aumenta quatro vezes quando há associação de colonização com febre materna e sete vezes quando há associação de colonização materna com prematuridade (PALHARES *et al.*, 2021).

Apesar de existirem marcadores mais estudados em sepse neonatal precoce como PCR e PCT (ESCHBORN; WEITKAMP, 2019), ainda não há um

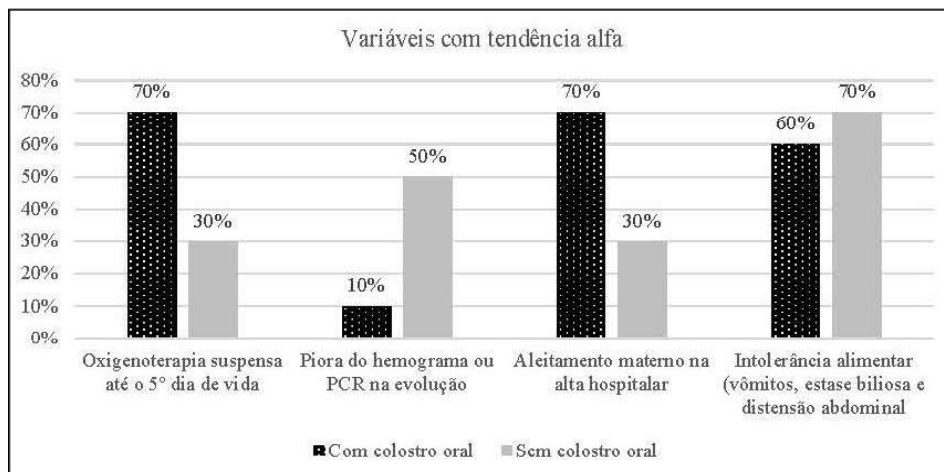
biomarcador único para sepse neonatal (SHARMA *et al.*, 2018). Os componentes do HMG completo isoladamente são imprecisos para definir sepse, as manifestações clínicas na sepse neonatal apresentam-se de forma variada e são inespecíficas. Todos os pacientes inclusos apresentaram sinais clínicos envolvendo mais de um sistema. A PCR e a PCT, combinadas com a IL 6 ou IL 8, são atualmente os biomarcadores mais atrativos para ajudar no diagnóstico da sepse (ESCHBORN; WEITKAMP, 2019). Entre os pacientes da pesquisa, os marcadores com os resultados mais alterados em ambos os grupos foram: PCT, IL-6 e PCR. Apesar da utilização de cultura de sangue na investigação de sepse neonatal, nenhuma das 20 amostras foram positivas, porém os pacientes apresentavam clínica e outros dados laboratoriais que puderam inferir o diagnóstico da suspeita clínica de sepse, como a evidência do DNA genômico de bactéria por PCRtr com primer universal e a alteração de PCT, IL-6 e/ou PCR. O fato de que a maioria das mães fez uso de antibiótico na gestação (60,0% – n=12), somado à baixa sensibilidade das hemoculturas, principalmente em se tratando de sepse precoce, pequenos volumes de sangue obtidos, baixos níveis de bacteremia na sepse precoce, podem ter contribuído para negatividade das hemoculturas coletadas, sendo que a maior evidência da sepse precoce no trabalho foi feita por meio da técnica molecular por primer universal (PCRtr) (DESOUKY *et al.*, 2021; PALHARES *et al.*, 2021; APPEL *et al.*, 2020; OESER *et al.*, 2020; SILVA-JUNIOR *et al.*, 2016).

A presente pesquisa mostrou que houve associação significativa entre receber ou não colostro oral e a recuperação do peso do nascimento até 15 dias. Apesar de, diretamente, o objetivo primário da administração do colostro oral ser interferir na resposta imunológica como uma imunoterapia, esse dado corresponde, na literatura, ao desfecho secundário que pesquisadores têm encontrado nessa intervenção. Silva *et al.* (2021) concluíram, em seu estudo, que houve diferenças significativas na evolução antropométrica durante a intervenção, com tendência de recuperação de peso ao nascer, mais rapidamente, quanto maior o número de doses administradas (P=0,07). O tempo para alimentação enteral plena foi significativamente menor quando o colostro oral foi iniciado ≤ 3 dias após o nascimento. Pesquisadores vêm confirmando que o tempo para alimentação enteral plena em prematuros vem sendo significativamente menor quando o colostro oral é administrado

no início de suas vidas (OUYANG *et al.*, 2021; SILVA *et al.*, 2021; MARTÍM-ÁLVAREZ *et al.*, 2020; NASUF; OJHA; DORLING, 2018). Tais benefícios nutricionais sugerem um possível efeito na maturação aprimorada das habilidades da alimentação oral, amamentação, crescimento e, conseqüentemente, na função imunológica aprimorada, e ensaios clínicos randomizados controlados, multicêntricos, estão em andamento (ROGRIGUEZ *et al.*, 2015).

O trabalho atual não mostrou diferença significativa entre os recém-nascidos que receberam colostro oral e aqueles que não receberam, em relação ao tempo para se atingir dieta enteral plena, incidência de aleitamento materno na alta hospitalar, redução do tempo para se atingir dieta enteral plena, suspensão da oxigenoterapia até o quinto dia de vida e menor intolerância alimentar, como vômitos, estase biliar, distensão abdominal; porém, houve uma tendência alfa em se atingir esses parâmetros. Os gráficos 4 e 5 representam as variáveis com esta tendência alfa.

Gráfico 4 – Representação das variáveis com tendência alfa, comparando-se o grupo que recebeu colostro oral com o grupo que não recebeu



Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

Gráfico 5 – Representação do tempo em dias para se atingir dieta enteral plena, comparando-se o grupo que recebeu colostro oral com o grupo que não recebeu



Fonte: Elaborado pelos autores na dissertação de mestrado: "Uso de colostro materno em recém-nascidos pré-termos com suspeita de sepse neonatal precoce".

6 CONCLUSÃO

A administração orofaríngea do colostro em prematuros é um procedimento seguro, simples, e a implantação como protocolo em unidades de terapia neonatal pode ser considerada uma boa prática aos cuidados desses bebês. O estudo concluiu que recém-nascidos que receberam o colostro oral nos primeiros dias de vida atingiram mais rápido o peso de nascimento em relação aos bebês que não receberam. Portanto, novos estudos com uma população maior se fazem necessários para comprovação de outros benefícios correlacionados, como a melhora dos parâmetros clínicos na sepse, menor tempo para se atingir dieta enteral plena e maior tolerância alimentar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às pessoas que contribuíram e tornaram a pesquisa possível. À equipe de profissionais do setor de neonatologia do Hospital

Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian: equipe médica, de enfermagem, técnicos de enfermagem, nutrição, banco de leite humano e laboratório, pessoas que se empenharam e tornaram possível a realização do protocolo da colostroterapia dentro da unidade. Agradecemos à equipe de pesquisa do Laboratório de Diagnóstico Molecular em Pediatria, UFMS/FAMED. Ao Instituto de Assistência e Pesquisa em Educação e Saúde (IAPES), CNPJ:091954850001.

REFERÊNCIAS

APPEL, K. L. A.; MARTINS, A. S.; MIGLIOLLI, A. M.; FIGUEIREDO, C. S. M.; MOURA, A. J. C. M.; XAVIER, P. C. N.; MULLER, K. T. C.; PALHARES, D. B. Clinic, biomarkers, blood culture, and molecular research in newborns with unresponsive early, late or nosocomial neonatal sepsis. *Wulfenia*, Karenten, n. 27, v. 2, p. 70-82, mar. 2020.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L.; LIPP, M. D. R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics*, Amsterdam, v. 119, n. 3, p. 417-23, sep. 1991. DOI: 10.1016/s0022-3476(05)82056-6

DESOUKY, S.; ABD ELGLIL, R.; ABD ALMONAEM, E.; ABDELMONEIM, E.; AL-TABBAKH, A. Automated blood culture versus amplification of 16S rRNA gene method for detection of Neonatal Septicemia. *Egyptian Society for Medical Microbiology*, Giza, v. 30, n. 4, p. 39-45, oct. 2021. DOI: 10.21608/ejmm.2021.197453

ESCHBORN, S., WEITKAMP, J. H. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis. *Journal of Perinatology*, Jersey, v. 39, n. 7, p. 893-903, mar. 2019. Doi: 10.1038/s41372-019-0363-4

HINCU, M. A.; ZONDA, G. I.; STANCIU, G. D.; NEMESCU, D.; PADURARU, L. Relevance of biomarkers currently in use or research for practical diagnosis approach of neonatal early-onset sepsis. *Children*, Basel, v. 7, n. 12, p. 309, dec. 2020. DOI: 10.3390/children7120309

KLINGENBERG, C.; KORNELISSE, R. F.; BUONOCORE, G.; MAIER, R. F.; STOCKER, M. Culture-negative early-onset neonatal sepsis- at the crossroad between efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Frontiers in Pediatrics*, London, v. 6, n. 6, p. 285-96, oct. 2018. DOI: 10.3389/fped.2018.00285

MARTÍN-ÁLVAREZ, E. *et al.* Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the

Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients*, Basel, v. 12, n. 2, p. 413-24, feb. 2020. DOI: 10.3390/nu12020413

MARTINS, C. C.; RAMOS, S. X. M.; AMARAL, M. V. C.; COSTA, J. S. P.; CERQUEIRA, E. S.; VIEIRA, T. O.; CRUZ, S. S.; VIEIRA, G. O. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatrics*, London, v. 20, n. 1, p. 371-81, aug. 2020. DOI: 10.1186/s12887-020-02266-8

MOUSSALLEM, B. C.; KURY, C. M. H.; MEDINA-ACOSTA, E. Detecção dos genes mecA e femA, marcadores moleculares de resistência a meticilina, em *Staphylococcus* spp. isolados de pacientes admitidos em uma Unidade Neonatal de Tratamento Intensivo. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos*, Campos dos Goytacazes, v. 2, n. 2, p. 2-9, 2007.

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Hoboken, v. 9, n. 9, sept. 2018. DOI: 10.1002/14651858.CD011921.pub2

OESER, C.; POND, M.; BUTCHER, P.; BEDFORD, R. A.; HENNEKE, P.; LAING, K.; PLANCHE, T.; HEATH, P. T.; HARRIS, K. PCR for the detection of pathogens in neonatal early onset sepsis. *PLoS One*, San Francisco, v. 15, n. 1, jan. 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0226817

OUYANG, X.; YANG, C. Y.; XIU, W. L.; HU, Y. H.; MEI, S. S.; 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. *International Breastfeeding Journal*, London, v. 16, n. 1, p. 59, aug. 2021. DOI: 10.1186/s13006-021-00408-x

PALHARES, D. B.; GALVES, T. C. B.; XAVIER, P. C. N.; MALDONADO, M. J. M.; MULLER, K. T. C.; BALANIUC, S. L. B.; MARTINS, A. S. Clinical suspicion of early or late neonatal sepsis with the use of PCR with universal primer. *Revista NBC*, Belo Horizonte, v. 11, n. 21, mar. 2021.

PANCHAL, H.; ATHALYE- JAPE, G.; PATOLE, S. Oropharyngeal colostrum for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Advances in Nutrition*, Oxford, v. 10, n. 6, p. 1152-162, nov. 2019. DOI: 10.1093/advances/nmz033

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. The challenges of neonatal sepsis management. *Journal of Pediatrics*, Rio de Janeiro, v. 96, n. 1, p. 80-6, mar./apr. 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.10.004

Camila PEREZ; Débora Marchetti Chaves TOMAZ; Almir de Souza MARTINS; Durval Batista PALHARES

RODRIGUEZ, N. A.; VENTO, M.; CLAUD, E. C.; WANG, C. E.; CAPLAN, M. S. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, London, v. 16, n. 12, p. 453, oct. 2015. DOI: 10.1186/s13063-015-0969-6

SHARMA, D.; FARAHBAKHS, N.; SHASTRI, S.; SHARMA, P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, London, v. 31, n. 12, p. 1646-659, may 2017. DOI: 10.1080/14767058.2017.1322060

SILVA, A. P.; MACHADO, R. C. M.; NASCIMENTO, B. F.; CUNHA, L. V. S.; PADILHA, P. C. Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns. *Nutrition*, Amsterdam, v. 90, oct. 2021. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111292

SILVA-JUNIOR, W. P.; MARTINS, A. S.; XAVIER, P. C. N.; APPEL, K. L. A.; OLIVEIRA JUNIOR, S. A.; PALHARES, D. B. Etiological profile of early neonatal bacterial sepsis by multiplex qPCR. *The journal of infection in developing countries*, Sassari, v. 10, n. 12, p. 1318-324, dec. 2016. DOI: 10.3855/jidc.7474