



Colostro bovino e suas aplicações na saúde humana: uma revisão narrativa

Bovine colostrum and its applications in human health: a narrative review

Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida^{1,2*}

¹ Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Nutrologia Pediátrica da Associação Brasileira de Nutrologia, São Paulo, Brasil.

*Corresponding Author: Dr. Carlos Alberto Nogueira-de-Almeida.
Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos,
e Departamento de Nutrologia Pediátrica da Associação Brasileira
de Nutrologia.

E-mail: dr.nogueira@me.com

ORCID: 0000-0003-1272-4404

DOI: <https://doi.org/10.54448/ijn23234>

Received: 05-05-2023; Revised: 07-06-2023; Accepted: 07-09-2023; Published: 07-10-2023; IJN-id: e23234

Resumo

Introdução: o colostro bovino é a secreção produzida pela glândula mamária da vaca nos primeiros dias após o parto. Trata-se de um alimento rico em proteínas, lipídios, além de enzimas, vitaminas, minerais, fatores de crescimento, oligossacarídeos, nucleotídeos e citocinas. **Objetivo:** Foi revisar a literatura em relação aos benefícios do consumo de colostro bovino para a saúde humana. **Métodos:** Revisão narrativa, conduzida por meio de busca nas bases de dados Pubmed, Medline, Scielo, Cochrane, Lilacs e Crossref, usando como palavra-chave "colostro bovino". **Resultados:** foram encontrados estudos que envolvem potenciais benefícios para imunidade, desempenhos físico e muscular e saúde gastrointestinal. **Conclusão:** O colostro bovino é um produto alimentar e nutricional. Seu uso pode ser feito diretamente como alimento ou como componente de alguns alimentos, mas, atualmente, tem sido mais utilizado como suplemento. Os conhecimentos científicos relativos à segurança de uso e também aos benefícios à saúde de seus componentes, individuais ou associados, têm se acumulado nos últimos anos, permitindo graus crescentes de evidências que podem embasar sua utilização clínica.

Palavras-Chave: Colostro bovino. Imunidade. Trato gastrointestinal. Músculos. Alimento funcional.

Abstract

Introduction: Bovine colostrum is the secretion produced by the cow's mammary gland in the first days after giving birth. It is a food rich in proteins, lipids, as well as enzymes, vitamins, minerals, growth factors, oligosaccharides, nucleotides, and cytokines. **Objective:** It was to review the literature regarding the benefits of bovine colostrum consumption for human health. **Methods:** Narrative review, conducted through a search in Pubmed, Medline, Scielo, Cochrane, Lilacs, and Crossref databases, using "bovine colostrum" as the keyword. **Results:** studies involving potential benefits for immunity, physical and muscular performance, and gastrointestinal health were found. **Conclusion:** Bovine colostrum is a food and nutritional product. Its use can be made directly as food or as a component of some foods, but currently, it has been used more as a supplement. Scientific knowledge regarding the safety of use and also the health benefits of its components, individual or associated, has accumulated in recent years, allowing increasing degrees of evidence that can support its clinical use.

Keywords: Bovine colostrum. Immunity. Gastrointestinal tract. Muscles. Functional food.

Introdução

O colostro é a secreção produzida pela glândula mamária de mamíferos nos primeiros dias após o parto [1]. Em geral, ele mantém características próprias, que

justificam sua diferenciação do leite maduro, por cerca de três dias [2]. Apresenta características peculiares, voltadas especialmente a atender às necessidades adaptativas da cria em seu período inicial no mundo exterior, incluindo aspectos nutritivos e de proteção contra doenças. Mais de 25 mil substâncias diferentes já foram detectadas no colostro bovino, o qual tem sido utilizado como alimento e como suplemento pelo ser humano praticamente desde a domesticação do gado [3-6]. Também é muito usado pela indústria no preparo de alimentos, como queijos, pudins e iogurtes [5]. Do ponto de vista puramente nutricional, é um alimento bastante rico em proteínas e lipídeos. Mas, grande parte do interesse nesse produto está ligado a seus ingredientes funcionais, como enzimas, vitaminas, minerais, fatores de crescimento, oligossacarídeos, nucleotídeos, citocinas, etc [1]. Quando comparado ao leite maduro, o colostro bovino diferencia-se fundamentalmente pelos elevados teores proteico e lipídico e baixa concentração de lactose, mas várias outras características podem ser observadas, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1. Composição do colostro bovino comparada à do leite maduro em valores médios aproximados [7,8].

	Colostro	Leite maduro
Lipídeo mg/mL	64	39
Proteína mg/mL	140	36
Caseína mg/mL	43	25
Proteína do soro (Whey) mg/mL	120	5,1
Lactose mg/mL	27	49
Matéria seca mg/mL	276	125
Cinzas mg/mL	0,5	7
IgG mg/mL	55	0,25
IgA mg/mL	1,66	0,05
IgM mg/mL	4,32	0,045
Oligossacarídeos mg/mL	1,2	0,4
Lactoferrina mg/mL	0,82	0,2
Lactoperoxidase mg/mL	45	21
Cálcio mg/kg	4716	1220
Fósforo mg/kg	4452	1520
Magnésio mg/kg	733	120
Sódio mg/kg	1058	580
Potássio mg/kg	2845	1520
Zinco mg/kg	38	5,3
Ferro mg/kg	5,33	0,8

Manganês mg/kg	0,1	0,2
Vitamina A mg/kg	4,9	460
Vitamina E mg/kg de lipídeo	77	2,1
Vitamina B12 microg/mL	0,6	4,5

A Tabela 1 mostra valores obtidos em estudos apenas para ilustração, porque observa-se grande variação na composição do colostro relativa a fatores como genética do animal, idade, momento da coleta, características da dieta, tempo entre gestações, número de filhotes, qualidade da gestação, etc [1,9,10].

No Brasil, durante cerca de 65 anos, havia proibição da comercialização do colostro para uso humano, devido à falta de informações suficientes fornecidas aos órgãos reguladores. Esse fato levou a que muitas pessoas passassem a acreditar que o consumo desse produto e de seus derivados não seria recomendável. Entretanto, o decreto 9.013 de 29 de março de 2017 retirou essa proibição e, desde então, tem-se buscado levar aos meios técnico-científicos, e também aos leigos, informações confiáveis a respeito do tema [11]. Em um avanço recente, a Resolução RE 996 de 02 de abril de 2020 aprovou o colostro bovino em pó desnatado e integral como fonte de peptídeos bioativos para uso em suplementos alimentares [12].

A presente revisão objetivou descrever, com base na literatura disponível, as principais características do colostro bovino que apresentam potencial de uso pelo ser humano trazendo benefícios à saúde.

Métodos

Revisão narrativa, conduzida por meio de busca nas bases de dados PubMed, Medline, Scielo, Cochrane, Lilacs e Crossref, usando como palavra-chave "colostro bovino".

Revisão

Principais Componentes

a) Lactoferrina

Trata-se de uma glicoproteína tradicionalmente envolvida com o transporte de ferro na matriz láctea e que representa o principal componente proteico da fração soro do leite de mamíferos [13,14]. Em adição a seu papel ligado ao ferro, atualmente reconhecem-se inúmeras funções que trazem benefícios clínicos [15]. Podem-se destacar ações anti-inflamatória [16], anticarcinogênica [17], antiviral [18-21], antifúngica [22-24] e antibacteriana [25-30]. O principal mecanismo envolvido no papel antimicrobiano está ligado à sua capacidade de limitar a disponibilidade de ferro aos microrganismos [31]. O efeito

anticarcinogênico está relacionado com a supressão de radicais livres e produtos oxidativos [32].

b) Imunoglobulinas

São proteínas que atuam como anticorpos e têm a função primordial de transferir imunidade passiva da mãe diretamente para o recém-nascido.

c) Lactoperoxidase

Trata-se de uma enzima com ação eminentemente antibacteriana [33].

d) Lisozimas

São enzimas que provocam a lise de bactérias gram-negativas e inibem o crescimento das gram-positivas [34].

e) Oligossacarídeos

Tanto o leite de vaca maduro como o colostro apresentam-se como fontes importantes de oligossacarídeos derivados da lactose ("bovine milk oligosaccharide", BMO), mas a concentração no colostro é significativamente maior. Os BMO predominantes são o 3'SL, 6'SL, 6'SLN e DSL, todos eles de perfil ácido e apresentam efeito fundamentalmente prebiótico [1].

f) N-glicanos

São derivados da conjugação de oligossacarídeos com proteínas e tem potente efeito prebiótico [35].

g) Citocinas

São proteínas que modulam a função da própria célula que a produz ou de outras células alvo [33].

h) Fatores de Crescimento

Mais de 20 diferentes fatores de crescimento já foram identificados no colostro bovino, sendo de especial relevância IGF1 e IGF2, mas também são encontrados fatores de crescimento derivados de plaquetas, fator de crescimento vascular endotelial, MFG-E8, fator de crescimento de transformação, fator de crescimento epidermal, entre outros [34].

i) Hormônios

São proteínas com atividade de regulação endocrinológica. Três hormônios importantes existem no colostro bovino: hormônio de crescimento, fator liberador do hormônio de crescimento e leptina [34].

Aplicações Clínicas

a) Imunidade

Dentre as indicações para uso do colostro bovino pelo ser humano, a imunidade representa a mais clássica, sendo que essa prática antecede mesmo os conhecimentos científicos que, posteriormente, a embasaram [36]. Diversos estudos mostram que substâncias como imunoglobulinas, lactoferrina, caseína e fatores de crescimento atuam modulando as funções de linfócitos, macrófagos e células dendríticas, ao mesmo tempo em que elevam a produção de citocinas

regulatórias como a interleucina 10, além da presença de substâncias que interferem na microbiota [36].

A revisão sistemática publicada por Guberti et al. em 2021 buscou avaliar as aplicações do colostro bovino em indivíduos saudáveis e doentes. Os autores incluíram na revisão 28 artigos e encontraram elevada heterogeneidade, o que não permitiu a realização de metanálise. Por outro lado, os dados foram suficientes para demonstrar o potencial do colostro de auxiliar na recuperação do intestino e do trato respiratório em indivíduos com doenças nesses sistemas. Em atletas, foi capaz de prevenir doenças respiratórias e reduzir a permeabilidade intestinal. Mostraram também que ele é capaz de promover o reforço do sistema imunológico e modular as respostas locais e sistêmicas em várias condições clínicas e não clínicas [37].

Sabe-se que atletas são particularmente predispostos a doenças respiratórias durante períodos de treinamento intenso após competições [38,39]. Jones et al. realizaram revisão sistemática com metanálise a fim de avaliar a capacidade do colostro, usado como suplemento, em reduzir esse problema. Cinco artigos foram incluídos na metanálise e o resultado demonstrou que a suplementação foi eficaz na prevenção de doenças respiratórias associadas a treinamento físico. Observou-se 56% menos dias de doença e 62% menos episódios de quadros respiratórios [40].

Em estudo publicado em 2013, Cesarone et al. compararam a eficácia do colostro bovino usado por dois meses e a vacinação convencional quanto à capacidade de prevenir a gripe em adultos e o colostro mostrou excelente resposta, comparável ou até superior à imunização. Os autores sugerem que o colostro pode ser uma alternativa para indivíduos com contraindicação ao uso da vacina [41].

Atletas frequentemente apresentam saúde debilitada, devido ao uso intenso do organismo durante treinos e provas, o que leva a estresse oxidativo, inflamação crônica e queda na imunidade [42]. Cieslicka et al., em estudo publicado em 2023, avaliaram o efeito da suplementação com colostro bovino durante 6 meses em atletas de alta performance do sexo feminino. Verificaram que houve redução dos efeitos deletérios dos radicais livres produzidos durante o exercício, bem como do processo inflamatório, observando, também, que esses benefícios se associaram à melhor homeostase do ferro [43].

Um dos principais efeitos do colostro na imunidade deve-se à lactoferrina. No intestino, ela exerce efeitos de proteção contra infecções ao modular a permeabilidade do epitélio intestinal e estimular a multiplicação e diferenciação celular dos enterócitos,

além de exercer efeitos na microbiota intestinal, resultando em maior concentração de bifidobactérias [44]. Diversos estudos buscaram avaliar os efeitos da suplementação de lactoferrina em crianças. King et al., em estudo randomizado e duplo-cego, observaram que crianças que receberam fórmula infantil suplementada com lactoferrina (850 mg/L) por 12 meses apresentaram significativamente menor incidência de doenças do trato respiratório em comparação ao grupo de crianças que recebeu fórmula infantil comercial à base de leite de vaca, em que a concentração de lactoferrina era menor (102 mg/L) [45].

Ochoa et al. estudaram a suplementação de lactoferrina em crianças de 12 a 36 meses de vida. O primeiro grupo, que recebeu a suplementação de 0,5 g/dia por 9 meses, apresentou menor taxa de colonização por *Giardia spp.* quando comparado ao grupo placebo [32]. Alguns anos depois, o mesmo grupo, em estudo randomizado e duplo-cego, observou que a suplementação de lactoferrina (0,5 g, 2 vezes ao dia) reduziu a severidade e a prevalência de diarreia na população estudada, composta por crianças de 12 a 18 meses de vida, acompanhadas por 6 meses [46].

Manzoni et al. conduziram uma série de estudos acerca da suplementação de lactoferrina bovina como suplemento em neonatos prematuros com baixo peso, em dose de 100 mg/dia, com e sem adição de probióticos (*Lactobacillus rhamnosus* GG), com início das primeiras 72 horas de vida e duração de 4 a 6 semanas. Como desfecho, o grupo observou redução da incidência de sepse de início tardio, independente do patógeno, no grupo suplementado com lactoferrina bovina e naquele suplementado com lactoferrina + probiótico. A mortalidade relacionada à sepse também se mostrou reduzida no grupo suplementado com lactoferrina. Como conclusão, os autores sugerem que a suplementação com lactoferrina, apenas, é capaz de proporcionar tal efeito protetor, mesmo sem associação a probióticos [47-50]. Posteriormente, o mesmo grupo ainda sugeriu que essa suplementação seria capaz de reduzir a incidência de enterocolite necrosante na população analisada, especialmente quando houve combinação com probióticos, além de reduzir infecção por *Candida spp.*, mas não sua colonização [48-51]. É importante ressaltar que, em todas as análises realizadas, não foram observados efeitos adversos. Outro estudo, conduzido por Ke Chen et al., analisou os efeitos da suplementação com fórmula infantil fortificada com lactoferrina bovina em crianças com anemia e observou-se que os grupos suplementados apresentaram menor morbidade por diarreia e infecções do trato respiratório [52].

Muito importante também para os efeitos relativos

à imunidade é a presença de imunoglobulinas no colostro. A função básica desses anticorpos é justamente oferecer, à cria recém-nascida, imunização passiva contra as doenças mais comuns daquele ambiente, às quais a mãe já foi exposta. Devido à permeabilidade intestinal própria dos mamíferos após o nascimento, no recém-nascido os anticorpos conseguem atuar de forma ampla, mesmo ingeridos oralmente, através do colostro. No indivíduo adulto, apesar de serem componentes proteicos, e em teses sensíveis às proteases, as imunoglobulinas do colostro conseguem, ao menos em parte, resistir ao processo digestório e manterem sua atuação [53]. Estudos demonstram alguns efeitos bastante importantes que são obtidos com a suplementação de colostro bovino em seres humanos, tais como redução de duração e severidade de diarreia [54], redução de sangramento nas rotavíruses [55], menos hospitalizações por diarreia [56-58] e menos doenças respiratórias [59].

b) Desempenho físico e saúde muscular

Uma das aplicações que se tem reconhecido para o colostro bovino refere-se à saúde muscular. Além dos efeitos imunológicos em atletas, já discutidos anteriormente, também se tem observado benefícios ligados à composição corporal, performance e recuperação pós-exercício [60]. O colostro é rico em fatores de crescimento que, combinados com citocinas, lactoferrina e lisozimas, além de hormônios, como hormônio do crescimento, hormônio liberador de gonadotrofinas, hormônio liberador de hormônio luteinizante e glicocorticoides, contribuem para benefícios na função imunológica, na integridade gastrointestinal e no sistema neuroendócrino, sistemas que muitas vezes ficam prejudicados como resultado de treinamento intensivo [61].

Embora com grau de evidência ainda baixo, alguns estudos sugerem que, quando comparado a placebo, a suplementação com colostro possa levar a melhor ganho muscular, aumentar a força e ajudar na perda de gordura [62], entretanto nem todos os autores chegaram aos mesmos resultados [63]. Brinkworth et al. mostraram que a suplementação de colostro bovino, durante um programa de treinamento de 9 semanas em remadoras, aumentou a capacidade tampão sanguínea (habilidade em manter o pH estável) em comparação com o placebo, o que levaria a menor esgotamento de ATP e ganho de performance [64]. Em estudo de Shing et al., com ciclistas, os autores observaram que a suplementação com colostro por 6 semanas preveniu a perda de desempenho após treinos extenuantes [65] e Coombes et al. encontraram resultados semelhantes em *trial* de 8 semanas [66].

Em idosos praticantes de exercício de resistência, o uso do colostro foi avaliado por Duff et al. em estudo de 2014, que utilizou suplementação durante 8 semanas. Os participantes que receberam o suplemento apresentaram aumento da força muscular nas pernas e menor reabsorção óssea, sem que se tivesse observado aumento da concentração sérica de IGF1 [67]. Em jogadores de futebol, Kotsis et al. mostraram que a suplementação com colostro em dose baixa, por 6 semanas, foi capaz de atenuar o dano muscular e melhorar a performance [68]. Em ciclistas altamente treinados, Shing et al. também usaram doses baixas de colostro bovino durante 10 semanas e observaram melhora de padrão respiratório e de performance [65].

c) Saúde gastrointestinal

Um dos aspectos relevantes para a saúde intestinal é a saúde da microbiota, o que se conhece habitualmente como simbiose [69]. Esse estado pressupõe um equilíbrio adequado entre as várias espécies de microrganismos que habitam o trato digestório. Em situações de desequilíbrio, podem predominar bactérias patogênicas, o que configura um quadro de disbiose [69]. A manutenção da simbiose e/ou o restabelecimento do equilíbrio dependem de estímulos adequados fornecidos pela dieta ou por suplementos. O uso de probióticos, bactérias vivas capazes de colonizar o intestino e com efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, é uma alternativa [70]. Outra possibilidade é o uso de substâncias que são preferencialmente fermentadas por bactérias ligadas à saúde e, com isso, propiciam seu crescimento, e são conhecidas como prebióticos [70]. Alguns benefícios amplamente aceitos dos prebióticos, derivados de sua capacidade de influenciar o desenvolvimento de uma microbiota saudável, são [71,72]:

- **Consistência das fezes:** reduzem a consistência das fezes por diminuir sua viscosidade, facilitando a evacuação;
- **Frequência de evacuações:** A fermentação de carboidratos é um componente importante no estímulo à motilidade do cólon, sendo essa uma das causas descritas para o aumento na frequência de evacuações observado com a adição de prebióticos à dieta.
- **Proteção:** alguns oligossacarídeos são inibidores da adesão microbiana às células do epitélio intestinal por agirem como receptores análogos às moléculas de adesão da mucosa. Adicionalmente, devido a seu efeito prebiótico, colaboram na obtenção da simbiose, o que garante benefícios ligados à imunomodulação e o adequado funcionamento do eixo cérebro-intestino.

- **Biodisponibilidade de cálcio e magnésio:** Tanto o cálcio como o magnésio sofrem aumento da ionização, devido à redução do pH observada pela produção de ácidos orgânicos de cadeia curta, o que facilita a absorção desses minerais. Diversos estudos têm demonstrado, também, que os prebióticos aumentam a biodisponibilidade de cálcio devido possivelmente à sua transferência do intestino delgado para o grosso, associado ao efeito osmótico da fibra que carrega água elevando a solubilidade do cálcio.
- **Prevenção de alguns tipos de câncer:** principalmente de intestino, devido à melhora do funcionamento intestinal.

O colostro bovino é rico em substâncias que têm efeito prebiótico. Uma delas, conforme recentemente demonstrado por Morrin et al., são as imunoglobulinas G (IgG), que promovem a adesão de bifidobactérias por meio da modulação das células intestinais [73]. Outra substância que também tem efeito prebiótico é o glicomacropéptido, derivado da caseína, e que promove o crescimento de bifidobactérias [74]. Os N-glicanos são derivados na conjugação de oligossacarídeos com proteínas e também têm potente efeito prebiótico [35]. O colostro bovino é também rico em oligossacarídeos derivados da lactose, BMOs, especialmente o 3'SL, 6'SL, 6'SLN e DSL, e que são reconhecidos pelo seu efeito prebiótico [1]. É interessante notar que esses oligossacarídeos guardam bastante semelhança com os HMOs ("human milk oligosaccharides") [75] e alguns deles são, inclusive, utilizados como matéria prima para síntese de HMOs, atualmente usados para fortificar fórmulas infantis [76]. Devido à similitude, o uso de BMO pelo ser humano como suplemento é capaz de mimetizar alguns dos efeitos dos HMOs [77].

Existem substâncias no colostro que, ao contrário dos prebióticos, que estimulam bactérias desejáveis, são capazes de inibir as patogênicas. É o caso de lisozimas, que são enzimas que provocam a lise de bactérias gram-negativas e inibem o crescimento das gram-positivas [34]. Outro aspecto relevante para a saúde intestinal é a integridade das funções de barreira. A mucosa do trato digestório é exposta diariamente a uma série de agressões, infecciosas ou não, provenientes do meio externo [78]. Mas, ao mesmo tempo, precisa atuar permitindo a absorção de água e nutrientes. Dessa forma, o papel de barreira é altamente complexo e necessita elevado grau de diferenciação [78]. Estudos recentes têm demonstrado que o colostro bovino possui substâncias que atuam de forma sinérgica promovendo a integridade anatômica e funcional dessa função de

barreira devido aos fatores de crescimento, hormônios, nutrientes, prebióticos e fatores parácrinos [78]. Já foram demonstrados efeitos favoráveis na diarreia [79-81], na colite [82], na diarreia associada ao HIV [83] e na redução da permeabilidade intestinal que pode ser anormalmente aumentada entre atletas [84] e nos pacientes em UTI [85].

Bem-estar Animal

É comum a preocupação, quando se fala no uso do colostro bovino pelo ser humano, com a saúde e a nutrição do bezerro, uma vez que a coleta poderia, em tese, reduzir a oferta para o recém-nascido. Entretanto, a vaca produz quantidade de colostro muito acima da capacidade de consumo pelo bezerro [4] estimando-se em cerca de 15 litros ou mais por dia já na sequência do parto. O bezerro, por sua vez, mama de 4 a 5 litros por dia [86], havendo, portanto, um excedente que pode ser coletado para uso humano sem prejuízo da cria.

Segurança

Um dos receios relativos ao colostro bovino refere-se à possibilidade de aumento de IGF1. A World Anti-Doping Agency (WADA) emitiu um comunicado em 2012 informando que o colostro bovino continha elevados níveis de IGF1 e outros fatores de crescimento, o que poderia influenciar resultados de exame antidoping, ainda que não tenha proibido seu uso. A revisão publicada por Davison em 2021 não encontrou evidências de que isso ocorra com significância clínica [60]. De fato, os dois estudos em que a WADA se baseou parecem ter problemas metodológicos que comprometem seus resultados [87,88] e outros autores não reproduziram os mesmos achados em trials bem controlados [63,66,67,89]. Até o momento, considera-se que a presença de IGF1 traz efeitos tróficos benéficos à saúde quando o colostro é ingerido pelo ser humano, sem, entretanto, promover aumentos do IGF1 circulante [60,89].

Conclusão

O colostro bovino é um produto alimentar e nutricional que apresenta uma série de benefícios para a saúde humana. Seu uso pode ser feito diretamente como alimento ou como componente de alguns alimentos, mas, atualmente, tem sido mais utilizado como suplemento. Os conhecimentos científicos relativos a seus benefícios à saúde têm sido demonstrados de forma cada vez mais consistente, existindo atualmente graus de evidência bastante altos, conforme demonstrado na presente revisão, referentes aos benefícios do consumo de vários de seus

componentes individuais ou associados.

References

1. Arslan A, Kaplan M, Duman H, Bayraktar A, Erturk M, Henrick BM, et al. Bovine Colostrum and Its Potential for Human Health and Nutrition. *Front Nutr.* 2021;8(651721).
2. McGrath BA, Fox PF, McSweeney PLH, Kelly AL. Composition and properties of bovine colostrum: a review. *Dairy Science & Technology.* 2016;96(2):133-158.
3. Playford RJ, Floyd DN, Macdonald CE, Calnan DP, Adenekan RO, Johnson W, et al. Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut.* 1999;44(5):653-658.
4. Saalfeld M, GARCIA J, DOMINGUES F. Uso da Silagem de colostro como substituto do leite na alimentação de terneiras leiteiras. *A Hora Veterinária.* 2008;162(27):59-62.
5. Saalfeld M, Pereira D, Silveira K, Diniz G, Kringel D, Alves M, et al. Colostro: a redescoberta de um alimento saudável, nutritivo e com potencial probiótico. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável.* 2012;5(2):18-24.
6. Uruakpa FO, Ismond MAH, Akobundu ENT. Colostrum and its benefits: a review. *Nutrition Research.* 2002;22(6):755-767.
7. Dunn A, Ashfield A, Earley B, Welsh M, Gordon A, Morrison SJ. Evaluation of factors associated with immunoglobulin G, fat, protein, and lactose concentrations in bovine colostrum and colostrum management practices in grassland-based dairy systems in Northern Ireland. *Journal of Dairy Science.* 2017;100(3):2068-2079.
8. Kehoe SI, Jayarao BM, Heinrichs AJ. A Survey of Bovine Colostrum Composition and Colostrum Management Practices on Pennsylvania Dairy Farms. *Journal of Dairy Science.* 2007;90(9):4108-4116.
9. Moreno-Rojas R, Amaro-Lopez MA, Zurera-Cosano G. Mkronutrients in natural cow, ewe and goat milk. *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2009;44(1):37-46.
10. Nowak W, Mikuła R, Zachwieja A, Paczyńska K, Pecka E, Drzazga K, et al. The impact of cow nutrition in the dry period on colostrum quality and immune status of calves. *Polish Journal of Veterinary Sciences.* 2012;15(1).
11. Júnior JM, de Lourdes Oshiro M. Atualizações importantes introduzidas pelo novo Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de

- Origem Animal: Decreto nº 9.013 de 29 de março de 2017. Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia. 2017;5(4):73-80.
12. Resolução RE nº 996, de 2 de abril de 2020, (2020).
 13. Playford RJ, Weiser MJ. Bovine colostrum: Its constituents and uses. *Nutrients*. 2021;13(1):265.
 14. Manzoni P. Clinical benefits of lactoferrin for infants and children. *The Journal of Pediatrics*. 2016;173(S43-S52).
 15. Chatterton DEW, Nguyen DN, Bering SB, Sangild PT. Anti-inflammatory mechanisms of bioactive milk proteins in the intestine of newborns. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(8):1730-1747.
 16. Lepanto MS, Rosa L, Paesano R, Valenti P, Cutone A. Lactoferrin in aseptic and septic inflammation. *Molecules*. 2019;24(7):1323.
 17. Wang B, Timilsena YP, Blanch E, Adhikari B. Lactoferrin: Structure, function, denaturation and digestion. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2019;59(4):580-596.
 18. Lang J, Yang N, Deng J, Liu K, Yang P, Zhang G, et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PloS one*. 2011;6(8):e23710.
 19. Redwan EM, Uversky VN, El-Fakharany EM, Al-Mehdar H. Potential lactoferrin activity against pathogenic viruses. *Comptes rendus biologies*. 2014;337(10):581-595.
 20. Chen J-M, Fan Y-C, Lin J-W, Chen Y-Y, Hsu W-L, Chiou S-S. Bovine lactoferrin inhibits dengue virus infectivity by interacting with heparan sulfate, low-density lipoprotein receptor, and DC-SIGN. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1957.
 21. Carvalho CA, Casseb SM, Gonçalves RB, Silva EV, Gomes AM, Vasconcelos PF. Bovine lactoferrin activity against Chikungunya and Zika viruses. *bioRxiv*. 2016:071571.
 22. Fernandes KE, Carter DA. The antifungal activity of lactoferrin and its derived peptides: mechanisms of action and synergy with drugs against fungal pathogens. *Frontiers in microbiology*. 2017;8(2).
 23. Liao H, Liu S, Wang H, Su H, Liu Z. Enhanced antifungal activity of bovine lactoferrin-producing probiotic *Lactobacillus casei* in the murine model of vulvovaginal candidiasis. *BMC microbiology*. 2019;19(1-13).
 24. Andrés MT, Acosta-Zaldívar M, Fierro JF. Antifungal mechanism of action of lactoferrin: identification of H⁺-ATPase (P3A-type) as a new apoptotic-cell membrane receptor. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(7):4206-4216.
 25. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: a natural glycoprotein involved in iron and inflammatory homeostasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(9):1985.
 26. Petrik M, Zhai C, Haas H, Decristoforo C. Siderophores for molecular imaging applications. *Clinical and translational imaging*. 2017;5(15-27).
 27. Beddek AJ, Schryvers AB. The lactoferrin receptor complex in Gram negative bacteria. *Biometals*. 2010;23(377-386).
 28. Pogoutse AK, Moraes TF. Iron acquisition through the bacterial transferrin receptor. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;52(3):314-326.
 29. Wandersman C, Stojiljkovic I. Bacterial heme sources: the role of heme, hemoprotein receptors and hemophores. *Current opinion in microbiology*. 2000;3(2):215-220.
 30. Huang W, Wilks A. Extracellular heme uptake and the challenge of bacterial cell membranes. *Annual Review of Biochemistry*. 2017;86(799-823).
 31. Kell DB, Heyden EL, Pretorius E. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Frontiers in Immunology*. 2020;11(
 32. Ochoa TJ, Chea-Woo E, Campos M, Pecho I, Prada A, McMahon RJ, et al. Impact of lactoferrin supplementation on growth and prevalence of *Giardia* colonization in children. *Clinical infectious diseases*. 2008;46(12):1881-1883.
 33. Poonia A, Shiva. Bioactive compounds, nutritional profile and health benefits of colostrum: a review. *Food Production, Processing and Nutrition*. 2022;4(1).
 34. Playford RJ, Weiser MJ. Bovine Colostrum: Its Constituents and Uses. *Nutrients*. 2021;13(1). 35.
 35. Karav S, Bell JMLNDM, Parc AL, Liu Y, Mills DA, Block DE, et al. Characterizing the release of bioactive N-glycans from dairy products by a novel endo- β -N-acetylglucosaminidase. *Biotechnology Progress*. 2015;31(5):1331-1339.
 36. Ghosh S, Iacucci M. Diverse Immune Effects of Bovine Colostrum and Benefits in Human Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(11).
 37. Guberti M, Botti S, Capuzzo MT, Nardozi S, Fusco A, Cera A, et al. Bovine Colostrum Applications in Sick and Healthy People: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(7).

38. Cox AJ, Gleeson M, Pyne DB, Callister R, Hopkins WG, Fricker PA. Clinical and laboratory evaluation of upper respiratory symptoms in elite athletes. *Clin J Sport Med*. 2008;18(5):438-445.
39. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, Nissen MD, Sloots TP, McCormack JG, et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):577-586.
40. Jones AW, March DS, Curtis F, Bridle C. Bovine colostrum supplementation and upper respiratory symptoms during exercise training: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2016;8(21).
41. Cesarone MR, Belcaro G, Di Renzo A, Dugall M, Cacchio M, Ruffini I, et al. Prevention of influenza episodes with colostrum compared with vaccination in healthy and high-risk cardiovascular subjects: the epidemiologic study in San Valentino. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(2):130-136.
42. Malsagova KA, Astrelina TA, Balakin EI, Kobzeva IV, Adoeva EY, Yurku KA, et al. Influence of Sports Training in Foothills on the Professional Athlete's Immunity. *Sports (Basel)*. 2023;11(2).
43. Cieslicka M, Ostapiuk-Karolczuk J, Buttar HS, Dziewiecka H, Kasperska A, SkarpanskaStejnborn A. Effects of Long-Term Supplementation of Bovine Colostrum on Iron Homeostasis, Oxidative Stress, and Inflammation in Female Athletes: A Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2022;15(1).
44. Mastromarino P, Capobianco D, Campagna G, Laforgia N, Drimaco P, Dileone A, et al. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *Biometals*. 2014;27(1077-1086).
45. King Jr JC, Cummings GE, Guo N, Trivedi L, Readmond BX, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;44(2):245-251.
46. Ochoa TJ, Chea-Woo E, Baiocchi N, Pecho I, Campos M, Prada A, et al. Randomized doubleblind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(2):349-356.
47. Manzoni P, Mostert M, Stronati M. Lactoferrin for prevention of neonatal infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2011;24(3):177-182.
48. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *Jama*. 2009;302(13):1421-1428.
49. Akin IM, Atasay B, Dogu F, Okulu E, Arsan S, Karatas HD, et al. Oral lactoferrin to prevent nosocomial sepsis and necrotizing enterocolitis of premature neonates and effect on T-regulatory cells. *American journal of perinatology*. 2014;31(12):1111-1120.
50. Manzoni P, Meyer M, Stolfi I, Rinaldi M, Cattani S, Pugni L, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. *Early human development*. 2014;90(S60-S65).
51. AlFaleh K. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Journal of Clinical Neonatology*. 2012;1(2):68.
52. Chen K, Jin S, Chen H, Cao Y, Dong X, Li H, et al. Dose effect of bovine lactoferrin fortification on diarrhea and respiratory tract infections in weaned infants with anemia: A randomized, controlled trial. *Nutrition*. 2021;90(111288).
53. Ulfman LH, Leusen JHW, Savelkoul HFJ, Warner JO, van Neerven RJJ. Effects of Bovine Immunoglobulins on Immune Function, Allergy, and Infection. *Front Nutr*. 2018;5(52).
54. Mitra AK, Mahalanabis D, Ashraf H, Unicom L, Eeckels R, Tzipori S. Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: a double-blind, controlled clinical trial. *Acta Paediatrica*. 2008;84(9):996-1001.
55. Sarker SA, Casswall TH, Mahalanabis D, Alam NH, Albert MJ, BrÜssow H, et al. Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1998;17(12):1149-1154.
56. Patel K, Rana R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea—The Indian experience—The PRIDE study. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2006;73(7):585-591.
57. Saad K, Abo-Elela MGM, El-Baseer KAA, Ahmed AE, Ahmad F-A, Tawfeek MSK, et al. Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children. *Medicine*. 2016;95(37).
58. Tawfeek HI, Najim NH, Al-Mashikhi S. Efficacy of an infant formula containing antiEscherichia coli colostral antibodies from hyperimmunized cows in

- preventing diarrhea in infants and children: a field trial. *International Journal of Infectious Diseases*. 2003;7(2):120-128.
59. Jones C, Heath P. Antenatal immunization. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(7):2118-2122.
 60. Davison G. The Use of Bovine Colostrum in Sport and Exercise. *Nutrients*. 2021;13(6).
 61. Shing CM, Hunter DC, Stevenson LM. Bovine colostrum supplementation and exercise performance: potential mechanisms. *Sports Med*. 2009;39(12):1033-1054.
 62. Antonio J, Sanders MS, Van Gammeren D. The effects of bovine colostrum supplementation on body composition and exercise performance in active men and women. This study was funded by Symbiotics, Sedona, CA (www.symbiotics.com). This experiment is in compliance with the current laws of the United States, the state of Nebraska, and the University of Nebraska system. *Nutrition*. 2001;17(3):243-247.
 63. Buckley JD, Brinkworth GD, Abbott MJ. Effect of bovine colostrum on anaerobic exercise performance and plasma insulin-like growth factor I. *J Sports Sci*. 2003;21(7):577-588.
 64. Brinkworth GD, Buckley JD, Bourdon PC, Gulbin JP, David A. Oral bovine colostrum supplementation enhances buffer capacity but not rowing performance in elite female rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2002;12(3):349-365.
 65. Shing CM, Jenkins DG, Stevenson L, Coombes JS. The influence of bovine colostrum supplementation on exercise performance in highly trained cyclists. *Br J Sports Med*. 2006;40(9):797801.
 66. Coombes JS, Conacher M, Austen SK, Marshall PA. Dose effects of oral bovine colostrum on physical work capacity in cyclists. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(7):1184-1188.
 67. Duff WR, Chilibeck PD, Rooke JJ, Kaviani M, Krentz JR, Haines DM. The effect of bovine colostrum supplementation in older adults during resistance training. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2014;24(3):276-285.
 68. Kotsis Y, Mikellidi A, Aresti C, Persia E, Sotiropoulos A, Panagiotakos DB, et al. A lowdose, 6-week bovine colostrum supplementation maintains performance and attenuates inflammatory indices following a Loughborough Intermittent Shuttle Test in soccer players. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):1181-1195.
 69. Tan X, Wang Y, Gong T. The interplay between oral microbiota, gut microbiota and systematic diseases. *J Oral Microbiol*. 2023;15(1):2213112.
 70. Gasmi A, Shanaida M, Oleshchuk O, Semenova Y, Mujawdiya PK, Ivankiv Y, et al. Natural Ingredients to Improve Immunity. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4).
 71. Ioniță-Mîndrican CB, Ziani K, Mititelu M, Oprea E, Neacșu SM, Moroșan E, et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State of the Art Review. *Nutrients*. 2022;14(13).
 72. Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017;8(2):172-184.
 73. Morrin ST, McCarthy G, Kennedy D, Marotta M, Irwin JA, Hickey RM. Immunoglobulin G from bovine milk primes intestinal epithelial cells for increased colonization of bifidobacteria. *AMB Express*. 2020;10(1):114.
 74. O'Riordan N, O'Callaghan J, Butto LF, Kilcoyne M, Joshi L, Hickey RM. Bovine glycomacropeptide promotes the growth of *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* and modulates its gene expression. *J Dairy Sci*. 2018;101(8):6730-6741.
 75. Sekerel BE, Bingol G, Cullu Cokugras F, Cokugras H, Kansu A, Ozen H, et al. An Expert Panel Statement on the Beneficial Effects of Human Milk Oligosaccharides (HMOs) in Early Life and Potential Utility of HMO-Supplemented Infant Formula in Cow's Milk Protein Allergy. *J Asthma Allergy*. 2021;14(1147-1164).
 76. Dinleyici M, Barbieur J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*. 2023;15(1):2186115.
 77. Liu Z, Auldist M, Wright M, Cocks B, Rochfort S. Bovine Milk Oligosaccharide Contents Show Remarkable Seasonal Variation and Intercow Variation. *J Agric Food Chem*. 2017;65(7):13071313.
 78. Chandwe K, Kelly P. Colostrum Therapy for Human Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients*. 2021;13(6).
 79. Barakat SH, Meheissen MA, Omar OM, Elbana DA. Bovine Colostrum in the Treatment of Acute Diarrhea in Children: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2019;66(1):46-55.
 80. Li J, Xu Y-W, Jiang J-J, Song Q-K. Bovine colostrum and product intervention associated with relief of childhood infectious diarrhea. *Scientific Reports*. 2019;9(1):3093.
 81. Choudhry N, Scott F, Edgar M, Sanger GJ, Kelly P. Reversal of Pathogen-Induced Barrier Defects in

Intestinal Epithelial Cells by Contra-pathogenicity Agents. Digestive Diseases and Sciences. 2021;66(1):88-104.

82. Khan Z, Macdonald C, Wicks AC, Holt MP, Floyd D, Ghosh S, et al. Use of the 'nutriceutical', bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2002;16(11):1917-1922.
83. Kaducu FO, Okia SA, Upenytho G, Elfstrand L, Florén CH. Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial. Indian Journal of Gastroenterology. 2011;30(6):270-276.
84. Halasa M, Maciejewska D, Baskiewicz-Halasa M, Machalinski B, Safranow K, Stachowska E. Oral Supplementation with Bovine Colostrum Decreases Intestinal Permeability and Stool Concentrations of Zonulin in Athletes. Nutrients. 2017;9(4).
85. Eslamian G, Ardehali SH, Baghestani A-R, Vahdat Shariatpanahi Z. Effects of early enteral bovine colostrum supplementation on intestinal permeability in critically ill patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition. 2019;60(106-111).
86. Ebone MD. Custo de produção de animais de reposição em diferentes sistemas de produção de leite. 2019.
87. Mero A, Kähkönen J, Nykänen T, Parviainen T, Jokinen I, Takala T, et al. IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. Journal of Applied Physiology. 2002;93(2):732-739.
88. Mero A, Miikkulainen H, Riski J, Pakkanen R, Aalto J, Takala T. Effects of bovine colostrum supplementation on serum IGF-I, IgG, hormone, and saliva IgA during training. Journal of Applied Physiology. 1997;83(4):1144-1151.
89. Davison G, Jones AW, Marchbank T, Playford RJ. Oral bovine colostrum supplementation does not increase circulating insulin-like growth factor-1 concentration in healthy adults: results from short- and long-term administration studies. Eur J Nutr. 2020;59(4):1473-1479.