

Aleitamento Natural e o Sistema Imunológico

Pérsio Roxo Júnior¹, Rodrigo Vuono de Brito², Ludmila Daólio²

RESUMO

O objetivo desta revisão foi descrever os principais componentes imunológicos presentes no leite materno e seus mecanismos de ação, no tocante à defesa contra agentes infecciosos e na prevenção de doenças alérgicas. A revisão foi baseada em pesquisa no Medline e em livros-texto. Os autores concluem que o aleitamento natural é uma importante fonte de substâncias e células imunologicamente ativas, contribuindo para a prevenção de doenças infecciosas, alérgicas e inflamatórias.

UNITERMOS: Infecção, leite humano, imunidade.

ABSTRACT

The aim of this review was to describe the main immunological components found in human milk and their mechanisms of action in relation to the defense against infectious agents and in the prevention of allergy related diseases. The review was based on Medline research and on textbooks. The authors come to the conclusion that breast milk is an important source of substances and immunologically active cells, which contributes to the prevention of infectious, inflammatory and allergy related diseases.

UNITERMS: Infection, human milk, immunity.

O incentivo à prática do aleitamento materno e a busca de condições ideais para o seu pleno sucesso são metas prioritárias da pediatria e de todas as áreas e profissões ligadas à saúde infantil, pois o leite materno é considerado o ideal para a criança nos primeiros meses de vida¹. Nessa faixa etária, o aleitamento natural tem sido responsável por significativa redução dos índices de morbimortalidade, assim como por um adequado desenvolvimento neuropsicomotor. Além disso, é considerado como uma natural adequação espécie-específica e indispensavelmente superior a qualquer outra forma artificial de aleitar a criança, uma vez que seu valor nutritivo é superior ao dos leites comercializados².

O leite materno confere proteção contra infecções em mucosas, especialmente as de vias aéreas e gastrointestinais, além de reduzir a sensibilização a alérgenos³.

O objetivo desta revisão é abordar os principais aspectos imunológicos do leite materno, correlacionando-os com seu papel protetor contra doenças.

Papel Protetor do Colostro e do Leite Materno

Além da IgG transplacentária, a mãe oferece ao recém-nascido vários fatores de proteção por meio do colostro e, posteriormente, do leite, que é um verdadeiro "suplemento imunológico", especialmente em uma época da vida em que há uma franca imaturidade imunológica⁴. Além destes fatores imunológicos, o leite humano é rico em receptores análogos a certas estruturas epiteliais, utilizadas na aderência e penetração tecidual de certos patógenos, como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, inibindo de forma eficiente a aderência destes agentes às células da retrofaringe⁵.

A literatura científica tem confirmado o fato de que crianças aleitadas ao seio materno adoeçam menos frequentemente por infecções de vias aéreas e gastrointestinais, especialmente a diarreia⁶. Há evidências, também, de que o aleitamento natural promove proteção, com

¹Médico Assistente do Serviço de Imunologia, Alergia e Reumatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – USP, Professor Titular das disciplinas de Imunologia e Pediatria da Faculdade de Medicina da Unaerp

²Acadêmicos do curso de Medicina da Unaerp – instituição em que o trabalho foi realizado:

Universidade de Ribeirão Preto (Unaerp)
Avenida Costábile Romano, 2.201

CEP 14096-380 – Ribeirão Preto – SP

Endereço para correspondência:

Pérsio Roxo Júnior

Rua Campos Salles, 920 – apto. 52

CEP 14015-170 – Ribeirão Preto – SP

Tel. residencial: (16) 635-0521/Fax: (16) 636-0392

E-mail: roxojuniorp@convex.com.br

Artigo recebido em: 19.12.02

duração de anos após à lactação, contra infecções e quadros alérgicos, além de resposta mais eficaz às vacinas⁷.

Os principais fatores de proteção relacionados ao leite materno serão discutidos a seguir:

Imunidade Inespecífica Celular

- **Macrófagos:** são as células preponderantes, com elevada função fagocitária sobre *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*¹. Esta atividade torna-se mais eficaz por meio da opsonização, uma vez que estas células apresentam receptores para o fragmento Fc de IgG e para o componente C3b do complemento. Foi demonstrado que estas células também apresentam atividade citostática sobre uma linhagem de células neoplásicas mamárias, especulando-se que estas poderiam ser responsáveis pela menor prevalência de tumores de mama em mulheres que amamentam⁸. Também têm relevante participação no seqüestro de alérgenos presentes no tubo digestivo, impedindo sua fixação à mucosa e posterior sensibilização¹.

- **Neutrófilos polimorfonucleares:** participam ativamente na fagocitose de bactérias extracelulares capsuladas, por meio da opsonização¹.

Imunidade Inespecífica Humoral

- **Lisozima:** é uma proteína específica do leite, com propriedades antibacterianas direta e indireta, que contribuem com o estabelecimento da flora característica do leite materno². Apresenta ação lítica sobre bactérias gram-positivas e algumas gram-negativas, hidrolisando a ligação beta-1,4 entre o ácido N-acetilmurâmico e o 2-acetilamino-2-desoxi-d-glucose, presentes nas paredes das células bacterianas⁹.

- **Lactoferrina:** é uma 80-KD glicoproteína encontrada em altas concentrações no leite humano, variando entre 5-7mg/ml no colostro e aproximadamente 1mg/ml no leite maduro. Apresenta reconhecida capacidade de inibir o crescimento bacteriano *in vitro*¹⁰. Recentemente, foram descritos receptores de ligação específicos na lactoferrina para diversos patógenos bacterianos, assim como atividade inibitória sobre a adesão intestinal pela *Escherichia coli* e propriedades bactericida, antiviral, antiinflamatória e moduladora sobre a função de certas citocinas¹¹.

- **Complemento:** o componente C3 do complemento tem papel importante na lise e destruição de bactérias piogênicas². Foi documentada importante atividade funcional dos componentes das vias clássica e alternativa do complemento, presentes no leite humano, com eficaz proteção contra infecções entéricas e respiratórias¹². A

detecção de componentes na fase fluida do leite materno, como moléculas de gordura e grandes micelas de caseína, com atividade inibitória sobre a ativação do sistema complemento, demonstra ação antiinflamatória, prevenindo contra lesão tecidual do trato gastrointestinal do recém-nascido e da glândula mamária materna¹³.

- **Interferon:** é provável que esta substância exerça importante ação antiviral².

- **Fator de resistência:** este fator é um ácido gorduroso termoestável, relacionado com uma maior resistência das crianças amamentadas ao seio às infecções parenterais, especialmente as relacionadas ao *Staphylococcus aureus*².

- **Hormônios e fatores de crescimento:** são substâncias estimuladoras do crescimento e da proliferação de células epiteliais, desempenhando papel importante no desenvolvimento do trato gastrointestinal da criança¹¹. Em contraste com o leite artificial, o leite humano contém uma quantidade suficiente de hormônios (cortisol, insulina, tiroxina) e de fatores de crescimento (fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de nervos, fator de crescimento transformante), promovendo a maturação gastrointestinal e contribuindo para o desenvolvimento da própria imunidade intestinal no recém-nascido¹⁴.

- **Oligossacarídeos, glicoconjugados e lipídeos:** moléculas de oligossacarídeos e glicoelementos presentes no leite humano inibem a ligação de certos patógenos bacterianos entéricos ou respiratórios e de suas toxinas à mucosa¹⁵, prevenindo a infecção do epitélio respiratório pelo *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Ácidos graxos insaturados causam significativo efeito inibidor sobre a aderência da *Giardia intestinalis*¹⁶. Os ácidos linoleico e láurico, responsáveis por 15% e 5% do total de ácidos graxos no leite humano, inativam vírus encapsulados (HIV e herpes simplex tipo 1), bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos e protozoários, como a *Giardia lamblia*¹¹.

- **Mucina:** desempenha importante ação na defesa contra o rotavírus¹⁷.

Imunidades Específicas Humoral e Celular

Os linfócitos T e B exercem importante papel na prevenção contra infecções mamárias e na colonização do trato intestinal do recém-nascido, sendo encontrados em número aproximado de 1.000 a 4.000/mm^{3,2}.

Os linfócitos B são os mais numerosos e responsáveis pela síntese de imunoglobulinas, onde a IgA secretora é o componente mais abundante e mais bem estudado¹⁴, correspondendo a 90% das imunoglobulinas do leite³. Estima-se que o recém-nascido receba, aproximadamente, de 0,5 g a 1,0 g de IgA secretora diariamente, o que

pode ser comparado com a produção diária desta imunoglobulina pelo adulto⁵. Esta é seletivamente produzida no plasma e levada para a superfície das células epiteliais da mama. As células linfóides migram para a mama a partir do tecido linfóide intestinal materno e do centro da árvore brônquica, fato conhecido como via êntero-brônquico-mamária de migração de linfócitos⁴. Estudo realizado em três grupos de mulheres com nacionalidades diferentes (Sri Lanka, Ásia e Inglaterra) demonstrou que os dois primeiros apresentaram os maiores níveis de IgA específica contra 14 antígenos de *Escherichia coli* no colostro, assim como as maiores concentrações destes antígenos, sugerindo que a IgA no colostro possa ser um marcador epidemiológico de infecção por patógenos intestinais¹⁸. Esta imunoglobulina é transferida para o recém-nascido, principalmente durante os três primeiros dias após o nascimento, sendo a mesma constituída por 2 monômeros de IgA, ligados por 2 polipeptídios (o componente secretório e a cadeia de junção). Isto permite à IgA secretora atravessar o tubo intestinal, sem modificações em sua estrutura, promovendo proteção contra vários patógenos, tendo sido demonstrada atividade contra *Escherichia coli*, *Shigella sp*, *Salmonella sp*, *Campylobacter sp*, *Vibrio cholerae*, poliovírus I, II e III, coxsackie B1, B6, B9, ECHO 6 e 9, rotavírus, *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*^{19,24}. Foram detectados, também, anticorpos desta classe contra patógenos respiratórios, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e vírus sincicial respiratório²⁰, especulando-se que estes anticorpos espalhados pela mucosa do trato respiratório possam impedir a aderência e proliferação destes patógenos, tanto em vias aéreas superiores como inferiores²¹. Foi demonstrado, também, efeito protetor do leite humano contra a síndrome de morte súbita da infância, devido à presença de níveis satisfatórios de IgA

secretora contra toxinas de *Staphylococcus aureus* e *Clostridium perfringens*²². Outra importante função da IgA secretora é evitar a penetração de antígenos alimentares por meio das mucosas, reduzindo o risco de doenças alérgicas nos primeiros anos de vida, como eczema e asma²⁴. A IgG e a IgM são encontradas em quantidades mínimas no leite humano, sendo que os níveis de IgG encontram-se entre 1 mg e 5 mg/dl e os de IgM acima de 25 mg/dl. A IgG pode ativar o complemento e participar da citotoxicidade anticorpo – dependente²³, ao passo que a IgM forma anticorpos contra bactérias e vírus²⁴, permitindo a proteção inicial do recém-nascido exposto à infecção materna. IgE e IgD são encontradas em níveis de 6 UI/ml e 2mg/dl, respectivamente^{24,25}.

Com relação à imunidade celular, foi demonstrado que o timo de crianças amamentadas naturalmente apresenta tamanho duas vezes maior do que o de crianças alimentadas com fórmulas²⁶.

No tocante às subpopulações de linfócitos T, são encontradas células com o fenótipo CD4 (atividade auxiliadora) e CD8 (atividade citotóxica ou supressora). A relação CD4/CD8 geralmente é similar ao sangue periférico, embora o número de células com fenótipo CD4 seja menor nas crianças em aleitamento natural²⁷. A colonização seletiva da glândula mamária durante a lactação por células T de memória pode representar um dos mecanismos por meio dos quais o lactente se beneficia da experiência imunológica da mãe, repercutindo em uma melhor resposta do lactente em relação às infecções e às vacinas⁷.

Concluindo, o aleitamento natural representa uma fonte extremamente rica de componentes bioativos, transferidos passivamente para o recém-nascido, muito contribuindo para a defesa do novo ser contra vários processos infecciosos, alérgicos e inflamatórios e, conseqüentemente, para a preservação da vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Del Ciampo LA, Ricco RG. A importância do aleitamento materno. In: Aleitamento Materno e Meio Ambiente. 1ª ed. Ribeirão Preto: Ed. e Gráfica Scala; 1998, p. 5-13.

2. Ricco RG. Aleitamento natural. In: Woiski, J.R. Nutrição e Dietética em Pediatria. 3ª ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Ed. Atheneu; 1988, p. 55-88.

3. Xanthou M. Immune protection of human milk. Biol Neonate 1998; 74: 121-133.

4. Santos Vilela MM. Desenvolvimento do sistema imune na criança. In: Grumach AS. Alergia e Imunologia na Infância e na Adolescência. 1ª ed. São Paulo: Ed. Atheneu; 2001, p. 327-342.

5. Hanson LA, Hahn-Zoric M, Berndes M, Ashraf R, Herias V, Jalil F et al. Breast feeding: overview and breast milk immunology. Acta Paediatr Jpn 1994; 36 (5): 557-661.

6. Feacher RG, Koblinsky MA. Boletim de 1ª Ofic. Sanet Panamericana, 1985; 99 (5): 464.

Artigo de Revisão

Pérsio Roxo Júnior *et al.*

7. Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81 (6): 523-533.
8. Balkwill FR, Hogg N. Characterization of human breast milk macrophage cytostatic human lines. *J Immunol* 1977; 123: 1451.
9. Chipman DM, Sharon N. Mechanism of lysosyme action. *Science* 1969; 165:454-465.
10. Brock JH. Lactoferrin in human milk: Its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Arch Dis Child* 1980; 55:417-421.
11. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. In: Shanler RJ.(ed). *The Pediatric Clinics of North America – Breastfeeding Part I: The Evidence of Breastfeeding*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2001. Vol. 48, number 1. p. 69-86.
12. Sheard NF, Walker WA. The role of breast milk in the development of the gastrointestinal tract. *Nutr Rev* 1988; 46:1.
13. Ogundele MO. Anti-complement activities of human breast-milk. *Inflamm Res* 1999; 48 (8): 437-445.
14. Ellis LA, Picciano MF. Milk-borne hormones: regulators of development in neonates. *Nutr Today* 1992; 27: 6.
15. Peterson JA, Patton S, Hamosh M. Glycoproteins of the human milk fat globule in the protection of breast-fed infants against infections. *Biol Neonate* 1998; 74: 143.
16. Crouch AA, Seow WK, Whitman LM. Effect of human milk and infant milk formulae on adherence of *Giardia intestinalis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:617-619.
17. Yolken RH, Peterson JA, Vonderfecht SL. Human milk mucin inhibits rotavirus replication and prevents experimental gastroenteritis. *J Clin Invest* 1992; 90:1984-1991.
18. Nathavitharana KA, Catty D, McNeish AS. IgA antibodies in human milk: epidemiological markers of previous infections? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994; 71 (3): F 192-197.
19. Barros MD, Carneiro-Sampaio MMS. Milk composition of mothers delivering preterm and small-for-date infants. *J Pediatr Scand* 1984; 73: 693.
20. Hanson LA. Mucosal immunity. *Ann NY Acad Sci* 1983; 409: 1.
21. Tagliabue A, Neucoioni L, Villa L. Antibody-dependent cell-mediated antibacterial activity of intestinal linfocytes with secretory IgA. *Nature* 1983; 308:194.
22. Gordon AE, Saadi AT, MacKenzie DA, Molony N, James VS, Weir DM et al. The protective effect of breast feeding in relation to sudden infant death syndrome (SIDS): III. Detection of IgA antibodies in human milk that bind to bacterial toxins implicated in SIDS. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 25 (1-2): 175-182.
23. May JT. Antimicrobial properties and microbial contaminants of breast milk: An update. *Aust Paediatr J* 1984; 20: 265-269.
24. Bahna SI, Keller MA, Heiner DC. IgE and IgD in human colostrum and plasma. *Pediatr Res* 1962;16: 604-607.
25. Litwin SD, Zher BD, Insel RA. Selective concentration of IgD class-specific antibodies in human milk. *Pediatr Res* 1990; 27: 104-107.
26. Hasselbalch LA, Jeppesen DL, Engelmann MDM. Decreased thymus size in formula-fed infants. *Acta Pediatr* 1996; 85: 1029.
27. Keller MA, Fautat J, Rodewic L. T cell subsets in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:439-443.