



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

## ***Desenvolvimento da resposta imune de mucosas: influências do aleitamento materno e ambientais***

*Mucosal immune response development: breastfeeding and environmental influence*

Claudia Saad Magalhães Machado \*

**Resumo**

A revisão das aquisições mais recentes no conhecimento sobre a ontogênese da resposta imune de mucosas indica que a migração de células linfóides para as superfícies mucosas inicia-se precocemente na vida fetal. A diferenciação de estruturas linfopiteliais organizadas no trato gastrointestinal (folículos linfóides, placas de Peyer, amígdalas) ocorre a partir de 11-20 semanas de idade gestacional. Entretanto, essas estruturas tornam-se funcionalmente ativas somente após o nascimento, ante as primeiras exposições antigênicas. O desenvolvimento completo da imunidade secretora ocorre no período pós-natal. Em recém-nascidos e lactentes, alguns fatores ambientais, como a alimentação e a carga antigênica oral, parecem modular o desenvolvimento da resposta imune de mucosas. O aleitamento materno, por meio de propriedades anti-infecciosas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras, além de complementar a imunidade secretora de lactentes, também estimula a maturação imunológica nas superfícies mucosas.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):241-247: aleitamento materno, mucosas, ontogenia, resposta imune, trato gastrointestinal.*

**Introdução**

A infância é particularmente caracterizada por maturação funcional seqüencial e evolutiva de sistemas enzimáticos, hormonais e por aumento crescente da competência imunológica. Por isso, há grande interesse no estudo da ontogênese da resposta imune na espécie humana, sobretudo das mucosas que apresentam algumas peculiaridades durante o desenvolvimento. Portanto, a diferenciação morfológica e funcional dos elementos envolvidos nessa resposta são essenciais para a compreensão de seus mecanismos efetores. Na mucosa intestinal, por exemplo, as anormalidades da resposta imune local podem ter um papel significativo na patogênese da doença celíaca, alergia alimentar e doenças inflamatórias intestinais.

**Abstract**

A review of the current knowledge of mucosal immune response development indicates that migration of immunocytes to mucosal surfaces is an early event during fetal life. The morphologic development of gut-associated lymphoid tissues (lymphoid follicles, Peyer's patches and tonsils) occurs from 11-20 weeks' gestation upwards. But they are active only after birth, when usually antigenic challenge takes place. The complete development of secretory immunity is a postnatal achievement. In infancy, some environmental factors such as feeding and oral antigenic challenge seems to modulate immune response development. Breastfeeding, by means of antiinfectious, antiinflammatory and immunomodulating properties, besides completing infant secretory immunity, also stimulates immunological maturation on mucosal surfaces.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(5):241-247: breastfeeding, gut, immune response, mucosa, ontogeny.*

Os fundamentos da investigação da ontogênese do tecido linfóide intestinal foram baseados inicialmente em modelos experimentais, pois há similaridade morfológica do intestino delgado de ratos e camundongos recém-nascidos com o intestino delgado humano fetal, entre 10 e 21 semanas de idade gestacional. Isso justificou o uso destes modelos na avaliação da resposta imune celular na mucosa. Contudo, na avaliação da resposta humoral, o padrão de diferenciação tardio durante a gestação, a dependência da nutriz para transferência passiva de anticorpos e a permeabilidade intestinal para absorção de macromoléculas, que nos roedores se estende até o desmame, são fatores limitantes para comparação com o desenvolvimento humano. As aquisições no conhecimento do desenvolvimento morfológico e funcional do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal na espécie humana são recentes e resultaram, principalmente, de estudos em biópsias aspirativas jejunais em crianças e, mais recentemente, em tecidos fetais e de recém-nascidos.

---

\* Professor Assist. Doutor - Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

A revisão da seqüência cronológica na embriogênese indica que as células imunocompetentes têm aparecimento e diferenciação precoces, entretanto o desenvolvimento completo da imunidade secretora só ocorre no período pós-natal. Nesse aspecto, durante a infância, há interação de funções imunológicas com fatores ambientais, infecciosos e nutricionais, tendo o aleitamento materno um papel complementar fundamental na maturação imunológica.

### **Desenvolvimento das estruturas linfo-epiteliais organizadas**

#### *1- Tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal*

##### *Placas de Peyer (PP)*

As PP são constituídas por agregados de folículos linfóides concentrados na *Lamina Propria* intestinal. Em adultos, as placas estão distribuídas na mucosa e submucosa, ao longo de todo o intestino delgado, e têm arquitetura comparável aos linfonodos, com centro germinativo (área B), área perifolicular (área T) e interfolicular (áreas T e B). Os folículos linfóides fazem proeminência na mucosa ("dome") e são recobertos por epitélio especializado, o epitélio associado aos folículos (EAF). No cólon, os agregados linfóides associados às criptas são chamados complexos linfo-glandulares. Nesses folículos raramente se observam células B ativadas (centros germinativos).

O desenvolvimento embriológico das PP foi observado após 20 semanas de idade gestacional<sup>1,2</sup>. No terceiro trimestre da gestação, há cerca de 50 placas contendo pelo menos 5 folículos, ao longo de todo o intestino delgado. Esse número aumenta para 100 ao nascimento e 250 na adolescência, envolvendo lentamente na vida adulta até atingir 100, por volta dos 75-90 anos de idade<sup>3</sup>. Em adultos, as PP são encontradas predominantemente no íleo terminal, enquanto que, em crianças, se estendem ao intestino delgado proximal. Também foram identificados folículos isolados em 33% das biópsias aspirativas jejunais em crianças<sup>4</sup>.

A resposta imune na mucosa intestinal inicia-se nas PP e em folículos linfóides isolados que, em adultos, contêm 80% dos imunócitos produtores de imunoglobulinas, indicando o papel dominante do intestino como um órgão de células B ativadas<sup>5</sup>.

##### *Epitélio associado aos folículos (EAF)*

O EAF contém, além dos enterócitos, células epiteliais de características morfológicas distintas (células M). Essas células têm capacidade de transportar macromoléculas e antígenos complexos<sup>6,7,8</sup>, podendo estar envolvidas na apresentação de antígenos luminiais às células imunocompetentes. As células M foram identificadas no epitélio do intestino fetal humano a partir da 17ª semana de idade gestacional<sup>9</sup>.

Por outro lado, a "borda em escova" dos enterócitos humanos expressa antígenos de histocompatibilidade de classe II (HLA-DR, DP e DQ). Essas moléculas têm propriedades de conjugação com peptídeos e são essenciais para a apresentação de antígenos processados às células imunocompetentes. Isto capacita os enterócitos para a apresenta-

ção de antígenos. Durante o desenvolvimento, a expressão de antígenos HLA-DR (produtos do locus D) ocorre inicialmente em células da *Lamina Propria* intestinal, a partir da 11ª semana de idade gestacional<sup>10</sup>. Entretanto, no epitélio intestinal, essa só ocorre no período pós-natal a partir da primeira semana de vida<sup>11</sup>, sendo a distribuição DR>DP>DQ encontrada na mucosa intestinal normal de adultos<sup>12</sup>.

##### *Linfócitos intra-epiteliais (LIE)*

Linfócitos permeando o epitélio intestinal foram observados já há longo tempo em diversas espécies animais. Na espécie humana, os LIE têm sido objeto de observações sistemáticas em biópsias jejunais. Embora ainda se desconheçam suas funções específicas, a localização epitelial pode significar uma linha primitiva de defesa na resposta aos antígenos luminiais. Em adultos, em condições normais, há cerca de 6-40 LIE por 100 enterócitos na mucosa jejunal<sup>13</sup>, aproximadamente 13% no íleo e 5% no cólon<sup>14</sup>. Um aumento significativo nos valores relativos de LIE tem sido verificado na mucosa jejunal em diversas enteropatias como a doença celíaca, a alergia às proteínas do leite de vaca e a giardíase.

Nos últimos 15 anos, a disponibilidade cada vez maior de anticorpos monoclonais marcadores de diferentes subpopulações de linfócitos na mucosa, permitiram a classificação fenotípica dos LIE. Estes expressam receptores de células T CD3+, que assim como as imunoglobulinas, são constituídos por duas cadeias moleculares. Os receptores de cadeia alfa-beta estão presentes em 95% das células T no timo, demais órgãos linfóides, sangue periférico e reconhecem os antígenos apresentados no contexto do complexo de histocompatibilidade (MHC). O segundo tipo de receptor, de cadeia gama-delta, foi identificado mais recentemente numa pequena população de timócitos, células T periféricas (5%) e LIE. A proporção de LIE com receptores de cadeia gama-delta no intestino delgado humano de adultos varia de 2 a 30% (média 12%), tendo aumento significativo na doença celíaca<sup>15</sup>.

Os LIE foram observados no intestino fetal humano a partir de 11 semanas de idade gestacional<sup>16</sup>. Os LIE expressam fenótipo CD8+, em sua maioria<sup>17</sup>, e, entre 11 e 21 semanas de idade gestacional, o seu número varia de 0-5%<sup>18</sup>. A população de LIE intestinais tem expansão e diferenciação fenotípica durante o terceiro trimestre da gestação<sup>18,19</sup>. Essa expansão continua após o nascimento, sob influência moduladora da alimentação oral nas primeiras semanas de vida<sup>20</sup>, atingindo valores de adultos no final do primeiro ano<sup>21</sup>. A maioria dos LIE com receptores de cadeia alfa-beta, em adultos, tem antígenos de memória (CD45RO) em sua superfície, indicando sensibilização antigênica prévia<sup>5,15</sup>.

##### *Tecido linfóide difuso da Lamina Propria*

Na *Lamina Propria* intestinal, os primeiros elementos a diferenciarem-se são células HLA DR+, provavelmente macrófagos e células dendríticas, o que ocorre por volta da

11ª semana de idade gestacional<sup>10</sup>. Os linfócitos T foram identificados a partir da 14ª semana, e, com 19 semanas, ocorre organização folicular, com predomínio de células T de fenótipo CD4+. As células B foram identificadas a partir da 16ª semana, expressando IgM, IgD e receptores C3b e C3d em sua superfície<sup>17</sup>. A diferenciação de células B em plasmócitos é mais tardia, pois em condições normais, os plasmócitos estão ausentes ao nascimento. Os imunócitos IgA+ aparecem na *Lamina Propria* no período pós-natal, por volta do 12º dia de vida<sup>22</sup>, aumentando progressivamente até os 3-4 anos de idade. De forma semelhante, os imunócitos IgM+ aumentam até os 2 anos de idade<sup>23</sup>.

A cronologia dos eventos principais no desenvolvimento das estruturas linfo-epiteliais no trato gastrointestinal é apresentada na Tabela 1.

## 2- Tecido linfóide associado ao trato respiratório

Os precursores do tecido linfóide associado ao trato gastrointestinal podem migrar para outras superfícies mucosas, tais como o trato respiratório, genito-urinário, glândulas salivares, lacrimais e glândulas mamárias em fase de lactação<sup>24</sup>, originando o conceito da integração do sistema imune de mucosas. Mas há diferenças entre as espécies quanto ao padrão de disseminação das células B.

Na espécie humana, as amígdalas naso-faríngeas (adenóides) e palatinas estão equipadas para captação, processamento e apresentação de antígenos. Há evidências circunstanciais que as amígdalas sustentam a imunidade humoral secretora de todo o trato respiratório superior e glândulas salivares. O seu desenvolvimento começa por volta da 16ª

semana de idade gestacional, com folículos primários contendo linfócitos B<sup>25</sup>. Os plasmócitos aparecem nas amígdalas palatinas por volta de 2 semanas após o parto<sup>26</sup>, mostrando desenvolvimento similar ao trato gastrointestinal.

## Desenvolvimento da imunidade secretora

A superfície total das membranas mucosas, estimada em 300-400 m<sup>2</sup>, é protegida por mecanismos de resposta inespecífica e por um sistema imune humoral local (resposta específica). Esses mecanismos são essenciais para a sobrevivência no período neonatal, quando da transição do ambiente intra-uterino estéril para uma grande exposição aos agentes infecciosos e proteínas heterólogas. A imunidade humoral secretora de crianças e adultos é exercida principalmente pela secreção de IgA e IgM, que representam quantitativamente o mais importante sistema imune humoral do organismo. Assim é que a secreção diária de IgA "secretora" (IgAs) para a luz intestinal de um adulto é cerca de 40 mg/Kg<sup>27</sup>.

O componente secretor (CS) é obrigatório para a secreção de imunoglobulinas em todas as superfícies mucosas, sendo produzido pelas células epiteliais. Durante o desenvolvimento embrionário, esse componente foi identificado no epitélio brônquico a partir da 8ª semana de gestação [28]. No epitélio das criptas do intestino delgado, foi identificado entre 18-22 semanas, com aumento até a 32ª semana de idade gestacional e atingindo os níveis de adultos entre a 1ª e a 2ª semana de vida<sup>29</sup>.

Embora a IgA tenha sido identificada no mecônio fetal<sup>30</sup> e em glândulas salivares após 30 semanas de idade gestacional<sup>29</sup>, a produção de IgAs no trato gastro-intestinal torna-

**Tabela 1** - Desenvolvimento de estruturas linfo-epiteliais no trato gastrointestinal

	PRÉ-NATAL	PÓS-NATAL	Referência
<b>LINFO-EPITÉLIO</b>			
LIE	11ª semana Diferenciação fenotípica Expansão 3º trimestre	Expansão 1º ano	(Orlic & Lev, 1977) <sup>16</sup> (Spencer et al., 1989) <sup>18</sup> (Machado, 1993) <sup>19</sup>
Células M	17ª semana		(Moxey & Trier, 1978) <sup>9</sup>
<b>LAMINA PROPRIA</b>			
Células Acessórias *	11ª semana		(Spencer et al., 1987) <sup>10</sup>
Linfócitos T	14ª semana		(Spencer et al., 1986) <sup>17</sup>
Linfócitos B	16ª semana		(Spencer et al., 1986) <sup>17</sup>
Plasmócitos		A partir do 12º dia Expansão até 3-4 anos	(Perkkio & Savihlati, 1980) <sup>22</sup> (Maffei et al., 1979) <sup>23</sup>
<b>TECIDO LINFÓIDE ORGANIZADO</b>			
Folículo Primário	16ª-19ª semana		(Spencer et al., 1986) <sup>2</sup>
Folículo Secundário	20ª- 32ª semana		(Spencer et al., 1986) <sup>2</sup>
Placas de Peyer	20ª semana	Expansão até 10 anos	(Cornes, 1965) <sup>3</sup>

\* Macrófagos, células dendríticas.

se efetiva após a 2ª semana de vida, com aumento significativo até a 4ª semana; entretanto, só atingindo os valores de adultos com 1 ano de idade<sup>31</sup>. As concentrações salivares de IgAs atingem os valores de adultos por volta de 2-4 anos<sup>32</sup>.

A IgAs neutraliza antígenos luminais e inibe a aderência bacteriana nas superfícies mucosas. O retardo no seu desenvolvimento compromete a resposta anti-infecciosa local e também predispõe aos fenômenos de hipersensibilidade, correlacionando-se com a produção de anticorpos reagínicos (IgE) durante o primeiro ano de vida. Assim, a imaturidade do sistema IgAs na mucosa de lactentes pode ter um papel crítico na sensibilização às proteínas heterólogas<sup>33</sup>.

### Adaptação pós-natal

O recém-nascido deixa o ambiente uterino com o sistema imunológico estruturalmente completo; no entanto, não estimulado, levando algumas semanas para que haja resposta efetiva aos desafios antigênicos. Esse estado de não responsividade imunológica aos produtos bacterianos, como endotoxinas e exotoxinas, o torna vulnerável às infecções como sepsis e enterocolite.

A imaturidade de células apresentadoras de antígenos, os efeitos supressores da IgG de origem materna e as influências hormonais estão entre os fatores propostos para explicar esse hiato no desenvolvimento da resposta imune local. Nesse aspecto, caracteriza-se, na espécie humana, a dependência da nutriz para o desenvolvimento completo e maturação de funções imunológicas, com o aleitamento materno completando esse "hiato" da imunidade humoral secretora.

#### 1- Papel do aleitamento materno no desenvolvimento imunológico do lactente

As propriedades imunológicas do leite materno (LM) passaram a ter uma definição mais abrangente com as recentes aquisições no conhecimento do desenvolvimento imunológico das mucosas e das suas interações com a barreira epitelial. Três grupos de fatores estão presentes no LM: antimicrobianos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. Esses fatores têm em comum a resistência à digestão no trato gastrointestinal, a participação como fatores da resposta inespecífica e da resposta imune específica, atuando mediante interações com as células imunocompetentes da mucosa do lactente<sup>34</sup>.

#### Fatores antimicrobianos de ação direta

Dados epidemiológicos indicam, em lactentes amamentados, risco significativamente reduzido para infecções, particularmente as gastrointestinais<sup>35</sup>. Entre os fatores antimicrobianos de ação direta, cerca de 10% da proteína do LM é constituída pela IgAs, que tem um grande repertório de especificidade antigênica contra patógenos do trato gastrointestinal e respiratório. A especificidade desses anticorpos é determinada por migração de células B, previamente estimuladas nas PP<sup>36</sup> e nos folículos linfóides na árvore bronquial<sup>37</sup>, para a *Lamina Propria* da glândula mamária em fase de lactação. A estimulação local das PP leva à liberação

de citocinas que induzem a conversão de linfócitos B IgM+ para o isótipo IgA+. Os linfócitos B IgA+ migram, via linfáticos intestinais, linfonodos mesentéricos, "cisterna chyli", ducto torácico e sob influência de hormônios lactogênicos e de "adreninas" vasculares, estabelecem-se na glândula mamária, diferenciando-se em plasmócitos produtores de IgA. A IgA dimérica produzida liga-se a receptores poliméricos de imunoglobulinas (cadeia J) na membrana baso-lateral das células epiteliais da glândula mamária e, conjugada a uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais (CS), forma o complexo chamado IgAs. Esse processo é denominado ciclo "entero-mamário" ou "brônco-mamário". Conseqüentemente, a IgAs do leite materno propicia ao lactente a proteção contra patógenos prevalentes no ambiente da nutriz como bactérias e toxinas (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Clostridium difficile*, *Clostridium botulinum*, *Klebsiella sp.*), vírus (rotavírus, vírus sincicial respiratório, *Influenza*, Citomegalovírus, HIV) e outros agentes como a *Giardia lamblia* e *Candida sp.*<sup>34</sup>, para os quais o repertório de anticorpos específicos está incompleto nos primeiros meses de vida.

Além da IgAs, outros componentes solúveis do LM têm propriedades antimicrobianas, como a lactoferrina, lisozima, fibronectina, mucina, fator C3 do Complemento. Também os oligossacarídeos e glicconjugados, que atuam como análogos aos receptores epiteliais no trato gastrointestinal e respiratório, inibem a aderência de bactérias entéricas ou patógenos respiratórios e suas toxinas<sup>38,39</sup>.

Ao contrário dos linfócitos B, que se estabelecem na glândula mamária, outros tipos de leucócitos para ela migram e são secretados no LM tendo suas concentrações mais elevadas na primeira semana de lactação<sup>40</sup>. A distribuição percentual desses leucócitos é 40-60% neutrófilos, 30-40% macrófagos, 5-9% linfócitos e 1-3% são corpúsculos colostrais que fazem rosáceas com hemáceas de carneiro<sup>41</sup>. Os linfócitos secretados no LM são linfócitos T (80%) com receptores de cadeia alfa-beta, em sua maioria, e distribuição equitativa das subpopulações CD4 e CD8. Os linfócitos do leite humano expressam também marcadores de ativação de memória (HLA-DR+, CD25, CD45RO) e produzem interferon gama. Isso os caracteriza como funcionalmente ativos<sup>34</sup>. Assim como os linfócitos, os macrófagos secretados no LM também apresentam fenótipo (CD11b), morfologia e motilidade de células ativadas<sup>42</sup>.

Dessa forma, os mecanismos pelos quais o aleitamento confere proteção, não só ao lactente como também à mama lactante, tornam-se claros a despeito de um argumento céptico que a mera presença desses componentes no LM não é a prova de seus benefícios.

#### Fatores anti-inflamatórios

Além das propriedades anti-infecciosas, o LM tem propriedades anti-inflamatórias e citoprotetoras conferida por nutrientes com propriedades antioxidantes (ácido úrico, alfa-tocoferol, beta-caroteno e ascorbato) e fatores de prote-

ção epitelial. Embora o papel biológico de alguns desses componentes ainda não esteja definido, a integridade da barreira epitelial no período neonatal é um importante mecanismo de resposta inespecífica<sup>43</sup>. Esta barreira pode ser implementada por fatores presentes no LM, tais como o Fator de Crescimento Epitelial, fatores de maturação (cortisol), enzimas que degradam mediadores (PAF acetil-hidrolase) e moduladores de leucócitos (lisozima, IgAs).

#### *Fatores imunomoduladores*

Entre os benefícios do aleitamento materno, obtidos a longo prazo, incluem-se o risco reduzido de incidência de Diabetes, Neoplasias, Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa em indivíduos amamentados, assim como o menor risco materno para o câncer de mama. As propriedades imunomoduladoras do LM foram sugeridas, baseando-se nessas evidências epidemiológicas em estudos retrospectivos. Entretanto se questiona a atribuição desses efeitos ao aleitamento em si ou à diminuição da exposição às proteínas do leite de vaca<sup>44</sup>.

A presença de leucócitos ativados no LM, assim como a observação de atividade estimuladora "in vitro" para proliferação de linfócitos B<sup>45</sup> e linfócitos T<sup>46</sup> também sugerem um papel imunomodulador. O LM parece ter um efeito estimulador na produção de interferon alfa, fibronectina e IgAs em outras superfícies mucosas, além do trato gastrointestinal. Entre os fatores imunomoduladores identificados no LM e suas respectivas funções estão a Interleucina 1-beta (promove a ativação de células T), Interleucina 6 (estimula a produção de IgA), o TGF-beta (estimula a conversão de células B para o isótipo IgA+) e outros fatores solúveis também considerados imunomoduladores, como o alfa-tocoferol, a beta-casomorfina e a prolactina<sup>34</sup>.

#### *2- Influência do estado nutricional e carga antigênica oral*

Durante a infância, alguns fatores ambientais como a alimentação, o estado nutricional e a carga antigênica oral parecem ter influência no desenvolvimento dos tecidos linfóides associados ao trato gastrointestinal e sistema imune secretor.

No período neonatal, a alimentação e o estabelecimento da flora microbiana nativa têm reconhecidamente um papel estimulador na maturação imunológica, pois recém-nascidos prematuros incapacitados para a alimentação oral/enteral e submetidos à nutrição parenteral exclusiva apresentaram diminuição de folículos linfóides no apêndice cecal<sup>47</sup>. Em consequência de retardo na introdução da alimentação oral em recém-nascidos, há também retardo na expansão de imunócitos IgA+ na *Lamina Propria* do intestino delgado<sup>48</sup> e de LIE na mucosa ileal<sup>20</sup>.

A carga antigênica reduzida determinou diminuição de imunócitos (IgA e IgM) na mucosa de lactentes, cujos segmentos colônicos haviam sido "desfuncionalizados", ou seja, desviados do trânsito intestinal por colostomia<sup>49</sup>. A carga antigênica aumentada parece ter efeito estimulador pois, lactentes submetidos à maior exposição ambiental ao

poliovírus apresentaram níveis de IgAs específica presentes na saliva a partir do 1º mês de vida, atingindo valores de adultos no 6º mês. Esses níveis foram mais elevados e de aparecimento mais precoce que os de lactentes de mesma idade provenientes de áreas com menor exposição ambiental ao poliovírus<sup>50</sup>. De forma semelhante, a produção de IgAs específica para *E. coli* está diretamente relacionada com a exposição ambiental a esses patógenos<sup>51</sup>.

A maior susceptibilidade às infecções apresentada por crianças desnutridas pode ser explicada por alterações da função de células T e B, bem como dos fatores inespecíficos de resposta. Nesse aspecto, a imunidade humoral secretora também parece vulnerável, pois foi observada redução importante de IgAs das secreções duodenais e salivares em crianças com desnutrição protéico-energética<sup>52,53,54</sup>. Há também diminuição de imunócitos IgA+ na *Lamina Propria* intestinal em lactentes desnutridos com diarreia<sup>55</sup>. Entretanto, como consequência de maior estimulação bacteriana por contaminação ambiental, crianças desnutridas entre 4-6 anos de idade apresentaram valores mais elevados de IgAs salivar, embora não tivessem repercussões significativas nos níveis de IgAs fecal e urinária<sup>56</sup>.

#### **Conclusões**

A diferenciação morfológica dos elementos envolvidos na resposta imune em superfícies mucosas inicia-se precocemente na vida fetal, mas esses elementos tornam-se funcionalmente ativos após o nascimento, ante os primeiros desafios antigênicos. De um modo geral, entre os mamíferos o desmame representa um momento crucial no desenvolvimento imunológico, e o período em que este ocorre pode ser definido do ponto de vista biológico. Na espécie humana, o período da lactação é variável pois, além dos determinantes biológicos, existem também as influências sócio-culturais. Se, em termos de adequação ao crescimento do lactente, o período biológico da lactação pode ser estimado, do ponto de vista imunológico este período não está bem definido. Estudos adicionais sobre a ontogenia poderão trazer contribuições para a compreensão dos mecanismos reguladores da resposta imune de mucosas e, de certa forma, estabelecer o período biológico da lactação na espécie humana.

O reconhecimento de componentes do LM com propriedades anti-infecciosas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras indica que, além da proteção contra patógenos gastrointestinais e respiratórios, o LM tem também um efeito estimulador na maturação imunológica, propiciando benefícios a longo prazo na prevenção de doenças crônicas no adulto.

#### **Referências bibliográficas**

1. Baginski A. Untersuchungen über den Darmkanal des menschlichen Kindes. Virchow's Arch Path Anat 1882; 89:64-94.
2. Spencer J, MacDonald TT, Finn T, Isaacson PC. The development of gut associated lymphoid tissue in the terminal ileum of the fetal human intestine. Clin Exp Immunol 1986;64:536-543.

3. Cornes JS. Number, size and distribution of Peyer's patches in the human small intestine. I- The development of Peyer's patches. II- The effect of age on Peyer's patches. *Gut* 1965; 6:225-233.
4. Jackson D, Walker-Smith JA, Phillips AD. Small intestinal lymphoid follicles in childhood. (Abstract) *Pediatr Res* 1981; 15:1196.
5. Brandtzaeg P, Halstensen S, Kett K, et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97:1562-1584.
6. Owen RL, Jones AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. *Gastroenterology* 1974; 66:189-203.
7. Owen RL, Pierce NF, Apple RT, Cray WC. M-cell transport of vibrio-cholerae from intestinal lumen into Peyer's patches: a mechanism for antigen sampling and for microbial transepithelial migration. *J Inf Dis* 1986; 153:1108-1118.
8. Sicinski P, Rowinski J, Warchol JB, et al. Poliovirus type 1 enters the human host through intestinal M cells. *Gastroenterology* 1990; 98:56-58.
9. Moxey PM, Trier J. Specialized cell types in the human fetal small intestine. *Anat Rec* 1978; 191:269-286.
10. Spencer J, MacDonald TT, Isaacson PG. Heterogeneity of non-lymphoid cells expressing HLA-D region antigens in human fetal gut. *Clin Exp Immunol* 1987; 67:415-424.
11. Russel GJ, Bhan AK, Winter HS. The distribution of T and B cell populations and MHC class II expression in human fetal intestine. *Pediatr Res* 1990; 27:239-244.
12. Marley NJE, McCartney JC, Ciclitira A. HLA-DR, DP and DQ expression in the small intestine of patients with coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1987; 70:386-393.
13. Ferguson A. Intraepithelial lymphocytes of the small intestine. *Gut* 1977; 18: 921-937.
14. Hirata I, Berrebi G, Austin LL, et al. Immunohistological characterization of intraepithelial and lamina propria lymphocytes in control ileum and colon in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (6):593-603.
15. Brandtzaeg P, Bosnes V, Halstensen TS, et al. T lymphocytes in human gut epithelium preferentially express the alpha-beta antigen receptor and are often CD45/UCHL1-positive. *Scand J Immunol* 1989; 30:123-128.
16. Orlic D, Lev R. An electron microscopic study of intraepithelial lymphocytes in human fetal small intestine. *Lab Invest* 1977; 37(6):554-561.
17. Spencer J, Dillon SB, Isaacson PG, MacDonald TT. T cell subclasses in fetal human ileum. *Clin. Exp. Immunol.* 1986, 65:553-558.
18. Spencer J, Isaacson PG, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Heterogeneity in intraepithelial lymphocyte subpopulations in fetal and postnatal human small intestine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 91 (2):173-177.
19. Machado CSM. Aspectos ontogenéticos da quantificação de linfócitos intra-epiteliais na mucosa intestinal: estudo histológico em autópsias e biópsias intestinais de crianças. (Tese-Doutorado) Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu, 1993 (122p.).
20. Machado CSM, Rodrigues MAM, Maffei HLV. Assessment of gut intraepithelial lymphocytes during late gestation and the neonatal period. *Biol Neonate* 1994; 66:324-329.
21. Machado CSM, Rodrigues MAM, Maffei HLV. Gut Intraepithelial lymphocyte (IEL) counts in neonates, infants and children. *Acta Paediatr* 1994; 83:1264-1267.
22. Perkkio M, Savihlati E. Time of appearance of immunoglobulin-containing cells in the mucosa of neonatal intestine. *Pediatr Res* 1980; 14:953-955.
23. Maffei HLV, Kingston D, Hill ID, Shiner M. Histopathologic changes and the immune response within the jejunal mucosa in infants and children. *Pediatr Res* 1979; 13:733-736.
24. McDermott MR, Bienenstock J. Evidence for a common mucosal immunologic system. I- Migration of B immunoblasts into intestinal, respiratory and genital tissue. *J Immunol* 1979; 122:1892-1898.
25. VonGaudecker B, Müller-Hermelink HK. The development of human tonsilla palatina. *Cell Tissue Res* 1982; 224:579-600.
26. Davis DJ. On plasma cells in the tonsils. *J Infect Dis* 1912; 10:142-147.
27. Conley ME, Delacroix DL. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: Two separate but related systems of immune defence. *Ann Int Med* 1987; 106: 892-899.
28. Ogra SS, Ogra PL, Lippes J, Tomasi TB. Immunohistologic localization of immunoglobulins secretory component and lactoferrin in the developing human fetus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 139:570-572.
29. Brandtzaeg P, Nilssen DE, Rognum TO, Thrane PS. Ontogenia do sistema imune de mucosas e deficiência de IgA. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte. Interlivros Edições. Ltda. Rio de Janeiro, 1992: 415-457.*
30. Petit J, Galinha A, Salomon J. Immunoglobulins in the intestinal contents of the human fetus with special reference to IgA. *Eur J Immunol* 1973; 3:373-375.
31. Hanenberg B, Aarskog D. Human faecal immunoglobulins in healthy infants and children and in some disease affecting the intestinal tract or the immune system. *Clin Exp Immunol* 1975; 22:210-222.
32. Haworth JC, Dilling L. Concentration of gamma-A globulin in serum, saliva and nasopharyngeal secretions of infants and children. *J Lab Clin Med* 1966; 67(6):922-933.
33. Taylor B, Norman AP, Orgel HA, et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973; 2: 111-113.
34. Goldman AS. The immune system of human milk: antimicrobial, antiinflammatory and immunomodulating properties. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(8):664-672.
35. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP et al. Evidence for protection by breastfeeding against infant death from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987; ii: 319-322.
36. Kleinman RE, Walker WA. The enteromammary immune system: an important new concept in breast milk host defense. *Dig Dis Sci* 1979; 24:876-882.
37. Fishaut M, Murphy DS, Neifert M, McIntosh K, Ogra PL. Broncho-mammary axis in the immune response to respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99:186-191.
38. Holmgren J, Svennerholm AM, Ahren C. Nonimmunoglobulin fraction of human milk inhibits bacterial adhesion (hemagglutination) and enterotoxin binding of *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *Infect Immun* 1981; 33: 136-141.
39. Andersson B, Porras O, Hanson LA, et al. Inhibition of attachment of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by human milk and receptor oligosaccharides. *J Infect Dis* 1986; 153:232-237.

40. Smith CW, Goldman AS. The cells of human colostrum. I- In vitro studies of morphology and functions. *Pediatr Res* 1968; 2:103-109.
41. Crago SS, Prince SJ, Pretlow TG, et al. Human colostrum cells. I- Separation and characterization. *Clin Exp Immunol* 1979; 38:585-597.
42. Vassão RC, Carneiro-Sampaio MMS. Phagocytic activity of human colostrum macrophages. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22:457-464.
43. Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, et al. Macromolecular absorption in preterm and term infants. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:532-537.
44. Williams AS. (Chairman) Statement of the standing committee on nutrition of the British Paediatric Association. Is breast feeding beneficial in the UK? *Arch Dis Child* 1994; 71:376-380.
45. Juto P. Human milk stimulates B cell function. *Arch Dis Child* 1985; 60:610-613.
46. Mincheva-Nilsson L, Hammarström ML, Juto P, Hammarström S. Human milk contains proteins that stimulate and suppress T lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1990; 79:463-469.
47. Jones WR, Kaye MD, Ing RMY. The lymphoid development of the fetal and neonatal appendix. *Biol Neonate* 1972; 20:334-345.
48. Knox WF. Restricted feeding and human intestinal plasma cell development. *Arch Dis Child* 1986; 61:744-749.
49. Wijesinha SS, Steer HW. Studies of the immunoglobulin-producing cells of the human intestine: the defunctioned bowel. *Gut* 1982; 23:211-214.
50. Carlsson B, Zaman S, Mellander L, et al. Secretory and serum immunoglobulin class-specific antibodies to poliovirus after vaccination. *J Infect Dis* 1985; 152: 1238-1244.
51. Mellander L, Carlsson B, Jalil F, et al. Secretory IgA antibody response against *Escherichia coli* antigens in infants in relation to exposure. *J Pediatr* 1985; 107:430-433.
52. McMurray DN, Rey H, Casazza LJ, Watson RR. Effects of moderate malnutrition on concentration of immunoglobulins and enzyme in tears and saliva of young Colombian children. *Am J Clin Nutr* 1977; 30:1944-1948.
53. Reddy V, Raghuramulu N, Bhaskaram C. Secretory IgA in protein-calorie malnutrition. *Arch Dis Child* 1976; 51:871-874.
54. Sirisinha S, Suskind R, Edelman R, et al. Secretory and serum IgA in children with protein-calorie malnutrition. *Pediatrics* 1975; 55:166-170.
55. Green F, Heyworth B. Immunoglobulin-containing cells in jejunal mucosa of children with protein-energy malnutrition and gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1980; 55:380-383.
56. Nagao AT, Pilagallo MIDC, Pereira AB. Quantitation of salivary, urinary and faecal SIgA in children living in different conditions of antigenic exposure. *J Trop Ped* 1993; 39: 278-283.

## Endereço para correspondência:

Claudia Saad Magalhães Machado  
Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP  
Campus da UNESP, Rubião Junior  
CEP 18618-970 - Botucatu, SP  
Fone (0149) 21.2121 - ramal 2274 - Fax (0149) 22.0421