



## ARTIGO DE REVISÃO

# Sistema imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica<sup>☆</sup>

Maria Isabel de Moraes-Pinto <sup>a,\*</sup>, Fabíola Suano-Souza <sup>b,c</sup>, Carolina S. Aranda <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Infectologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Pediatria Geral e Comunitária, São Paulo, SP, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina do ABC, Departamento de Pediatria, Disciplina de Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatria, Santo André, SP, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Pediatria, Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia Pediátrica, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 12 de outubro de 2020; aceito em 15 de outubro de 2020

### PALAVRAS-CHAVES

Sistema imunológico;  
Imunocompetência;  
Interações  
hospedeiro-patógeno;  
Vacinação;  
Aleitamento materno;  
Relações materno-  
fetais

### Resumo

**Objetivos:** Descrever a ontogenia do sistema imunológico e os mecanismos adaptativos do sistema imunológico no período neonatal, com ênfase no transporte transplacentário de anticorpos e no aleitamento materno.

**Fonte dos dados:** Revisão de trabalhos de literatura de maneira não sistemática na base de dados PubMed.

**Síntese dos dados:** As últimas duas décadas possibilitaram um grande avanço do conhecimento do sistema imunológico desde a concepção. A aquisição de diversas ferramentas de investigação propiciou uma compreensão de fenômenos que antes eram inadequadamente percebidos. Ainda em expansão, a investigação funcional e molecular de vários aspectos do sistema imunológico possibilitará compreender como as trocas materno-fetais intraútero, a microbiota materna interagindo com o feto e o recém-nascido e a aquisição da competência imunológica ocorrem na situação de saúde e doença.

**Conclusões:** O conhecimento aprofundado do desenvolvimento do sistema imunológico e dos mecanismos adaptativos que possibilitam uma transição mais segura para o ambiente extrauterino são peças fundamentais para a otimização da vacinação materna e do lactente jovem, bem como das estratégias associadas a um desenvolvimento pós-natal pleno e ao diagnóstico e tratamento precoces de erros inatos da imunidade.

© 2020 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.006>

\*Como citar este artigo: Moraes-Pinto MI, Suano-Souza F, Aranda CS. Immune system: development and acquisition of immunological competence. J Pediatr (Rio J). 2021;97(S1):59-66

\*Autor para correspondência.

E-mail: [m.isabelmp@gmail.com](mailto:m.isabelmp@gmail.com) (M.I. Moraes-Pinto).

## Ontogenia do sistema imunológico

O sistema imunológico está em constante desenvolvimento desde a concepção, assim como no período neonatal e nos primeiros anos de vida. Esse é um processo contínuo em que tanto sua construção acelerada quanto retardada podem prejudicar o indivíduo.<sup>1</sup>

O feto e o recém-nascido enfrentam um conjunto complexo de demandas imunológicas, incluindo proteção contra infecção, prevenção de respostas imunitárias inflamatórias e prejudiciais que podem levar ao parto prematuro e equilibrar a transição de um ambiente intrauterino protegido para um mundo rico em antígenos estranhos.<sup>2</sup>

Há até bem pouco tempo se pensava que o ambiente intrauterino era completamente estéril. Estudos recentes contestaram esse conceito, pois descreveram uma biomassa microbiana muito pequena no tecido placentário, em sangue do cordão umbilical e mecônio. Por outro lado, desafios metodológicos, resultados contraditórios e nosso conhecimento imunológico atual ainda lançam dúvidas sobre a interpretação desses achados.<sup>3</sup>

Entretanto, é após o nascimento que o sistema imunológico precisa atuar mais intensamente frente à exposição aos diferentes microrganismos.<sup>1</sup> A reduzida memória imunológica e o fato de ter um sistema imunológico em desenvolvimento aumenta a vulnerabilidade do neonato a agentes infecciosos.<sup>4</sup> Nesse sentido, a imunidade inata tem papel primordial nos primeiros anos de vida, pois a resposta adaptativa está em processo de maturação, o que só se completa após a primeira década.

O conhecimento das várias etapas da ontogenia do sistema imunológico é essencial tanto para a compreensão do maior risco de infecções e de suas complicações na faixa etária pediátrica quanto da suspeição de defeitos na competência imunológica.

## Embriogênese

Durante o desenvolvimento embrionário e fetal há uma modulação contínua do tecido linfóide. O sistema hematopoiético, junto com o sistema vascular e cardíaco, é um dos primeiros a surgir durante a embriogênese. As primeiras células sanguíneas, derivadas de células do mesoderma, estão localizadas no saco vitelino na fase embrionária. Essas células primitivas migram para a região anterior da linha primitiva no embrião e formam progenitores eritroides. Acredita-se que esses primeiros progenitores também deem origem tanto aos granulócitos e macrófagos quanto aos megacariócitos.<sup>1</sup>

A seguir, o fígado fetal passa a ser responsável pela hematopoiese, que depois passa a ocorrer na medula óssea. Após sete semanas de gestação, as células progenitoras de células T que expressam receptores CD34 migram para o timo, onde ocorre sua diferenciação e maturação em células T com receptor (TCR)  $\alpha\beta$ .<sup>5</sup>

Porções menores de progenitores de células T no fígado fetal apresentam TCRs  $\gamma\delta$  a partir da 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semana de gestação e não migram para o timo para maturação. Estudos com sangue do cordão umbilical mostram que progenitores linfóides multipotentes se diferenciam para se tornar células B.<sup>4</sup> A [figura 1](#) mostra esquematicamente a ontogenia do sistema imunológico.

A maturação e a diferenciação de células B fetais envolvem a ativação de fatores de transcrição de uma maneira gradual e recombinção V(D)J para a origem de moléculas de IgD e IgM na superfície da célula B.<sup>2</sup>

As células imunológicas semeiam outros órgãos linfóides ou periféricos - incluindo nódulos linfáticos, pele, intestino, rim e pulmão - e se adaptam ao ambiente de cada órgão. Diversos tipos de células imunológicas se desenvolvem e amadurecem em diferentes estágios gestacionais, o que é necessário para estabelecer tolerância e resposta funcional com base nas necessidades de desenvolvimento. Isso prepara o embrião e o feto em desenvolvimento para a exposição ao antígeno durante a gravidez e após o nascimento.<sup>5</sup>

## Epigenética

A exposição a alérgenos e patógenos provoca uma alteração no ambiente intrauterino com um impacto tanto na imunidade ao nascimento quanto na maturação imunológica durante o início da vida das crianças.<sup>4</sup>

Um desequilíbrio nutricional da mãe, tanto deficiente quanto em excesso, podem também ter um efeito considerável na imunidade neonatal e na maturação imunológica no início da vida. O estresse nutricional nas mães induz elevada estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que resulta em redução do peso do timo fetal, que por sua vez leva a apoptose de tímócitos e de células B e T imaturas. Perturbações no desenvolvimento do sistema imunológico em neonatos causadas pelo desequilíbrio nutricional materno podem resultar em suscetibilidade a infecções ao nascimento e/ou risco tardio de doenças imunomediadas ou inflamatórias.<sup>4,6</sup>

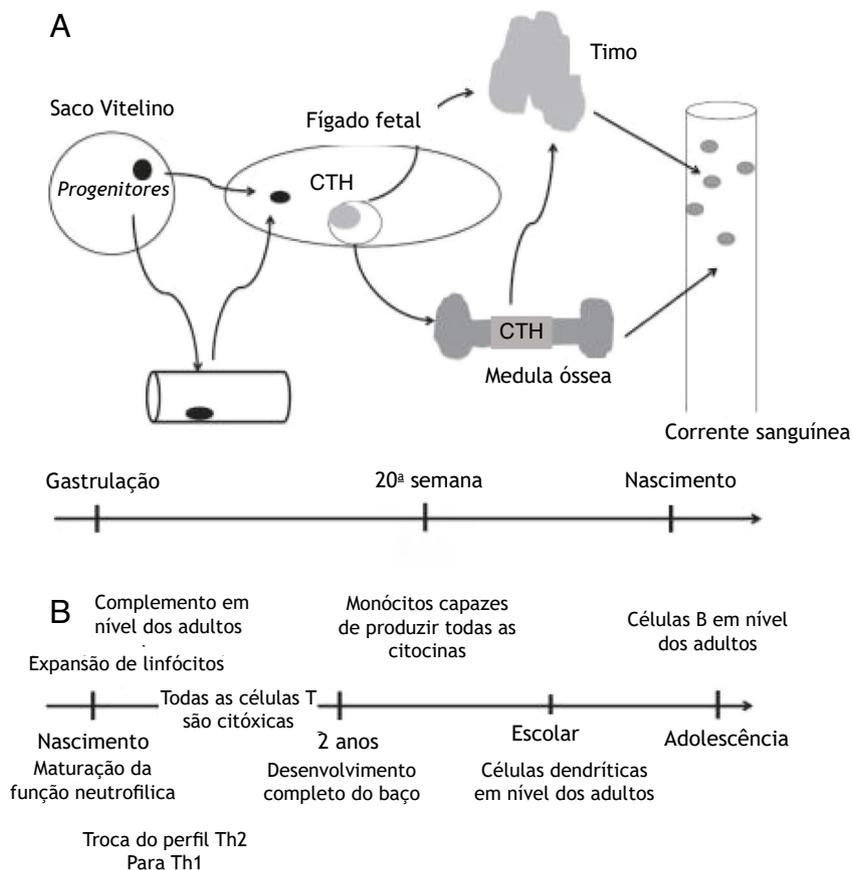
## Imunidade inata

O sistema imunológico inato consiste em granulócitos (principalmente neutrófilos), células apresentadoras de antígenos, células *natural killer* (NK) e células T  $\gamma\delta$ . Essas células são imediatamente disponíveis para atuar de maneira eficiente sobre uma ampla gama de patógenos. Dada a exposição limitada a antígenos no ambiente intrauterino e a imatura resposta imunológica adaptativa neonatal, os recém-nascidos dependem fortemente de sua resposta imunológica inata para proteção contra infecção.<sup>4</sup>

Os neutrófilos são o principal componente do sistema imunológico inato e são responsáveis pela destruição de patógenos durante a infecção. A maioria das células do sangue humano são neutrófilos (70%-75%). No entanto, os neutrófilos neonatais têm defeitos tanto quantitativos quanto qualitativos. Ao nascimento, o número de neutrófilos varia de 1,5 a  $28 \times 10^9$  células/L de sangue, em comparação com os níveis de  $4,4 \times 10^9$ /L em adultos.<sup>2,4</sup>

Além das deficiências quantitativas, os neutrófilos neonatais expressam TLR4 em níveis mais baixos que neutrófilos de adultos; já a expressão de TLR2 por neutrófilos de neonatos é semelhante à dessas células de adultos. A sinalização por meio das vias MyD88 é deficiente em neonatos após estimulação tanto de TLR2 quanto de TLR4. Essa resposta diminuída é atribuída a altos níveis de adenosina no sangue neonatal, o que aumenta os níveis de AMP cíclico (cAMP), levando à inibição da secreção de TNF- $\alpha$  estimulada por TLR ([fig. 2](#)).

Assim que um neutrófilo detecta um patógeno, ele adere ao endotélio vascular e migra seguindo um gradiente quimiotático em direção ao local da infecção para fagocitar e destruir o patógeno. Esses eventos são seguidos de apoptose do neutrófilo, de modo a evitar inflamação excessiva.



**Figura 1** Ontogenia do sistema imunológico. Adaptada de Ygberg e Nilsson.<sup>1</sup>

Neutrófilos neonatais expressam baixos níveis de L-selectina na superfície celular e Mac-1 (CD11b/ CD18), o que ocasiona uma redução de 50% na transmigração dessas células para locais de infecção.<sup>2,4</sup> Essa resposta quimiotática prejudicada ocorre devido ao influxo de cálcio intracelular reduzido e à polimerização alterada de actina, limitando a capacidade dos neutrófilos de deformar e penetrar no revestimento endotelial vascular. Ademais, os neutrófilos neonatais não produzem adequadamente as redes neutrófilicas (NETs), importantes na destruição de bactérias extracelulares. Além disso, o sistema NADPH oxidase e a capacidade de gerar radicais hidroxila também não atuam perfeitamente nos granulócitos neonatais.

Todas essas particularidades dos neutrófilos no início da vida tornam os neonatos especialmente suscetíveis à sepse.<sup>2,4</sup> Ao longo dos primeiros anos de vida, essas células sofrem um processo de maturação que é fundamental para a aquisição de competência imunológica nos bebês.<sup>6</sup>

Os componentes do sistema complemento são expressos inicialmente no feto durante a gravidez e aumentam, atingindo os níveis de adulto ao longo dos primeiros 12 a 18 meses de vida. As proteínas C encontradas no feto sob condições fisiológicas desempenham um papel crítico na capacidade de neutralização dos anticorpos e protegem o feto do sistema imunológico materno. Recém-nascidos expressam as frações C3, C4 e complemento hemolítico total (CH50). A deficiência desses fatores aumenta a suscetibilidade a infecções pré- ou perinatais.<sup>4</sup>

As células NK desempenham papel importante na resolução de infecções virais respiratórias agudas graves causadas por influenza ou vírus sincicial respiratório. As contagens de células NK são maiores em recém-nascidos do que em adultos, com

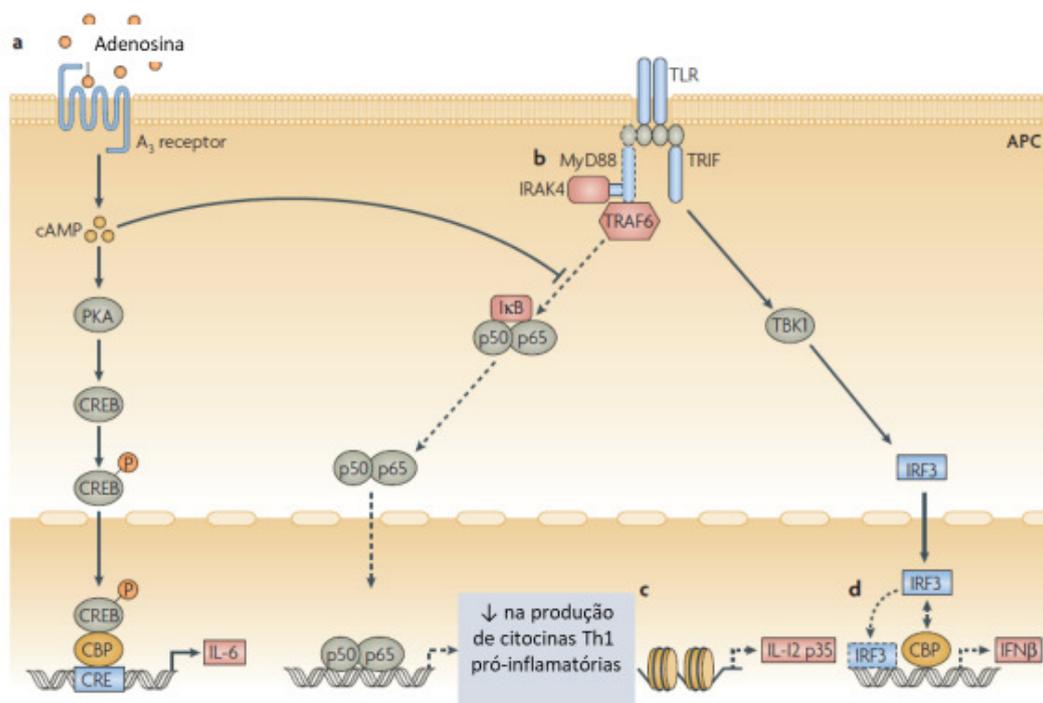
expressão aumentada do receptor inibitório CD94/NKG2A. Entretanto, de modo geral, as células NK de neonatos apresentam uma reduzida capacidade funcional se comparadas às células NK de indivíduos adultos.<sup>4</sup>

As células T  $\gamma\delta$  são uma das primeiras a responder a infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*. Elas liberam grandes quantidades de IFN- $\gamma$  e exibem uma função citotóxica. São encontradas no timo e no sangue do cordão umbilical.<sup>2,4</sup> De maneira geral, as células T  $\gamma\delta$  neonatais apresentam baixa capacidade de proliferação, produção de citocinas frente a estimulação e produzem menores proporções de perforina e granzima B.<sup>4</sup>

### Imunidade adaptativa

Existem dois subconjuntos distintos de células T que expressam os receptores de células T (TCRs)  $\alpha/\beta$  e  $\gamma/\delta$ . As células que expressam TCRs  $\gamma/\delta$  no fígado fetal não migram para o timo para maturação, mas desempenham um papel importante na proteção contra infecções microbianas em um estágio inicial de desenvolvimento. As células T  $\alpha/\beta$  migram para o timo para maturação, resultando em timócitos TCR+ de linhagem T CD4+ ou T CD8+, o que está associado ao posterior reconhecimento de antígenos e ativação de células T.<sup>4,6</sup>

Em humanos, as células do sangue do cordão T CD4+ neonatais proliferam em resposta à IL-7 na ausência de estimulação de TCR. Estudos experimentais de células T CD4+ neonatais demonstram polarização para respostas T helper 2 - Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) com uma produção diminuída de citocinas Th1



**Figura 2** Função de monócitos humanos neonatais e de células apresentadoras de antígenos em diferentes etapas das vias de sinalização intracelulares.

a, Altas concentrações de adenosina no plasma sanguíneo neonatal atuam através dos receptores de adenosina A<sub>2</sub> em células mononucleares neonatais para induzir elevadas concentrações intracelulares de AMP cíclico (cAMP). Vias dependentes e independentes de proteína quinase A (PKA) podem inibir o fator de necrose tumoral mediado pelo receptor *Toll-like 2* (TLR2), o que preserva a produção de interleucina-6 (IL-6). b, Monócitos neonatais têm expressão diminuída de MyD88, uma molécula adaptadora chave para sinalização mediada por TLR. c, Falha na remodelação do nucleossomo do promotor do gene IL12p35 contribuiu para a diminuição da produção de IL-12 p35 mediada por TLR por células dendríticas neonatais (DCs), um exemplo de regulação distinta da produção de citocinas neonatais em nível da cromatina. d, A associação induzida por lipopolissacarídeo (LPS) de interferon (IFN) com o fator regulador 3 (IRF3) com elemento responsivo a cAMP - proteína de ligação (CREB) - proteína de ligação (CBP) e ligação de IRF3 de DNA estão reduzidas em neonatos humanos, resultando num prejuízo da expressão de receptores de IFN. Adaptada de Levy.<sup>6</sup>

(IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ). Por outro lado, as células Th17 desempenham um papel importante no desenvolvimento de imunidade a infecções bacterianas e fúngicas em nível de mucosa e pele. Experimentos usando células do sangue do cordão umbilical mostraram que neonatos têm uma frequência muito baixa ou ausência completa de células Th17.<sup>2,4</sup>

As células Th1, Th2 e Th17 desempenham um papel importante no desenvolvimento da imunidade a patógenos intracelulares e parasitas extracelulares, enquanto as células T regulatórias (Treg) são essenciais para a tolerância imunológica e desempenham um papel crucial na limitação das respostas imunes excessivas exercidas pelas células Th1, Th2 e Th17.<sup>2,4</sup>

As células B neonatais não mostram evidência de exposição antigênica e têm apenas um repertório de imunoglobulina (Ig) de superfície parcialmente desenvolvido. As deficiências observadas na produção de anticorpos neonatais podem ser decorrentes de várias características intrínsecas, como imaturidade das células B, repertório de células B pobre ou força reduzida de sinalização do receptor de células B (BCR).<sup>2,4</sup>

Em resumo, de modo geral, os linfócitos B e T *naïves* são programados de maneira diferente em neonatos em comparação com seus correspondentes encontrados em adultos. Os recém-nascidos exibem uma suscetibilidade aumentada a infecções decorrente da imaturidade de seus linfócitos, incluindo

um baixo número de células T de memória efetora, secreção reduzida de citocinas Th1 e reduzida força de sinalização do receptor de células B. Por alguns meses após a concepção, o lactente está sob influência da IgG materna, que diminui ao longo dos primeiros meses. Após os 2 anos de idade, a resposta adaptativa começa a se organizar, com completo funcionamento após a primeira década de vida.

### Mecanismos adaptativos do sistema imunológico no período neonatal

Diversos aspectos do sistema imunológico do neonato o caracterizam como aquele de um ser em desenvolvimento. Embora a resposta imunológica inata neonatal seja menos eficiente que a do adulto, se comparada à resposta adaptativa neonatal, ela parece estar mais “completa” ao nascimento.

Vários exemplos desse estágio ainda em desenvolvimento da resposta imunológica adaptativa podem ser descritos: o encontro de células T CD4+CD8+ circulantes,<sup>7</sup> a preponderância do fenótipo *naïve* (CD45RA+ CCR7+)<sup>8</sup> e a resposta imunológica humoral reduzida frente à infecção ou vacinação.<sup>9</sup>

Nesse sentido é que devem ser analisados o aumento expressivo de células polimorfonucleares circulantes imediatamente

após o nascimento,<sup>10</sup> a imunidade materna transplacentária mediada por anticorpos<sup>11,12</sup> e a imunidade conferida pelo leite materno e, principalmente, pelo colostro, com transferência de imunoglobulinas e de células.<sup>13</sup>

Esses seriam os três mecanismos adaptativos que, durante período transitório - variando de 2 a 3 dias no caso da elevação de polimorfonucleares a muitos meses, no caso do leite materno -, facilitariam a sobrevivência do recém-nascido e lactente jovem no ambiente extrauterino. Talvez não seja sem razão o fato de dois dentre esses três fatores, o colostro/leite materno e a imunidade transplacentária mediada por anticorpos, serem constituídos principalmente por elementos do sistema imunológico adaptativo materno, justamente o menos maduro ao nascimento.

Embora pouco tenha sido estudado a respeito da importância do pico sérico de polimorfonucleares, bem mais já se sabe sobre o papel exercido pelos dois outros fatores, o colostro/leite materno e a imunidade transplacentária mediada por anticorpos.

### Imunidade transplacentária mediada por anticorpos

As primeiras evidências a respeito da transmissão de imunoglobulinas da mãe para o feto surgiram com Brambell et al.<sup>14</sup> estudando coelhos. Esses autores notaram que o fluido que preenchia o saco vitelino do embrião de coelho jovem era semelhante, em seu conteúdo proteico, ao do plasma. Entre as proteínas desse fluido encontravam-se imunoglobulinas de origem materna, que atravessavam o trofoblasto e o endoderma do saco vitelino embrionário, sugerindo que a imunidade era transmitida da mãe para o feto através do saco vitelino, ao invés da placenta. A taxa de transmissão não variava com a especificidade antigênica do anticorpo, mas havia uma clara seleção em relação a diferentes frações proteicas do soro<sup>15</sup> - a fração gamaglobulina era transmitida mais eficientemente que a albumina.

Em 1958, Brambell et al.<sup>16</sup> formularam a hipótese para o mecanismo de transmissão de imunoglobulinas, posteriormente aperfeiçoada.<sup>17</sup>

De acordo com a hipótese de Brambell,<sup>17</sup> receptores na superfície dos microvilos seriam invaginados durante o processo de fagocitose, passando a recobrir a parede interna dos fagossomas. Parte da proteína iria ligar-se a esses receptores, sendo posteriormente liberada das células na forma intacta para o espaço intercelular; a parte da proteína dos fagossomas que não se ligasse aos receptores seria degradada pelas enzimas lisossômicas, não atingindo a circulação do feto/recém-nascido.

Desse modo, a quantidade de gamaglobulina que poderia ser transmitida na sua forma intacta à circulação seria limitada pela população de receptores disponíveis. A taxa de transmissão dependeria das taxas de ligação e liberação da proteína pelos receptores. O caráter seletivo da transmissão dependeria de uma ou de ambas as taxas, podendo variar com diferentes tipos de gamaglobulina.

Da circulação materna rumo ao sangue fetal, a molécula de IgG precisa transpor ao menos duas barreiras celulares: o sinciotrofoblasto e o endotélio capilar fetal. Sabe-se que parte da IgG transportada, especialmente os aloanticorpos dirigidos contra antígenos expressos na placenta, não atingem a circulação fetal. Os complexos antígeno-anticorpo formados no estroma dos vilos seriam eliminados através de fagocitose dos mesmos pelos macrófagos fetais, as células de Hofbauer. O re-

ceptor responsável pelo transporte de IgG através do sinciotrofoblasto é o FcRn.<sup>18</sup> Todas as subclasses de IgG atravessam a placenta, mas sabe-se que IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> passam mais eficientemente, seguidas de IgG<sub>4</sub> e, por último, IgG<sub>2</sub>. Embora haja evidências de transporte de IgG através da placenta em fases precoces da gestação, sabe-se que ele ocorre eficientemente no terceiro trimestre da gestação.<sup>19</sup>

Alguns fatores são conhecidos por estarem associados a uma redução do transporte transplacentário de anticorpos. Entre eles, merecem menção especial as concentrações maternas de IgG total, especialmente acima de 15 g/L;<sup>20-22</sup> a prematuridade,<sup>11</sup> o baixo peso ao nascimento,<sup>11</sup> a infecção placentária por malária<sup>22,23</sup> e a infecção materna pelo HIV.<sup>21,22,24</sup>

Após o nascimento, observa-se o declínio dos anticorpos maternos. Os estudos variam no que diz respeito à meia-vida da IgG total sérica mas, em média, ela é de 24 a 30 dias.<sup>25</sup>

Por volta do 4º mês, as concentrações de IgG total começam a se elevar: é este o momento em que a produção de IgG pela criança supera o consumo da IgG materna. Entretanto, as concentrações de IgG da criança só atingirão as concentrações do adulto por volta de 8 anos de idade.

O conhecimento da imunização passiva adquirida por via transplacentária e o catabolismo da IgG materna nos primeiros meses de vida da criança são fundamentais para que se estreite a janela de suscetibilidade a patógenos específicos nessa fase da vida tanto para crianças sem comorbidades quanto para aquelas cujas mães apresentem condições que predisponha a um transporte transplacentário reduzido ou que elas próprias apresentem uma resposta imunológica prejudicada nos primeiros meses de vida.<sup>9</sup>

### Aleitamento materno

O leite materno é um alimento inigualável, com composição variável e ajustada às necessidades do lactente; sua prática está associada ao crescimento e desenvolvimento adequados e à promoção da saúde em curto e longo prazo. A recomendação atual de aleitamento materno da Organização Mundial de Saúde (OMS) e adotada no Brasil é de amamentação exclusiva até 6 meses de vida e com outros alimentos por 2 anos ou mais.<sup>26</sup>

O aleitamento materno confere aos lactentes proteção contra infecções respiratórias, gastrintestinais e associa-se à redução do risco para doenças inflamatórias como asma, atopia, obesidade e doença inflamatória intestinal.<sup>13</sup>

O período intrauterino e a lactação são fundamentais para modular a interação e levar ao amadurecimento do sistema imunológico do recém-nascido.<sup>27</sup> No período intrauterino essa interação se dá pela transferência de anticorpos maternos e pelo líquido amniótico que entra em contato com a pele e o trato gastrointestinal do feto.<sup>28</sup>

Principalmente a partir do nascimento, a criança entra em contato com novos e diversos agentes físicos e químicos, assim como microbiológicos, os que irão interagir com seu sistema imunológico. O parto vaginal, o contato “pele a pele” e a amamentação na primeira hora de vida devem sempre ser estimulados. Para o recém-nascido, essa prática associa-se com redução do risco de sepsis precoce, estabelecimento de uma microbiota protetora, maior frequência e duração da amamentação.<sup>29</sup>

Lactentes amamentados apresentam redução de 47% no risco de morte por doenças infectocontagiosas, 63% por doença diarreica aguda e 57% de internações por doenças respiratórias.<sup>13</sup>

São vários os componentes presentes no leite materno que

influenciam o desenvolvimento do sistema imunológico. Quanto mais se estuda, mais substâncias e interações são descobertas. Merecem destaque: imunoglobulinas, oligossacarídeos do leite humano (HMO), lactose, lactoalbumina, ácidos-graxos poli-insaturados de cadeia longa (LC-PUFAS), vitaminas (A, E, C), interleucinas, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase, TNF- $\beta$ , antígenos alimentares oriundos da dieta materna, receptores solúveis de CD14, TLR2, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), células de defesa (macrófagos, neutrófilos) e probióticos.<sup>27</sup>

Embora todas as classes de imunoglobulinas possam ser encontradas no leite materno, a IgA é considerada a mais importante. A IgA secretora (IgAs) é produzida e transportada até o leite humano pela glândula mamária a partir da clivagem proteolítica da IgA sérica.<sup>30</sup> A IgAs corresponde a 80% a 90% do total de imunoglobulinas no leite materno; apenas 10% são absorvidas no intestino e transferidas para a corrente sanguínea da criança; sua ação acontece, de maneira predominante, na mucosa do trato gastrointestinal.<sup>31</sup>

Essa ação protetora da IgA do leite materno no trato gastrointestinal ocorre por meio de inibição da ligação de patógenos na mucosa intestinal, neutralização de toxinas e estímulo da imunidade passiva. Sabe-se que a IgAs do leite materno é um dos principais fatores que protege o lactente contra infecções entéricas causadas por rotavírus, *E. coli*, poliovírus e retrovírus. Gestantes vacinadas para meningococo, influenza e pneumococo apresentam maiores concentrações de IgA secretoras específicas para esses microrganismos no leite materno e redução do risco de desenvolvimento de doenças nos lactentes.<sup>32</sup>

Não há estudos até o momento que comprovem a viabilidade e a capacidade de infecção do SARS-CoV-2 a partir do leite materno de mulheres infectadas;<sup>33</sup> a transmissão desse novo coronavírus por meio do leite materno ainda é desconhecida. Por outro lado, trabalhos já demonstraram a presença de IgA anti-SARS-CoV-2 e de anticorpos neutralizantes no leite humano, o que sugere que a amamentação possa proteger o lactente da infecção por COVID-19.<sup>34,35</sup> Frente a isso, a recomendação da OMS e do Ministério da Saúde do Brasil é que o aleitamento materno seja estimulado e mantido em mulheres com COVID-19, levando em conta a condição clínica materna e os cuidados em relação ao contato - higienização das mãos e uso de máscara.<sup>36,37</sup>

O colostro é o primeiro leite que a nutriz oferece para o recém-nascido. Ele é produzido nos primeiros dias de vida e em pequena quantidade, contém elevada concentração de imunoglobulinas, especialmente IgAs, fatores tróficos para o trato gastrointestinal como TGF- $\beta$ , além de proteínas. Essa composição diferenciada é importante para a continuidade da transferência da imunidade materna passiva para o recém-nascido. Com o passar dos dias, a composição do leite muda, transformando-se em leite maduro, o que inclui modificações nos fatores que contribuem para a imunidade de mucosa. São modificações que variam de nutriz para nutriz, influenciadas pela saúde, microbiota e dieta materna, bem como por fatores genéticos e ambientais.<sup>38</sup>

É fato conhecido que as doenças alérgicas têm aumentado no mundo,<sup>39</sup> provavelmente devido a modificações do estilo de vida da população, especialmente em relação a aspectos nutricionais. A prática da amamentação é um dos fatores que se associa a algum tipo de proteção contra as alergias alimentares.<sup>40</sup> O lactente amamentado ingere pequenas quantidades de vários antígenos alimentares provenientes da dieta materna, que são apresentados ao seu trato gastrointestinal em conjunto com fatores protetores (IgAs, TGF- $\beta$ , oligossacarídeos) do leite

materno, que tendem a promover uma resposta tolerogênica e não de alergia.<sup>3</sup>

Em interessante ensaio clínico conduzido por um grupo finlandês, nutrizas submetidas a dieta de restrição de leite e derivados durante os primeiros três meses de amamentação tiveram menores concentrações de IgAs específica para caseína e beta-lactoglobulina no leite materno e IgG4 específica para as mesmas proteínas no sangue. Seus recém-nascidos tiveram maior incidência de alergia a leite de vaca quando comparados a um grupo de nutrizas que ingeriram leite e derivados sem qualquer restrição na gestação. Os autores concluíram que a dieta de restrição materna durante uma fase crítica para o desenvolvimento de tolerância na criança pode influenciar no desenvolvimento do sistema imunológico de seus filhos, aumentando o risco de alergia ao leite de vaca.<sup>41</sup> Esses resultados corroboram as recomendações nacionais e internacionais vigentes que contraindicam dieta de restrição para os alimentos considerados mais alergênicos (peixe, leite, ovo, castanhas) durante a gestação e lactação e recomendam que a alimentação da gestante e nutriz seja variada e baseada em alimentos *in natura* e minimamente processados.<sup>39,42</sup>

A microbiota é um componente do leite materno que interfere no sistema imunológico. Durante o final da gestação e período pós-natal imediato, a translocação de microrganismos da cavidade oral e do trato gastrointestinal aumenta de maneira importante.<sup>27</sup> O leite materno contém centenas de espécies bacterianas diferentes, por volta de 1.000 unidades formadoras de colônia por mL. Estima-se que o lactente amamentado ingira cerca de 800.000 bactérias vivas ao dia.<sup>43</sup> Uma particularidade importante que difere da administração de probióticos por via oral em alimentos ou medicamentos - geralmente uma única ou algumas cepas com quantidade elevada - é que pelo leite materno o lactente ingere pequenas quantidades de uma grande variedade de cepas, e o perfil bacteriano é bastante variável, mas muito parecido com a da microbiota intestinal materna. De modo geral, as espécies mais comumente encontradas no leite materno são *Streptococcus* e *Staphylococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacteria*, *Enterococcus* e membros da família Enterobacteriaceae.<sup>44</sup>

A microbiota do leite materno atua no sistema imunológico do lactente tanto pela presença dos microrganismos viáveis quanto pelos metabólitos gerados por eles que agem localmente e a distância. Entre eles, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta, vitamina K e do complexo B e compostos de retinóide. Além disso, sabe-se que a produção de anticorpos (IgAs, IgM e IgG) também sofre influência da microbiota materna.<sup>27</sup>

Os HMO (da sigla em inglês, *human milk oligosaccharides*) são carboidratos de estrutura complexa sintetizados pela mama com função prebiótica, isto é, de favorecer a proliferação e o estabelecimento de bactérias benéficas no trato gastrointestinal de lactentes amamentados. Sua composição varia conforme os grupos sanguíneos maternos. Por sua complexidade e variabilidade, não é possível sintetizar HMO com estrutura semelhante aos presentes no leite materno.<sup>45</sup>

Do ponto de vista clínico, o leite materno previne enterocolite necrosante (ECN) em recém-nascidos pré-termo.<sup>46</sup> Sabe-se que a ECN é uma doença multifatorial ligada a prematuridade, inflamação, hipóxia e translocação bacteriana. O efeito do leite cru da própria mãe é superior ao do leite humano pasteurizado, tendo em vista que o processo de pasteurização modifica principalmente a microbiota do leite humano. Apesar disso, tanto o leite cru quanto o pasteurizado reduzem o risco de ECN. Por outro lado, o uso de qualquer fórmula infantil e aditivos de leite

humano com proteína heteróloga aumenta o risco de ECN.<sup>47</sup> Trabalhos recentes também sugerem que o uso criterioso de probióticos na forma medicamentosa em recém-nascidos pré-termos que não recebem leite materno e estão hospitalizados em unidades neonatais com elevada taxa de ECN pode reduzir a incidência, a gravidade e a mortalidade de ECN, comprovando a influência da microbiota intestinal na proteção e sua ação sobre o sistema imunológico do trato gastrointestinal.<sup>48</sup>

As vesículas extracelulares (EVs), ou exosomas, recentemente descritos como componentes do leite materno, também influenciam a integridade do sistema imunológico de lactentes jovens. Os exosomas são secretados pela glândula mamária, como envelopes de gordura que carregam diversos componentes envolvidos na sinalização celular, tais como RNA mensageiros, micro-RNAs, proteínas citosólicas e de membrana. O exosoma do leite materno apresenta várias funções biológicas relacionadas à manutenção celular, síntese de DNA, metabolismo da glicose e etapas imunológicas.<sup>49</sup> Um desses micro-RNAs encontrados no leite materno é o miR-148<sup>a</sup>, que atua na metilação da DNA methyltransferase 1 (DNMT1), modificando a expressão do gene Forkhead Box P3 (FOXP3); entre várias funções, esse gene influencia na tolerância e alergia frente a antígenos alimentares e ambientais.<sup>50</sup>

Todo o conhecimento adquirido acerca da composição do leite materno e de sua interação com o sistema imunológico da criança mostram quão complexa e diversificada é a contribuição desse alimento no desenvolvimento e na promoção da criança em curto e longo prazo.

## Considerações finais

O conhecimento aprofundado do desenvolvimento do sistema imunológico e dos mecanismos adaptativos que possibilitam uma transição mais segura para o ambiente extrauterino são peças fundamentais para a otimização da vacinação materna e do lactente jovem, bem como das estratégias associadas a um desenvolvimento pós-natal pleno e ao diagnóstico e tratamento precoces de erros inatos da imunidade. Serão também a base que permitirá revolucionar o transplante de células-tronco e a engenharia de tecidos para imunoterapia e medicina regenerativa em um futuro próximo.<sup>5</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system - from foetus to toddler. *Acta Paediatr.* 2012;101:120-7.
2. Rechavi E, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Yinon Y, Lipitz S, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med.* 2015;7:276ra25.
3. Ganai-Vonarburg SC, Hornef MW, Macpherson AJ. Microbial-host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. *Science.* 2020;368:604-7.
4. Basha S, Surendran N, Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev Clin Immunol.* 2014;10:1171-84.
5. Park JE, Jardine L, Gottgens B, Teichmann SA, Haniffa M. Prenatal development of human immunity. *Science.* 2020;368:600-3.
6. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:379-90.
7. Griffiths-Chu S, Patterson JA, Berger CL, Edelson RL, Chu AC. Characterization of immature T cell subpopulations in neonatal blood. *Blood.* 1984;64:296-300.
8. Moraes-Pinto MI, Ono E, Santos-Valente EC, Almeida LC, Andrade PR, Dinelli MI, et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus-unexposed Brazilian individuals from birth to adulthood. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2014;109:989-98.
9. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science.* 2020;368:612-5.
10. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr.* 1979;95:89-98.
11. de Moraes-Pinto I, Hart CA. Transplacental antibody transfer and neonatal immunity. *Br J Hosp Med.* 1997;58:317-9.
12. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:985646.
13. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387:475-90.
14. Brambell FW, Hemmings WA. The passage into the embryonic yolk-sac cavity of maternal plasma proteins in rabbits. *J Physiol.* 1949;108:177-85.
15. Hemmings WA, Brambell FW. Protein transfer across the foetal membranes. *Br Med Bull.* 1961;17:96-101.
16. Brambell FW, Halliday R, Morris IG. Interference by human and bovine serum and serum protein fractions with the absorption of antibodies by suckling rats and mice. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1958;149:1-11.
17. Brambell FW. The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins. *Lancet.* 1966;2:1087-93.
18. Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS. FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin. *J Immunol.* 2015;194:4595-603.
19. Kollmann TR, Marchant A, Way SS. Vaccination strategies to enhance immunity in neonates. *Science.* 2020;368:612-5.
20. Michaux JL, Heremans JF, Hitzig WH. Immunoglobulin levels in cord-blood serum of negroes and Caucasians. *Trop Geogr Med.* 1966;18:10-4.
21. de Moraes-Pinto MI, Almeida AC, Kenj G, Filgueiras TE, Tobias W, Santos AM, et al. Placental transfer and maternally acquired neonatal IgG immunity in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1996;173:1077-84.
22. de Moraes-Pinto MI, Verhoeff F, Chimsuku L, Milligan PJ, Wesumperuma L, Broadhead RL, et al. Placental antibody transfer: influence of maternal HIV infection and placental malaria. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79:F202-5.
23. Brair ME, Brabin BJ, Milligan P, Maxwell S, Hart CA. Reduced transfer of tetanus antibodies with placental malaria. *Lancet.* 1994;343:208-9.
24. de Moraes-Pinto MI, Farhat CK, Carbonare SB, Curti SP, Otsubo ME, Lazarotti DS, et al. Maternally acquired immunity in newborns from women infected by the human immunodeficiency virus. *Acta Paediatr.* 1993;82:1034-8.
25. Brambell FW. Transmission of immunity in man and in the monkey. In: Brambell FW. The transmission of passive immunity from mother to young. Amsterdam: North-Holland; 1970. p.234-76.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção à Saúde. Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 265 p.: II.
27. Le Doare K, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front Immunol.* 2018;9:361.

28. Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46:350-63.
29. Abdulghani N, Edvardsson K, Amir LH. Worldwide prevalence of mother-infant skin-to-skin contact after vaginal birth: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13:e0205696.
30. Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr*. 2010;156:S8-15.
31. Brandtzaeg P. Mechanisms of gastrointestinal reactions to food. *Environ Toxicol Pharmacol*. 1997;4:9-24. doi: 10.1016/s1382-6689(97)10036-9. PMID: 21781794.
32. Schlaudecker EP, Steinhoff MC, Omer SB, McNeal MM, Roy E, Arifeen SE, et al. IgA and neutralizing antibodies to influenza A virus in human milk: a randomized trial of antenatal influenza immunization. *PLoS One*. 2013;8:e70867.
33. Lackey KA, Pace RM, Williams JE, Bode L, Donovan SM, Järvinen KM, et al. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern Child Nutr*. 2020;16:e13032.
34. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CD, Lackey KA, et al. COVID-19 and human milk: SARS-CoV-2, antibodies, and neutralizing capacity. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 18:2020.09.16.20196071.
35. Lebrão CW, Cruz MN, Silva MH, Dutra LV, Cristiani C, Affonso Fonseca FL, Suano-Souza FI. Early Identification of IgA Anti-SARSCoV-2 in Milk of Mother With COVID-19 Infection. *J Hum Lact*. 2020:890334420960433.
36. World Health Organization (WHO). Clinical Management of COVID-19. Interim Guidance. 27 May 2020. [Acesso em 21 out. 2020]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>>.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação-Geral de Ciclos da Vida. Coordenação de Saúde das Mulheres. Nota Técnica nº 9/2020-COSMU/CGCIVI/DAPES/SAPS/MS - Recomendações para o Trabalho de Parto, Parto e Puerpério durante a pandemia da COVID-19. Abr. 2020.
38. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganai-Vonarburg SC. How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:508-517.
39. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; Committee on Nutrition; Section on Allergy and Immunology. The Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Breastfeeding, Hydrolyzed Formulas, and Timing of Introduction of Allergenic Complementary Foods. *Pediatrics*. 2019;143:e20190281.
40. Baker MG, Nowak-Wegrzyn A. Food allergy prevention: current evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020;23:196-202.
41. Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:69-78.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção à Saúde. Guia Alimentar para população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Básica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.: il.
43. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:544-51.
44. Khodayar-Pardo P, Mira-Pascual L, Collado MC, Martínez-Costa C. Impact of lactation stage, gestational age and mode of delivery on breast milk microbiota. *J Perinatol*. 2014;34:599-605.
45. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22:1147-62.
46. Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, Ab Mutalib NS, Lee LH. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:E6963.
47. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD002971. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD002971.
48. Shelby RD, Raab R, Besner GE, McElroy SJ. Hope on the horizon: promising novel therapies for necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2020;88:30-4.
49. Karlsson O, Rodosthenous RS, Jara C, Brennan KJ, Wright RO, Baccarelli AA, et al. Detection of long non-coding RNAs in human breastmilk extracellular vesicles: Implications for early child development. *Epigenetics*. 2016;11:721-9.
50. Melnik BC, Schmitz G. MicroRNAs: Milk's epigenetic regulators. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31:427-42.