

In: Urgências Clínicas e Cirúrgicas em Gastroenterologia e Hepatologia Pediátricas; Silva, Luciana Rodrigues – Editora Guanabara Koogan, dois volumes, 2004.

Capítulo 88

Leite Materno como fator de proteção contra as doenças do trato digestivo

Graciete Oliveira Vieira (Autor principal)

Professora Assistente da Universidade Estadual de Feira de Santana

Consultora em Aleitamento Materno da Área de Saúde da Criança - MS

Doutoranda em Medicina e Saúde - UFBA

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 1499, Centro Feira de Santana –

Bahia. CEP: 44025-000.

Telefones: (75) 2213884, 6254156, 2232351 (FAX)

E-mail: graciete.vieira@terra.com.br

João Aprígio Guerra de Almeida

Consultor em Aleitamento Materno da Área de Saúde da Criança - MS

Coordenador da Rede Nacional de Banco de Leite Humano – MS

Pesquisador da FIOCRUZ – Instituto Fernandez Figueira

A amamentação, quando focada sob a perspectiva do desenvolvimento humano, permite evidenciar efeitos para além da adequação do crescimento e desenvolvimento da criança em seus dois primeiros anos de vida. O leite humano, face a sua composição, além de reduzir de forma estatisticamente significativa os riscos de ocorrência de doenças agudas e crônicas, se mostra capaz de modular o metabolismo do lactente e exercer reflexos importantes na futura vida adulta, a exemplo da definição de um quociente de inteligência mais elevado. Por razões como estas, tanto em nível internacional, como nacional, instituições e organizações, alertam para a importância de promover, proteger e apoiar a prática da amamentação.

A exemplo das evidências reunidas em uma revisão de literatura realizada sob os auspícios da AAP (1997), inúmeros são os estudos que revelam os avanços do conhecimento científico sobre o uso do leite humano e a conseqüente diminuição da incidência e gravidade da diarreia, infecções respiratórias, otite média, septicemia, meningite bacteriana, botulismo, infecção do trato urinário e enterocolite necrosante. Nesta mesma perspectiva, vale destacar ainda os resultados de pesquisas que revelam a efetiva proteção na síndrome de morte súbita, a diabetes melitus insulino-dependente, o linfoma, as doenças alérgicas e as doenças do tubo digestivo, tais como a Doença de Crohn, a colite ulcerativa e a doença celíaca. Além disso, merece ser enfatizada a relação que se estabelece entre o aleitamento materno e o favorecimento do desenvolvimento cognitivo³⁹, bem como a prevenção da obesidade⁴⁶.

A efetividade da ação protetora conferida pelo leite humano guarda uma relação direta como o “efeito dose-resposta” – quanto maior o número de mamadas e a duração da amamentação, maior será a proteção⁵⁸. Sob esta ótica e considerando ainda os dois primeiros anos de vida como o período de maior velocidade de crescimento e de maior vulnerabilidade da criança, enfatiza-se a importância do aleitamento materno, sobretudo como prática alimentar exclusiva nos seis primeiros meses^{8, 19}, quando fica absolutamente contra-indicado o uso de água, chá, suco ou qualquer outro alimento^{36, 57, 58}.

A compreensão sobre as dinâmicas estabelecidas em decorrência dos mecanismos de proteção conferidos pelo leite humano à criança, passa inicialmente pela necessidade de lembrar que as portas de entrada da maioria das infecções no ser humano são as superfícies mucosas, principalmente do aparelho respiratório e gastrintestinal. Situados na interface entre o meio interno e externo, representam a primeira linha de defesa à penetração de microorganismos, antígenos e toxinas para a circulação. A criança, sobretudo nos primeiros meses de vida, luta contra vários problemas como: colonização contra microorganismos, toxinas produzidas pelos patógenos e ingestão de antígenos macromoleculares. Qualquer destes, se for permitido cruzar a barreira intestinal, pode causar reações patológicas.

Propriedades Antiinfeciosas do Leite Humano

A natureza desenvolveu mecanismos de proteção adotiva através dos fatores antiinfeciosos do leite humano, um verdadeiro suplemento imunológico,

durante o período de imaturidade do recém-nascido e lactente¹¹. As propriedades anti-infecciosas do leite humano se manifestam tanto através dos componentes solúveis quanto dos celulares. Os componentes solúveis incluem imunoglobulinas IgA, IgM, IgG, IgD, IgE, com predominância da IgA, lisozima, lactoferrina, componentes do sistema complemento, peptídeos bioativos, oligossacarídeos e lipídios. Os componentes celulares são constituídos por fagócitos polimorfonucleares, fagócitos mononucleares, linfócitos, plasmócitos e células epiteliais^{5,12}.

A Imunoglobulina A é a imunoglobulina de maior importância na defesa das superfícies mucosas dos aparelhos digestivo, respiratório e urinário, onde exerce efeito antibacteriano, antiviral e antiparasitário^{13, 40}. Esta imunoglobulina não está presente nas secreções do recém-nascido², o que reforça a importância da utilização do leite humano e, particularmente, da ingestão do colostro que é rico em IgA na proteção da imatura mucosa intestinal do bebê¹³. A concentração média de IgA no colostro atinge a marca de 50 mg/ml contra 2,5 mg/ml no sangue de adultos^{11, 13, 24}, valendo destacar que o leite da mãe do prematuro apresenta valores significativamente mais elevados de IgA quando comparado com o recém-nascido a termo¹³.

A imunoglobulina A produzida pela glândula mamária e presente no leite humano, IgA-secretora, difere físico-quimicamente da IgA sérica – presente no sangue. Em verdade, trata-se de uma macromolécula dimérica, composta por duas moléculas de IgA sérica que se unem através de um polipeptídeo, conhecido como cadeia J ou peça de transporte. Esta estrutura confere maior resistência à

IgA secretora quanto à ação de enzimas proteolíticas, de pH ácido, bem como confere uma termoresistência comprovada através de ensaios realizados “in vitro”, fato que assume particular importância para os Bancos de Leite Humano que utilizam a pasteurização como tratamento térmico obrigatório. A IgA-secretora não é absorvida na luz intestinal, onde atua recobrando a superfície da mucosa do trato digestivo do lactente, protegendo-a de penetração de patógenos^{11, 13}.

Nesta perspectiva, observa-se que todo processo infeccioso depende da adesão das bactérias à superfície das mucosas para posterior colonização. Os anticorpos da classe IgA por sua vez, atuam impedindo a aderência às superfícies mucosas não apenas de microorganismos, como também de macromoléculas antigênicas¹⁸.

O leite humano apresenta anticorpos dirigidos a inúmeros microorganismos com os quais a mãe entrou em contato durante a sua vida, representando, de certa forma, uma memória do seu repertório imunológico, o que assegura imunoglobulinas para proteção do neonato durante um período crítico de relativa incompetência imunológica. Ou seja, a mulher, ao longo de sua vida, entrou em contato com microorganismos pertencentes aos diferentes ecossistemas que integram o meio em que vivem ou viveu, através das superfícies mucosas do aparelho gastrointestinal e respiratório com produção de anticorpos. A maior parte dos linfócitos que vão povoar a glândula mamária são oriundos dos tecidos linfóides associados aos tratos digestivo e respiratório. Assim, como resultado deste processo de circulação celular, também chamado de “elo

broncoenteromamário”, o leite humano tem elevados níveis de anticorpos contra os patógenos causadores das infecções respiratórias e gastrintestinais^{12,13}.

Pesquisas sugerem a presença de fatores anti-secretorios no leite humano, que podem controlar a diarreia; fatores de crescimento e citocinas que podem contribuir para a maturação do sistema imune intestinal e a presença de glicoconjugados e oligossacarídeos com atividade antiaderente para inúmeros microrganismos como o *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Campylobacter jejuni*^{12, 24}.

Mesmo que a mãe não tenha anticorpos contra um determinado microorganismo, seu leite tem outras substâncias anti-infecciosas, como a lactoferrina, a lisozima e os lipídios. A lactoferrina, proteína de papel imunológico, resistente à proteólise enzimática, tem como uma de suas principais funções quelar os íons ferro, diminuindo a disponibilidade desse íon no microambiente intestinal. Os íons ferro são essenciais para a multiplicação dos microrganismos patogênicos, assim, a lactoferrina apresenta um efeito bacteriostático para os microrganismos ferro-dependentes¹². Ademais, a lactoferrina contém um peptídeo, a lactoferricina, que é bactericida contra *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Yersinia*, *Staphylococcus*, *Listeria*, bem como inibi certos vírus, fungos e certas células tumorais²⁴.

A lisozima ou muramidase desempenha um importante papel protetor em função de sua ação bactericida, decorrente da hidrólise que promove no peptidoglicano que integra a parede celular de bactérias gram positivas, a exemplo do *Staphylococcus aureus*. Alguns trabalhos evidenciam ainda a sua capacidade

de atuar contra bactérias gram-negativas como a *Escherichia coli*, potencializando a ação de outros fatores de proteção presente no leite humano¹².

Na fração emulsão do leite humano são encontrados inúmeros constituintes lipossolúveis capazes de desempenhar ação bactericida, potencialmente ativa, sobretudo para os constituintes que integram a microbiota normal da pele humana. Em linhas gerais são ésteres e ácidos graxos de cadeia curta que têm atividade sobre certas bactérias e protozoários como a *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*^{2, 3, 12}.

Sobre os componentes celulares do leite humano, a maior concentração é de macrófagos, seguidos por linfócitos e granulócitos neutrófilos. Pouco se sabe a função dessas células no intestino da criança. Foi demonstrado em estudos de atividade bactericida que os fagócitos mononucleares do colostro destruíam as bactérias *Escherichia coli* classificadas como enteropatogênicas (EPEC) quando opsonizadas por IgA¹².

Microbiota intestinal

A alimentação exclusiva com leite humano representa de maneira incontestável a melhor forma de proteger o recém-nascido das enfermidades infecciosas. Além dos constituintes imunobiológicos amplamente discutidos na literatura científica há três décadas, parte desta proteção esta relacionada à influência que o leite humano exerce sobre a microbiota que coloniza o trato intestinal do recém-nascido⁴⁵. As pesquisas no campo da ecologia microbiana do leite humano vêm reunindo de forma cada vez mais contundente, um amplo

conjunto de evidências acerca dos probióticos ímpares presentes na secreção láctea da mulher e a sua relação com a manutenção da saúde do lactente. Dentre os seus benefícios, merece destaque a barreira biológica viva que se instala no trato intestinal, colonizado por uma microbiota exclusiva, formada pelas bífidobactérias, que só se desenvolve graças a um fator de crescimento específico e que só está disponível no leite humano – o fator bífidus. Esta microbiota impede de forma decisiva que microrganismos exógenos colonizem o ecossistema digestivo; contribuindo ainda com a modulação das funções imunes que permitem uma resposta das defesas imunológicas locais e sistêmicas mais rápidas. Em decorrência de seu crescimento surgem subprodutos decorrentes de seu metabolismo, como excretas metabólitos, de grande importância nutricional, a exemplo de vitaminas como a K e fontes energéticas para o RN^{45, 48}.

Ao nascimento, o trato gastrintestinal do bebê encontra-se estéril e a colonização bacteriana irá ocorrer no sentido crânio-caudal em decorrência de uma invasão bacteriana maciça pela microflora fecal e vaginal maternas e do meio ambiente. A implantação intestinal das diferentes cepas bacterianas é regulada pelo meio intestinal, que se altera à medida que sucessivamente estabelecem-se novos grupos bacterianos. Acredita-se que o tamanho da população está rigorosamente controlado pela competição por nutrientes e por espaço¹⁵.

A constituição da microbiota intestinal do RN, em termos de gênero e espécie de bactérias que colonizam o trato, depende diretamente da prática alimentar. A alimentação com leite humano exclusivo determina o crescimento de uma microbiota que é constituída em sua quase totalidade por bactérias bífidas,

inviabilizando assim a presença de microrganismos putrefativos. A presença maciça destas bactérias impede, por ação seletiva, face a sua elevada competitividade, que novas bactérias recém-chegadas à luz do intestino e os potenciais agentes patogênicos como a *E. coli*, dentre outras enterobactérias, colonizem o trato intestinal⁴⁵. Os recém-nascidos alimentados com leite de vaca apresentam uma sensível redução na participação de bífidobactérias, dando lugar ao crescimento de uma microbiota praticamente idêntica àquela observada em adultos. Essa diferença é atribuída à presença de oligossacarídeos nitrogenados no leite humano que funcionam como fator de crescimento para as bactérias bífidas^{3, 37}.

O ecossistema gastrintestinal normal funciona ainda como um importante componente da barreira defensiva da mucosa intestinal e promove resposta imunológica humoral que estimula a função do intestino como barreira imunológica^{40, 41, 45}. A resposta à microbiota intestinal produz a formação de anticorpos séricos contra numerosas estruturas das bactérias presentes no intestino, e se estende a outras mucosas e às glândulas exócrinas como as salivares e as mamárias^{40, 41, 45}. Caso apareça no intestino algum agente microbiano potencialmente patogênico, o organismo do hospedeiro produz uma nova resposta imune^{40, 45}. Esta resposta imune então termina por ajudar no controle das bactérias intestinais, limitando sua translocação e diminuindo os riscos de infecção. Com o tempo, a microbiota intestinal pode induzir à tolerância imunológica, tendo como resultado a diminuição da capacidade de reação a alguns de seus componentes.

Assim, as substâncias imunológicas e fatores de crescimento presentes no leite humano protegem a mucosa intestinal na invasão de bactérias, vírus, parasitas e macromoléculas antigênicas, modificam o meio ambiente intestinal, suprimem o crescimento de alguns microorganismos patogênicos, matam outros, estimulam a maturação intestinal e aumentam a produção de enzimas digestivas¹¹.

Diarréia Aguda

Em situações geográficas típicas de países em desenvolvimento, nas quais os lactentes vivem expostos a elevados níveis de risco biológico, sobretudo no que tange a contaminação ambiental por agentes infecciosos, a opção pelo tipo de alimento pode ser decisiva para relação saúde-doença da criança. Nesta perspectiva, vale considerar que o risco de morte por doenças infecciosas é 5,8 vezes maior entre lactentes desmamados nos dois primeiros meses de vida, frente aos que são amamentados. Para as faixas etárias de 2-3 meses e 4-5 meses, o aumento do nível de risco é de 4,1 e 2,6, respectivamente. No segundo ano de vida, a elevação do risco oscila na faixa entre 1,6 e 2,1⁵⁹.

A ação protetora exercida pelo leite humano no risco de morrer por diarréia se revelou maior – *odds ratio*: 6:1 – do que a proteção conferida na infecção respiratória – *odds ratio*: 2,4 – no primeiro semestre de vida do lactente, segundo estudos conduzidos sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde⁵⁹.

A grande maioria dos agentes enteropatogênicos da diarréia aguda penetra no organismo pela via oral e colonizam o intestino. Uma etapa fundamental do

processo de colonização, na maior parte dos casos, é a aderência ao epitélio intestinal determinando, de um modo geral, o aumento da secreção intestinal ou diminuição da absorção intestinal com a produção da diarreia. O leite humano, por sua vez, reúne uma espécie de memória sociobiológica da mulher-mãe que o produz, pois possui anticorpos dirigidos aos inúmeros microorganismos que entraram em contato com as superfícies mucosas do aparelho gastrointestinal e respiratório da mulher ao longo de sua história de vida^{3, 11}.

A incidência de diarreia, especialmente por cólera, *Shigella* e *Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Giardia lamblia* são significativamente reduzidos pelas propriedades anti-infecciosas do leite humano, bem como no caso de rotavírus, se observa uma redução da gravidade do quadro de diarreia em crianças amamentadas^{2, 12, 44}.

Feachen & Koblinski (1984) em uma revisão de 35 estudos publicados em 14 países, encontraram relato de proteção do aleitamento materno exclusivo na diarreia em 83% deles. A maior incidência de diarreia coincide com o desmame e introdução dos alimentos complementares^{9, 21, 50} pela maior exposição da criança aos fatores de risco, consumo de alimentos contaminados e baixa qualidade da água consumida⁵¹. O uso de mamadeiras torna as crianças não-amamentadas mais expostas aos riscos de higiene inadequada, com conseqüente aumento da probabilidade de contraírem infecções.

Um dos estudos mais completos, sobre a relação aleitamento materno e mortalidade infantil, evidenciou que o tipo de leite utilizado na alimentação representa um fator de risco importante nas mortes por diarreia e infecções

respiratórias, sobretudo nos primeiros dois anos de vida. O risco relativo de morte por diarreia, das crianças que fizeram uso de leite artificial, foi de 14,2 maior e 3,6 para infecções respiratórias, quando comparadas às amamentadas exclusivamente no peito. Para as crianças parcialmente amamentadas ao seio este risco foi de 4,2 e 1,6 vezes respectivamente⁵⁶.

A proteção do leite humano se faz mais evidente em crianças de menor idade^{2, 57, 59}. Em um estudo transversal no qual se avaliou a ocorrência de diarreia em 2319 crianças menores de um ano de idade, observou-se uma prevalência 11,9% de diarreia entre lactentes de até seis meses não-amamentados, contra 7,2% dos que haviam sido amamentados. A proteção conferida pela amamentação exclusiva na ocorrência de diarreia foi mais expressiva - os lactentes que não mamavam, quando comparadas aos exclusivamente amamentados, tiveram uma chance de 82,0% a mais de ter diarreia (IC: 1,11-3,01)⁵⁷.

As principais conseqüências da diarreia aguda são a desidratação, a diarreia persistente, a desnutrição e a morte. Nos países em desenvolvimento cerca de 25% dos casos de atraso do desenvolvimento podem ser atribuídos à doença diarreica, enquanto 60% das mortes por diarreia têm como causa subjacente a desnutrição³⁰. A maior parte dos casos de desnutrição pode ser evitada através da manutenção da alimentação, sobretudo o leite de peito, durante a diarreia.

As crianças amamentadas, quando são acometidas por diarreia, apresentam menor volume fecal e por conseguinte, demandam um menor volume

de solução reidratante oral, quando comparados com lactentes alimentados por fórmulas³⁰. A amamentação durante um episódio de diarreia possibilita à criança a manutenção de uma fonte de nutrição e de fatores imunológicos que a ajudarão na recuperação da doença^{16, 57}. Assim, é importante no caso das crianças amamentadas aumentar a frequência das mamadas durante o processo diarreico.

A maior parte das crianças recupera-se da diarreia em 14 dias. No entanto, uma minoria pode evoluir para a diarreia prolongada, com maiores riscos de complicações como desnutrição, intolerâncias alimentares, reinfecções, atraso do crescimento e morte. Existe uma interação de fatores na patogenia da diarreia prolongada, como baixa idade, desnutrição protéico-calórica, aleitamento artificial, proliferação bacteriana do intestino delgado, o tipo de agente etiológico e alto índices de contaminação ambiental. Infecção inicial por *Rotavírus*, cepas de *Escherichia coli*, *Salmonella*, *shigella*, *Clostridium difficile*, *Giardia Lambia* e *Cryptosporidium* têm sido associados à persistência de diarreia^{14, 42}. Os fatores interacionados na etiopatogenia da diarreia aguda e aguda prolongada ressaltam a importância do aleitamento materno na prevenção da sua morbidade e mortalidade.

Alergia Alimentar

A alergia alimentar ou alergia às proteínas heterólogas pode ser desenvolvida a qualquer proteína presente na dieta habitual da criança, sendo uma das mais frequentes a proteína do leite de vaca por seu alto poder alergênico e pela precocidade do seu uso por crianças não-amamentadas^{31, 55}. A alergia à

proteína do leite de vaca tem uma incidência de 2.5% (43, 2001) e se apresenta como uma intolerância alimentar transitória, imunologicamente mediada por mecanismos de hipersensibilidade, com manifestações clínicas gastrintestinais, respiratórias, dermatológicas e em alguns casos neurológicas. Quanto aos sintomas do tubo digestivo, a diarreia crônica é um dos mais frequentes, com repercussões nutricionais negativas⁵⁵.

O desenvolvimento da alergia alimentar depende de diversos fatores, incluindo o genético, a exposição às proteínas alergênicas da dieta, a quantidade, frequência, a idade da exposição e o desenvolvimento da tolerância. A amamentação é um dos modos eficientes e simples de prevenção da alergia ao leite de vaca e no desenvolvimento da tolerância oral aos alimentos^{6, 7, 28, 43, 55, 61}.

Em se tratando de alergia alimentar, nunca é demais lembrar que o epitélio gastrintestinal funciona como uma barreira muito eficaz na absorção de macromoléculas em massa e penetração de bactérias, sendo auxiliado pela acidez gástrica, pelas enzimas proteolíticas do suco pancreático, pela lactoferrina, pelo muco, lisozima, interferon, e pela microflora intestinal normal. Assim, a saúde da mucosa depende de mecanismos de defesa inatos, que cooperam intimamente com um sistema imunológico local específico.

A mucosa intestinal, para enfrentar as agressões ambientais, desenvolveu duas defesas específicas: a exclusão imunológica, realizada por anticorpos secretórios (SIgA e SIgM), principalmente para inibir a propagação de microrganismos patogênicos e a penetração de antígenos prejudiciais^{6, 7} e a imunossupressão, para evitar a hipersensibilidade local e periférica às substâncias

inócuas que bombardeiam as superfícies das mucosas, também denominado de fenômeno de tolerância oral, que explica porque o contato com proteínas dos alimentos e com a flora bacteriana normal não causa reações imunológicas adversas na maioria das pessoas^{7, 28}.

Os anticorpos secretórios IgA atuam como a primeira linha de defesa realizando a exclusão imunológica na superfície epitelial. A SIgA também pode, independentemente da especificidade do anticorpo, inibir a liberação de mediadores das células fagocitárias ativadas, tais como os macrófagos. Nos primeiros meses de vida, tanto a exclusão imunológica quanto a tolerância oral estão pouco desenvolvidas^{6, 7}. O leite humano funciona como uma terapia substitutiva natural de anticorpos secretores, devido à sua ausência, mas também, pelas atividades moduladoras da imunidade^{5, 6, 11, 25}.

Ocorre também a proteção da SIgA frente a maior permeabilidade intestinal, presente no primeiro trimestre de vida, e que possibilita a absorção de macromoléculas antigênicas resultando na sensibilização à proteína e intolerância alimentar. O nível de anticorpos secretores IgA no colostro e no leite humano pode prevenir a entrada de antígenos na mucosa intestinal³².

A resposta imune demonstrada pelo aparecimento de IgG circulantes e IgA nas mucosas ocorre em todas as crianças em contato com a proteína do leite de vaca, sendo tão mais intensa quanto mais cedo for a sua introdução. A manutenção da proteína agressora na dieta mantém em atividade o processo de agressão epitelial com agravamento da diarreia, deterioração das funções digestiva, má absorção e desnutrição evidente⁵⁵.

A alimentação precoce com leite de vaca pode aumentar o risco de desenvolver alergia ao leite de vaca. Estudo prospectivo envolvendo 6209 crianças para avaliar o efeito da suplementação do leite de vaca ainda na maternidade, evidenciou um aumento significativo no risco de desenvolvimento de alergia ao leite de vaca, ao mesmo tempo em que constatou que a prática da amamentação exclusiva não eliminou o risco por completo^{53, 54}.

A literatura reúne relatos de proctites eosinofílicas nos primeiros dois meses de vida com presença de rajas de sangue nas fezes e aparente dor na defecação, em crianças amamentadas ou não, sem outros sintomas associados como vômitos, repercussões no crescimento, anemia importante ou diarreia intensa. A eliminação da proteína ou dieta na mãe lactante leva a resolução do processo em 72-96 horas, com boa evolução e excelente prognóstico ao longo do tempo³⁵. Entretanto, com relação à alergia alimentar, Halcken & Host (2001) não observaram nenhuma evidência de que a intervenção na dieta materna durante a gestação ou lactação determinou resultados positivos.

Na alergia alimentar, outro fato que tem que se levar em consideração é a qualidade da proteína consumida e o seu potencial alergênico. O leite humano maduro apresenta a menor concentração de proteínas entre os mamíferos. Admitiu-se durante muito tempo que o teor de proteínas do leite humano variava entre 1,1 a 1,2g/100ml, baseado na matéria nitrogenada total; entretanto demonstrou-se que o teor do leite é de 0,8 a 0,9g/100ml, uma vez que 20 a 25% do nitrogênio total não são protéicos. Os principais constituintes dessa fração não protéica são os nucleotídeos, a creatinina, o ácido úrico, a uréia, os pequenos

nucleotídeos e os aminoácidos livres^{2, 8}. A proteína nutricionalmente disponível pode ser ainda menor que 0,8g/100ml se corrigida quanto às proteínas do soro, IgA, lisozimas e lactoferrina, que resistem à proteólise, não sendo absorvidas e apresentando ação anti-infecciosas no tubo digestivo². Entretanto, estas baixas concentrações de proteínas são adequadas para o crescimento e desenvolvimento dos lactentes.

A relação proteína do soro/caseína do leite humano é de aproximadamente 80/20, a do leite bovino 20/80 e a dos substitutos varia entre 18/82 a 60/40^{2, 36}. As proteínas do soro humano se constituem principalmente de alfa-lactoalbumina humana enquanto que, a proteína dominante no soro do leite bovino é beta-lactoglobulina, que não se faz presente no leite humano^{2, 36}. A beta-lactoglobulina, presente no leite de vaca e ausente no leite humano, se configura como a principal proteína responsável pelo desenvolvimento da alergia ao leite de vaca. Contudo, há de se destacar o fato de que existem diferenças físico-químicas muito evidentes entre a caseína humana e a bovina, valendo destacar que a literatura também reúne evidências sobre o envolvimento da caseína bovina com a alergia ao leite de vaca. Em ambos os casos, existem relatos que evidenciam a contaminação do leite humano no momento da síntese, em nível de célula alveolar materna, por frações peptídicas derivadas do leite de vaca e derivados, ingeridos pela mulher-mãe durante sua dieta cotidiana. A presença destas frações protéicas no leite humano pode provocar resposta antigênica em bebês alimentados em regime de aleitamento materno exclusivo^{2, 36}.

Enterocolite Necrosante

A enterocolite necrosante é uma patologia adquirida que afeta o trato gastrintestinal, definida como necrose isquêmico-inflamatória do intestino neonatal mais comum do período neonatal e que exige cuidados intensivos, pois a taxa de mortalidade varia de 20% a 40%³³. Acomete principalmente os recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso. Dentre os fatores de risco apontados para esta enfermidade encontram-se isquemia intestinal, imaturidade imunológica, dieta hiperosmolar e infecção gastrintestinal por bactérias, vírus ou fungos que interagem para iniciar uma cascata inflamatória com manifestação clínica clássica de distensão abdominal, pneumatose e sangramento intestinal^{10,33}.

A osmolaridade é um grande fator de risco para a enterocolite necrosante em recém-nascidos prematuros. O uso de dieta elementar ou hidrolisado de caseína, que atrai os neonatologistas, não é recomendado. A osmolaridade dessas fórmulas varia de 290 a 330mOsm/l, 25% maior que a fórmula para prematuro, que possui 210-220mOsm/l. (20, 2001). Além da osmolaridade, outros aspectos das práticas nutricionais têm sido implicados como fatores de risco para a EN, a exemplo do próprio incremento de dieta, tempo de início e o tipo de alimentação instituída se natural ou através de fórmulas.

A presença de alimento intraluminal promove profundo estímulo para o crescimento da mucosa intestinal e esse estímulo depende da composição da dieta. O leite humano, além das imunoglobulinas e de favorecer a colonização do intestino por patógenos menos virulentos, resulta também em aumento da síntese de DNA, insulina, fator de crescimento epitelial e outros peptídeos que exercem

efeito direto no trofismo intestinal^{25, 26, 60}. Ademais, estudos clínicos e laboratoriais comprovam que o leite humano apresenta efeito protetor, por ofertar agentes antiinflamatórios como a acetil-hidrolase PAF (fator ativador de plaquetas), enzima que degrada o fator ativador de plaquetas, implicado na cascata de fisiopatologia da enterocolite necrosante. Essa enzima tem uma concentração cinco vezes maior no leite da mãe do prematuro em comparação com a mãe do recém-nascido a termo²⁰.

Lucas e colaboradores (1992) realizaram um dos mais completos estudos prospectivo com 926 crianças prematuras com peso de nascimento menor que 1.850g acompanhadas nos últimos vinte anos, onde relatam a importância da alimentação nas primeiras semanas de vida e a sua influência no desenvolvimento tardio da criança com vantagens para o desenvolvimento cerebral. Quanto à incidência de enterocolite necrosante foi de quatro crianças dentre as 76 que faziam uso de fórmula. No entanto, dentre as 86 que faziam uso de leite de banco de leite humano somente uma teve esta enterocolite. Os prematuros que foram alimentados com leite da própria mãe e suplementados com fórmula de termo ou de prematuro estiveram também associados a uma maior incidência de enterocolite necrosante³⁸. Entre as crianças acompanhadas 5,6% desenvolveu a doença, dos quais 26% faleceram. A mortalidade entre as crianças alimentadas com fórmulas infantis foi de cinco a seis vezes maior do que os que eram exclusivamente amamentados.

Doenças crônicas do tubo digestivo

Até então, enfatizou-se como a amamentação estimula ativamente o sistema imunológico da criança, tornando-o mais eficiente nas infecções⁵. Contudo há de se destacar que esta proteção, tão efetiva durante a fase manifesta da amamentação, se estende de forma efetiva e é capaz de exercer efeitos pronunciados ao longo prazo^{24, 25}. Nesta perspectiva, em função de uma provável programação do sistema imunológico, a literatura tem reunido um conjunto crescente de relatos de uma menor incidência de doenças auto-imunes em crianças amamentadas. Em relação às doenças crônicas do tubo digestivo, que têm como explicação etiopatogênica o caráter imunológico, existem evidências científicas de proteção na doença celíaca^{22, 29, 47, 49}, Doença de Crohn^{3, 34, 52} e colite ulcerativa^{1, 52}.

A doença celíaca é uma enteropatia por sensibilidade ao glúten de origem imunológica na qual uma agressão ambiental, a gliadina, parece desencadear uma cadeia de eventos que conduzem a manifestações clínicas de má-absorção e lesões histológicas típicas no intestino delgado num hospedeiro com propensão genética. O aleitamento materno ajuda a proteger a criança na doença celíaca pela presença do anticorpo antigliadina (AGA-IgA) no leite humano⁴⁷. Estudo caso-controle realizado por Peters e colaboradores (2001), com o objetivo de investigar a associação da duração do aleitamento e a idade da primeira exposição ao glúten da dieta e a idade da incidência de doença celíaca, demonstrou que o risco de desenvolver doença celíaca decresceu significativamente em 63% nas crianças amamentadas por mais de 2 meses quando comparadas com crianças amamentadas por menor tempo. Além disso, foi observado também que a idade

da primeira exposição ao glúten não teve influência significativa na incidência da doença celíaca, entretanto, a idade de exposição ao glúten parece ter relação com a idade de aparecimento dos primeiros sintomas. No entanto, Ivarsson e colaboradores (2002) observaram que a introdução gradual dos alimentos contendo glúten na alimentação das crianças enquanto estão sendo amamentadas reduz o risco de doença celíaca.

A Doença de Crohn e colite ulcerativa são reconhecidas como uma importante causa de doença inflamatória intestinal em crianças e adultos, na qual encontram-se em sua etiopatogênese fatores como o infeccioso, o ambiental (a dieta), o genético, o imunológico e psicológico⁴. Discute-se como se estabelece a reação inflamatória e como ela progride. A flora bacteriana intestinal aparece também, como elemento crítico, particularmente na Doença de Crohn, ainda que o mecanismo preciso da participação das bactérias nesta doença permanece não esclarecido²⁷.

Em resumo, o leite humano apresenta atributos de qualidade frente às necessidades dos lactentes, protegendo a criança nas doenças do tubo digestivo. O elevado teor de IgA-secretora representa uma resposta à imaturidade do sistema imunológico do recém-nascido; as quinonas e vitamina E são necessárias para proteger a mucosa intestinal de danos oxidativos, a presença de fatores de crescimento no leite estimulam os sistemas vitais do bebê; a presença de oligossacarídeos nitrogenados possibilita a instalação da flora bífida e a transferência via leite humano de uma memória imunológica em relação contatos prévios da mãe com agentes enteropatogênicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 American Academy of Pediatrics- AAP. Work Group of Breast feeding. Breastfeeding and the use of Human Milk. *Pediatrics* 1988 Dec; 100(6):1035-38.
- 2 Akre J. *Alimentação infantil: bases fisiológicas*. São Paulo: IBFAN Brasil Instituto de Saúde,1994.
- 3 Almeida JAG. *Amamentação: repensando o paradigma [tese]*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz;1985.
- 4 Dorina Barbieri. Doenças inflamatórias intestinais. Artigo de revisão. *Jornal de Pediatria* 2000; 76(Supl 2): 173-80.
- 5 Bernt KM; Walker WA. Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Aug; 88(430): 27-41.
- 6 Brandtzaeg P. Development and basic mechanisms of human gut immunity. *Nutr Rev* 1998;56: 5-18
- 7 Brandtzaeg PE. Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy. *Ann N Y Acad Sci* 2002 May; 964:13-45.
- 8 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição. *Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno*. Recomendações técnicas para o funcionamento de bancos de leite humano. 2. ed. Brasília, DF, 1993a: 59.
- 9 BRAVO IL et al. Breast-feeding, weight gains, diarrhea, and malnutrition in the first year of life. *Bull. Pan. Am. Health organ* 1984; 18(2):151-64.

- 10 Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Szylit O. Oligofructose and experimental model of neonatal necrotising enterocolitis. *Br J Nutr* 2002 May; 87(Suppl 2):S213-19.
- 11 Carlsson B, Hanson LA. Immunologic effects of breastfeeding on the infant. In: OGRA, P.L. et al. ed. *Handbook of Mucosal immunology*. USA: Academic Press, Inc. San Diego, 1994. p. 653-60.
- 12 Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MMS. Composição do leite humano: aspectos imunológicos. In: Rego, José Dias. *Aleitamento materno*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 83-97.
- 13 Carneiro-Sampaio MMS et. al. Breastfeeding protection against enteropathogenic *Escherichia coli*. In: Proceedings of the International Symposium on Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC). *Rev. Microbiol* 1996; 27(Suppl 1): 129-35.
- 14 Cruz AS da, Fagundes Neto U. Proliferação da flora anaeróbica no intestino delgado em lactentes portadores de diarreia aguda e persistente. *Jornal de Pediatria* 1995; 71(3):158-61.
- 15 DAÍ D, WALKER W.A. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999; 46:353-82.
- 16 Davis- Adetuglo A.A. et al. Breast-feeding promotion in a diarrhea programme in rural communities. *J. Diarrhoeal Dis. Res.* 1997; 15(3):161-66.
- 17 Feachen RG, Koblinski MA. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: promotion of breast-feeding. *Bull WHO* 1984; 271-91.
- 18 Fernandes RM, Carbonare SB, Carneiro-Sampaio MM, Trabulsi LR. Inhibition of enteroagregative *Escherichia coli* adhesion to HEp-2 cells by secretory

immunoglobulin A from human colostrum. *Pediatr Infect Dis J* 2001 Jul; 20(7):672-8.

19 Fundo das Nações Unidas para a Infância - UNICEF. *A infância brasileira nos anos 90*. Brasília, DF. UNICEF, 1998:170p.

20 Gianini NOM. Leite materno e prematuridade. In: Rego J D. *Aleitamento materno*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001. p. 217-36.

21 Guerrant RL et al. Prospective study of diarrheal illnesses in northeastern Brazil: patterns of disease, nutritional impact, etiologies and risk factors. *The Journal of Infectious Disease* 1983; 148(6): 986-997.

22 Greco L, Auricchio S, Myer M, et al. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:395-399.

23 Halcken S; Host A. *Prevention*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 2001;1(3):229-36.

24 Hanson LA. Breastfeeding stimulates the infant immune system. *Science & Medicine* 1997 Nov / Dec; 12-21

25 Hanson LA Human milk and host defence: immediate and long-term effects. *Acta Paediatr Suppl* 1999 Aug; 88(430):42-6.

26 Hanson LA, Ceafalau L, Mattsby-Baltzer I et al. The mammary gland-infant intestine immunologic dyad. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478:65-76.

27 Hendrickson BA; Gokhale R; Cho JH. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* 2002 Jan; 15(1):79-94.

28 Husby S. Sensitization and tolerance. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 Jun; 1(3):237-41.

- 29 Ivarsson A; Hernell O; Stenlund H; Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002 May; 75(5):914-21.
- 30 Nutrição na diarreia aguda. A doença diarreica. 38^o. Seminário Nestlé Nutrition Services 12-14, 1996. JALIL F.
- 31 James JM, Hugh A. Sampsson. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow milk allergy. *The Journal of Pediatrics* Sep 1992 ; 121(3):371-377.
- 32 KIRSI-MARJUT J, SEPPO T. L, ANNA-LIISA J, Hanna K. Suomalainen. Does low IgA in Human milk predispose the infant to development of Cow's Milk Allergy? *Pediatric Research* 2000; 48:457-462.
- 33 Jyh JH, Silva, ML da; Fernandez, PMB, Antunes R, Fernandes, C. Enterocolite necrotizante- Atualização. *Sinopse de Pediatria* 2000 Jun; (2):39-40.
- 34 Koletzko S, Sherman P, Corey M, et al. Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. *Br Med J*. 1989;298:1617-18.
- 35 Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 (Suppl):S58-60.
- 36 Lamounier JA, Vieira GO, Gouvêa LC. Composição do leite humano - Fatores Nutricionais. In: Rego JD. *Aleitamento materno*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2001. p. 47-58.
- 37 LONNERDAL, B. Regulation of mineral and trace elements in human milk: exogenous and endogenous factors. *Nut. Rev.* 2000; 58(8):223-229.
- 38 Lucas A, Cole TG. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet*. 1990; 336:1519-23.

- 39 Lucas A. et al. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born protein. *Lancet* 1992; 339:261-264.
- 40 Machado CSM. O desenvolvimento da resposta imune de mucosas: influências do aleitamento materno e ambientais. *Jornal de pediatria* 1995; 71(5): 241-247.
- 41 Matsuzaki T, Chin, J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:67-73.
- 42 Meremikwu NM, Asindi AA, Antia-Obong OE. The influence of breast feeding on the occurrence of dysentery, persistent diarrhoea and malnutrition among Nigerian children with diarrhoea. *West Afr Med* 1997 Jan-Mar; 16(1):20-3
- 43 Moneret-Vautrin DA; Hatahet R; Kanny G. Hydrolysats de protéines: laits hypoallergéniques et formules extensivement hydrolysées. Bases immunoallergologiques de leur utilisation dans la prévention et le traitement de l'allergie au lait.. [Protein hydrolysates: hypoallergenic milks and extensively hydrolyzed formulas. Immuno-allergic basis for their use in prevention and treatment of milk allergy] *Arch Pédiatr* 2001 Dec; 8(12):1348-57.
- 44 Murray RD. Does the flora of breast-fed infants limit gastroenteritis? *Journal of Gastroenterology and Nutrition* 1992; 15:246-247.
- 45 Novak FR et al. Coloostro humano: fonte naturais de probióticos? *Jornal de pediatria* 2001 Jul / Ago; 77(4):265-271.
- 46 Oliveira FLC, Escrivão MAMS. Prevenção na infância e adolescência das doenças do adulto. In: *Temas de nutrição em pediatria*. Rio de Janeiro: Departamento de Nutrição/ SBP, 2001. v.1.

- 47 Ozkan T, Ozeke T, Meral A. Gliadin-specific IgA antibodies in breast milk. *J Int Med Res* 2000 Sep / Oct; 28(5):234-40.
- 48 Penna FJ, Nicoli JR. Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido [Influence of colostrum on normal bacterial colonization of the neonatal gastrointestinal tract]. *Jornal de Pediatria* 2001; 77(4): 251-52.
- 49 Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001. 45(4):135-42.
- 50 Popkin, B.M. Adair L, Akin JS, et al. Breast-feeding and Diarrheal Morbidity. *Pediatrics* 1990; 86(6):874-882.
- 51 Portoian-Shuhaiber S. Infantile diarrhoea due to water complementation of breast and bottle feeding. *Archives of disease in childhood* 1986; 61:1215-18.
- 52 Rigas A, Rigas B, Glassman M, et al. Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. *Ann Epidemiol* 1993; 3:387-392. (ROLFE, 2000)
- 53 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Breast-feeding and the development of cows' milk protein allergy. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478:121-30.
- 54 Saarinen KM; Savilahti E. Infant feeding patterns affect the subsequent immunological features in cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2000 Mar; 30(3):400-6.
- 55 Sabrá A, Del Castilo, Rafael, Sabrá S, Madi K. Temas de Pediatria Alergia Alimentar – Nestlé 1995. 59:56.

56 Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987; 2:319-22

57 Vieira, G O. *Alimentação infantil e morbidade por diarreia na cidade de Feira de Santana* [dissertação] Feira de Santana: Departamento de Saúde Universidade Estadual de Feira de Santana;2002.

58 World Health Organization- WHO. Complementary feeding of young children in developing countries: a review of current scientific knowledge. Geneva: WHO/NOT; 1998. 227p.

59 Breastfeeding paper of the month. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the role of Breastfeeding on the prevention of infant mortality. *Lancet*, 2000 Feb; 355: 451-455. Unicef NYHQ Nutrition section, PD

60 Wold AE; Adlerberth I . Breast feeding and the intestinal microflora of the infant--implications for protection against infectious diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 478:77-93.

61 Zuppa AA, Cota F, Barberi S, De Luca D, Visintini F, Tortorolo G. [Alimentary strategies in the neonatal period in the prevention of allergies.] Strategie alimentari nella prevenzione dell'allergia in età neonatale. *Pediatr Med Chir* 2002 Jan / Feb; 24(1):45-52.