

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E
DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO CENTRO-OESTE

CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ

**USO DE COLOSTRO MATERNO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS COM
SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL PRECOCE**

CAMPO GRANDE/MS
2022

CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ

**USO DE COLOSTRO MATERNO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS COM
SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL PRECOCE**

Dissertação apresentada no programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Tecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Durval Batista Palhares
e Coorientadora Dra. Débora Marchetti
Chaves Thomaz

CAMPO GRANDE/MS
2022

CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ

**USO DE COLOSTRO MATERNO EM RECÉM-NASCIDOS
PREMATUROS COMSUSPEITA DE SEPSE NEONATAL PRECOCE**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste. Linha de Pesquisa: Tecnologia em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Durval Batista Palhares e Coorientadora da Dra. Débora Marchetti Chaves Thomaz

Banca examinadora:

Nota/conceito

Professor

Professor

Professor

Professor

AVALIAÇÃO FINAL: () Aprovada

() Reprovada

A Deus sempre.
A meu esposo e filho que
sempre me
apoiam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço as pessoas que contribuíram e tornaram a pesquisa possível. A 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 do colostro oral dentro da unidade. Agradeço aos meus professores orientadores Durval Batista Palhares, Débora Marchetti Chaves Thomaz. A equipe de pesquisa do Laboratório de Diagnóstico Molecular em Pediatria, UFMS/FAMED, Paula Cristina Niz Xavier, Daniel Borges Manta e ao Almir de Souza Martins, doutor em biologia molecular.

RESUMO

A administração orofaríngea do colostro (AOC) em recém-nascidos prematuros pode oferecer benefícios imunológicos através do contato de biofatores protetores do leite materno com o tecido linfoide associado a orofaringe (OFALT). Pesquisadores vêm estudando tais efeitos na enterocolite necrotizante (ECN), na sepse neonatal tardia e também na maturação intestinal e interferência na formação da microbiota através dos oligossacarídeos do leite humano (HMOS) presentes no colostro. O estudo tem como objetivo principal elucidar a influência da administração precoce do colostro materno na orofaringe de bebês prematuros com suspeita clínica de sepse neonatal precoce, e acompanhar desfechos clínicos até a alta hospitalar. A metodologia consistiu em selecionar 20 recém-nascidos, com critérios clínicos para diagnóstico de sepse neonatal precoce, internados na Unidade de Terapia Intensiva neonatal (UTIN) de um hospital público, de fevereiro a novembro de 2021. No grupo tratamento, em até 48 horas de vida, 0,2 ml de colostro cru foi colocado na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando oito administrações diárias, até o 5º dia de vida completo. O grupo controle não recebeu intervenção com colostro oral. O seguimento dos pacientes foi realizado até a alta hospitalar. Amostras de sangue foram coletadas em três momentos: na internação para HMC e PCR em tempo real [PCRtr]); entre 12 à 24 horas de vida para HMG, PCR, PCT e IL-6 e com 72 horas de vida para HMG e PCR. Ao final, os pacientes permaneciam na pesquisa se apresentassem a suspeita de sepse neonatal, ou comprovada por HMC e/ou presença de DNA genômico por PCRtr, manifestações clínicas compatíveis e ter recebido 75% ou mais das doses preconizadas do colostro oral. Os resultados mostraram uma associação significativa no grupo de recém-nascidos que receberam colostro em relação ao grupo sem colostro, referente à recuperação de peso do nascimento até 15 dias de vida. Não houve diferença estatística para as outras variáveis relacionadas a desfechos clínicos da sepse neonatal precoce. 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 faz necessários para comprovação de outros benefícios correlacionados.

Descritores: colostro; recém-nascidos pré-termo; sepse neonatal de início precoce; biologia molecular;

ABSTRACT

The oropharyngeal administration of colostrum (OOC) in preterm infants may offer immunological benefits through the contact of protective biofactors in breast milk with oropharyngeal-associated lymphoid tissue (OFALT). Researchers have studied such effects on necrotizing enterocolitis (NCE), late neonatal sepsis and also on intestinal maturation and interference in the formation of microbiota through human milk oligosaccharides (HMOS) present in colostrum. The main objective of the study is to elucidate the influence of early administration of maternal colostrum in the oropharynx of premature babies with clinical suspicion of early neonatal sepsis, and to monitor clinical outcomes until hospital discharge. The methodology consisted of selecting 20 newborns, with clinical criteria for the diagnosis of early neonatal sepsis, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of a public hospital, from February to November 2021. In the treatment group, within 48 hours of life, 0.2 ml of raw colostrum was placed on the right and left oropharyngeal mucosa, totaling eight daily administrations, until the 5th day of life. The control group received no intervention with oral colostrum. Patients were followed up until hospital discharge. Blood samples were collected at three times: at admission for HMC and real-time PCR [trPCR]); between 12 to 24 hours of life for HMG, PCR, PCT and IL-6 and with 72 hours of life for HMG and PCR. In the end, patients remained in the research if they had suspected neonatal sepsis, or confirmed by HMC and/or presence of genomic DNA by trPCR, compatible clinical manifestations and had received 75% or more of the recommended doses of oral colostrum. The results showed a significant association in the group of newborns who received colostrum in relation to the group without colostrum, regarding weight recovery from birth to 15 days of life. There was no statistical difference for the other variables related to clinical outcomes of early neonatal sepsis. The study concluded that newborns who received oral colostrum in the first days of life reached birth weight faster than babies who did not. Therefore, further studies with a larger population are necessary to prove other correlated benefits.

Descriptors: colostrum; preterm newborns; early-onset neonatal sepsis; molecular biology;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOC - Administração orofaríngea do colostro

BLH - Banco de leite humano

CH - Colostro humano

ECN - Enterocolite necrotizante

EOS - Sepse neonatal precoce (do inglês, Early Onset Neonatal Sepsis)

GALT - Sistema linfóide associado ao trato gastrointestinal (do inglês, Lymphoid system associated with the gastrointestinal tract)

HIV - Síndrome da Iminodeficiência humana adquirida

HMC - Hemocultura

HMG - Hemograma

HMOS - Oligossacarídeos do leite humano (do inglês Human Milk Oligosaccharides)

HTLV - Vírus Linfotrópico da célula T humana

IL-6 - Interleucina 6

LM - Leite materno

LOS - Sepse neonatal tardia (do inglês, Late-Onset Neonatal Sepsis)

MBPN - Muito baixo peso ao nascer

OFALT - Tecido linfóide associado a orofaringe (do inglês, oropharyngeal-associated lymphoid tissue)

PC – Perímetro cefálico

PCR - Proteína C reativa

PCRtr - Reação em cadeia de polimerase em tempo real

PCT - Procalcitonina

RELAÇÃO I/T – Relação neutrófilos imaturos e totais

TALE - Termo de assentimento livre esclarecido

TCLE - Termo de consentimento livre esclarecido

TGB- β - Fator transformador β

UTIN - Unidade de terapia intensiva neonatal

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	9
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.OBJETIVOS.....	16
4.MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1. Tipo de estudo e local.....	17
4.2. Aspectos éticos.....	17
4.3. Casuística.....	17
4.4. Grupos experimentais.....	20
4.5. Material e coleta de dados.....	20
4.5.1. Coleta de sangue.....	21
4.5.2. Quantificação e extração do DNA genômico das amostras de sangue.....	23
4.5.2.1. Extração de DNA genômico.....	23
4.5.2.2. Seleção de oligonucleotídeos iniciadores (Primers).....	23
4.5.2.3. PCR em tempo real (PCRtr).....	23
4.5.3. Descarte de material biológico.....	24
4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
5.RESULTADOS.....	24
6.DISSCUSSÃO.....	30
7.CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS.....	35
APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido grupo colostro oral.....	40
APÊNDICE B – Termo de consentimento livre e esclarecido grupo sem intervenção.....	43
APÊNDICE C – Termo de assentimento livre e esclarecido grupo colostro oral.....	46
APÊNDICE D – Termo de assentimento livre e esclarecido grupo sem intervenção.....	49
APÊNDICE E – Protocolo para coleta de dados secundários.....	52
ANEXO – Parecer substanciado do CEP	53

1. INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro é globalmente significativo, afetando aproximadamente um em cada dez nascimentos em todo mundo. A prematuridade é uma das principais causas de mortalidade infantil. Anualmente em todo o mundo, cerca de 30 milhões de bebês nascem prematuros, ou com baixo peso, ou adoecem logo nos primeiros dias de vida segundo o Fundo das Nações Unidas para a Infância e a Organização Mundial da Saúde (UNICEF, OMS, 2018). Por definição, recém-nascidos pré-termo são aqueles que nascem com idade gestacional abaixo de 37 semanas. A infecção é uma das principais causas de morbimortalidade em bebês prematuros, principalmente aqueles com muito baixo peso ao nascer (MBPN) < 1.500g. O objetivo do presente estudo foi elucidar a influência da administração do colostro materno na orofaringe de bebês prematuros com suspeita clínica de sepse neonatal precoce (PANCHAL, ATHALYE-JAPE, PATOLE, 2019).

A sepse neonatal precoce é mais comum em bebês prematuros, 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 prematuros são imunodeficientes funcionalmente, possuem barreira intestinal imatura, requerem múltiplas linhas invasivas como parte de seus cuidados. É plausível que os vários fatores de crescimento, substâncias imunologicamente ativas e antibacterianas presentes no colostro materno melhorem a imunidade desses bebês pelo processo de imunomodulação de células do sistema linfóide associado ao intestino (GALT), pela absorção de fatores, incluindo imunoglobulina A secretora (IgA) e lactoferrina (NASUF, OJHA, DORLING, 2018; RODRIGUES et al., 2015). No entanto, bebês prematuros, na maioria das vezes, devido a imaturidade de sucção e condições clínicas correlacionadas, não recebem alimentação com leite oral e não têm o benefício potencial fornecido pela exposição do leite materno (biofator) às células imunocompetentes da orofaringe, e essa deficiência pode contribuir para sepse.

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, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Tais biofatores, previnem a aderência de patógenos à mucosa gastrointestinal e contribuem para formação de uma microbiota intestinal saudável. Além de manter a integridade da barreira intestinal e proporcionar defesa antioxidante a lactoferrina, glicoproteína com potentes funções antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, está contida no leite

materno, e em maiores concentrações no colostro espesso por mulheres que dão a luz a bebês extremamente prematuros. O colostro humano, sobretudo o colostro de mães de neonatos pré-termo, apresenta também, um aumento do nível de oligossacarídeos (HMOs), cuja importância correlaciona-se à sua influência na microbiota intestinal. A composição e interação metabólica da microbiota é um determinante epigenético do estado de saúde humana (BARDANZELLU, FANOS, REALI, 2017). Assim, o colostro materno em bebês prematuros como imunoterapia pode ser administrado de várias maneiras como, através de sondas oro ou nasogástricas, por gavagem, através da administração direta na orofaringe do bebê, ou até mesmo através da amamentação em prematuros com capacidade de sucção, deglutição e coordenação em seio materno.

Portanto, estudos mais bem projetados são necessários para demonstrar o impacto do uso do colostro como terapia imunológica oral sobre ocorrência de sepse neonatal. O estudo atual se destaca por abordar tal impacto, já na sepse neonatal precoce, que por definição tem início até as primeiras 72 horas de vida. Até o momento, existem diversos trabalhos sobre o impacto do uso do colostro oral correlacionado a sepse neonatal tardia e desenvolvimento da enterocolite necrotizante, porém, 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 prematuros com sepse neonatal precoce nos primeiros dias de vida.

2. REVISÃO DE LITERATURA

O nascimento prematuro (antes de 37 semanas de gestação) é uma das questões mais significativas associada aos cuidados perinatais (OMS 2018). As complicações do parto prematuro contribuíram para aproximadamente 35% das mortes neonatais em 2017 e são a principal causa de morte antes dos cinco anos de idade (HUG et al., 2019). O colostro é um fluido peculiar, liberado nos primeiros dias após o parto, quando as junções do epitélio mamário estão abertas, o que permite a translocação de componentes do sistema imunológico da circulação materna para o leite (MARTINS et al., 2020; BARDANZELLU, FANOS, REALI, 2017).

Os mediadores imunológicos no leite humano (LH) podem ter um papel importante na maturação do intestino do bebê e na estimulação do seu sistema imunológico. As citocinas anti-inflamatórias encontradas no LH como o fator de crescimento transformador- β (TGF- β), interleucina 7 e interleucina 10, têm os papéis de regulação de produção de imunoglobulina A secretora (IgA) com o papel de conferir imunidade passiva ao recém-nascido, cruzar a barreira intestinal e contribuir para o desenvolvimento do timo e dos linfócitos T, com desempenho essencial no desenvolvimento do sistema imunológico, sugerindo que elas possam ser interconectadas no controle da inflamação e resposta à infecção. (GILA-DIAZ et al., 2019; BARDANZELLU, FANOS, REALI, 2017). Os fatores de crescimento presentes no colostro humano como fatores de crescimento epidérmico, fator de crescimento de hepatócitos, fatores de crescimento semelhantes a insulina, fator de crescimento transformador, fatores de crescimento de fibroblastos e fator estimulador de colônia de granulócitos contribuem para o desenvolvimento de componentes neuronais, que são extremamente importantes para o desenvolvimento do sistema nervoso central (NASUF, OJHA, DORLING, 2018; BARDANZELLU, FANOS, REALI, 2017). A amamentação tem claros benefícios a curto prazo e a longo prazo está associada a um melhor desempenho em testes de inteligência e pode ter um efeito importante na vida real, aumentando a escolaridade e a renda na vida adulta (HORTA, MOLA, VICTORA, 2015; VICTORA et al., 2015). Apesar de que o leite humano no contexto geral contém quase todos componentes essenciais ao recém-nascido como referido, a vitamina K é extremamente baixa no leite humano, portanto, a Academia Americana de Pediatria recomenda a aplicação intramuscular desta vitamina para evitar doença hemorrágica do recém-nascido (GREER, 2001).

No colostro humano (CH) há níveis mais elevados de imunoglobulinas (Ig) e uma proporção maior de soro em relação ao leite maduro. O CH de mães de pré-termos contém ainda

maiores concentrações de proteínas totais, gorduras, carboidratos e aminoácidos livres. Foi evidenciado aumento do nível de oligossacarídeos (HMOs) no CH, cuja importância correlaciona-se à formação da microbiota intestinal, representando os probióticos naturais. Os HMOs favorecem a proliferação de bactérias como as *Bifidobacteria sp.*, *Lactobacilli sp.*, e *Bacterioides sp.* capazes de degradar açúcares para produção de energia, cuja proliferação atua na prevenção de invasões de patógenos agressivos (como *Salmonella sp.*, *Listeria sp.* e *Campilobacter sp.*) e na produção de ácidos graxos de cadeia curta envolvidos na homeostase da mucosa intestinal. Como discutido, o conteúdo bacteriológico, bioquímico e imunológico do colostro e do leite maduro de mães de bebês prematuros é particularmente essencial ao seu desenvolvimento e formação neurológica (GILA-DIAZ et al., 2019; BARDANZELLU, FANOS, REALI, 2017; MOLES et al., 2015).

A administração de um pequeno volume de colostro diretamente na mucosa oral de prematuros durante o período neonatal precoce (dentro das primeiras 48 horas de vida) vem sendo estudada com a hipótese de se fornecer fatores imunológicos e de crescimento que estimulam o sistema imunológico. A administração o mais precoce possível traz mudanças na colonização microbiana desses neonatos minimizando a proliferação de microorganismos patogênicos. Estes benefícios poderiam reduzir o risco de infecção e melhorar a sobrevivência desses recém-nascidos (BASHIR et al., 2019; NASUF, OJHA, DORLING, 2018). Devido a imaturidade ou a instabilidade clínica, bebês prematuros na fase inicial de suas vidas, não recebem alimentação com leite oral, e quando iniciada, a alimentação enteral é oferecida através de uma sonda naso ou orogástrica, eles não recebem o benefício potencial fornecido pela exposição do leite (biofator) às células imunocompetentes do tecido linfóide associado a orofaringe (OFALT). Teoriza-se que a administração orofaríngea do leite da própria mãe é protetora através de vários mecanismos: interação de citocinas do leite com células imunes orofaríngeas; absorção pela mucosa de biofatores protetores; proteção de barreira contra patógenos; efeitos locais e sistêmicos de oligossacarídeos que modulam a microbiota intestinal; efeito de proteção antioxidante. Durante a administração orofaríngea do leite materno, os fatores de crescimento intestinal e os oligossacarídeos podem ser absorvidos pela mucosa ou podem viajar para o intestino e acelerar a maturação intestinal, e podem exercer efeitos probióticos com aumento das bifidobactérias (PANCHAL, ATHALYE-JAPE, PATOLE, 2019; RODRIGUES et al., 2015).

O crescente interesse neste líquido biológico é suportado pelos resultados encorajadores obtidos em estudos científicos e ensaios clínicos realizados *in vitro* e *in vivo* em humanos e animais. A administração orofaríngea do colostro em prematuros mostrou-se segura, viável, e

sem contraindicações. Associada a maiores concentrações de lactoferrina urinária em bebês tratados, como fator de proteção para sepse neonatal, enterocolite necrotizante, além de efeitos benéficos gastrointestinais e imunomoduladores (NASUF, OJHA, DORLING, 2018; RODRIGUES et al., 2015). Trabalhos de meta-análise mostram que a administração oral de um volume preciso com uma seringa estéril, em vez de embeber um cotonete no leite, minimiza a absorção do leite pelo cotonete, e dessa forma o leite permanece na mucosa para uma “dose” consistente (PANCHAL, ATHALYE-JAPE, PATOLE, 2019). A maioria das pesquisas relacionadas não encontraram diferenças significativas entre o colostro oral e controle para incidência de ECN, incidência de infecção de início tardio e óbito antes da alta hospitalar. Porém, os dias para se atingir alimentação enteral completa foram reduzidos no grupo colostro oral (TAO et al., 2020; MA et al., 2020; NASUF, OJHA, DORLING, 2018). Tal achado é de grande implicação, pois mostra que o colostro oral materno tem um efeito benéfico de longo prazo na atrofia intestinal, reduzindo o risco de inflamação local, intolerância alimentar, minimizando riscos para o desenvolvimento da sepse neonatal. Também se observou uma tendência a redução da ocorrência de pneumonia associada a ventilação mecânica e sepse em bebês de muito baixo peso (MA et al., 2021).

O principal foco dos ensaios clínicos sobre o colostro oral, tiveram como desfecho primário a redução da sepse neonatal tardia. Rodrigues et al. (2015), desenvolveram um grande ensaio multicêntrico em 5 unidades neonatais dos Estados Unidos, duplo-cego, de 5 anos, para avaliar a eficácia, segurança e reduzir a incidência de sepse neonatal tardia. Os bebês do grupo A receberam 0,2 ml do próprio leite materno, por via orofaríngea a cada 2 horas por 48 horas e, a seguir, a cada 3 horas até 32 semanas de idade gestacional corrigida. Os bebês do grupo B receberam um placebo de água estéril seguindo o mesmo protocolo. Amostras de leite, urina, esfregaço da mucosa oral e fezes foram coletados em vários momentos. O estudo ainda está em andamento, até o momento, observou-se que a absorção pela mucosa da lactoferrina pode resultar em concentrações mais elevadas de lactoferrina urinária, sugestivas de proteção imunológica contra sepse neonatal tardia. Os desfechos secundários incluíram incidência de enterocolite necrotizante (ECN), mortalidade, aumento da microbiota intestinal e redução do estresse oxidativo que ainda estão em avaliação. Em outro estudo, OuYang et al. (2021), avaliaram o papel do colostro oral na prevenção precoce da ECN e sepse de início tardio em prematuros com idade gestacional abaixo de 32 semanas. Concluíram que a administração do colostro é segura e simples em unidades de terapia neonatal, e que pode produzir um efeito potencial na redução das incidências de ECN, sepse tardia, hemorragia intraventricular grave e encurtar o tempo para se atingir alimentação enteral plena. Bebês prematuros recebendo leite

materno pela orofaringe alcançam nutrição enteral completa mais cedo do que bebês que não o fizeram, o que representa uma vantagem metabólica para o sistema gastrointestinal imaturo, tal evidência poderia minimizar as comorbidades que acometem esses recém-nascidos (MARTÍN-ÁLVAREZ et al., 2020).

O protocolo de administração do colostro orofaríngeo no tratamento de recém-nascido prematuro mostra-se plausível e seguro nos serviços neonatais. No Brasil, Martins et al. (2020), descreveram a implementação da imunoterapia com colostro orofaríngeo em recém-nascidos prematuros de muito baixo peso. No grupo tratamento, 0,2 ml de colostro cru foi gotejado na mucosa orofaríngea direita e esquerda, totalizando oito administrações a cada 24 horas até o 7º dia de vida completo. O grupo controle consistiu em recém-nascidos prematuros, de muito baixo peso, nascidos no mesmo hospital em anos anteriores. O estudo ainda não foi concluído, estima-se que 350 participantes completem a pesquisa em 4 anos. A implementação do protocolo do colostro oral apoia-se em ensaios clínicos que demonstraram segurança, melhora no perfil imunológico, taxas aumentadas de aleitamento materno, menor tempo para recuperação do peso ao nascer e em sua grande maioria redução do tempo para alimentação enteral completa (SILVA et al., 2021; MA et al., 2021). Ademais, Mohammed et al. (2020), através de um estudo piloto cruzado, mostrou que a estimulação orofaríngea por colostro materno, antes da alimentação por gavagem, aumentou significativamente o hormônio motilina e possivelmente aumentou os hormônios secretina e colecistocinina, com efeito na melhora da tolerância à alimentação em bebês prematuros.

Os desafios no manejo da sepse neonatal estimulam a busca por medidas terapêuticas adjuvantes que atuem na melhora da imunidade principalmente em neonatos prematuros, como o uso do colostro oral como imunoterapia. A sepse neonatal precoce (que surge nas primeiras 72 horas de vida) e sepse neonatal tardia (após 72 horas de vida) é uma causa frequente de mortalidade e morbidade neonatal. Seu diagnóstico é difícil, as manifestações clínicas variam consideravelmente e são inespecíficas, o que dificulta o diagnóstico principalmente na sepse neonatal precoce, e predispõe ao uso excessivo de antibióticos (PROCIANOY, SILVEIRA, 2019; KLINGENBERG et al., 2018). As hemoculturas continuam sendo o padrão ouro para o diagnóstico da sepse neonatal, porém, são pouco sensíveis, como resultado de pequenos volumes de sangue obtidos, uso de antibióticos anteriores, inclusive na gestação, e baixos níveis de bacteremia principalmente na sepse neonatal precoce onde menos de 1% positiva (HINCU et al., 2020; OESER et al., 2020; QIU et al., 2018; KLINGENBERG et al., 2018). Apesar de dados promissores para alguns biomarcadores imunológicos, no diagnóstico da sepse neonatal precoce, as evidências mostram que nenhum deles consegue diagnosticar 100% das infecções.

Os mais usados são a proteína C reativa de fase aguda (PCR) sintetizada no fígado em resposta à infecção ou inflamação. A procalcitonina (PCT), precursor do hormônio calcitonina produzido em concentração muito baixa pelas células C da glândula tireoide em condições normais e produzido por macrófagos e monócitos durante a infecção bacteriana grave na fase aguda. E a IL-6 considerada uma das citocinas mais importantes que aumentam precocemente durante as cascatas inflamatórias (HINCUI et al., 2020; MORAD et al., 2020; MEMAR et al., 2019; SHARMA et al., 2018).

Cada um dos biomarcadores no diagnóstico da sepse neonatal precoce possuem particularidades a serem estudadas. A IL-6 pode ser um marcador diagnóstico sensível e específico para o diagnóstico precoce da sepse neonatal na presença de ruptura prematura das membranas, e o marcador mais potente para avaliação do prognóstico de sepse neonatal precoce. A PCT e a PCR, medeiam a resposta do hospedeiro à infecção bacteriana, apresentam baixa sensibilidade e são indicadores adequados para a detecção e o monitoramento da terapia com antibióticos (MEMAR et al., 2019; QIU et al., 2018).

Apesar da cultura microbiana positiva de um local normalmente estéril (sangue) ser o padrão ouro para o diagnóstico de sepse neonatal, ela é pouco sensível e os resultados requerem de 24 a 72 horas. Então, para aprimorar a acurácia diagnóstica tem se utilizado o diagnóstico molecular. O DNA bacteriano foi revelado a partir do sangue por reação em cadeia de polimerase (PCRtr) de amplo espectro do gene 16S rDNA. Essa técnica tem o potencial de fornecer resultados em menos de 12 horas com melhor sensibilidade que as culturas. Estudos com o objetivo de buscar métodos baseados em (PCRtr) para investigar patógenos não detectáveis por cultura convencional como o de Oeser et al. (2020), mostram que, de 208 amostras processadas, em cinco delas, os organismos foram detectados por cultura convencional, todos aqueles também foram identificados por PCRtr. Portanto, a PCRtr detectou bactérias em 91 (45%) das 203 amostras que não mostraram crescimento bacteriano em cultura. Resultados de meta-análise de 19 estudos relacionados encontrou uma sensibilidade de 0,98, especificidade de 0,94 e indicam que o teste de PCRtr 16S rRNA é eficaz para o diagnóstico rápido de sepse neonatal (WANG et al., 2021). Appel et al. (2020), mostraram em um trabalho com 148 amostras de sangue de 47 neonatos, que a PCRtr com primer universal para DNA genômico bacteriano, mostrou maior sensibilidade em comparação com a hemocultura, além de concluírem que a IL-6 e a PCT são biomarcadores potenciais de infecção neonatal. Outro trabalho utilizando a técnica de biologia molecular mostrou que a sensibilidade da hemocultura na sepse neonatal precoce é ainda menor, das 14 amostras de hemocultura analisadas apenas uma foi positiva, e no grupo da sepse neonatal tardia, 18 das 48 hemoculturas realizadas foram

positivas. Pela técnica de PCRtr (primer universal), o DNA bacteriano foi encontrado em 9 (42,9%) das 21 amostras do grupo de sepse precoce, e no grupo da sepse tardia, das 49 amostras, 38 apresentavam DNA bacteriano (PALHARES et al., 2021). Obviamente apenas a PCRtr com a identificação de DNA genômico, não significa necessariamente sepse neonatal, isto porque nos casos de bacteremia também pode ser observado DNA genômico na PCRtr, mas a associação do exame molecular, com as manifestações clínicas, proteína C reativa e PCT positivas, são evidências fortes de sepse neonatal, mesmo nas condições de hemocultura negativa.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral:

Avaliar a influência da administração precoce de colostro materno na orofaringe de bebês prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce.

3.2. Específicos

- 3.2.1** Avaliar os desfechos clínicos do uso do colostro materno em recém-nascidos menores de 37 semanas gestacional e com suspeita clínica de sepse neonatal precoce.
- 3.2.2** Investigação laboratorial de sepse por meio dos exames: hemograma (HMG), proteína C reativa (PCR), relação neutrófilos imaturos/totais, interleucina 6 (IL-6) e procalcitonina (PCT).
- 3.2.3** Realizar coleta de sangue para hemocultura e pesquisa molecular para determinação de DNA genômico bacteriano com primer universal por PCRtr, antes de iniciar o tratamento.
- 3.2.4** Comparar os recém-nascidos com diagnóstico de sepse neonatal sugerida pelos critérios clínicos e diagnosticada através de hemocultura e/ou que tenham identificação na sua amostra de sangue de DNA genômico bacteriano por PCRtr com primer universal, que receberam ou não receberam terapia com colostro oral quanto a melhora clínica e exames laboratoriais de rotina do serviço.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo e local

Trata-se de um estudo clínico não randomizado, com recém-nascidos internados nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTI) ou Unidade de Cuidados Intermediários Neonatal (UCIN), do Setor Materno-Infantil do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian, no período de fevereiro a novembro de 2021.

4.2. Aspectos éticos

O estudo resguarda os princípios éticos relativos a 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 nº 33579020.5.0000.0021 com o nº de parecer 4.214.079. O estudo foi iniciado após autorizações concedidas pelo hospital para condução da coleta de dados e materiais utilizados nessa pesquisa e subsequente aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – UFMS. E após a autorização dos pais ou responsáveis pelos recém-nascidos consentirem em participar voluntariamente do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e ser for o caso, de mães menores de 18 anos de idade, também a assinatura do termode assentimento livre esclarecido (TALE), onde estão incluídas todas as etapas da pesquisa e a garantia do princípio da beneficência e ausência de danos, conforme os modelos apresentados nos Apêndices A, B, C e D.

4.3. Casuística

Foram avaliados para elegibilidade (n=25) recém-nascidos pré-termos (menores de 37 semanas de idade gestacional) 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 Rosa Pedrossian, 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

bebês incluídos 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 a ausência de produção materna suficiente ou por alguma contraindicação para administração do mesmo. 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 seu filho (a) por um período de 5 dias, ou que não se afastaram da pesquisa por outros motivos. 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 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 era realizado atendimento e estabilização dos bebês, identificação, orientação e preparo das mães para retirada do colostro e iniciado como terapia oral entre 24 a 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, 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 em congelador até 40°C negativos para utilização em 15 dias, utilizando-se de todas as normas de assepsia e antissepsia do banco de leite humano. Em seguida, o colostro foi pasteurizado e armazenado no estoque do BLH.

Não foram incluídas no estudo, mães que apresentaram qualquer contraindicação ao fornecimento de colostro aos seus bebês como: uso de medicações que contraindicassem a amamentação, como terapias imunossupressoras e oncológicas, portadoras da síndrome da imunodeficiência humana adquirida (HIV), portadoras do vírus linfotrópico da célula T humana

(HTLV). Também não participaram mães pertencentes a população indígena, ou quilombolas e neonatos identificados como portadores de síndromes e com malformações congênitas.

A administração do colostro materno 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 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 onde 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, realizada pela técnica de enfermagem da unidade a cada 3 horas, após higienização das mãos e antebraços, colocação de luvas de procedimento. Foi aplicado 0,1 ml (duas gotas) no tecido da mucosa oral direita nos primeiros 5 segundos, e as outras duas gotas no tecido da mucosa oral esquerda nos segundos restantes, um 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. A administração de mais de 75% das doses planejadas, mais de 24 doses, foi considerada uma terapia concluída. 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 (PCT e IL-6) e eram acrescentados 0,5 ml de sangue num microtubo com EDTA para o exame molecular. Os exames laboratoriais de rotina (HMG, PCR) ficavam prontos no mesmo dia, a PCT e interleucina 6 em até 72 horas, a HMC no 5º dia e a amostra de sangue para 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 das todas as hemoculturas apresentarem negatividade, nenhum paciente foi excluído da pesquisa devido a 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 pelos mesmos.

4.4. Grupos experimentais

Os recém-nascidos incluídos no estudo, apresentavam idade gestacional menor que 37 semanas ao nascer e suspeita clínica de sepse neonatal precoce.

Eles foram divididos em dois grupos:

Grupo A (GA): Neonatos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce que receberam colostro oral materno dentro das primeiras 48 horas de vida e mantido até o 5º dia de vida completo.

Grupo B (GB): Neonatos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce que não receberam nenhuma intervenção como colostro oral.

4.5. Material e coleta de dados:

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 coletados de rotina na unidade para monitorização da sepse como HMG, PCR, relação I/T.

Critérios para fatores de risco materno: Entre os fatores de risco materno:

1. Ruptura prematura de membrana > 18 horas do parto.
2. Colonização materna vaginal/ou retal, ou bacteriúria na gestação atual pelo *Streptococcus* 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.

Critérios para suspeita clínica de sepse neonatal precoce:

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 ou maior que 37,8 °C).
6. Intolerância alimentar como vômitos, estase biliar, distensão abdominal.
7. Apnéia, letargia, irritabilidade ou convulsão.
8. Cianose, palidez, ou moteado de pele.
9. Taquicardia (>160 bpm), ou taquipnéia (> 60 rpm).

Variáveis utilizadas para comparação: sexo, idade gestacional (semanas), peso de nascimento, peso na alta, ganho (gramas), perímetro cefálico (PC) ao nascimento, PC na alta, crescimento do PC na internação (cm), se classifica como extremo baixo peso (<1000g) ou muito baixo peso (<1500g), se uso de antibiótico na gestação, tipo de parto (Normal=N/Cesárea=C), idade materna, se óbito na internação, tempo de internação (dias), se necessitou de reanimação neonatal, melhora dos sintomas clínicos apresentados até o 5º dia de vida, se uso de oxigenoterapia e se foi suspensa até o 5º dia de vida, necessidade de troca de antibióticos, suspensão de antibióticos até o 5º dia de vida, piora dos exames laboratoriais de rotina da unidade (HMG e PCR na evolução, normalização de hemograma e PCR até o 5º dia de vida, tempo para se atingir dieta enteral plena (dias), recuperação peso nascimento até 15 dias de vida, uso de sonda gástrica até 5 dias de vida, se recebeu colostro materno via sonda nos primeiros 5 dias de vida, se aleitamento materno na alta hospitalar.

Os seguintes eventos foram considerados perda de seguimento ou excluídos da pesquisa: uso de tratamento com colostro oral com número de doses abaixo de 75%, óbito do bebê na primeira semana de vida, afastamento materno da pesquisa por qualquer outro motivo, a não comprovação da suspeita de sepse neonatal precoce através de hemocultura positiva e/ou a não evidência do DNA genômico da bactéria por PCRtr.

4.5.1. Coleta de sangue

Todos os neonatos envolvidos no estudo foram submetidos à coleta de sangue antes do início do tratamento para os exames laboratoriais. As amostras foram obtidas ou por meio de veia periférica, ou de cateter arterial umbilical, aproveitando-se a oportunidade da coleta de rotina do setor neonatal. Para evitar a contaminação, a coleta de sangue foi realizada sob antisepsia do local a ser coletado. Após a coleta do sangue em veia periférica ou capilar, o local de punção foi pressionado com algodão com álcool a 70% até a hemostasia completa (três minutos ou mais, se necessário). Após a coleta do sangue do cateter arterial, o mesmo foi lavado com soro fisiológico 0,9% em condições assépticas.

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 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 a 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. O hemograma foi realizado no setor de hematologia do hospital onde ocorreu o estudo, metodologia automatizada e eventual estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos (Leishman). O exame inclui: contagem global de leucócitos, hemoglobina, hematócrito, contagem global de eritrócitos, contagem global de plaquetas, contagem diferencial de leucócitos, histograma de eritrócitos, histograma de plaquetas.

A PCR quantitativa, foi realizada através do sistema COBAS® INTEGRA Cardiac C-Reactive Protein (Latex) High Sensitive (CRPHS), utilizado um ensaio turbidimétrico com a intensificação da reação por partículas. A PCR humana aglutina-se com partículas de látex revestidas com anticorpos monoclonais anti-PCR. O precipitado é determinado turbidimetricamente a 552 nm.

As dosagens de PCT foram realizadas no Analisador LIAISON® - DiaSorin:LTDA no setor de Imunoquímica da Unidade de Apoio Diagnóstico do Laboratório Célula. O método para a determinação quantitativa de PCT (kits da empresa italiana DiaSorin LTDA) é um imunoensaio de quimioluminescência em sanduíche em combinação com micropartículas magnéticas com anticorpos monoclonais antikalcina e anti-calcitonina marcados com isoluminol. A amostra é incubada entre 37°C a 39°C com anticorpos anti-calcitonina por dez minutos. As partículas magnéticas revestidas com anticorpo anti kalcina são adicionadas por mais dez minutos e incubadas. Após a incubação os anticorpos livres são retirados por lavagem e a quimioluminescência é medida após a adição do reagente de partida. Os limites de medição do teste estão entre 0,1 e 500 ng/mL, sendo que a sensibilidade funcional é de 0,3 ng/mL. As dosagens da IL-6 também foram encaminhadas a Unidade de Apoio Diagnóstico do Laboratório Célula e foi utilizado o método da eletroquimioluminescência – Cobas 8000- Roche®.

4.5.2. Quantificação e extração do DNA genômico das amostras de sangue.

4.5.2.1. Extração do DNA genômico das amostras sanguíneas:

Para a extração do DNA genômico foi utilizado o Kit *illustra blood genomicPrep mini spin* (GE Healthcare, Uk) seguindo as recomendações do fabricante (CABRAL, 2010), as alíquotas extraídas permaneceram congeladas a - 80°C. O DNA extraído foi quantificado no espectrofotômetro da marca *NanoDrop® 2000* (Thermo Scientific). O armazenamento das amostras e extração do DNA genômico foi realizado no Laboratório de Diagnóstico Molecular em Pediatria da UFMS.

4.5.2.2. Seleção dos oligonucleotídeos iniciadores (Primers):

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 178pb capaz de identificar a presença de DNA de todas as bactérias envolvidas na infecção neonatal.

4.5.2.3. PCR em tempo real (PCRtr):

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, USA*). As amostras em quaduplicatas, foram aplicadas em placas de 384 poços (*QuantStudio 6 Pro®*) em um volume final de reação de 10 µL cada. 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, através do acondicionamento de colônias de cada espécie bacteriana em frasco com 1ml 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.

4.5.3. Descarte de material biológico

O material biológico (SANGUE) utilizado em todos os processos de análises, foi submetido a uma solução de hipoclorito de sódio puro por 24 horas e depois descartado em recipientes apropriados e que atendam ao Programa Nacional de Controle de Qualidade do DICQ (Departamento de Inspeção e Credenciamento da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas). Todo o procedimento esteve de acordo com a autorização dos setores Neonatais da instituição envolvida. Os DNAs resultantes da extração foram armazenados em bancos de DNA do Laboratório de Diagnóstico Molecular em Pediatria, UFMS.

4.6. Análise Estatística:

Análise dos resultados: 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 um nível de significância de 5%.

5. 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 dos mesmos, 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 dos mesmos.

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
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)
Colonização materna ou bacteriúria pelo <i>Streptococcus</i> 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).

A maior parte dos recém-nascidos eram extremo (<1000 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 apresentaram ruptura de membrana com mais de 18 horas antes do parto (60,0% - n=12), mas não apresentavam colonização materna vaginal/ou retal, ou bacteriúria na gestação atual, pelo *Streptococcus* do Grupo B (EGB), sem profilaxia adequada intraparto (95,0% - n=19). Trinta por cento (n=6) das mães entraram em trabalho de parto

premature 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)		85,0 (17)
Apnéia, 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 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)
Taquipnéia (> 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)
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).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados foram: desconforto respiratório persistente por mais de 6 horas (100,0%); alteração na perfusão (maior ou igual a 3 segundos), hipotensão, sinais clínicos de choque (85,0%); cianose, palidez, ou moteado de pele (85,0%); apnéia, letargia, irritabilidade ou convulsão (70,0%) e instabilidade térmica (70,0%). 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 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 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)
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 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 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 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).

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 na Figura 1.

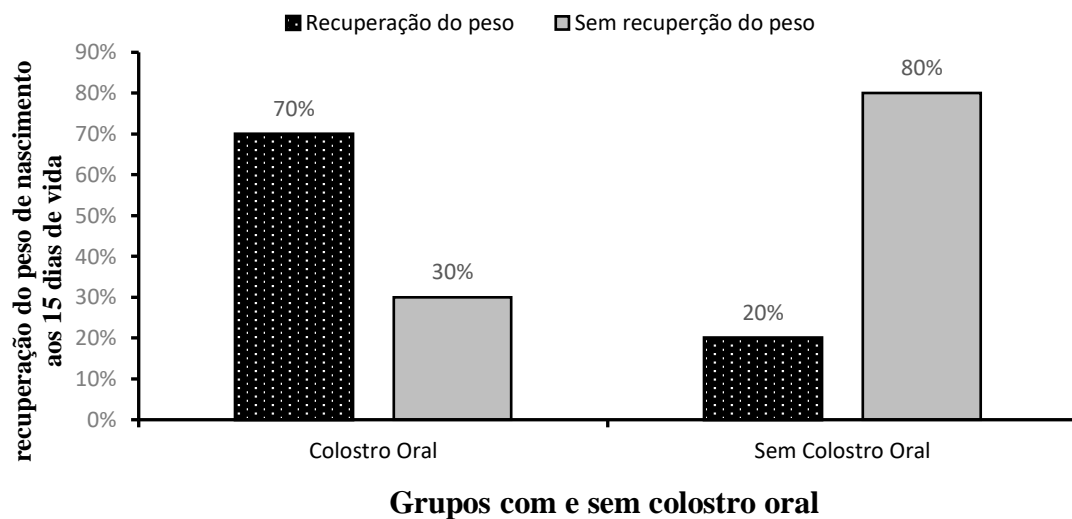


Figura 1: Gráfico representando os grupos controle (sem colostro oral) e grupo experimental (com colostro oral) em relação a recuperação do peso de nascimento aos 15 dias de vida.

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. A figura 2 representa as principais alterações dos exames laboratoriais. A figura 3 representa curvas de dissociação e de amplificação, de todas as 20 amostras positivas, obtidas após amplificação por PCRtr A figura 2 representa as principais alterações dos exames laboratoriais.

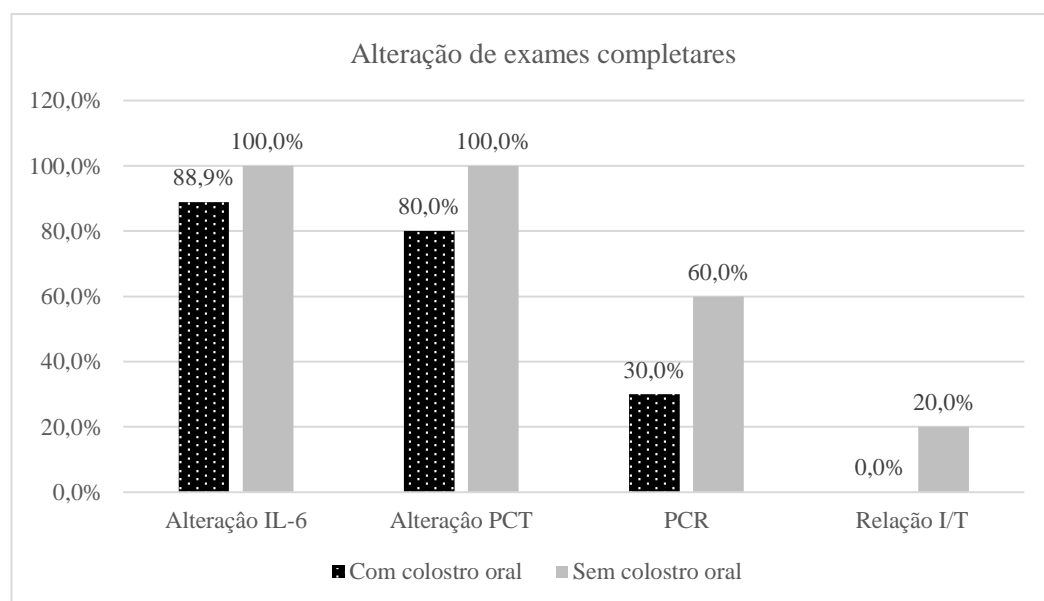


Figura 2 – Principais alterações dos exames laboratoriais dos dois grupos, colostro oral e sem colostro oral.

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)	
1º Leucócitos/mm³ (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/mm³ (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/mm³(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/mm³(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).

Figura 3A

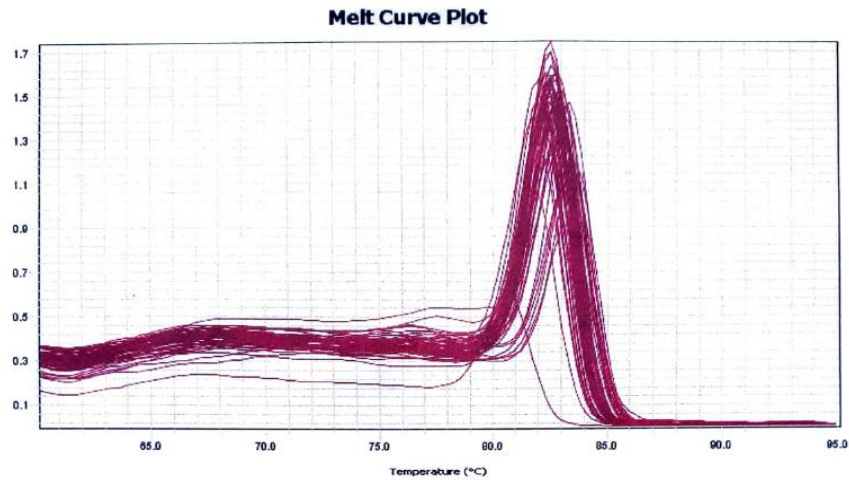


Figura 3B

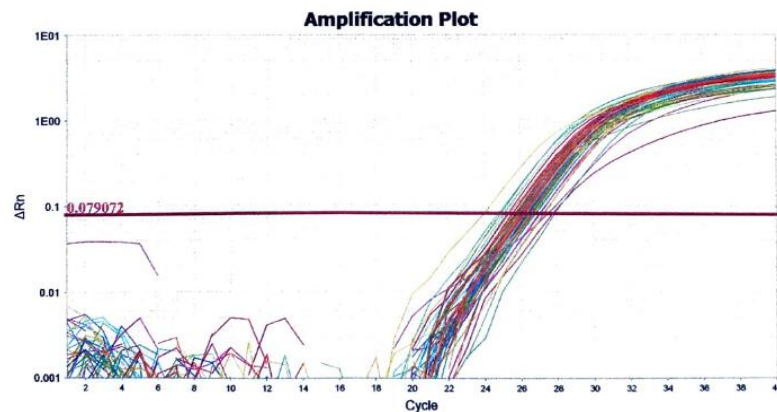


Figura 3 - As figuras 3A e 3B representam curvas de dissociação e de amplificação, respectivamente, de todas as 20 amostras positivas, obtidas após amplificação por PCTtr (PCR em tempo real).

6. 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 linfoides 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).

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 5º dia de vida, troca de antibióticos, suspensão de antibióticos até 5º dia de vida, piora do HMG ou PCR na evolução, normalização de HMG e PCR até 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 que a administração do colostro oral pode produzir um efeito potencial na redução das incidências de ECN, sepse tardia, hemorragia intraventricular grave e 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 muito baixo peso em ambos os grupos do estudo. Dado esse que correspondente à literatura, que mostra maior incidência de sepse neonatal precoce nessa população (PROCIANOY, SILVEIRA, 2019). Quanto menor a idade gestacional e menor 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 a 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 *Streptococcus* 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 a 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 alteração de PCT, IL-6 e/ou PCR. O fato de que, a maioria das mães fizeram uso de antibiótico na gestação (60,0% - n=12), somado a 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 através 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 seja interferir na resposta imunológica como uma imunoterapia, esse dado corresponde na literatura ao desfecho secundário que

pesquisadores tem 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 vem 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; MARTÍN-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 consequentemente na função imunológica aprimorada, e ensaios clínicos randomizados controlados, multicêntricos estão em andamento (ROGRIGUES 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, menor intolerância alimentar como vômitos, estase biliar, distensão abdominal, porém, houve uma tendência alfa em se atingir esses parâmetros. As figuras 4 e 5 representam as variáveis com esta tendência alfa.

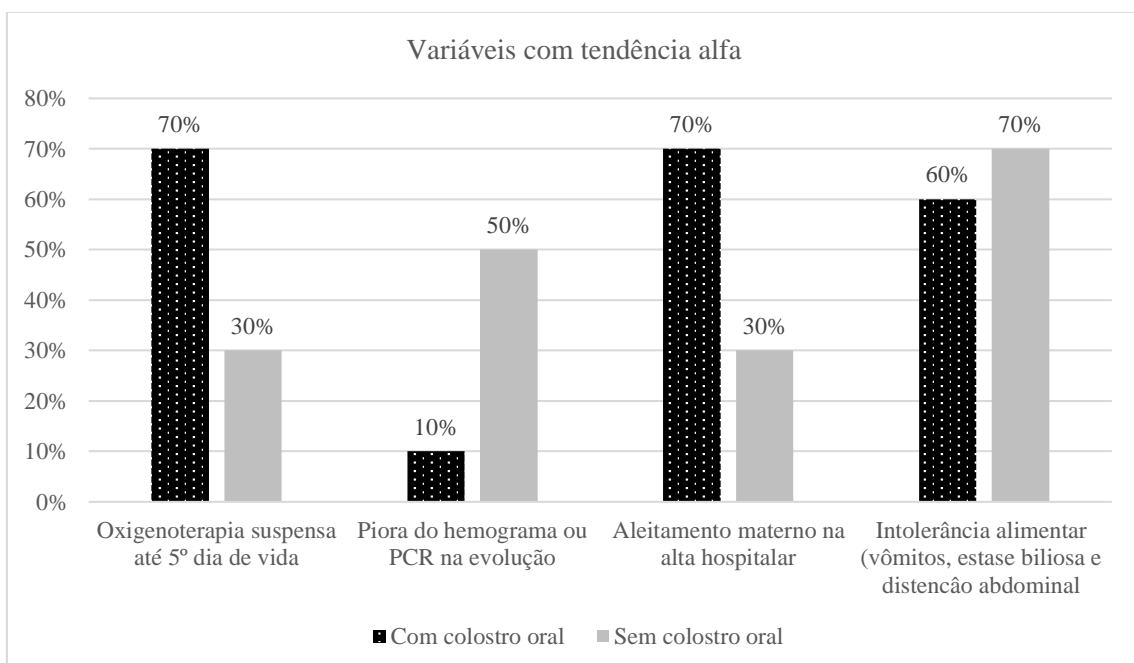


Figura 4 – Figura que representa as variáveis com tendência alfa comparando o grupo que recebeu colostro oral com o grupo que não recebeu colostro oral.

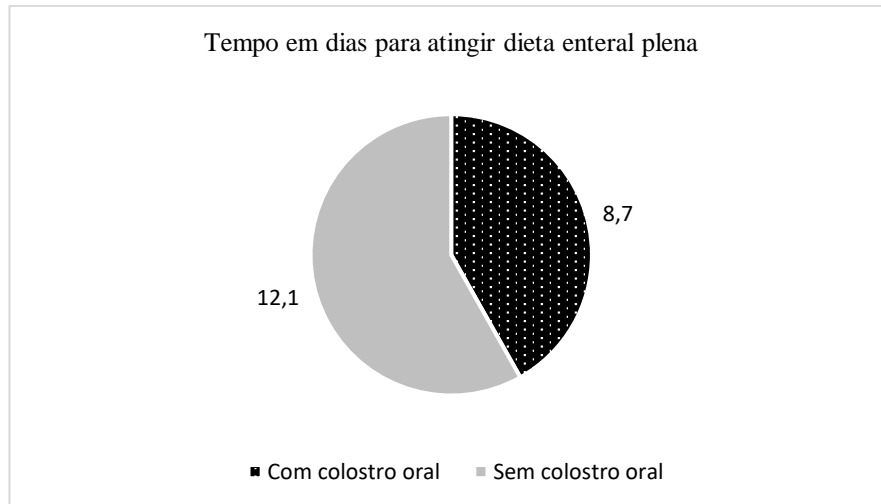


Figura 5 – Figura que representa o tempo em dias para atingir dieta enteral plena comparando o grupo que recebeu colostro oral com o grupo que não recebeu colostro oral.

7. 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.

CUSTOS E CONFLITO DE INTERESSE

Os custos e materiais necessários foram fornecidos pelo pesquisador. Os procedimentos necessários para coleta de materiais, análises laboratoriais de rotina da unidade, foram realizados na unidade de tratamento neonatal do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian. A outra parte dos exames, no Laboratório de apoio a atual pesquisa, Laboratório Célula Diagnóstico-Campo Grande - MS, custeados pelo pesquisador, como também no laboratório de biologia Molecular/Pediatria/UFMS. O pesquisador declara não haver nenhum conflito de interesse nessa pesquisa.

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*, v.27, p.70-82,2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/339663702>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

BALLARD, J. L.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; WANG, L.; EILERS-WALSMAN, B. L. **New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants.** *J Pediatr*, v.119, n.3, p. 417-423, sep. 1991. Doi: 10.1016/s0022-3476(05)82056-6. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1880657>. Acesso em 02 fevereiro 2022.

BARDANZELLU, F.; FANOS, V.; REALI, A. **"Omics" in Human Colostrum and Mature Milk: Looking to Old Data with New Eyes.** *Nutrients.*, v.9, n.8, p. 843, aug. 2017. Doi: 10.3390/nu9080843. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579636/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

BASHIR, T.; REDDY, K. V.; KIRAN, S.; MURKI, S.; KULKARNI, D.; DINESH, P. **Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study.** *Sudan J Paediatr*, v.19, n.1, p. 19-24, 2019. Doi:10.24911/SJP.106-1540825552. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589796/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

CABRAL, C. H. K. **Determinação de haplótipos do gene beta S em pacientes com anemia falciforme.** *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 32, n. 6, p. 491-492, Sept. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/FFbcXnSqHbCKnjwMyQtnktJ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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.** *Jornal Egípcio de Microbiologia Médica*, v.30, n.4, p. 39-45, October. 2021. Doi: 10.21608/ejmm.2021.197453. Disponível em: https://ejmm.journals.ekb.eg/article_197453_c632713779fe221cb912f01327ad0c24.pdf. Acesso em: 21 janeiro 2022.

ESCHBORN, S., WEITKAMP, J. H. **Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis.** *J Perinatol*, v.39, n.7, p.893-903, jul. 2019. Doi: 10.1038/s41372-019-0363-4. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41372-019-0363-4>. Acesso em: 29 janeiro 2022.

GARCÍA-MONTOYA, I.A.; CENDÓN, T.S.; ARÉVALO-GALLEGOS, S.; RASCÓN-CRUZ, Q. **Lactoferrin a multiple bioactive protein: an overview.** *Biochim Biophys Acta*, v.1820, n.3, p. 226-236, mar. 2012. Doi: 10.1016/j.bbagen.2011.06.018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127262/>. Acesso em 02 fevereiro 2022.

GILA-DIAZ, A.; ARRIBAS, S. M.; ALGARA, A.; MARTÍN-CABREJAS, M. A.; LÓPEZ DE PABLO, Á. L.; SÁENZ DE PIPAÓN, M.; RAMIRO-CORTIJO, D. **A Review of Bioactive Factors in Human Breastmilk: A Focus on Prematurity.** *Nutrients*, v.11, n.10,

p. 1307, jun. 2019. Doi: 10.3390/nu11061307. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628333/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

GREER, F.R. **Do breastfed infants need supplemental vitamins?** *Pediatr Clin North Am*, v.48, n.2, p. 415-423, apr. 2001. Doi: 10.1016/s0031-3955(08)70034-8. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11339161/>. Acesso em 2 fevereiro 2022.

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. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767026/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

HORNIK, C.P., BENJAMIN, D.K., BECKER, K.C., BENJAMIN, D. K. Jr., LI, J., CLARK, R.H., COHEN-WOLKOWIEZ, M., SMITH, P.B. **Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis.** *Pediatr Infect Dis J*, v.31, n.8, p.799-802, aug. 2012. Doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3399972/>. Acesso em: 29 janeiro 2022.

HORTA, B. L.; LORET DE MOLA, C.; VICTORA, C.G. **Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis.** *Acta Paediatr.*, v.104, n.467, p.14-19, dec. 2015. Doi: 10.1111/apa.13139. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.13139>. Acesso em 2 fevereiro 2022.

HUG, L., ALEXANDER, M., YOU, D., ALKEMA, N. **National, regional, and global levels and trends in neonatal mortality between 1990 and 2017, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis.** *The Lancet Global Health.*, v.7, n.6, p.710-720, june. 2019. Doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30163-9. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X19301639>. Acesso em 2 fevereiro 2022.

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.** *Front Pediatr*, v.6, n.6, p.285-296, oct. 2018. Doi: 10.3389/fped.2018.00285. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189301/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MA, A.; YANG, J.; LI, Y.; ZHANG, X.; KANG, Y. **Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis.** *Pediatr Res.*, v.89, n.1, p.54-62, jan. 2021. Doi: 10.1038/s41390-020-0854-1. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7223528/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MARTÍN-ÁLVAREZ, E.; DIAZ-CASTRO, J.; PEÑA-CABALLERO, M.; SERRANO-LÓPEZ, L.; MORENO-FERNÁNDEZ, J.; SÁNCHEZ-MARTÍNEZ, B.; MARTÍN-PEREGRINA, F.; ALONSO-MOYA, M.; MALDONADO-LOZANO, J.; HURTADO-SUAZO, J. A.; OCHOA, J. J. **Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates.** *Nutrient.*, v. 12, n.2, p. 413-424 feb. 2020. Doi: 10.3390/nu12020413. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071247/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MARTINS, C. C.; RAMOS, S. X. M.; AMARAL, M. V. C.; COSTA, J. S. P.; CERQUEIRA, E. S.; VIEIRA, T. O.; DA CRUZ, S. S.; VIEIRA, G. O. **Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study.** *BMC Pediatr*, v.20, n.1, p.371, aug. 2020. Doi: 10.1186/s12887-020-02266-8. Disponível em: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02266-8>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MEMAR, M. Y.; ALIZADEH, N.; VARSHOCHI, M.; KAFIL, H. S. **Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis.** *J Matern Fetal Neo*, v.32, n.1, p.143-153, jan. 2019. Doi: 10.1080/14767058.2017.1366984. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1366984?journalCode=ijmf20>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MOHAMMED, A. R.; EID, A. R.; ELZEHERY, R.; AL-HARRAS, M.; SHOUMAN, B.; NASEF, N. **Effect of Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding on Gastrin, Motilin, Secretin, and Cholecystokinin Hormones in Preterm Infants: A Pilot Crossover Study.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr.*, v.45, n.4, p.777-783, may. 2021. Doi: 10.1002/jpen.1935. Disponível em: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jpen.1935>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MOLES, L.; MANZANO, S.; FERNÁNDEZ, L.; MONTILLA, A.; CORZO, N.; ARES, S.; RODRÍGUEZ, J.; ESPINOSA-MARTOS, I. **Bacteriological, Biochemical, and Immunological Properties of Colostrum and Mature Milk From Mothers of Extremely Preterm Infant.** *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v.60, n.1, p. 120-126, jan. 2015. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000560. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2015/01000/Bacteriological,_Biochemical,_and_Immunological.25.aspx. Acesso em: 21 janeiro 2022.

MORAD, E. A.; RABIE, R. A.; ALMALKY, M. A.; GEBRIEL, M. G. **Evaluation of Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Interleukin-6 as Early Markers for Diagnosis of Neonatal Sepsis.** *Int J Microbiol.*, v. 2020, n. 8889086, oct. 2020. Doi: 10.1155/2020/8889086. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7547329/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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*, v. 2, n. 2, p. 02-09, 2007. Disponível em: <http://www.fmc.br/ojs/index.php/RCFMC/article/view/151/119>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

NASUF, A. W. A.; OJHA, S.; DORLING, J. **Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants (Review).** *Cochrane Database Syst Ver*, v.9, n.9, sept. 2018. Doi: 10.1002 / 14651858.CD011921.pub2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513592/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

O'BRIEN, F., WALKER, I.A. **Fluid homeostasis in the neonate.** *Paediatr Anaesth*, v.24, n.1, p. 49-59, jan. 2014. Doi: 10.1111/pan.12326. Epub 2013 Dec 4. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pan.12326/>. Acesso em: 31 janeiro 2022.

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*, v.15, n.1, p. e0226817, jan. 2020. Doi: 10.1371/journal.pone.0226817. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6980546/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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 \leq 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial.** *Int Breastfeed J*, v.16, n.1, p.59, aug. 2021. Doi: 10.1186/s13006-021-00408-x. Disponível em: <https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-021-00408-x>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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, março. 2021.

PANCHAL, H.; ATHALYE- JAPE, G.; PATOLE, S. **Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Adv Nutr*, v.10, n.6, p. 1152-1162, nov. 2019. Doi: 10.1093/advances/nmz033. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855966/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

PROCIANOY, R. S.; SILVEIRA, R. C. **The challenges of neonatal sepsis management.** *J Pediatr*, Rio J, v.96, n.1, p. 80-86, mar/apr. 2020. Doi: 10.1016/j.jpmed.2019.10.004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/5jFj7VRvCDqnwYyC4dfxYPw/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

QIU, X.; ZHANG L.; TONG, Y.; QU, Y.; WANG, H.; MU, D. **Interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis with premature rupture of the membranes: A meta-analysis.** *Medicine (Baltimore)*, v.97, n.47, p.e13146, nov. 2018. Doi: 10.1097/MD.00000000000013146. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392693/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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*, v.16, n.12, p.453, oct. 2015. Doi: 10.1186/s13063-015-0969-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458907>. Acesso em: 18 novembro 2019.

ROWE, P. **Essential statistics for the pharmaceutical sciences.** Chichester. England: John Wiley & Sons.Ltda, 2007. Disponível em: <https://www.wiley.com/enus/Essential+Statistics+for+the+Pharmaceutical+Sciences,+2nd>

+Edition-p-9781118913383. Acesso em: 21 janeiro 2022.

SHARMA, D.; FARAHBAKHS, N.; SHASTRI, S.; SHARMA, P. **Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review.** *J Matern Fetal Neonatal Med*, v.31, n.12, p.1646-1659, jun. 2018. Doi: 10.1080/14767058.2017.1322060. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14767058.2017.1322060?journalCode=ijmf20>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

SILVA, A. P.; MACHADO, R. C. M.; NASCIMENTO, B. F.; DA CUNHA, L. V. S.; PADILHA, P. C. **Analysis of clinical outcomes of oropharyngeal colostrum administration in very low-birth-weight preterm newborns.** *Nutrition*, v.90, n.111292, oct. 2021. Doi: 10.1016/j.nut.2021.111292. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900721001544?via%3Dihub>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

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.** *J Infect Dev Ctries.*, v.10, n.12, p.1318-1324, dec. 2016. Doi: 10.3855/jidc.7474.

TAO, J.; MAO, J.; YANG, J.; SU, Y. **Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs.** *Eur J Clin Nutr.*, v.74, n.8, p.1122-1131, jan. 2020. Doi: 10.1038/s41430-019-0552-4. Epub 2020.Jan3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41430-019-0552-4>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

UNICEF. OMS: **cerca de 30 milhões de bebês nascem prematuros por ano no mundo** – 2018. Brasília (DF): Escritório da Representação do UNICEF no Brasil, 2018. 14 dezembro 2018.

VICTORA, C. G.; HORTA, B. L.; LORET, M. C.; QUEVEDO, L.; PINHEIRO, R. T.; GIGANTE, D. P.; GONÇALVES, H.; BARROS, F. C. **Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil.** *Lancet Glob Health.*, v.3, n.4, p. 199-205, apr. 2015. Doi: 10.1016/S2214-109X(15)70002-1. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(15\)70002-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(15)70002-1/fulltext). Acesso em: 21 janeiro 2022.

WANG, Y.; ZHAO, J.; YAO, Y.; YANG, L.; ZHAO, D.; LIU, S. **The Accuracy of 16S rRNA Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of Neonatal Sepsis: A Meta-Analysis.** *Biomed Res Int.*, v.2021, p. 5550387, may.2021. Doi: 10.1155/2021/5550387. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/5550387/>. Acesso em: 21 janeiro 2022.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Uso de colostro materno em recém-nascidos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce. Pesquisador responsável: Camila Beatriz de Paula Perez. A pesquisa tem como objetivo comprovar a maior resposta imunológica do recém-nascido no tratamento de infecção nos primeiros dias de vida através da administração do colostro humano.

Seu filho ou neto receberá nutrição com leite materno ou humano conforme tolerância e protocolo de alimentação da rotina do setor de neonatologia onde está internado, independentemente da terapia com colostro. A administração orofaríngea de colostro materno como terapia imune sem finalidade nutricional, será realizada no bebê participante se não houver contra-indicações para fazê-la, e se houver quantidade de leite suficiente. Será realizada a cada 3 horas, após higienização das mãos e antebraços, colocação de luvas de procedimento, seguida da aspiração de 0,2 ml de colostro e aplicação de 0,1 ml de leite na face interna de cada bochecha do bebê.

A pesquisadora, Camila Beatriz de Paula Perez fará toda a orientação quanto a pesquisa. E o bebê entrará no estudo quando o mesmo estiver suspeita clínica de sepse neonatal precoce (que é uma infecção no sangue da criança). Será necessário realizar coleta de sangue no início do estudo, utilizando-se da coleta já realizada de rotina nos bebês com suspeita de infecção. Será acrescentado 0,5 ml a mais de sangue para ser destinado a realização de pesquisa molecular para maior acurácia do diagnóstico.

Dentre os riscos da pesquisa aos recém-nascidos, em decorrência do procedimento de coleta de sangue (de veia periférica ou artéria), poderá ocorrer hematoma local, equimose local, sangramento local, dor local e outros. Caso ocorra qualquer intercorrência leve ou mais grave, em decorrência de procedimentos ocasionados pela pesquisa, serão tomadas todas as providências e condutas pela pesquisadora junto a equipe especializada e treinada em neonatologia, do hospital da unidade de terapia intensiva neonatal e intermediária neonatal do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS), onde o bebê estará internado, para solucionar e tratar imediatamente desconfortos, dor, ou hematomas em decorrência da coleta. Reafirmo que a pesquisadora utilizará as coletas de sangue já realizadas como rotina pela equipe de neonatologia do serviço, em recém-nascidos com suspeita de infecção neonatal, a fim de minimizar os procedimentos no seu bebê.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

Durante a pesquisa, também é previsto o risco de necessidade de troca de antibióticos em decorrência da não melhora da infecção do seu bebê, caso haja essa necessidade, ela será avaliada imediatamente pela pesquisadora junto a equipe médica de neonatologia do hospital onde seu filho ou neto estará internado. Sobre possíveis riscos ocasionados pela pesquisa para a mãe do bebê participante, como qualquer dano emocional ocasionado pela pesquisa, a mãe será encaminhada pela pesquisadora ao suporte da equipe multiprofissional especializada em psicologia dentro do setor de neonatologia do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS). O colostro preferentemente será coletado a beira do leito e ofertado cru o mais precoce possível. O colostro também poderá ser coletado em banco de leite, armazenado e congelado com todas as normas de assepsia e antisepsia do banco de leite humano e utilizado posteriormente sem pasteurização.

Para permanecer na pesquisa, as mães deverão retirar o colostro após receber as devidas orientações, e obter produção suficiente para administração em seus bebês por pelo menos 5 dias de vida, na quantidade de pelo menos 24 ml ao dia. A Sra. terá toda a liberdade de se recusar a participar da pesquisa, e ainda se participando, poderá sair em qualquer fase, sem qualquer prejuízo para o atendimento do bebê. A pesquisa não acarretará em nenhum prejuízo, nem na produção do leite, nem na alimentação do bebê. Para questões referentes à pesquisa ou quaisquer dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora responsável, cujo e-mail, telefone e endereço físico constam neste documento.

Para questões referentes aos aspectos éticos da pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos e prevê a possibilidade de indenização conforme a Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos realizados oferecem riscos à sua dignidade. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, somente a pesquisadora e a equipe de pesquisa Durval Batista Palhares, Débora Thomaz, Paula Cristhina Niz Xavier, terão conhecimento dos dados.

O resultado será disponibilizado a você após a análise dos dados. Os benefícios de mãe e bebê participarem da pesquisa consistem em uma maior probabilidade de vínculo e contato durante a internação hospitalar, garantia ao recém-nascido aos conhecidos benefícios imunológicos do colostro humano, principalmente em recém-nascidos muito prematuros, além da possibilidade de redução no uso de antibióticos.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

E para outros recém-nascidos e sociedade, a pesquisa poderá contribuir para melhorar a qualidade no tratamento dos bebês prematuros com sepse neonatal internados neste e em outros hospitais, pois será possível conhecer os benefícios do seu colostro para melhorar a imunidade e ajudar na recuperação desses recém-natos. Será entregue uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a você e outra permanecerá com a pesquisadora. Serão coletados seus dados e dos bebês participantes nos prontuários após autorização de acesso pelos responsáveis do setor dos mesmos, e serão repassados a vocês pela pesquisadora, sempre que solicitarem. Os dados do estudo também poderão ser utilizados em eventos científicos e na elaboração de artigos científicos. Não haverá prejuízos financeiros aos participantes, e caso ocorra algum por condições decorrentes da pesquisa, os mesmos serão ressarcidos pela pesquisadora.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Autorizo a execução da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo quando concluído. Eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo. Declaro ter sido informado e concordo com a participação do meu filho ou neto se for o caso, como voluntário, na pesquisa.

Campo Grande – MS ____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

E-mail do pesquisador: camilabpp@gmail.com.

Contato telefônico: (67) 33063340.

Endereço: Rua Olário de Oliveira França, 535, Villa Nasser. Campo Grande – MS. CEP:79117475.

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Contato: (067) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP:79070-900. Campo Grande – MS.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Título da Pesquisa: Uso de colostro materno em recém-nascidos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce. Pesquisador responsável: Camila Beatriz de Paula Perez. A pesquisa tem como objetivo comprovar a maior resposta imunológica do recém-nascido no tratamento de infecção nos primeiros dias de vida através da administração do colostro humano.

Seu filho ou neto receberá nutrição com leite materno ou humano conforme tolerância e protocolo de alimentação da rotina do setor de neonatologia onde está internado, independentemente da terapia com colostro. A administração orofaríngea de colostro materno como terapia imune sem finalidade nutricional, será realizada nos bebês participantes se não houver contra-indicações para fazê-la, e se houver quantidade de leite suficiente. Seu filho ou neto não receberá essa terapia imune com colostro, realizada em outros participantes da pesquisa, por existir contra-indicações para sua administração, ou por não se ter obtido quantidade de leite suficiente para recebê-la. Reafirmo que não haverá interferência ou prejuízo na alimentação ou em qualquer tipo de tratamento clínico do seu bebê quando indicado pela equipe médica de onde ele estará internado.

A pesquisadora, Camila Beatriz de Paula Perez fará toda a orientação quanto a pesquisa. E o seu bebê entrará no estudo quando o mesmo estiver suspeita clínica de sepse neonatal precoce (que é uma infecção no sangue da criança). Será necessário realizar coleta de sangue no início do estudo, utilizando-se da coleta já realizada de rotina nos bebês com suspeita de infecção. Será acrescentado 0,5 ml a mais de sangue para ser destinado a realização de pesquisa molecular para maior certeza do diagnóstico.

Dentre os riscos da pesquisa aos recém-nascidos, em decorrência do procedimento de coleta de sangue (de veia periférica ou artéria), poderá ocorrer hematoma local, equimose local, sangramento local, dor local e outros. Caso ocorra qualquer intercorrência leve ou mais grave, em decorrência de procedimentos ocasionados pela pesquisa, serão tomadas todas as providências e condutas pela pesquisadora junto a equipe especializada em neonatologia do hospital da unidade de terapia intensiva neonatal e intermediária neonatal do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS), onde o bebê estará internado, para solucionar e tratar imediatamente desconfortos, dor, ou hematomas em decorrência da coleta. Reafirmo que a pesquisadora utilizará as coletas de sangue já realizadas como rotina pela equipe de neonatologia do serviço, em recém-nascidos com suspeita de infecção neonatal, a fim de minimizar os procedimentos no seu bebê.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

Durante a pesquisa, também é previsto o risco de necessidade de troca de antibióticos em decorrência da não melhora da infecção do seu bebê, caso haja essa necessidade, ela será avaliada imediatamente pela pesquisadora junto a equipe médica de neonatologia do hospital onde seu filho ou neto estará internado. Sobre possíveis riscos ocasionados pela pesquisa para a mãe do bebê participante, como qualquer dano emocional ocasionado pela pesquisa, a mãe será encaminhada pela pesquisadora ao suporte da equipe multiprofissional especializada em psicologia dentro do setor de neonatologia do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS). A Sra. terá toda a liberdade de se recusar a participar da pesquisa, e ainda se participando, poderá sair em qualquer fase, sem qualquer prejuízo para o atendimento do bebê. A pesquisa não acarretará em nenhum prejuízo, nem na produção do leite, nem na alimentação do seu bebê.

Para questões referentes à pesquisa ou quaisquer dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora responsável, cujo e-mail, telefone e endereço físico constam neste documento. Para questões referentes aos aspectos éticos da pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos e prevê a possibilidade de indenização conforme a Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos realizados oferecem riscos à sua dignidade. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, somente a pesquisadora e a equipe de pesquisa Durval Batista Palhares, Débora Thomaz, Paula Cristhina Niz Xavier, terão conhecimento dos dados.

O resultado será disponibilizado a você após a análise dos dados. Os benefícios de mãe e bebê participarem da pesquisa, além de contribuir com a possível redução de uso de antibióticos dentro do setor onde seu bebê estará internado, consiste em uma maior probabilidade de vínculo e contato durante a internação hospitalar, uma vez que, mesmo não sendo possível garantir a colostroterapia na forma de imunoterapia como foi proposta aos outros participantes, será estimulado pela pesquisadora a manutenção de todo contato próximo com seu bebê em beira de leito. E para os outros recém-nascidos e sociedade, a pesquisa poderá contribuir para melhorar a qualidade no tratamento dos bebês prematuros com sepse neonatal internados neste e em outros hospitais, pois será possível conhecer os benefícios do colostro para melhorar a imunidade e ajudar na recuperação desses recém-natos. Será entregue uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a você e outra permanecerá com a pesquisadora.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

Serão coletados seus dados e dos bebês participantes nos prontuários após autorização de acesso pelos responsáveis do setor dos mesmos, serão repassados a vocês pela pesquisadora, sempre que solicitarem. Os dados do estudo também poderão ser utilizados em eventos científicos e na elaboração de artigos científicos.

Não haverá prejuízos financeiros aos participantes, e caso ocorra algum por condições decorrentes da pesquisa, os mesmos serão ressarcidos pela pesquisadora. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Autorizo a execução da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo quando concluído.

Eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo. Declaro ter sido informado e concordo com a participação do meu filho ou neto se for o caso, como voluntário, na pesquisa.

Campo Grande - MS, _____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

E-mail do pesquisador: camilabpp@gmail.com.

Contato telefônico: (67) 33063340.

Endereço: Rua Olário de Oliveira França, 535, Villa Nasser. Campo Grande – MS.
CEP:79117475.CEP

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Contato: (067) 3345-7187.Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP:79070-900.
Campo Grande – MS.

APÊNDICE C - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Título da Pesquisa: Uso de colostro materno em recém-nascidos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce. Pesquisador responsável: Camila Beatriz de Paula Perez. A pesquisa tem como objetivo comprovar a maior resposta imunológica do recém-nascido no tratamento de infecção nos primeiros dias de vida através da administração do colostro humano. Seu filhoreceberá nutrição com leite materno ou humano conforme tolerância e protocolo de alimentação da rotina do setor de neonatologia onde está internado, independentemente da terapia com colostro.

A administração orofaríngea de colostro materno como terapia imune sem finalidade nutricional, será realizada no bebê participante se não houver contra- indicações para fazê-la, e se houver quantidade de leite suficiente. Será realizada a cada 3 horas, após higienização das mãos e antebraços, colocação de luvas de procedimento, seguida da aspiração de 0,2 ml de colostro e aplicação de 0,1 ml de leite na face interna de cada bochecha do bebê. A pesquisadora, Camila Beatriz de Paula Perez fará toda a orientação quanto a pesquisa. E o bebê entrará no estudo quando o mesmo estiver suspeita clínica de sepse neonatal precoce (que é uma infecção no sangue da criança). Será necessário realizar coleta de sangue no início do estudo, utilizando-se da coleta já realizada de rotina nos bebês com suspeita de infecção. Será acrescentado 0,5 ml a mais de sangue para ser destinado a realização de pesquisa molecular para maior acurácia do diagnóstico.

Dentre os riscos da pesquisa aos recém-nascidos, em decorrência do procedimento de coleta de sangue (de veia periférica ou artéria), poderá ocorrer hematoma local, equimose local, sangramento local, dor local e outros. Caso ocorra qualquer intercorrência leve ou mais grave, em decorrência de procedimentos ocasionados pela pesquisa, serão tomadas todas as providências e condutas pela pesquisadora junto a equipe especializada e treinada em neonatologia, do hospital da unidade de terapia intensiva neonatal e intermediária neonatal do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS), onde o bebê estará internado, para solucionar e tratar imediatamente desconfortos, dor, ou hematomas em decorrência da coleta. Reafirmo que a pesquisadora utilizará as coletas de sangue já realizadas como rotina pela equipe de neonatologia do serviço, em recém- nascidos com suspeita de infecção neonatal, a fim de minimizar os procedimentos no seu bebê.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do participante da pesquisa

Durante a pesquisa, também é previsto o risco de necessidade de troca de antibióticos em decorrência da não melhora da infecção do seu bebê, caso haja essa necessidade, ela será avaliada imediatamente pela pesquisadora junto a equipe médica de neonatologia do hospital onde seu filho internado. Sobre possíveis riscos ocasionados pela pesquisa para a senhora, como qualquer dano emocional ocasionado pela pesquisa, a senhora será encaminhada pela pesquisadora ao suporte da equipe multiprofissional especializada em psicologia dentro do setor de neonatologia do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS). O colostro preferentemente será coletado a beira do leito e ofertado cru o mais precoce possível. O colostro também poderá ser coletado em banco de leite, armazenado e congelado com todas as normas de assepsia e antisepsia do banco de leite humano e utilizado posteriormente sem pasteurização.

Para permanecer na pesquisa, as mães deverão retirar o colostro após receber as devidas orientações, e obter produção suficiente para administração em seus bebês por pelo menos 5 dias de vida, na quantidade de pelo menos 24 ml ao dia. A Sra. terá toda a liberdade de se recusar a participar da pesquisa, e ainda se participando, poderá sair em qualquer fase, sem qualquer prejuízo para o atendimento do bebê. A pesquisa não acarretará em nenhum prejuízo, nem na produção do leite, nem na alimentação do bebê. Para questões referentes à pesquisa ou quaisquer dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora responsável, cujo e-mail, telefone e endereço físico constam neste documento.

Para questões referentes aos aspectos éticos da pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos e prevê a possibilidade de indenização conforme a Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos realizados oferecem riscos à sua dignidade. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, somente a pesquisadora e a equipe de pesquisa Durval Batista Palhares, Débora Thomaz, Paula Cristhina Niz Xavier, terão conhecimento dos dados.

O resultado será disponibilizado a você após a análise dos dados. Os benefícios da senhora e do seu bebê participarem da pesquisa consistem em uma maior probabilidade de vínculo e contato durante a internação hospitalar, garantia ao recém-nascido aos conhecidos benefícios imunológicos do colostro humano, principalmente em recém-nascidos muito prematuros, além da possibilidade de redução no uso de antibióticos.

Assinatura do pesquisador

Assinatura da mãe do participante da pesquisa

E para outros recém-nascidos e sociedade, a pesquisa poderá contribuir para melhorar a qualidade no tratamento dos bebês prematuros com sepse neonatal internados neste e em outros hospitais, pois será possível conhecer os benefícios do seu colostro para melhorar a imunidade e ajudar na recuperação desses recém natos. Será entregue uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a você e outra permanecerá com a pesquisadora. Serão coletados seus dados e dos bebês participantes nos prontuários após autorização de acesso pelos responsáveis do setor dos mesmos, e serão repassados a você pela pesquisadora, sempre que solicitarem.

Os dados do estudo também poderão ser utilizados em eventos científicos e na elaboração de artigos científicos. Não haverá prejuízos financeiros aos participantes, e caso ocorra algum por condições decorrentes da pesquisa, os mesmos serão ressarcidos pela pesquisadora. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu assentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Autorizo a execução da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo quando concluído. Eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu assentimento em participar da pesquisa. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo. Declaro ter sido informado e concordo com a participação do meu filho, como voluntário, na pesquisa.

Campo Grande - MS, _____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador

Assinatura da mãe do participante da pesquisa

E-mail do pesquisador: camilabpp@gmail.com.

Contato telefônico: (67) 33063340.

Endereço: Rua Olário de Oliveira França, 535, Villa Nasser. Campo Grande – MS.
CEP:79117475.

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Contato: (067) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP:79070-900.
Campo Grande – MS.

APÊNDICE D - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Título da Pesquisa: Uso de colostro materno em recém-nascidos prematuros com suspeita de sepse neonatal precoce. Pesquisador responsável: Camila Beatriz de Paula Perez. A pesquisa tem como objetivo comprovar a maior resposta imunológica do recém-nascido no tratamento de infecção nos primeiros dias de vida através da administração do colostro humano. Seu filhoreceberá nutrição com leite materno ou humano conforme tolerância e protocolo de alimentação da rotina do setor de neonatologia onde está internado, independentemente da terapia com colostro. A administração orofaríngea de colostro materno como terapia imune sem finalidade nutricional, será realizada nos bebês participantes se não houver contra- indicações para fazê-la, e se houver quantidade de leite suficiente.

Seu filho não receberá essa terapia imune com colostro, realizada em outros participantes da pesquisa, por existir contra- indicações para sua administração, ou por não se ter obtido quantidade de leite suficiente para recebê-la. Reafirmo que não haverá interferência ou prejuízo na alimentação ou em qualquer tipo de tratamento clínico do seu bebê quando indicado pela equipe médica de onde ele estará internado. A pesquisadora, Camila Beatriz de Paula Perez fará toda a orientação quanto a pesquisa. E o seu bebê entrará no estudo quando o mesmo estiver suspeita clínica de sepse neonatal precoce (que é uma infecção no sangue da criança). Será necessário realizar coleta de sangue no início do estudo, utilizando-se da coleta já realizada de rotina nos bebês com suspeita de infecção. Será acrescentado 0,5 ml a mais de sangue para ser destinado a realização de pesquisa molecular para maior certeza do diagnóstico.

Dentre os riscos da pesquisa aos recém-nascidos, em decorrência do procedimento de coleta de sangue (de veia periférica ou artéria), poderá ocorrer hematoma local, equimose local, sangramento local, dor local e outros. Caso ocorra qualquer intercorrência leve ou mais grave, em decorrência de procedimentos ocasionados pela pesquisa, serão tomadas todas as providências e condutas pela pesquisadora junto a equipe especializada em neonatologia do hospital da unidade de terapia intensiva neonatal e intermediária neonatal do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS), onde o bebê estará internado, para solucionar e tratar imediatamente desconfortos, dor, ou hematomas em decorrência da coleta. Reafirmo que a pesquisadora utilizará as coletas de sangue já realizadas como rotina pela equipe de neonatologia do serviço, em recém-nascidos com suspeita de infecção neonatal, a fim de minimizar os procedimentos no seu bebê.

Assinatura do pesquisador

Assinatura da mãe do participante da pesquisa

Durante a pesquisa, também é previsto o risco de necessidade de troca de antibióticos em decorrência da não melhora da infecção do seu bebê, caso haja essa necessidade, ela será avaliada imediatamente pela pesquisadora junto a equipe médica de neonatologia do hospital onde seu filho ou neto estará internado. Sobre possíveis riscos ocasionados pela pesquisa para a mãe do bebê participante, como qualquer dano emocional ocasionado pela pesquisa, a mãe será encaminhada pela pesquisadora ao suporte da equipe multiprofissional especializada em psicologia dentro do setor de neonatologia do (HUMAP/EBSERH) e/ou (HRMS). A Sra. terá toda a liberdade de se recusar a participar da pesquisa, e ainda se participando, poderá sair em qualquer fase, sem qualquer prejuízo para o atendimento do bebê. A pesquisa não acarretará em nenhum prejuízo, nem na produção do leite, nem na alimentação do seu bebê. Para questões referentes à pesquisa ou quaisquer dúvidas, entrar em contato com a pesquisadora responsável, cujo e-mail, telefone e endereço físico constam neste documento.

Para questões referentes aos aspectos éticos da pesquisa você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos critérios da ética em pesquisa com seres humanos e prevê a possibilidade de indenização conforme a Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos realizados oferecem riscos à sua dignidade. Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais, somente a pesquisadora e a equipe de pesquisa Durval Batista Palhares, Débora Thomaz, Paula Cristhina Niz Xavier, terão conhecimento dos dados.

O resultado será disponibilizado a você após a análise dos dados. Os benefícios de mãe e bebê participarem da pesquisa, além de contribuir com a possível redução de uso de antibióticos dentro do setor onde seu bebê estará internado, consiste em uma maior probabilidade de vínculo e contato durante a internação hospitalar, uma vez que, mesmo não sendo possível garantir a colostroterapia na forma de imunoterapia como foi proposta aos outros participantes, será estimulado pela pesquisadora a manutenção de todo contato próximo com seu bebê em beira de leito, da mesma forma que os participantes que receberão a colostroterapia terão. E para os outros recém-nascidos e sociedade, a pesquisadora poderá contribuir para melhorar a qualidade no tratamento dos bebês prematuros com sepse neonatal internados neste e em outros hospitais, pois será possível conhecer os benefícios do colostro para melhorar a imunidade e ajudar na recuperação desses recém-natos.

Assinatura do pesquisador

Assinatura da mãe do participante da pesquisa

Será entregue uma via deste Termo de Assentimento Livre e Esclarecido a você e outra permanecerá com a pesquisadora. Serão coletados seus dados e dos bebês participantes, seu filho, nos prontuários após autorização de acesso pelos responsáveis do setor dos mesmos, serão repassados a vocês pela pesquisadora, sempre que solicitarem.

Os dados do estudo também poderão ser utilizados em eventos científicos e na elaboração de artigos científicos. Não haverá prejuízos financeiros aos participantes, e caso ocorra algum por condições decorrentes da pesquisa, os mesmos serão ressarcidos pela pesquisadora. Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu assentimento de forma livre para participar desta pesquisa.

Autorizo a execução da pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo quando concluído. Eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu assentimento em participar da pesquisa. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento Livre e Esclarecido deste representante legal para a participação neste estudo. Declaro ter sido informado e concordo com a participação do meu filho, como voluntário, na pesquisa.

Campo Grande - MS, _____ de _____ de _____.

Assinatura do pesquisador

Assinatura da mãe do participante da pesquisa

E-mail do pesquisador: camilabpp@gmail.com.

Contato telefônico: (67) 33063340.

Endereço: Rua Olário de Oliveira França, 535, Villa Nasser. Campo Grande – MS.
CEP: 79117475.

CEP Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Contato: (067) 3345-7187. Cidade Universitária, Caixa Postal 549. CEP: 79070-900.
Campo Grande – MS.

APÊNDICE E - PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS SECUNDÁRIOS

Paciente (iniciais): _____ Prontuário: _____ Data nascimento: _____
 Sexo: ____ Tipo de parto: _____ Tempo de internação: ____ Óbito na internação: ____
 Mãe: (iniciais): _____ Prontuário _____ Idade: ____ Hospital: _____

1. Presença de 1 ou mais fatores de risco para sepse neonatal precoce:

- () Ruptura de membrana a > 18 horas do parto.
- () Colonização materna vaginal e/ou retal, ou bacteriúria na gestação atual, pelo Streptococcus Grupo B (EGB), sem profilaxia adequada.
- () Infecção materna vigente, inclusive infecção do trato urinário, até 72 horas antes do parto.
- () Corioamnionite ou febre intraparto (> 38°C)..
- () Trabalho de parto prematuro sem causa aparente.
- () Procedimento de medicina fetal invasiva até 72 horas antes do parto ou cerclagem uterina.

2. Apresentar dois ou mais dos sinais clínicos, nas primeiras 72 horas de vida:

- () Manobras de reanimação neonatal.
- () desconforto respiratório persistente por mais de 6 horas.
- () alteração na perfusão (≥ 3 segundos), hipotensão, sinais clínicos de choque.
- () coagulação intravascular disseminada (CIVD), hemorragia pulmonar.
- () alteração de glicemia (hipoglicemia/hiperglicemia).
- () instabilidade térmica (temperatura < 36 ou > 37,8°C).
- () Intolerância alimentar (vômitos, estase biliar, distensão abdominal).
- () apnéia, letargia, hipoatividade, irritabilidade ou convulsão.
- () cianose, palidez, ou moteado de pele.
- () taquicardia (FC > 160 bpm).
- () Taquipnéia (FR > 60 bpm).

3. Variáveis analisadas:

- Melhora dos sintomas clínicos apresentados nos primeiros 5 dias: () Sim () Não
- Se uso de oxigênio, suspenso até o 5º dia de vida: Sim () Não ()
- Troca de antibióticos: () Sim () Não - Tempo de uso de antibióticos: _____.
- Suspensão de antibióticos até o 5º dia de vida: () sim () não
- Melhora ou normalização dos exames laboratoriais até o 5º dia de vida. () Sim () Não
- Tempo para se atingir dieta enteral plena (dias): _____.
- Recuperação do peso de nascimento até o 15º dia de vida: () Sim () Não
- Uso de sonda enteral nos primeiros 5 dias de vida: () Sim () Não
- Recebeu leite materno na sonda durante os primeiros 5 dias de vida: () Sim () Não
- Aleitamento materno na alta hospitalar: () Sim () Não
- Uso de antibiótico na gestação: () sim () não
- Perímetro cefálico nascimento/ alta/ crescimento na internação: _____.
- Diagnósticos na internação/Idade gestacional:
- Peso nascimento/ Peso alta: _____.

4. Resultados de exames laboratoriais:

- rtPCR ou qPCR: _____ - Cultura de sangue: _____.
- 12 a 24 hs de vida: IL 6: _____ - PCT: _____ - PCR quantitativo: _____.
- Hb: ____ Ht: ____ Leucócitos: _____ Metam: ____ Mielóc: ____ Bastões: ____ Segm: ____
 Linf: __ Mon: __ eosinof: __ plaquetas: _____ Relação I/T: _____.
- 2º controle: Hb: ____ Ht: ____ Leucócitos: ____ Metam: ____ Mielóc: ____ Bastões: __ Segm: __ Linf: ____
 Mon: ____ eosinof: ____ Plaquetas: _____ Relação I/T: ____ .PCR: _____
- Observações: _____ Pesquisador (a): _____.

ANEXO A – Parecer consubstancial do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (CEP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE COLOSTRO MATERNO EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS COM

SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL PRECOCE **Pesquisador:** CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 33579020.5.0000.0021

Instituição Proponente: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.214.079

Apresentação do Projeto:

O estudo é relevante pois visa à pesquisa sobre a correlação do uso de colostro na sepse neonatal precoce, como fator de melhora da imunidade desses recém-nascidos, que poderá contribuir para uma melhor resposta ao tratamento clínico instituído. A grande maioria dos recém-nascidos prematuros, principalmente os de muito baixo peso recebem antibióticos ao nascimento, espera-se que o uso do colostro humano possa interferir na evolução da sepse neonatal precoce trazendo redução do tempo de uso de antibióticos, redução da necessidade de troca de antibióticos, menor tempo para se atingir dieta enteral plena, entre outros critérios de melhora clínica e laboratorial, funcionando como tratamento coadjuvante na sepse neonatal precoce.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os benefícios do uso do colostro materno em recém-nascidos com idade gestacional ao nascer menor de 37 semanas com suspeita de sepse neonatal precoce e comparar os bebês que receberam e que não receberam o colostro

Objetivo Secundário:

4.2.1. Selecionar recém-nascidos internados na unidade neonatal onde ocorre o estudo, durante o período determinado pelo estudo, que possuam as seguintes características: menores de 37 semanas de idade gestacional ao nascer e que preencham critérios clínicos para suspeita de sepse neonatal precoce ao nascer.

4.2.2. Os bebês serão separados em dois grupos para análise clínica e laboratorial de sua evolução: os que receberam e os que não receberam colostro materno até o quinto dia de vida.

4.2.3. Correlacionar a suspeita de sepse neonatal com os fatores de risco maternos e identificar as manifestações clínicas dos dois grupos de recém-nascidos com suspeita de sepse neonatal precoce.

4.2.4. Investigar laboratorialmente com hemocultura, interleucina 6, procalcitonina, hemograma, PCR quantitativo, relação

neutrófilos imaturos/totais e pesquisa de DNA genômico com primer universal por PCRtr.

4.2.5. Evoluir os pacientes dos dois grupos com colostro ou não, durante os primeiros sete dias de vida, quanto a resposta clínica e laboratorial.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador apresenta adequada avaliação de riscos e benefícios e seus encaminhamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância na área de saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresenta folha de rosto, projetos nas versões PB e brochura, autorizações, termos de compromisso e TCLE e TALE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora atendeu a todas as solicitações deste comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitamos aos pesquisadores que se atentem e obedeçam as medidas de segurança adotadas pelos locais de pesquisa, pelos governos municipais e estaduais, pelo Ministério da Saúde e pelas demais instâncias do governo devido a excepcionalidade da situação para a prevenção do contágio e o enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (Covid-19).

As medidas de segurança adotadas poderão interferir no processo de realização das pesquisas envolvendo seres humanos. Quer seja no contato do pesquisador com os participantes para coleta de dados e execução da pesquisa ou mesmo no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido-

TALE, incidindo sobre o cronograma da pesquisa e outros. Orientamos ao pesquisador na situação em que tenha seu projeto de pesquisa aprovado pelo CEP e em decorrência do contexto necessite alterar seu cronograma de execução, que faça a devida alteração notificando este comitê.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1552787.pdf	21/07/2020 09:38:13		Aceito
Outros	Declaracao_camila_laboratorio.pdf	21/07/2020 09:33:06	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento_livre_esclarecido_n_colostro.pdf	21/07/2020 09:29:37	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_livre_esclarecido_n_colostro.pdf	21/07/2020 09:29:04	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	Anuencia_prontuarios.pdf	20/07/2020 19:50:55	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Cronograma	cronograma_pesquisa.pdf	20/07/2020 19:49:24	CAMILA BEATRIZ	Aceito

			DE PAULA PEREZ	
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento_livre_sclarescido _colostro.pdf	20/07/2020 19:48:30	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Colostroterapia.pdf	20/07/2020 19:47:40	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_assentimento_livre_esclarescido _colostro.pdf	20/07/2020 19:44:27	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	termo_compromisso_utilizacao_banco_d ados.pdf	15/05/2020 19:35:12	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito

Página 03 de

Outros	temo_compromisso_dados_prontuarios. pdf	15/05/2020 19:34:34	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	declaracao_orcamentaria.pdf	15/05/2020 19:32:56	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito

Outros	declaracao_destino_dados_secundarios _coletados.pdf	15/05/2020 19:29:54	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	autorizacao_uso_laboratorio.pdf	15/05/2020 19:29:06	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	anuencia_setor_neonatologia.pdf	15/05/2020 19:25:42	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Outros	anuencia_chefia_materno_infantil.pdf	15/05/2020 19:25:10	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	15/05/2020 19:22:43	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracao_uso_material_biologico.pdf	15/05/2020 19:22:10	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declacao_instituicao_infraestrutura.pdf	15/05/2020 19:21:26	CAMILA BEATRIZ DE PAULA PEREZ	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	15/05/2020 16:37:30	CAMILA BEATRIZ	Aceito

			DE PAULA PEREZ	
--	--	--	-------------------	--

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 14 de Agosto de 2020

Assinado por:**Fernando César de Carvalho Moraes
(Coordenador(a))**