



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – UERN  
FACULDADE DE ENFERMAGEM – FAEN  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM – DEN**

**ANA JÚLIA SEVERO EPIFÂNIO**

**A INFLUÊNCIA DO LEITE MATERNO NA FORMAÇÃO DA IMUNIDADE DO  
RECÉM-NASCIDO E NA PROTEÇÃO CONTRA INFECÇÕES: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

**MOSSORÓ**

**2022**

**ANA JÚLIA SEVERO EPIFÂNIO**

**A INFLUÊNCIA DO LEITE MATERNO NA FORMAÇÃO DA IMUNIDADE DO  
RECÉM-NASCIDO E NA PROTEÇÃO CONTRA INFECCÇÕES: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem, da Faculdade de Enfermagem (FAEN), da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), como requisito parcial para obtenção da Licenciatura e Bacharelado em Enfermagem.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Líbne Lidianne da Rocha Nobrega.**

**MOSSORÓ**

**2022**

© Todos os direitos estão reservados a Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do(a) autor(a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu(a) respectivo(a) autor(a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

Catálogo da Publicação na Fonte.  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

E64i Epifânio, Ana Júlia Severo

A influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções: uma revisão de literatura. / Ana Júlia Severo Epifânio. - Mossoró, 2022.

50p.

Orientador(a): Profa. Dra. Líbne Lidianne da Rocha  
...

1. leite humano. 2. imunidade. 3. recém-nascido. I. Nobrega, Líbne Lidianne da Rocha. II. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pela Diretoria de Informatização (DINF), sob orientação dos bibliotecários do SIB-UERN, para ser adaptado às necessidades da comunidade acadêmica UERN.

**ANA JÚLIA SEVERO EPIFÂNIO**

**A INFLUÊNCIA DO LEITE MATERNO NA FORMAÇÃO DA IMUNIDADE DO  
RECÉM-NASCIDO E NA PROTEÇÃO CONTRA INFECÇÕES: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Enfermagem, da Faculdade de Enfermagem (FAEN), da Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), como requisito parcial para obtenção da Licenciatura e Bacharelado em Enfermagem.

Aprovada em:     /     /

**Banca Examinadora**

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Líbne Lidianne da Rocha Nobrega (Orientadora)  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Lucineire Lopes de Oliveira  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN

---

Prof<sup>a</sup> Dra. Suzana Carneiro de Azevedo Fernandes  
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo desses 54 meses de universidade, grandes foram as dificuldades, que muitas vezes foram inimagináveis. No entanto, aqui eu venho somente ressaltar que toda a luta, toda a força e garra desenvolvida nesse período de tempo, além do amadurecimento profissional e pessoal, eu devo somente a agradecer ao meu Deus, que me deu tão somente a sua mão pra me levantar e me guiar nesta caminhada. Então, obrigada meu senhor, por me aceitar e me ajudar do jeitinho que eu sou.

Em segundo lugar, agradeço à minha família, aos homens e mulheres que ao longo de todo a minha vida, estiveram a me ajudar, com palavras, com abraços e recursos. Obrigada a minha mãe, a minha vó e minha tia, mulheres de forças e coragem que me deram a capacidade de lutar e me ensinaram acima de tudo ser a mulher que sou hoje, obrigada por enxugarem cada lágrima e me encaminharem nessa jornada.

Por último, mas não menos importante, agradeço aos colegas de turma, de vida, aos professores e orientadores. Para aqueles que foram meus amigos e também para aqueles que muitas vezes quiseram nossa derrota.

Obrigada ao meu grupinho, pelos estresses, por os dias e noites de conversas online para dividir nossas lutas/dúvidas/angústias, obrigada pelos choros compartilhados, pelos abraços apertados e pelo empurrãozinho nos momentos de dúvidas, obrigada meus amigos.

## RESUMO

Apesar da veiculação constante na mídia e nos serviços de saúde de informações sobre a importância do aleitamento materno, a população e os próprios profissionais de saúde não compreendem amplamente a importância do leite materno humano para o amadurecimento imunológico do recém-nascido e proteção contra as infecções neonatais. Levando em consideração essa problemática em questão, o objetivo desse trabalho é analisar a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções de acordo com as evidências da literatura científica. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida com base nos fundamentos do método *PRISMA* 2020, nas bases de dados: *EMBASE*, *CINAHL* e *PUBMED*. O levantamento de artigos foi realizado a partir do cruzamento de palavras-chaves encontradas no Descritores em Ciências da Saúde/ *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH), no idioma inglês: human milk; immunity. Os critérios de inclusão utilizados, levaram em consideração artigos publicados nos últimos cinco anos, completos e originais, disponíveis gratuitamente na íntegra e publicados nos idiomas Inglês ou Português, os critérios de exclusão foram: artigos duplicados e que não respondiam a questão principal da pesquisa. Foram encontradas informações relevantes sobre a composição e os fatores da imunidade inata e adaptativa presentes no leite, as quais foram sistematizadas em três categorias, sendo elas: composição do leite materno humano; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa. Os resultados apontam para os principais componentes evidenciados no leite materno, e a influência de cada um deles no desenvolvimento imunológico da criança, especialmente, em relação à primeira barreira de defesa imunológica e no transporte de imunoglobulinas e interleucinas, responsáveis por impedir as ações inflamatórias dos agentes infecciosos. Verificou-se que cada um dos elementos encontrados no leite humano, desencadeiam uma ação essencial ao sistema imunológico do recém-nascido, sofrendo modificações elementares conforme a necessidade nutricional e imunológica da criança.

**Palavras-chave:** leite humano; imunidade; recém-nascido.

## ABSTRACT

Despite the constant dissemination in the media and in health services of information about the importance of breastfeeding, the population and health professionals themselves do not fully understand the importance of human breast milk for the immunological maturation of the newborn and protection against infections neonates. Taking this issue into account, the objective of this work is to analyze the influence of breast milk on the formation of the newborn's immunity and protection against infections according to the evidence of the scientific literature. This is an integrative literature review, developed based on the fundamentals of the PRISMA 2020 method, in the databases: EMBASE, CINAHL and PUBMED. The survey of articles was carried out by crossing keywords found in the Descriptors in Health Sciences/ Medical Subject Headings (DeCS/MeSH), in english: human milk; immunity. The inclusion criteria used, took into account articles published in the last five years, complete and original, freely available in full and published in English or Portuguese, the exclusion criteria were: duplicate articles and that did not answer the main research question. Relevant information was found on the composition and factors of innate and adaptive immunity present in milk, which were systematized into three categories, namely: composition of human breast milk; breast milk factors that contribute to the formation of innate immunity; breast milk factors that contribute to the formation of acquired/adaptive immunity. The results point to the main components evidenced in breast milk, and the influence of each one of them on the child's immune development, especially in relation to the first immune defense barrier and the transport of immunoglobulins and interleukins, responsible for preventing the inflammatory actions of the infectious agents. It was found that each of the elements found in human milk trigger an essential action to the newborn's immune system, undergoing elementary changes according to the nutritional and immunological needs of the child.

**Keywords:** milk human; immunity; newborn.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estratégia de busca aplicada ao problema da pesquisa.....	15
Figura 1 - Processo de seleção dos estudos baseado no fluxograma PRISMA 2020.....	16
Quadro 2 - Caracterização dos artigos selecionados na revisão integrativa (n=16).....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DeCS/MeSH	Descritores em Ciências da Saúde/ <i>Medical Subject Headings</i>
GBS	<i>Streptococcus</i> do grupo B
IL-17	Interleucina 17
IFN $\gamma$	Interferon-Gama
LM	Leite Materno
mirRNAs	Ácidos micro-ribonucléicos
moDCs	Monócitos Humanos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
QUORUM	Qualidade dos Relatos de Meta-Análises
RI	Revisão Integrativa
RN	Recém-Nascido
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento Transformador Beta
TLRs	Receptores do tipo Toll-like
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral
TREGS	Células T Regulatórias Naturais

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Objetivo geral.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2. Objetivos específicos.....</b>	<b>13</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>4.1. A composição do leite humano e sua influência na imunidade do recém-nascido: um artigo de revisão.....</b>	<b>18</b>
4.1.1 Introdução.....	19
4.1.2 Metodologia.....	21
4.1.3 Resultados.....	22
4.1.4 Discussões.....	30
4.1.4.1 A composição do leite materno.....	30
4.1.4.2 Fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata	34
4.1.4.3 Fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa.....	37
4.1.5 Conclusão.....	39
Referências.....	41
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No ano de 1980, foi implementado o Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno que tinha como objetivo principal reduzir os indicadores de morbimortalidade materna e de recém-nascidos, ao promover o aleitamento materno. Posteriormente, em 2004, o Pacto de Redução de Mortalidade Materna e Neonatal foi instituído internacionalmente, através de um acordo entre diversos países, incluindo o Brasil, que passou a ampliar a promoção à prática do aleitamento materno exclusivo, tornando-a meta no território nacional (FERREIRA et.al, 2018).

O leite materno é um alimento rico em proteínas essenciais para o crescimento e desenvolvimento do bebê, além de ser uma fonte de hidratação. Atualmente, novas evidências científicas têm surgido sobre a importância do leite materno (LM) na produção e amadurecimento do sistema imunológico do indivíduo, assim como, na proteção contra infecções na infância, fomentando novas discussões sobre a temática (CACHO; LAWRENCE, 2017).

O LM funciona como um mecanismo transmissor de agentes imunológicos específicos da genitora. Essa ação provoca o amadurecimento do sistema imunológico da criança, que ao nascer, possui uma limitação de resposta a possíveis infecções. Além disso, por ser um alimento mutável, o LM é capaz de reconhecer e se adaptar às necessidades específicas do neonato naquele determinado espaço de tempo (CACHO; LAWRENCE, 2017).

Verifica-se que os benefícios do leite materno se estendem além do nível nutricional, estando correlacionados à existência de inúmeros fatores imunológicos contidos nele. O leite humano é composto por imunoglobulinas IgG, IgM e principalmente a IgA que tem como função, proteger as mucosas de possíveis infecções (BRASIL, 2015).

Tais fatores imunológicos são desenvolvidos e repassados da mãe para o bebê. Trata-se da imunidade inata e adquirida da genitora. Através do contato direto com agentes infecciosos inativos, como por exemplo, nas vacinações ao longo da vida e ao entrar em contato indireto com vírus, bactérias e fungos, são adquiridas imunoglobulinas essenciais à imunidade adquirida (BRASIL, 2015).

Assim, a importância do aleitamento materno passa pela marcante constituição do vínculo entre a mãe e o bebê, sendo ainda um tipo de alimento que evita: morte infantil, diarreias, alergias, infecções respiratórias, risco de hipertensão, aumento do colesterol e diabetes ao longo da vida. Isso porque os componentes presentes no leite materno, estimulam

o desenvolvimento imunológico da criança, o protegendo de possíveis riscos infecciosos eminentes (BRASIL, 2015).

YI e Kim afirmam ser extremamente evidenciado na literatura atualmente, que o aleitamento materno diminui a incidência de patologias nas crianças, reduzindo o risco de desenvolvimento de infecções agudas ou crônicas como, por exemplo, doenças respiratórias, inflamações intestinais, leucemias, além de evitar a síndrome da morte súbita infantil (YI; KIM, 2021).

Os benefícios do leite materno, quando o mesmo é garantido nos seis primeiros meses de vida da criança, estendem-se em uma ação continuada que vai além da infância/adolescência, sendo os impactos sentidos positivamente ao longo de toda a vida. (YI; KIM, 2021).

Entretanto, embora ao longo dos anos, as políticas públicas voltadas ao atendimento Materno-Infantil tenham promovido discussões acerca da importância do aleitamento materno, vagamente se tem discutido como esse benefício é cientificamente evidenciado na saúde infantil, ou seja, pouco se discute sobre como ocorre fisiologicamente, a inter-relação entre os componentes do leite materno e a formação da imunidade do bebê (PALHETA; AGUIAR, 2021).

A problemática a ser considerada é que ainda nos dias atuais, não se compreende amplamente como o leite materno auxilia na maturação das células imunológicas e qual é a verdadeira influência da amamentação na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções neonatais.

Assim, mediante o preâmbulo relatado, foi elaborada a seguinte questão para o desenvolvimento desse estudo: de acordo com as evidências científicas, qual é a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções?.

Posto isto, a pesquisa em questão tem como objetivo principal, analisar a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções de acordo com as evidências da literatura científica.

Vale ressaltar que o interesse pela área referente à saúde materno-infantil sempre esteve presente em minha vida devido à minha admiração pelas transformações sofridas pela mulher ao longo da gestação, parto e pós-parto. Modificações essas, que vão além das adaptações físicas e emocionais. No caso da produção de leite materno, o corpo feminino passa a literalmente gerar um alimento capaz de fazer com que outro sujeito possa sobreviver somente disso, sem nenhuma necessidade de suplementação ou hidratação adicional.

O entusiasmo aumentou ainda mais, quando ao concretizar os estudos da disciplina Mecanismos de Agressão e Defesa que aborda as reações do sistema imunológico em nível da

cadeia celular, foi possível evidenciar algumas das ações e reações imunológicas desencadeadas pelo leite materno.

Ademais, esse interesse foi também influenciado pelo estudo de fisiologia da gestação, do parto e da amamentação concretizado nas aulas do componente curricular, Processos Fisiológicos, da graduação em Enfermagem e ao ingressar como voluntária no projeto de extensão, Café Educativo: Papo entre Mulheres, assim como também, ao vivenciar a realidade das práticas dos componentes Enfermagem no Processo Saúde-Doença da Criança e do Adolescente e Enfermagem no Processo de Reprodução Humana, todos esses componentes e projeto, do curso de Enfermagem/UERN.

Verificou-se como um ponto crucial dos componentes estudados, que a amamentação além de ser um momento de consolidação de laços afetivos, traz benefícios em um nível microcelular, por ações e reações minimalistas que estão relacionadas à imunidade da genitora e ao desenvolvimento do sistema imunológico da criança e do futuro adulto.

Assim, afirma-se que a relevância desta pesquisa consiste em propagar as evidências científicas sobre os benefícios da oferta do leite materno para o sistema imunológico do ser humano, em uma escala celular, sendo uma estratégia para o aprofundamento do conhecimento sobre a relação entre o aleitamento materno e a imunidade pelos profissionais de saúde que atendem mulheres no período anterior à amamentação e durante a mesma. Compreende-se ainda que a pesquisa em questão favorecerá o reforço à importância da continuidade do aleitamento materno até os dois anos de idade da criança ou mais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

- Analisar a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções de acordo com as evidências da literatura científica.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Descrever os componentes presentes no leite materno e como eles colaboram para a maturação do sistema imune do recém-nascido.

- Expor como o leite materno contribui para a proteção contra infecções no recém-nascido.

### 3 METODOLOGIA

A pesquisa em questão consiste numa revisão integrativa (RI) de literatura, um método que permite reunir amplas informações sobre determinada temática e diversas metodologias, possibilitando que os autores sintetizem diversas evidências e conceitos sobre uma problemática em questão, construindo posteriormente uma análise discursiva sobre o tema (SOUSA et.al, 2017).

A revisão integrativa tem sido uma ferramenta cada vez mais utilizada na área da Enfermagem, isso porque se constitui em um método de rigor metodológico que permite reunir evidências científicas de alta relevância, permitindo dar visibilidade à temática e aplicar clinicamente na realidade as informações colhidas sobre a problemática (SOUSA et.al, 2017).

Neste sentido, a RI se fundamenta, principalmente, em 6 etapas para sua elaboração, sendo elas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; estabelecimento de critérios para a inclusão e exclusão de estudos/amostragem; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos estudos incluídos na revisão de literatura integrativa; interpretação dos resultados; apresentação da revisão/síntese do conhecimento (SOUSA et.al, 2017).

A presente revisão foi desenvolvida com base nas recomendações do método Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA), que foi elaborado no ano de 2005, em uma reunião que contou com a participação de metodologistas, cientistas e autores de revisões, que visavam qualificar e aprimorar as recomendações contidas no guia Qualidade dos Relatos de Meta-Análises (QUORUM) (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

No ano de 2020, o método PRISMA passou por algumas alterações, para analisar os recentes avanços metodológicos das pesquisas de revisões científicas de assuntos referentes à saúde. A recente atualização segue a racionalidade que preza pela qualidade dos resultados das pesquisas, auxiliando o autor, para ser esclarecedor em sua pesquisa, permitindo vincular ao seu trabalho somente características suficientes e confiáveis sobre a temática (PAGE, 2021).

A partir dos fundamentos do método PRISMA, foram percorridas as seis etapas supracitadas para elaboração de uma revisão integrativa, de maneira a preservar os detalhes da síntese realizada com base nos achados evidenciados pela RI (PAGE, 2021).

No que diz respeito à etapa da identificação da questão norteadora, o presente estudo traz a seguinte indagação: de acordo com as evidências científicas, qual é a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções?

No intuito de responder à questão anterior, foi realizada busca de artigos em três bases de dados, sendo elas: *PubMed*, *CINAHL* e *EMBASE*. Nessa busca, foram utilizadas palavras-chaves relacionadas à pergunta da pesquisa e encontradas nos Descritores em Ciências da Saúde/ *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH). Como estratégia de busca, foram definidos descritores na língua inglesa - *milk human*, *immunity*, que foram cruzados, utilizando-se do operador booleano *AND*. A estratégia de busca utilizada, está detalhada no Quadro 1, abaixo.

**Quadro 1** - Estratégia de busca aplicada ao problema da pesquisa.

<b>Base de dados</b>	<b>Expressão da busca</b>	<b>Resultados</b>
<i>CINAHL</i>  <a href="https://essentials.ebsco.com/">https://essentials.ebsco.com/</a>	<i>milk human AND immunity</i>	468
<i>EMBASE</i>  <a href="https://www.embase.com/landing?status=grey">https://www.embase.com/landing?status=grey</a>	<i>milk human AND immunity</i>	1135
<i>PUBMED</i>  <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	<i>milk human AND immunity</i>	69

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

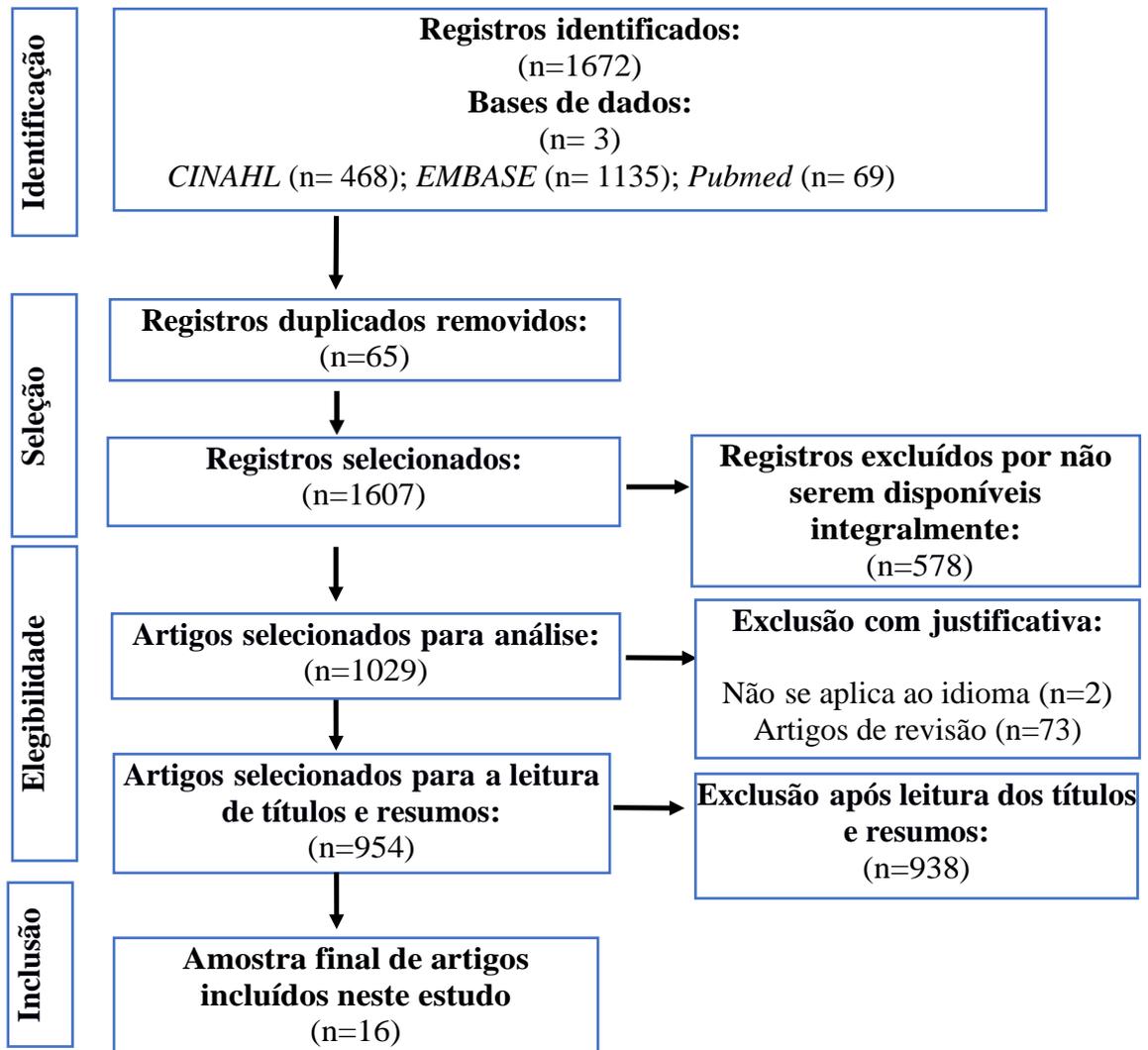
Os critérios para inclusão de artigos das bases de dados definidas para a pesquisa foram: publicado nos últimos cinco anos (entre 2017 e 2021), trabalhos completos e originais, disponíveis gratuitamente na íntegra e publicados nos idiomas Inglês ou Português. Os critérios de exclusão foram: materiais duplicados e que não se relacionavam com a questão principal do estudo.

A busca nas bases de dados foi realizada entre os dias 9 de maio e 23 de julho de 2022. É importante destacar que na base de dados *CINAHL*, em virtude da indisponibilidade na própria base, de todos os filtros definidos para esta pesquisa, só foi possível aplicar os critérios: publicados nos últimos cinco anos e artigos disponíveis gratuitamente. Então, para os artigos encontrados nessa base, a aplicação dos demais critérios de inclusão, foi realizada de forma manual, avaliando-se cada artigo.

A pesquisa inicial nas bases de dados, incluindo a aplicação dos critérios realizados manualmente na base de dados *CINAHL*, resultou em 1.672 artigos. No entanto, após a leitura de títulos, resumos e texto, restou uma amostra final de 16 artigos para análise, conforme se

verifica no processo de seleção dos estudos baseado as recomendações no fluxograma *PRISMA* 2020 (Figura 1).

**Figura 1** - Processo de seleção dos estudos baseado no fluxograma *PRISMA* 2020.



Fonte: elaborado pelos autores (2022).

A fim de construir os resultados da revisão, os artigos da amostra final foram lidos exaustivamente e analisados, recolhendo-se as principais evidências apresentadas na literatura relacionadas com a questão e o objetivo deste trabalho.

#### **4 RESULTADOS**

Neste capítulo, será apresentado o trabalho intitulado: “ A composição do leite humano e sua influência na imunidade do recém-nascido: um artigo de revisão”, sendo este o resultado de uma revisão integrativa dos estudos publicados entre 2017 e 2021 e que versam sobre a influência do leite materno no sistema imunológico do recém-nascido. O presente artigo será submetido à Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, de Qualis B1 em Enfermagem, com o propósito de contribuir para o crescimento das evidências científicas acerca do tema.

## A COMPOSIÇÃO DO LEITE HUMANO E SUA INFLUÊNCIA NA IMUNIDADE DO RECÉM-NASCIDO: UM ARTIGO DE REVISÃO

Ana Júlia Severo Epifânio <sup>1</sup>

Líbne Lidianne da Rocha e Nobrega <sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever a influência do leite materno na formação da imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, fundamentada no método *PRISMA* 2020, com busca e seleção de artigos nos idiomas inglês e português, nas bases de dados: *EMBASE*, *CINAHL* e *PUBMED*. **Resultados:** A busca realizada resultou em uma amostra de 16 artigos, sendo removidos 65 artigos duplicados, excluídos 578 por não estarem disponíveis na íntegra e 938 por não responderem à questão principal da pesquisa. Os principais achados foram sistematizados e sintetizados, o que culminou na construção de três categorias, sendo elas: composição do leite materno humano; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa. **Conclusão:** Evidencia-se que o leite materno humano é rico em diversos componentes essenciais ao desenvolvimento imunológico, ao crescimento infantil e à proteção primária contra infecções neonatais.

**Palavras-chave:** leite materno; imunidade; recém-nascido.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the influence of breast milk on the formation of the newborn's immunity and protection against infections. **Methods:** This is an integrative literature review, based on

the PRISMA 2020 method, with search and selection of articles in English and Portuguese, in the databases: EMBASE, CINAHL and PUBMED. **Results:** The search performed resulted in a sample of 16 articles, with 65 duplicate articles being removed, 578 excluded for not being available in full and 938 for not answering the main research question. The main findings were systematized and synthesized, which culminated in the construction of three categories, which are: composition of human breast milk; breast milk factors that contribute to the formation of innate immunity; breast milk factors that contribute to the formation of acquired/adaptive immunity **Conclusion:** It is evident that human breast milk is rich in several components essential for immune development, child growth and primary protection against neonatal infections.

**Keywords:** human milk; immunity; newborn.

## 1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, novas evidências científicas foram publicadas acerca da importância do aleitamento materno, principalmente, no que diz respeito à prática da amamentação exclusiva até os seis meses de vida. Os nutrientes presentes no leite materno (LM) e a sua influência no desenvolvimento infantil passaram a chamar a atenção dos estudiosos.<sup>(1)</sup>

Na mama da mulher, a glândula mamária é estimulada por hormônios específicos da maternidade e como consequência desse estímulo, o leite materno é produzido, sendo ele um alimento rico em diversas proteínas essenciais para o desenvolvimento do bebê. Além de servir como fonte de nutrição para a sobrevivência de um recém-nascido (RN), o leite humano é também uma fonte de hidratação e um fator essencial para a maturação da imunidade do bebê, de maneira que se adapta às suas necessidades.<sup>(1)</sup>

Os avanços tecnológicos nos métodos científicos têm permitido reconhecer cada vez mais a maneira como o LM fortalece o sistema imunológico e como promove eventos essenciais ao crescimento infantil como, por exemplo, o desenvolvimento da microbiota intestinal, a diminuição do risco de infecções e a redução nos índices de mortalidade infantil.<sup>(1)</sup>

Deste modo, evidencia-se que o LM é um importante aliado na proteção, ao longo da vida, prevenindo doenças infecciosas, doenças autoimunes, comorbidades e alergias. Para isso, diversos mediadores maternos são transmitidos por meio do LM para o neonato, tais como, as imunoglobulinas, os oligossacarídeos, citocinas e proteínas.<sup>(2)</sup>

Evidências científicas apontam que uma das principais razões para o desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido, é a mediação de anticorpos maternos específicos contra agentes infecciosos, transmitidos a partir da necessidade do RN, o que conseqüentemente gera uma reação imunológica de maneira específica.<sup>(3)</sup>

Destaca-se que os primeiros meses de vida do RN são considerados como um período crítico, tendo em vista que o sistema imunológico da criança ainda está se desenvolvendo, sendo esse constituído com base nas adaptações dos anticorpos maternos.<sup>(3)</sup>

Assim, tendo em vista a crescente realização de pesquisas<sup>(4,5)</sup> acerca da riqueza dos componentes do leite materno e sua influência no desenvolvimento infantil, leva à necessidade de se compreender como as evidências tem se conformado a respeito dessa temática.

Levando em consideração, a existência de inúmeras evidências que buscam explicar melhor a inter-relação entre o LM e a formação da imunidade do bebê, e conseqüentemente considerando-se o necessário reforço ao aleitamento materno pelos profissionais, para alimentar o reconhecimento da importância do leite humano, desenvolveu-se essa pesquisa.<sup>(5)</sup>

Deste modo, constata-se a importância de realizar a revisão integrativa, a fim de se arrolar e apresentar evidências científicas atuais a respeito do tema leite materno versus imunidade. Este artigo objetiva descrever a influência do leite materno na formação da

imunidade do recém-nascido e na proteção contra infecções de acordo com as evidências da literatura científica, contribuindo, então, para ressaltar a importância do leite materno.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa (RI) de literatura, método que permite exercer a sistematização e análise das evidências encontradas, fundamentando o autor em evidências científicas de qualidade.<sup>(6)</sup>

A RI arrolou-se em 6<sup>o</sup> etapas, sendo elas: identificação do tema e seleção da questão da pesquisa para a elaboração da revisão integrativa, em seguida foi estabelecido os critérios de inclusão e exclusão de artigos, onde foi sistematizados os artigos que respondiam a questão principal do estudo. Posteriormente, a amostra foi analisada e interpretada, de maneira que a sexta etapa consiste em apresentar a revisão integrativa e a síntese do conhecimento obtido.<sup>(6,7)</sup>

Para o desenvolvimento da pesquisa, foi utilizada a estratégia da declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises 2020 (PRISMA), que tem por objetivo auxiliar o desenvolvimento dos trabalhos científicos, melhorando a qualidade do relato de revisões e meta-análise. Para isso, utilizou-se o fluxograma *PRISMA* para a identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos selecionados.<sup>(8)</sup>

A busca dos artigos foi realizada de maio a julho de 2022, em três bases de dados, sendo elas: *PUBMED*, *CINAHL* e *EMBASE*. Para realizar a busca nas bases de dados, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde/ *Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH): *milk human*, *immunity*, sendo esses combinados a partir do operador booleano “AND”, como estratégia de busca (Quadro 1).

**Quadro 1** - Estratégia de busca aplicada ao problema da pesquisa.

Base de dados	Expressão da busca	Resultados
---------------	--------------------	------------

<i>CINAHL</i>  <a href="https://essentials.ebsco.com/">https://essentials.ebsco.com/</a>	<i>milk human AND immunity</i>	468
<i>EMBASE</i>  <a href="https://www.embase.com/landing?status=grey">https://www.embase.com/landing?status=grey</a>	<i>milk human AND immunity</i>	1135
<i>PUBMED</i>  <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>	<i>milk human AND immunity</i>	69

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

Os critérios de inclusão adotados foram: publicações dos últimos cinco anos (de 2017 a 2021), trabalhos completos e originais, artigos disponíveis gratuitamente na íntegra e nos idiomas Inglês ou Português. Como critérios de exclusão, tem-se: materiais duplicados e/ou que não respondiam à questão principal da pesquisa.

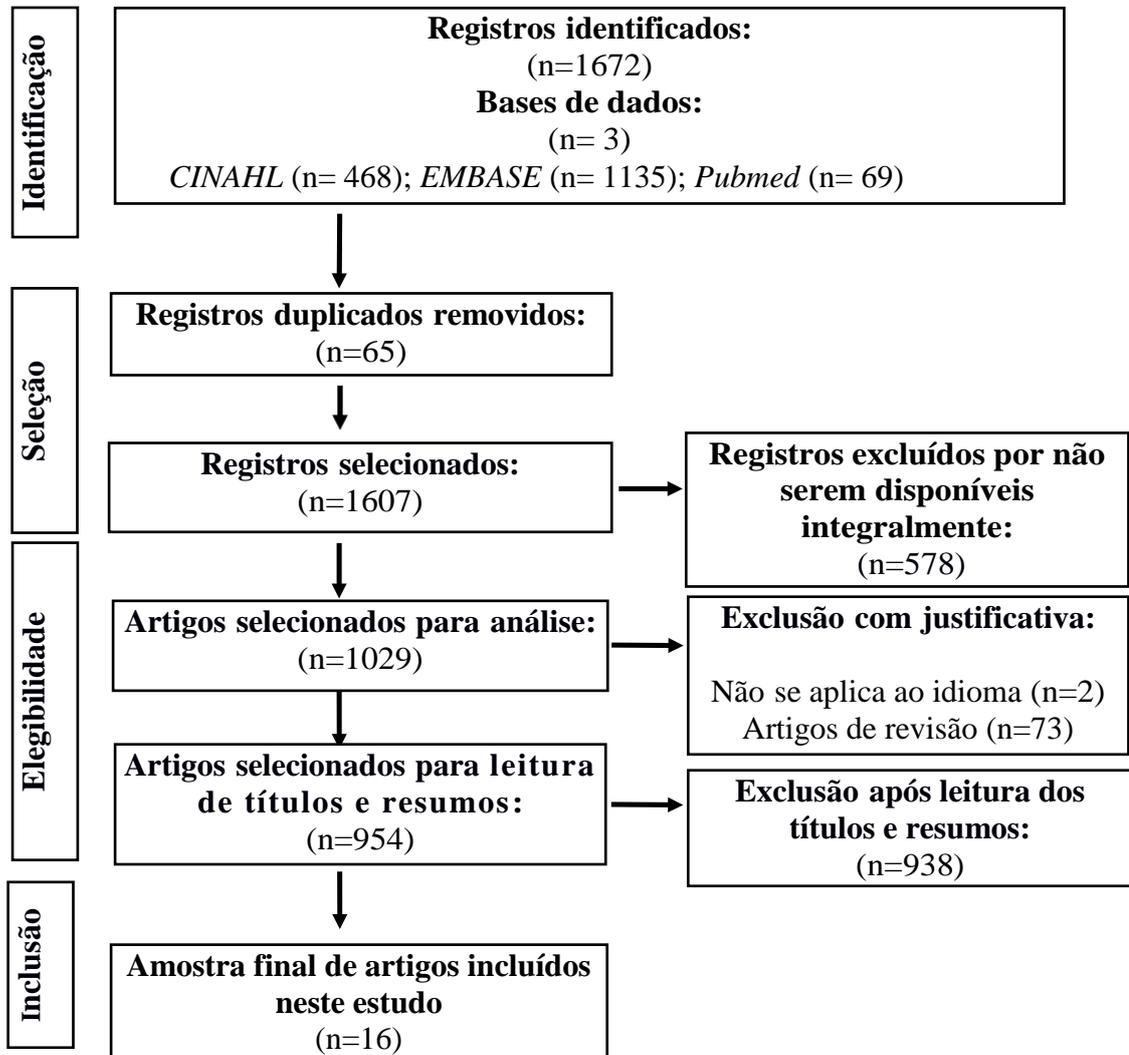
Por fim, para dar início ao processo de análise das evidências científicas sobre o tema leite materno e sua influência sobre a imunidade do recém-nascido, os 16 artigos da amostra final foram identificados e lidos exhaustivamente. Em seguida, foram apresentadas as principais evidências dos estudos selecionados através da organização de três categorias: composição do leite materno humano; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa .

### **3 RESULTADOS**

A pesquisa nas bases de dados resultou em 1672 artigos de referência, dos quais 65 foram removidos por serem registros em duplicidade, 578 porque não estavam disponíveis na íntegra e 938 removidos por não responderem à questão principal da pesquisa. O processo de

busca e seleção dos artigos foi realizado a partir das recomendações do PRISMA 2020 (Figura 1).

**Figura 1** - Processo de seleção dos estudos baseado no fluxograma *PRISMA* 2020.



Fonte: elaborado pelos autores (2022).

No sentido de analisar minuciosamente os dados da amostra final de artigos obtidos, foi construído o Quadro 2 que reúne as seguintes informações: título, autores, ano de publicação, os objetivos da pesquisa e os resultados da pesquisa ou conclusão.

Os artigos da amostra final, foram encontrados em sua maioria na língua inglesa, sendo muitos deles provenientes dos países da Europa, em especial da Polônia. No entanto, também

há publicações do Reino Unido, Itália, Rússia, Alemanha, Pensilvânia, Espanha e Estados Unidos. Em suma, os estudos apontam sobre os principais componentes do LM e as condições que modificam essa composição materna, além de ressaltar as influências do leite humano sobre a imunidade da criança.

**Quadro 2** – Caracterização dos artigos selecionados na revisão integrativa (n=16).

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados/Conclusão</b>
Breastfeeding promotes early neonatal regulatory T-cell expansion and immune tolerance of non-inherited maternal antigens.	Hannah Wood; Animesh Acharjee; Hayden Pearce; Mohammed Nabil Quraish; Richard Powell; Amanda Rossiter; Andrew Beggs; Andrew Ewer; Paul Moss; Gergely Toldi.	2021	Analisamos como o fenótipo e a função imune evoluem entre o nascimento e a 3 <sup>o</sup> semana de idade em uma coorte de recém-nascidos saudáveis nascidos por cesariana.	O estudo demonstrou que nas primeiras 3 semanas de vida ocorre um aumento de IL-17 nas células T e um aumento na população de Tregs. Além disso, nos recém-nascidos amamentados ocorre uma redução na produção de citocinas inflamatórias. Esses achados aumentam a compreensão dos mecanismos pelos quais, a nutrição no início da vida pode determinar resultados de saúde a longo prazo.
Does caesarean section or preterm delivery influence TGF-β2 concentrations in human colostrum?	Bozena Kociszewska-Najman; Elopy Sibanda; Dorota M. Radomska-Lesniewska; Karol Tarajad; Patrycja Kociolek; Tomasz Ginda; Monika Gruszfild; Ewa Jankowska-Steifer; Bronislawa Pietrzak; Mirosław	2020	Determinar a concentração de TGF-β2 no colostro humano obtido de mães que tiveram parto normal ou por cesariana, e comparar a concentração de TGF-β2 no colostro humano de bebês a termo e nascimentos prematuros.	Com base nos resultados obtidos, acreditamos que o aleitamento materno exclusivo por mães após cesariana e parto prematuro com colostro contendo altos níveis de TGF-β2 podem prevenir o impacto negativo de patógenos que frequentemente colonizam o trato gastrointestinal e podem reduzir o risco de enterocolite

	Wielgos; Jacek Malejczyk.			necrosante em recém-nascidos prematuros, bem como doenças crônicas no futuro.
Secretory immunoglobulin A from human milk hydrolyzes 5 histones and myelin basic protein.	Ivan Yu. Kompaneets; Sergey E. Sedykh; Valentina N. Buneva; Pavel S. Dmitrenok; Georgy A. Nevinsky.	2022	Neste estudo, analisamos, pela primeira vez, a atividade catalítica da sIgA contra histonas e MBP na hidrólise dessas proteínas e determinados locais de hidrólise de histonas H1, H2A e H2B por sIgA contra essas proteínas usando MALDI MS.	Mostramos aqui pela primeira vez que a alta atividade das abzimas do leite humano é provavelmente parte da reestruturação da memória imunológica de mulheres grávidas e lactantes, levando à produção de muitos anticorpos e abzimas incomuns.
Alpha 2,3- and alpha 2,6-sialylation of human skim milk glycoproteins during milk maturation.	Jolanta Lis-Kuberka; Marta Berghausen-Mazur; Magdalena Orczyk-Pawilowicz.	2017	Analisar a expressão de glicotopos $\alpha 2,3/\alpha 2,6$ -sialilados em glicoproteínas do leite desnatado durante a lactação.	As mudanças observadas em $\alpha 2,6$ - e $\alpha 2,3$ -sialilação de glicoproteínas do leite se sobrepõem com tendências para sialilação HMOs durante a lactação normal e correspondem a estágios de maturação do leite.
Changes in human milk immunoglobulin profile during prolonged lactation.	Matylda Czosnykowska-Lukacka; Jolanta Lis-Kuberka; Barbara Królak-Olejniak; Magdalena Orczyk-Pawilowicz.	2020	O objetivo do estudo foi avaliar as concentrações de imunoglobulina no leite de 116 mães lactantes durante a lactação prolongada, do 1º ao 48º mês usando o método ELISA.	A alta concentração de imunoglobulinas e proteína durante a lactação prolongada é um argumento adicional para apoiar a amamentação mesmo após a introdução de alimentos sólidos e deve ser um dos objetivos na proteção da saúde das crianças.
Free and total amino acids in human milk in relation to	Joris H. J. van Sadelhoff; Linda P. Siziba; Lisa Buchenauer;	2021	Investigamos os níveis de FAAs e aminoácidos totais (TAA, ou seja, a	O presente estudo mostrou que as alterações dos FAAs no LH ao longo da

maternal and infant characteristics and infant health outcomes: the ulm SPATZ health study.	Marko Mank; Selma P. Wiertsema; Astrid Hogenkamp; Bernd Stahl; Johan Garssen; Dietrich Rothenbacher; Jon Genuneit..		soma de aminoácidos conjugados e FAAs) no LH em relação às características infantis e maternas e condições imunológicas.	lactação são AA-específicas, em contraste com as alterações dos AATs. Associações positivas foram observadas entre o crescimento infantil nas primeiras 4-5 semanas de vida e FAAs específicos no HM, incluindo glutamina e serina, enquanto os níveis de TAA desses AAs revelaram uma associação inversa.
Analysis of toll-like receptors in human milk: detection of membrane-bound and soluble forms.	Chiara Cattaneo; Alice Caramaschi; Elena Uga; Michela Braghin; Gianluca Cosi; Chiara Peila; Maria C. Strozzi; Miriam Sabatini; Diego Gazzolo; Marcello Manfredi; Maria Cavaletto.	2019	Aqui, investigamos a presença de receptores Toll-like TLR1/2/4/6 no colostro e leite maduro de mulheres que tiveram parto antes (pré-termo) ou após (termo) 37 semanas de idade gestacional.	Detectamos imunorreatividade para TLRs principalmente em amostras de prematuros, mesmo para TLR1 e TLR6, até agora não descritos no leite humano.
Effect of human breast milk on innate immune response: up-regulation of bacterial pattern recognition receptors and innate cytokines in THP-1 monocytic cells.	Won-Ho Hahn; Soon Young Shin; Jun Hwan Song; Nam Mi Kang.	2021	Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do leite materno humano na expressão de receptores de reconhecimento de padrões e citocinas inatas na linhagem celular monocítica THP-1 e na atividade fagocitária de macrófagos RAW264.7.	O leite materno humano é capaz de modular a resposta imune inata regulando positivamente a expressão de receptores de reconhecimento de padrões e várias citocinas inatas em monócitos/macrófagos.

<p>Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery.</p>	<p>Molly C. Carney; Andrij Tarasiuk; Susan L. DiAngelo; Patricia Silveyra; Abigail Podany; Leann L. Birch; Ian M. Paul; Shannon Kelleher; Steven D. Hicks.</p>	<p>2017</p>	<p>Testar a hipótese de que os perfis de miRNA diferem entre amostras de pMBM e tMBM coletadas 1 mês após o parto, e que miRNAs “alterados” em pMBM terão relevância funcional para o metabolismo infantil e regulação imune.</p>	<p>Esses achados ressaltam como o leite materno, que geralmente é considerado a nutrição ideal para bebês, pode ser adaptado individualmente às necessidades específicas do bebê por meio da regulação de fatores como o miRNA.</p>
<p>Novel approach to visualize the interdependencies between maternal sensitization, breast milk immune components and human milk oligosaccharides in the LIFE Child cohort.</p>	<p>Loris Michel; Maya Shevlyakova; Ellen Ní Cleirigh; Erik Eckhardt; Sebastien Holvoet; Sophie Nutten; Norbert Sprenger; Antje Körner; Mandy Vogel; Chiara Nembrini; Wieland Kiess; Carine Blanchard.</p>	<p>2020</p>	<p>Aqui nosso objetivo foi visualizar as interações complexas dos componentes do leite materno no contexto do estado de alérgico da mãe ou da criança.</p>	<p>Nossos resultados ilustram a complexidade da composição do leite materno aos 3 meses pós-parto na coorte de crianças LIFE.</p>
<p>What’s normal? immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socioeconomic settings.</p>	<p>Lorena Ruiz; Irene Espinosa-Martos; Cristina García-Carral; Susana Manzano; Michelle K. McGuire; Courtney L. Meehan; Mark A. McGuire; Janet E. Williams; James Foster; Daniel W. Sellen; Elizabeth W. Kamau-Mbuthia;</p>	<p>2017</p>	<p>O objetivo deste trabalho foi a detectar e quantificar uma ampla gama de compostos imunológicos, incluindo fatores de imunidade inata (IL1<math>\beta</math>, IL6, IL12, INF<math>\gamma</math>, TNF<math>\alpha</math>), fatores de imunidade adquirida (IL2, IL4, IL10, IL13, IL17), quimiocinas (IL8, Gro<math>\alpha</math>, MCP1,</p>	<p>Os resultados desse estudo apoiam fortemente o conceito de que existe um conjunto comum, de compostos imunosolúveis presentes no leite maduro produzido por mulheres relativamente saudáveis, independente de sua localização geográfica.</p>

	Egidioh W. Kamundia; Samwel Mbugua; Sophie E. Moore; Linda J. Kvist; Gloria E. Otoo; Kimberly A. Lackey; Katherine Flores; Rossina G. Pareja; Lars Bode; Juan M. Rodriguez.		MIP1 $\beta$ ), fatores de crescimento [IL5, IL7, fator de crescimento epidérmico (EGF), fator estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos fator, TGF $\beta$ 2] e imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), no leite produzido por mulheres de diferentes etnias que vivem em diferentes ambientes geográficos, dietéticos, socioeconômicos e ambientais.	
Maternal vitamin D status correlates to leukocyte antigenic responses in breastfeeding infants.	Danforth A. Newton; John E. Baatz; Katherine E. Chetta; Preston W. Walker; René O. Washington; Judy R. Shary; Carol L. Wagner.	2022	Os objetivos finais deste estudo são determinar os benefícios potenciais da reposição de vitD materna na composição do leite materno e como isso pode melhorar o desenvolvimento imunológico inato e adaptativo do bebê e o estado geral de saúde durante a primeira infância.	A suficiência de vitamina D durante a gravidez demonstrou claramente ter inúmeros benefícios para a saúde das mães e seus filhos em desenvolvimento e também está associada a reduções significativas nas complicações da gravidez. Além disso, a suficiência continua sendo importante para mãe e bebê após o nascimento.
Breast milk TGF $\beta$ is associated with neonatal gut microbial composition.	Alexandra R. Sitarik; Kevin R. Bobbitt; Suzanne L. Havstad; Kei E.	2017	Investigar três citocinas essenciais do leite materno e sua associação com a	Descobrimos que a composição microbiana no início da vida varia de acordo com os níveis de

	Fujimura; Albert M. Levin; Edward M. Zoratti; Haejin Kim; Kimberley J. Woodcroft; Ganesa Wegienka; Dennis R. Ownby; Christine L.M. Joseph; Susan V. Lynch; Christine C. Johnson.		microbiota intestinal no início da vida.	TGFβ1 e TGFβ2, durante o período crítico em que a sucessão microbiana ocorre em paralelo com a educação do sistema imunológico e a programação metabólica.
Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells.	Ling Xiao; Wouter RPH van De Worp.; Roderick Stassen; Celine van Maastrigt; Nienke Kettelarij; Bernd Stahl; Bernadet Blijenberg; Saskia A. Overbeek; Gert Folkerts; Johan Garssen; Belinda Van't Land.	2019	Avaliar se e através de quais mecanismos moleculares os oligossacarídeos do leite humano podem influenciar o fenótipo e a função dos monócitos humano-derivados.	Mostramos que a mistura autêntica do leite humano isolado equipa os monócitos humano-derivados com um fenótipo e função reguladoras e, posteriormente, induz a expansão das Tregs. Além disso, demonstramos que os oligossacarídeos do leite humano suprimem efetivamente a maturação induzida por LPS.
Personalized profiling reveals donor- and lactation-specific trends in the human milk proteome and peptidome.	Jing Zhu; Kelly A Dingess; Marko Mank; Bernd Stahl; Albert JR Heck.	2021	Nosso objetivo foi investigar a natureza personalizada do proteoma e peptidoma do leite humano para díades mãe-bebê.	Demonstramos a viabilidade e o benefício de perfil personalizado para monitorar a influência do leite no desenvolvimento do recém-nascido, bem como o estado de saúde de cada par individual mãe-bebê.
SIgA, TGF-β1, IL-10, and TNFα in colostrum are associated with infant group B <i>streptococcus</i> colonization.	Kirsty Le Doare; Katie Bellis; Amadou Faal; Jessica Birt; Daniel Munblit; Holly Humphrie; Stephen Taylor; Fiona Warburton; Paul	2017	Investigar a associação entre SIgA e citocinas em colonização e depuração do <i>Streptococcus</i> do grupo B (GBS) de	Nossos resultados sugerem que o risco de colonização por GBS infantil diminui com o aumento do anticorpo anti-GBS SIgA no leite materno e que as principais citocinas derivadas da mãe

	T. Heath; Beate Kampmann; Andrew Gorringe.		leite materno e infantil.	podem contribuir para a proteção contra a colonização infantil.
--	--	--	---------------------------	---

Fonte: elaborado pelos autores (2022).

## 4 DISCUSSÕES

Nesta revisão, a partir da análise da amostra referencial, os artigos foram agrupados em três categorias, sendo elas: : composição do leite materno humano; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata; fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa,

### 4.1 Composição do leite materno humano

Os resultados da pesquisa mostram que o leite humano é constituído por diversos elementos, como: gordura, proteínas, imunoglobulinas, oligossacarídeos e citocinas. Essa composição do leite materno é uma importante influência nutricional para o crescimento infantil, amadurecimento imunológico e a formação do microbioma intestinal do recém-nascido (RN).

Ao nascer, o bebê não possui um sistema imunológico fragilizado e mal desenvolvido. Sendo assim, a partir dos estímulos extrauterinos, ambientais e sonoros, a imunidade passa a ser desenvolvida e conseqüentemente começa a responder imunologicamente contra os patógenos, evitando a proliferação dos agentes infecciosos e uma possível exacerbação do sistema imune. Atualmente se sabe que a nutrição da criança, em específico, o leite materno (LM) possui uma forte relação com o desenvolvimento imunológico da criança.<sup>(9)</sup>

Na maior parte dos casos, os elementos do leite materno são ofertados de acordo com a necessidade do RN, de maneira que, as células epiteliais mamárias da genitora são identificadoras dessas necessidades. Nesse caso, há o envolvimento de uma das quatro vias

fisiológicas da glândula mamária, sejam: a via exocítica, via de transcitose, via exclusiva das células epiteliais mamárias ou a via paracelular. A proteína de membrana presente no leite materno, age por meio do brotamento da membrana do glóbulo de gordura do leite, transportando as imunoglobulinas, como, a IgA e IgM.<sup>(10)</sup>

É importante destacar, que o leite materno é basicamente caracterizado em três fases, sendo elas: o colostro, o leite de transição e o leite maduro. A primeira fase, a do colostro, é encontrado logo após o nascimento, sendo aquela primeira secreção encontrada na glândula mamária. Um dos principais compostos encontrados no colostro é a secreção da IgA que é produzido em consonância com o Fator de Crescimento Transformador Beta (TGF- $\beta$ ), de maneira que em alta concentração diminuem a colonização de agentes infecciosos do trato gastrointestinal e nos casos de bebê parto prematuro, diminui o risco de desenvolver enterocolite necrosante.<sup>(11)</sup>

No leite materno dos primeiros dias de lactação, em específico, no leite de transição, encontra-se uma alta concentração de glicoproteínas, como por exemplo, o ácido siálico e o antígeno sialyl-T. Porém, à medida em que o leite materno vai amadurecendo ao longo dos dias no pós-parto, ocorre uma diminuição gradativa nos níveis de glicoproteínas.<sup>(12)</sup>

As glicoproteínas presentes no LM, são fundamentais ao desenvolvimento do sistema imunológico da criança. São um tipo de proteína específica capaz de modular as respostas imunológicas contra os agentes infecciosos. Essas glicoproteínas encontradas no LM são cedidas a partir da genitora, de modo que ao entrar em contato com as mucosas do RN, passam a agir como inibidores da adesão dos patógenos, tanto nas mucosas intestinais como na respiratória.<sup>(12)</sup>

Além das glicoproteínas, o leite humano também possui ácidos micro-ribonucleicos (mirRNAs) em sua composição, sendo este composto responsável principalmente pela regulação e tradução de proteínas das células, estando então relacionado com as principais

reações metabólicas do ser humano. A forma como os miRNAs são transcritos no leite humano, altera-se sucessivamente de acordo com algumas condições, como por exemplo: estímulo infeccioso e ambientais, parto prematuro, condições de nutrição da genitora, idade, via de parto.<sup>(13)</sup>

Os miRNAs são derivados do DNA e são influenciados por estímulos ambientais, hormonais e/ou via de parto. Os miRNAs são ofertados a partir do leite materno e ao serem transferidos para o RN, podem exacerbar as respostas imunológicas, ou inibir a ação local de patógenos, além de também estarem relacionados com o crescimento infantil.<sup>(13)</sup>

Majoritariamente, os oligossacarídeos são encontrados no leite materno humano. De acordo com os estudos sobre a temática, os oligossacarídeos são responsáveis por modular as células dendríticas de monócitos humano-derivados (moDCs), consequentemente estimulando o desenvolvimento do sistema imunológico e causando uma inibição das respostas pró-inflamatórias.<sup>(14)</sup>

Estudos apontam que no leite materno, é encontrada uma alta concentração de proteínas, incluindo as imunoglobulinas: SIgA, IgA, IgG e IgM. No leite maduro e na lactação prolongada até os 4 anos de vida, as concentrações de proteínas e imunoglobulinas mostram uma forte relação positiva com a imunidade da criança, de maneira que o IgG apesar de ser encontrada em baixos níveis, é a imunoglobulina que mais demonstra ação reativa contra os agentes infecciosos.<sup>(14)</sup>

Ressalta-se, que a produção de IgG vai diminuindo ao longo da lactação, tendo em vista que essa gradativa diminuição ocorre concomitantemente com a estruturação do sistema imunológico da criança nos primeiros 12 meses de amamentação, sendo constituído fundamentalmente a partir da transição de imunoglobulinas maternas.<sup>(15)</sup>

Alguns componentes do leite materno, possuem uma relação de interdependência entre si, de maneira que a atuação imunológica só é possível de ser desencadeada a partir da influência

em conjunto desses diversos componentes, como exemplo disso, cita-se a dependência do TGF- $\beta$ 2 em relação ao nível da IgE materna.<sup>(16)</sup>

Vale enfatizar, que a amamentação é um período de permutação, onde além da construção do vínculo emocional, há um período de extrema contribuição materna, seja pela transcrição de genes ou imunoglobulinas. A permuta torna-se evidente à medida em que o leite materno sofre adequações de acordo com a necessidade do bebê naquele presente momento.

Diversos estudos apontam para as alterações do LM ao longo da lactação, além de evidenciarem que há uma alteração nos perfis elementares dos compostos transportados pelo leite. Essas alterações muitas das vezes são evidenciadas a partir das necessidades do RN, ocorrendo tais reações a partir dos mediadores pró-inflamatórios, seja de uma infecção vigente na criança ou na mãe.<sup>(10)</sup>

É fundamental ressaltar que os bens gerados pelo leite materno, como amadurecimento imunológico, crescimento infantil, redução dos riscos de comorbidades futuras e alergias são promovidos a partir das alterações na composição do LM, o que desencadeia condições básicas para a saúde do RN e tem efeito contínuo, constituindo-se em um importante papel na construção e desenvolvimento do metabolismo infantil.<sup>(15)</sup>

Os aminoácidos livres também são substâncias extremamente abundantes no LM, principalmente os aminoácidos conjugados glicogênicos e os cetogênicos. Conforme estudiosos<sup>(17)</sup>, esses aminoácidos são essenciais ao crescimento infantil e ao desenvolvimento imunológico, em especial a glutamina e serina.

Outro elemento bastante encontrado no leite materno, são as quimiocinas do grupo das citocinas. Elas são responsáveis por translocar as células de defesa imunológica para o sítio infeccioso e ativar a cascata de resposta pró-inflamatória. O grupo  $\alpha$  das quimiocinas são os mais abundantes no LM, o que é muito importante para os primeiros meses de vida do RN, já

que este tipo de quimiocina é responsável pela cicatrização e formação de novos vasos sanguíneos.<sup>(18)</sup>

Em resumo, os estudos evidenciam que mesmo com as particularidades encontradas em cada amostra de leite materno, majoritariamente, é encontrada uma grande variedade de compostos, tendo cada um deles uma participação na maturação do sistema imunológico do bebê. Dessa maneira, cada composto desencadeia uma reação imunológica. No entanto, a maioria fundamentam um mesmo propósito, induzir o desenvolvimento da imunidade e reduzir as respostas pró-inflamatórias exacerbadas.

#### **4.2 Fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade inata**

O sistema imunológico é constantemente investigado por sua alta complexidade de adaptação aos mecanismos de resposta contra patógenos. Portanto, a imunidade do ser humano é categorizada em duas classes, sendo elas: imunidade inata ou imunidade adquirida/adaptativa.

A imunidade inata é determinada como a primeira linha de defesa imunológica contra a ação dos patógenos, sendo constituída por barreiras: físicas, mecânicas, químicas e biológicas. A principal característica da imunidade inata é sua rápida resposta aos estímulos infecciosos, liberando mediadores celulares e dando início a cascata de resposta pró-inflamatória.<sup>(2)</sup>

De acordo com o que se sabe, o sistema imunológico do bebê é muito frágil e imaturo após o nascimento, conseqüentemente a primeira barreira constituída pelas defesas da imunidade inata não conseguem responder de maneira adequada aos patógenos ou causam uma exacerbação da resposta imunológica. Essa fragilidade imunológica faz com que o RN seja mais afetado por infecções graves, havendo maiores riscos de mortalidade infantil.<sup>(19)</sup>

O recém nascido (RN) ainda no meio intrauterino inicia seu processo de diferenciação celular de todos os sistemas, incluindo a constituição do sistema imunológico. No entanto, é

somente nas primeiras semanas de vida que a imunidade passa a ser efetivamente desenvolvida, à medida em que recebe os estímulos/riscos extrauterinos.<sup>(9)</sup>

Os principais achados da imunidade inata no leite materno, são as interleucinas: IL1 $\beta$ , IL6, IL12, interferon-gama (IFN $\gamma$ ), fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ). No entanto, a quantidade de cada elemento imunológico pode variar de acordo com ao período de lactação e da necessidade vigente do lactente. Uma das substâncias mais consistentes e com menor nível de variação no leite materno é a IFN $\gamma$ , sendo encontrada em basicamente todos os tipos de leite. É responsável por combater a invasão dos agentes infecciosos.<sup>(18)</sup>

Um estudo<sup>(20)</sup> publicado recentemente, no ano de 2022, demonstra que a suplementação com vitamina D desde a gestação até a lactação, aumenta os níveis dos fatores de necrose tumoral (TNF) nos RN amamentados, sendo a TNF uma importante citocina liberada pelos macrófagos e ativadora de células da imunidade, como por exemplo, os leucócitos infantis.

Diversas pesquisas<sup>(9,10,11,12)</sup> apontam que o leite materno além de ser uma importante fonte de nutrição e hidratação, é essencial ao desenvolvimento do sistema imunológico da criança, tendo em vista que, entre os diversos componentes do leite humano, encontram-se as glicoproteínas sialiladas que são parte da imunidade materna fornecida e constituem as respostas de defesa contra os patógenos em ação.<sup>(12)</sup>

Evidências apontam que as glicoproteínas induzem o desenvolvimento da imunidade do neonato, efetivando os mecanismos de defesa contra os agentes infecciosos ao agirem como inibidores da adesão de agentes infecciosos nas células epiteliais das mucosas respiratórias e intestinais.<sup>(12)</sup>

Ressalta-se que o o microbioma intestinal é fundamental ao desenvolvimento do sistema imunológico da criança, sendo ele constituído a partir das bactérias e dos demais compostos presentes no leite materno. O TGF- $\beta$ 2 encontrado no LM, é um dos componentes bioativos que

evidentemente tem capacidade de impactar positivamente o microbioma intestinal, protegendo as camadas intestinais ao inibir a ligação de patógenos nos receptores epiteliais.<sup>(21)</sup>

Nas primeiras três semanas de vida do RN, o colostro, o leite materno de transição gera estímulo imunológico, o que desencadeia um aumento exacerbado na produção das células T regulatórias naturais (TREGS). Conseqüentemente aumenta a efetividade do mecanismo de resposta pró-inflamatória gerada pela interleucina-17 (IL-17).<sup>(9)</sup>

A imunidade inata, como o próprio nome sugere, é essencial às defesas imunológicas, tendo em vista que é a primeira barreira de defesa encontrada contra a atuação dos patógenos. Recentemente foi evidenciado que o leite materno é capaz de estimular o desenvolvimento das respostas imunológicas inatas, ao ativar os receptores epiteliais das mucosas, fazendo com que esses receptores reconheçam o agente infeccioso e conseqüentemente provoquem uma resposta de defesa imunológica.<sup>(19)</sup>

No sentido de desencadear respostas imunológicas bioativas, o leite humano também possui em sua membrana de gordura, os receptores do tipo Toll-like (TLRs), sendo estes responsáveis por ativar/sinalizar as respostas pró-inflamatórias. O TLR2 é encontrado em maior quantidade no LM. No entanto, há maior reatividade imunológica na presença de anticorpos do TLR1, TLR2 e TLR6. Salienta-se que os TLRs estão envolvidos na modulação da resposta imune intestinal dos lactentes.<sup>(22)</sup>

Por ser uma das primeiras barreiras de proteção contra os agentes infecciosos, o LM contém substâncias que se ligam às células epiteliais intestinais e conseqüentemente inibem a ligação dos patógenos nos sítios celulares. Além disso, o leite materno estimula a produção do gene CD14 e dos co-receptores TLR2 e TLR4 nos monócitos e macrófagos, sendo estas células os principais fagócitos da imunidade inata, evitando a proliferação dos agentes infecciosos.<sup>(19)</sup>

Assim, os achados evidenciam que o desenvolvimento das barreiras da imunidade inata possui forte relação com a composição do leite materno, tendo em vista que muitos dos

elementos fornecidos pela genitora contribuem para impedir a ligação dos patógenos nas mucosas, sendo essa uma das primeiras barreiras de proteção do RN. Além disso, estimulam a produção de células imunológicas importantes para a defesa, como por exemplo, monócitos e fagócitos.

#### **4.3 Fatores do leite materno que contribuem com a formação da imunidade adquirida/adaptativa**

A imunidade adquirida/adaptativa é elaborada a partir do contato direto com os vírus, bactérias e fungos, levando ao desenvolvimento de uma espécie de memória imunológica, de maneira que aquela resposta gerada faz com que o sistema se adapte ao estímulo do invasor, não causando grandes consequências ao indivíduo e impedindo a apoptose celular nos casos de infecções.<sup>(20)</sup>

Os principais achados imunorreativos da imunidade adquirida no leite materno, são: IL2, IL4, IL10, IL13, IL17. A sIgA é um outro elemento bastante encontrado no LM. Esse anticorpo secretor materno é muito importante para a regulação do sistema imunológico e gastrointestinal do RN, tendo em vista que tende a compensar a deficiência dos níveis de IgA no recém-nascido.<sup>(18)</sup>

Estudos apontam que a modulação do sistema imunológico por meio dos elementos da imunidade adquirida pela genitora, também ocorre por meio da IgG via transplacentária, quando o feto ainda se encontra no meio intrauterino. Ressalta-se que a capacidade de responder imunologicamente aos estímulos dos agentes invasores só ocorre no decorrer do crescimento/desenvolvimento infantil. Daí, importância dos componentes imunológicos adquiridos transferidos por meio do leite materno humano.<sup>(18)</sup>

Uma das principais influências do leite materno na imunidade adquirida, está relacionada a proteção passiva da genitora, que através do leite materno gera uma resposta proliferativa das células T nos neonatos, fazendo com que ocorra uma diminuição da apoptose

celular por fagocitose, tendo em vista que os agentes imunológicos adquiridos por parte materna reduz os níveis das citocinas TH1.<sup>(9)</sup>

Essa resposta reduzida das células T, ocorre como resultado da tolerância imunológica herdada por parte materna através da transferência de agentes imunológicos por meio do leite materno, o que conseqüentemente, desencadeia um aumento na população de TREGS, sendo ambos resultados da amamentação.<sup>(9)</sup>

O leite humano materno é rico em sIgA materno, tendo em vista que essa imunoglobulina busca compensar a deficiência de imunoglobulinas no recém-nascido. Conseqüentemente o transporte ativo de sIgA acelera as reações imunológicas do RN. Essa imunoglobulina secretora acelera o desenvolvimento do sistema imunológico, o que desencadeia uma alta produção de imunoglobulinas na imunidade, principalmente a secretora de IgA e a IgG.<sup>(23)</sup>

Um estudo de coorte realizado em 2017 com diversas amostras do leite materno humano em relação a resposta imunológica contra o Streptococcus do grupo B (GBS), aponta que a SIgA e outros demais componentes imunológicos presentes no leite materno, estão relacionados com a aquisição de memória imunológica, além de ter relação direta com a constituição da proteção de mucosas.<sup>(24)</sup>

Estudos<sup>(24)</sup> evidenciam que o aumento da sIgA no leite materno é desencadeado a partir do estímulo de citocinas pró-inflamatórias nas células epiteliais mamárias da genitora, de maneira que os níveis de sIgA no leite materno estão relacionados com a imunidade materna adquirida.

É interessante ressaltar que as evidências apontam para uma variação dos elementos imunológicos, seja da imunidade inata ou adquirida, mudando de acordo com o tipo de estímulo, seja ambiental, tempo de gestação, via de parto, tempo de gestação, localização geográfica ou inclusive, a exposição materna a determinados agentes infecciosos.<sup>(18)</sup>

Em resumo, as evidências apontam que os componentes biológicos presentes no LM vão além da proteção primária e desenvolvimento do sistema imune inato, tendo em vista, que elementos especiais, como por exemplo, a sIgA possui relação direta com o desenvolvimento imunológico do RN, ao estimular a produção de células T, sendo estas o centro da memória imunológica adquirida ao longo da vida.

Portanto, enfatiza-se que a memória imunológica por parte materna é um fator essencial para o desenvolvimento do sistema imune da criança, agindo ativamente e passivamente na memória imunológica da criança, ou seja, influenciando no desenvolvimento da imunidade adquirida. Por isso, a importância da vacinação na gestação e a importância da amamentação em si, tendo em vista que as próprias proteínas maternas são responsáveis por desencadear a resposta imunológica necessária.

## **5 CONCLUSÃO**

Em suma, através dos artigos levantados e analisados nesta revisão de literatura, compreendeu-se que o leite materno humano realmente é rico em diversos componentes que contribuem para o amadurecimento imunológico do recém-nascido, protegendo-o contra infecções neonatais. Nota-se que todos os elementos identificados no leite materno até o presente momento, desencadeiam uma função específica no sistema imunológico.

Verificou-se que o desenvolvimento imunológico após o nascimento, ocorre gradativamente nas primeiras três semanas de vida e prossegue em desenvolvimento até a infância tardia. Os três tipos de leite materno, possuem dos mais diversos compostos maternos que são transmitidos e causam grande impacto na memória imunológica futura, assim como, evitam infecções, comorbidades e alergias.

O leite materno age de maneira direta e indireta no desenvolvimento da imunidade inata, por exemplo, as interleucinas presentes no leite materno formam uma linha de defesa química contra os microorganismos, constituindo a imunidade inata. Por outro lado, as imunoglobulinas maternas, como IgA e IgE geram uma resposta específica contra o patógeno, além de desenvolver uma memória imunológica no RN, constituindo assim a imunidade adquirida.

Na imunidade inata, os principais componentes do LM identificados nos artigos foram: interleucinas, receptores da adesão epitelial, fatores de necrose tumoral e os intrferons. Os componentes da imunidade adquirida identificados foram: imunoglobulinas, células T e as citocinas. Além de tudo, também foi identificada e caracterizada a importância das células epiteliais mamárias da genitora e as proteínas transportadoras presentes no LM, que tem papel importante na entrega dos suplementos necessários ao organismo do bebê.

Por fim, informa-se que algumas reações catalisadoras e hidrolisadoras identificadas neste estudo, não foram descritas detalhadamente, tendo em vista o alto nível de complexidade dessas reações, o que leva a necessidade de realização de outros estudos ainda mais específicos sobre a relação cada complexo imunológico com a composição do leite materno.

## REFERÊNCIAS

1. Yi DY, Kim SY. Human breast milk composition and function in human health: from nutritional components to microbiome and microRNAs. *Rev Nutrients* [Internet]. 2021 [cited. 2022 jul 29]; (13): 1-11 . Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3094/htm>.
2. Cacho NT, Lawrence RM. Innate immunity and breast milk. *Front. Immunol.* [Internet]. 2017 [cited. 2022 jul 29]; 8 (584): 1-10 Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00584/full>.
3. Ayechu-Muruzubal V, Stigt AHV, Mank M, Willemsen LEM, Stahl B, Garssen J et.al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. *Front. Ped.* [Internet]. 2018 [cited 2022 ago 11]; .6 (239): 1-9. . Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00239/full>.
4. Doare KL, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. . Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front. Immunol.* [Internet]. 2018 [cited. 2022 ago 11]; 9 (361): 1-10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00361/full>.
5. Saso A, Blyuss O, Munblit D, Faal A, Moore SE., Doare KL. Breast milk cytokines and early growth in Gambian infants. *Front. Ped* [Internet]. 2019 [cited. 2022 set 01]; 6 (414): 1-10. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FPED.2018.00414>.
6. Hermont AP, Zina LG, Silva KD, Silva JM, Martins-Júnior PA. Revisões integrativas: conceitos, planejamento e execução. *Arq. Odontol. Belo Horizonte* [Internet]. 2021 [cited. 2022 ago 13]; 57 (1): 3-7. . Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1150642>.
7. Page MJ, Mother D,; Bossuyt PM, Boutron I, Hoffman TC, Mulrow CD et. al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Journal the BMJ* [Internet]. 2021 [cited. 2022 mai. 25]: 372 (160): 1-36. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n160.full.pdf>.
8. Galvão TF, Tiguman GMB, Sarkis-Onofre, R. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2022 [cited 2022 set. 01]; 31 (2): 1-3. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/ptjZBjvmMm9tD6sXVPFvVXz/?format=pdf&lang=pt>.
9. Wood H, Acharjee A, Pearce H, Quraish MN, Powell R, Rossiter A et.al. Breastfeeding promotes early neonatal regulatory T-cell expansion and immune tolerance of non-inherited maternal antigens. *Allergy* [Internet]. 2021 [cited. 2022 ago 13]: 76: 2447-2460. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14736>.
10. Zhu J, Dingess KA, Mank M, Stahl B, Heck AJR. Personalized profiling reveals donor- and lactation-specific trends in the human milk proteome and peptidome. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2021 [cited. 2022 ago 13]; 151 (4): 826-839. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/151/4/826/6165048>.

11. Kociszewska-Najman B, Sibanda E, Radomska-Lesniewska DM, Taradaj K, Kociołek P, Ginda Tet. al. Does caesarean section or preterm delivery influence TGF- $\beta$ 2 concentrations in human colostrum?. *Nutrients* [Internet]. 2020 [ cited. 2022 ago 13]; 12 (1095): 1-11. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1095>.
12. Lis-Kuberka J, Berghausen-Mazur M, Orczyk-Pawiłowicz M. Alpha 2,3- and alpha 2,6-sialylation of human skim milk glycoproteins during milk maturation. *Journal of Applied Biomedicine* [Internet]. 2017 [cited. 2022 ago 13]; 15: 196-203. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1214021X16301983>
13. Carney MC, Tarasiuk A, DiAngelo SL, Silveyra, P, Podany A, Birch LL et. al. Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery. *Pediatric RESEARCH* [Internet]. 2017 [ cited. 2022 ago 13]; 82 (2): 226-236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422941/>.
14. Xiao L, De Worp WRPHV, Stassen R, Maastrigt CV, Kettelarij N, Stahl B et. al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells. *Eur. J. Immunol* [Internet]. 2019 [cited. 2022 ago 13]; 49: 1001-1014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201847971>.
15. Czosnykowska-Łukačka Matylda, Lis-Kuberka J, Królak-Olejnik B, Orczyk-Pawiłowicz M. Changes in human milk immunoglobulin profile during prolonged lactation. *Front. Pediatr* [Internet]. 2020 [cited. 2022 ago 13]; 8 (428): 1-12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00428/full>.
16. Michel L, Shevlyakov Maya, Cléirigh EN, Eckhard E, Holvoet S, Nutten S et. al. Novel approach to visualize the interdependencies between maternal sensitization, breast milk immune components and human milk oligosaccharides in the LIFE Child cohort. *Plos One* [Internet]. 2020 [cited. 2022 ago 13]; 14 (4): 1-13. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230472>.
17. Sadelhoff JHJV, Siziba LP, Buchenauer L, Mank, M, Wiertsema SP; Hogenkamp A et. al. Free and total amino acids in human milk in relation to maternal and infant characteristics and infant health outcomes: the ulm SPATZ health study. *Nutrients* [Internet]. 2021 [cited 2022 ago 13]; 13: 1-18. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/2009>.
18. Ruiz L, Espinosa-Martos I, Garcia-Carral C, Manzano S, McGuire MK, Meehan, CL. et. al. What's normal? immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socioeconomic settings. *Front. Immunol* [Internet]. 2017 [ cited. 2022 ago 13]; 8 (696): 1-17. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00696/full>
19. Hahn WH, Shin SY, Song JH, Kang NM. Effect of human breast milk on innate immune response: up-regulation of bacterial pattern recognition receptors and innate cytokines in THP-1 monocytic cells. *European Journal of Inflammation* [Internet]. 2021 [cited. 2022 ago 13]; 19: 1-12. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20587392211026107>.
20. Newton DA, Baatz JE, Chetta KE, Walker PW, Washington RO, Shary JR et. al. Maternal vitamin D status correlates to leukocyte antigenic responses in breastfeeding infants.

Nutrients [Internet]. 2022 [ cited. 2022 ago 13]; 14 (1266): 1-12. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1266>.

21. Sitarik AR, Bobbitt KR, Havstad SL, Fujimura KE, Levin AM, Zoratt EM et. al. Breast milk TGF $\beta$  is associated with neonatal gut microbial composition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* [Internet]. 2017 [cited. 2022 ago 13]; 65 (3): 1-18. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596927/>.

22. Cattaneo C, Caramasch A, Uga E, Braghin M, Cosi G; Peila C et. al. Analysis of toll-like receptors in human milk: detection of membrane-bound and soluble forms. *Journal of Immunology Research* [Internet]. 2019 [cited 2022 ago 13]; 2019: 1-12. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/4078671/>.

23. Kompaneets IY, Sedykh SE, Buneva VN, Dmitrenok PS, Nevinsky GA. Secretory immunoglobulin a from human milk hydrolyzes 5 histones and myelin basic protein. *J. Dairy Sci* [Internet]. 2021 [cited. 2022 ago 13]; 105 (2): 950-964. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(21\)01037-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(21)01037-7/fulltext).

24. Doare KL, Bellis K, Faal A, Birt J, Munblit D, Humphries H et. al. SIgA, TGF- $\beta$ 1, IL-10, and TNF $\alpha$  in colostrum are associated with infant group B streptococcus colonization. *Front. Immunol* [Internet]. 2017 [ cited. 2022 ago 13]; 8 (1269): 1-10. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01269/full>.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os objetivos desse estudo foram alcançados com êxito, tendo em vista que os componentes do leite materno identificados na literatura foram descritos e analisados, além de ressaltar a função e a importância de cada um deles no amadurecimento imunológico do recém-nascido, assim como a ação protetiva contra a ação dos agentes infecciosos.

Sucintamente, os artigos utilizados nesta pesquisa, evidenciaram que a composição do leite materno, sofre algumas alterações conforme algumas situações específicas, como por exemplo, parto normal ou cesárea, ambiente rural ou urbano, idade materna, tempo de gestação, vacinação materna, infecção vigente no bebê ou na genitora, todos esses fatores interferem na composição nutricional do LM.

Ademais, foi possível identificar a variação dos componentes imunológicos no leite materno, identificando uma maior concentração de IgA e TGF- $\beta$  no colostro e no leite de transição uma alta concentração de glicoproteínas. Além disso, evidencia-se os principais componentes que formam a primeira barreira de defesa imunológica, impedindo a ligação de patógenos nas mucosas intestinais e respiratórias

No entanto, independentemente dos fatores alteracionais, o leite materno possui um nível variado de: imunoglobulinas, proteínas, citocinas, interleucinas, fatores de crescimento, fator de necrose tumoral, receptores de adesão epitelial, gordura, proteoma e uma gama de outros componentes. Cada um desses elementos supracitados desencadeiam uma reação imunológica na criança, por exemplo, as imunoglobulinas influenciam diretamente no desenvolvimento da memória imunológica da criança, sendo parte da imunidade adquirida por parte materna, por outro lado, as interleucinas e o fator de necrose tumoral são importantes mediadores pró-inflamatórios que compõem a primeira barreira química de defesa, a imunidade inata.

Em suma, devido à escassez de célula imunológica no RN, as células epiteliais mamárias passam a produzir e a ejetar o leite materno de acordo com a composição específica a necessidade imunológica da criança. Como exemplo disso, observa-se o aumento medular da produção das células TREGS a partir do estímulo causado pelo LM, desenvolvendo o principal meio de defesa por parte da imunidade adaptativa.

Outro exemplo, bastante evidente na literatura do desenvolvimento da imunidade adquirida, é o aumento da produção da sIgA que ocorre na mulher, sendo esta posteriormente transferida para o leite materno, através da proteína transportadora de transmembrana, suprimindo a necessidade da IgA na criança, uma vez que ao nascer, o bebê ainda não possui a imunidade adquirida desenvolvida considerando que não há uma memória imunológica programada.

Ressalta-se que a necessidade imunológica da criança, vai diminuindo ao longo dos anos e conseqüentemente, a produção de alguns componentes presentes no leite materno também vai sendo reduzida. No entanto, é importante destacar que para algumas composições específicas, como os oligossacarídeos, ocorre o inverso, aumentando a quantidade elementar com passar dos meses. Por isso, a importância de se promover educação em saúde em relação à lactação prolongada, para que seja continuada mesmo após a introdução alimentar dos seis meses.

Por fim, com base nesse estudo evidenciamos que o desenvolvimento imunológico da criança se inicia ainda no meio intrauterino através do transporte de componentes por meio do cordão umbilical, no entanto, somente após o nascimento e essencialmente nas primeiras três semanas de vida, é que o sistema imunológico passa a ser ativado e desenvolvido. Portanto o leite materno é um importante mediador de componentes essenciais a maturação da imunidade do recém nascido.

Por fim, devido à pouca quantidade de evidências que detalham o complexo imunológico presente no leite materno, o presente estudo mostrou-se limitado na compreensão de algumas reações catalisadoras e hidrolisadoras da construção imunológica da criança, através do LM. Pelo alto nível de complexidade dessas reações, nota-se a necessidade da realização de estudos ainda mais específicos.

## REFERÊNCIAS

- AYECHU-MURUZUBAL, Veronica et.al. Diversity of human milk oligosaccharides and effects on early life immune development. **Front. Ped.** v.6, n.239, p. 1-9. 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00239/full>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar**. Cadernos de Atenção Básica. 2. ed. n.23 Brasília: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_crianca\\_aleitamento\\_materno\\_cab23.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_aleitamento_materno_cab23.pdf). Acesso em: 20 mar. 2022.
- CACHO, Nicole Teresa; LAWRENCE, Robert. Innate immunity and breast milk. **Front. Immunol.** v.8, n. 584, p. 1-10 Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00584/full>. Acesso em: 29 jul. 2022.
- CARNEY, Molly et. al. Metabolism-related microRNAs in maternal breast milk are influenced by premature delivery. **Pediatric. RESEARCH.** v. 82, n. 2, p. 226-236. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28422941/>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- CATTANEO, Chiara et. al. Analysis of toll-like receptors in human milk: detection of membrane-bound and soluble forms. **Journal of Immunology Research.** v. 2019, p. 1-12. dez. 2019. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2019/4078671/>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- CZOSNYKOWSKA-LUKACKA, Matylda et. al. Changes in human milk immunoglobulin profile during prolonged lactation. **Front. Pediatr.** v. 8, n. 428, p. 1-12. ago. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00428/full>. Acesso em: 13 ago. 2022
- DINIZ, LÍlian Martins Oliveira; FIGUEIREDO, Bruna de Campos Guimarães. O sistema imunológico do recém-nascido. **Rev. Médica de Minas Gerais.** v. 24, n. 2, p. 233-240. 2014. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-725972>. Acesso em: 24 mai. 2022.
- DOARE, Kirsty Le et.al. Mother's milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. **Front. Immunol.** v. 9, n. 361, p. 1-10. 2018. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.00361/full>. Acesso em: 11 ago. 2022.
- DOARE, Kirsty Le et. al. SIgA, TGF- $\beta$ 1, IL-10, and TNF $\alpha$  in colostrum are associated with infant group B streptococcus colonization. **Front. Immunol.** v. 8, n. 1269, p. 1-10. out. 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.01269/full>. Acesso em: 13 ago. 2022.
- FERREIRA, Hellen Lívia Oliveira Catunda et.al . Factors associated with adherence to the exclusive breastfeeding. **Cien Saude Colet.** v.23, n. 3, p. 683-690. Mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538549/>.

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. **Rev. Epidemiol. Serv. Saúde** (online). Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342. 2015. 7p. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/TL99XM6YPx3Z4rxn5WmCNCF/?lang=pt#ModalArticles>. Acesso em: 16 abr. 2022.

GALVÃO, Taís Freire; TIGUMAN, Gustavo Magno Baldin; SARKIS-ONOFRE, Rafael. A declaração PRISMA 2020 em português: recomendações atualizadas para o relato de revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, v. 31, n. 2. p. 1-3. 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/ptjZBjvmMm9tD6sXVVPFvVXz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 01 set. 2022

GRUPO ANIMA EDUCAÇÃO. **Manual revisão bibliográfica sistemática integrativa: a pesquisa baseada em evidências**. Belo Horizonte, 2014. Disponível em: [http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual\\_revisao\\_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf](http://biblioteca.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2019/06/manual_revisao_bibliografica-sistemica-integrativa.pdf). Acesso em: 29 jul. 2022.

GUERRA, Elaine Linhares de Assis. **Manual de pesquisa qualitativa**. 1 ed. Belo Horizonte: ed. Grupo anima educação, 2014. Disponível em: <https://docente.ifsc.edu.br/luciane.oliveira/MaterialDidatico/P%C3%B3s%20Gest%C3%A3o%20Escolar/Legisla%C3%A7%C3%A3o%20e%20Pol%C3%ADticas%20P%C3%ABlicas/Manual%20de%20Pesquisa%20Qualitativa.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2022.

HAHN, Won-Ho et. al. Effect of human breast milk on innate immune response: up-regulation of bacterial pattern recognition receptors and innate cytokines in THP-1 monocytic cells. **European Journal of Inflammation**. v. 19, p. 1-12. 2021. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20587392211026107>. Acesso em: 13 ago. 2022.

KOCISZEWSKA-NAJMAN, Bózena et. al. Does caesarean section or preterm delivery influence TGF- $\beta$ 2 concentrations in human colostrum?. **Nutrients**. v. 12, n. 1095, p. 1-11. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1095>. Acesso em: 13 ago. 2022.

KOMPANEETS, Ivan Yu et. al. Secretory immunoglobulin a from human milk hydrolyzes 5 histones and myelin basic protein. **J. Dairy Sci**. v. 105, n. 2, p. 950-964. 2021. Disponível em: [https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302\(21\)01037-7/fulltext](https://www.journalofdairyscience.org/article/S0022-0302(21)01037-7/fulltext). Acesso em: 13 ago. 2022.

LIS-KUBERKA, Jolanta; BERGHAUSEN-MAZUR, Marta; ORCZYK-PAWIŁOWICZ, Magdalena. Alpha 2,3- and alpha 2,6-sialylation of human skim milk glycoproteins during milk maturation. **Journal of Applied Biomedicine**. v. 15, p. 196-203. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1214021X16301983>. Acesso em: 13 ago. 2022.

MICHEL, Loris et. al. Novel approach to visualize the interdependencies between maternal sensitization, breast milk immune components and human milk oligosaccharides in the LIFE Child cohort. **Plos One**. v. 14, n. 4, p. 1-13. 2020. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0230472>. Acesso em: 13 ago. 2022.

NEWTON, Danforth. et. al. Maternal vitamin D status correlates to leukocyte antigenic responses in breastfeeding infants. **Nutrients**. v. 14, n. 1266, p. 1-12. mar. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/6/1266>. Acesso em: 13 ago. 2022.

PALHETA, Quezia Aline Ferreira; AGUIAR, Maria de Fatima Rodrigues. Importância da assistência de enfermagem para a promoção do aleitamento materno. **Revista Eletrônica Acervo em Enfermagem**. v.8, p. 1-11. jan. 2021. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/enfermagem/article/view/5926/3878>. Acesso em: 20 mai. 2022.

PAGE, Matthew et.al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **Journal the BMJ**. v.372, n. 160, p. 1-36. 29 mar. 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n160.full.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2022.

PINTO, Maria Isabel de Moraes; SOUZA, Fabíola Suano; ARANDA, Carolina. Sistema imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica. **Jornal Brasileiro de Pediatria**. n. 97, p. 59-66. 2021. Disponível em: <https://jped.elsevier.es/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X2255553621006220>. Acesso em: 16 abr. 2022.

RUIZ, Lorena et. al. What's normal? immune profiling of human milk from healthy women living in different geographical and socioeconomic settings. **Front. Immunol.** v. 8, n. 696, p. 1-17. jun. 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00696/full>. Acesso em: 13 ago. 2022.

SADELHOFF, Joris van et. al. Free and total amino acids in human milk in relation to maternal and infant characteristics and infant health outcomes: the ulm SPATZ health study. **Nutrients**. v. 13, p. 1-18. jun. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/2009>. Acesso em: 13 ago. 2022.

SASO, Anja et. al. Breast milk cytokines and early growth in Gambian infants. **Front. Ped.** v. 6, n. 414, p. 1-10. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/FPED.2018.00414>. Acesso em: 01 set. 2022.

SILVA, Denysario Itamyra Soares et.al. A importância do aleitamento materno na imunidade do recém-nascido. **Research, Society and Development**. v.9, n. 7, p. 1-14. 1 jun. 2020. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/342141975\\_A\\_importancia\\_do\\_aleitamento\\_materno\\_na\\_imunidade\\_do\\_recem-nascido/link/5ee42f4c92851ce9e7e0483a/download](https://www.researchgate.net/publication/342141975_A_importancia_do_aleitamento_materno_na_imunidade_do_recem-nascido/link/5ee42f4c92851ce9e7e0483a/download). Acesso em: 20 mai. 2022.

SILVA, Maria Gonçalo. **Análise textual**. Orientador: Dídimo Matos. Artigo apresentado à disciplina de metodologia científica (Curso de Mestrado em Ciências e Educação) – Olwa University, Pedras de Fogo, 2015. Disponível em: [https://revista-academica-online.webnode.com/\\_files/200000366-35f5936ef6/AN%C3%81LISE%20TEXTUAL.pdf](https://revista-academica-online.webnode.com/_files/200000366-35f5936ef6/AN%C3%81LISE%20TEXTUAL.pdf). Acesso em: 28 abr. 2022.

SITARIK, Alexandra et. al. Breast milk TGF $\beta$  is associated with neonatal gut microbial composition. **J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.** v. 65, n. 3, p. 1-18. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596927/>. Acesso em: 13 ago. 2022.

SOARES, Cassia Baldini et.al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev. Esc. Enferm.** São Paulo, v. 48, n.2. 2014. 10p. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/3ZZqKB9pVhmMtCnsvVW5Zhc/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SOUSA, Luís Manuel Mota et.al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Rev. Investigação em Enfermagem.** n. 2. 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/321319742\\_Metodologia\\_de\\_Revisao\\_Integrativa\\_da\\_Literatura\\_em\\_Enfermagem](https://www.researchgate.net/publication/321319742_Metodologia_de_Revisao_Integrativa_da_Literatura_em_Enfermagem). Acesso em: 11 ago. 2022.

WOOD, Hannah et. al. Breastfeeding promotes early neonatal regulatory T-cell expansion and immune tolerance of non-inherited maternal antigens. **Allergy.** v. 76, p. 2447-2460. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14736>. Acesso em: 13 ago. 2022.

XIAO, Ling et. al. Human milk oligosaccharides promote immune tolerance via direct interactions with human dendritic cells. **Eur. J. Immunol.** v. 49, p. 1001-1014. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201847971>. Acesso em: 13 ago. 2022.

YI, Dae Yong; KIM, Su Yeong. Human Breast Milk Composition and Function in Human Health: From Nutritional Components to Microbiome and MicroRNAs. **Rev Nutrients.** n. 13, p. 1-11. 2 set. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/9/3094/htm>. Acesso em: 29 jul. 2022.

ZHU, Jing et. al. Personalized profiling reveals donor- and lactation-specific trends in the human milk proteome and peptidome. **The Journal of Nutrition.** v. 151, n. 4, p. 826-839. abr. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/151/4/826/6165048>. Acesso em 13 ago. 2022.