

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni - Dezembro de 2017

LEITE MATERNO: FATORES IMUNOGÊNICOS E IMUNGLOBULINAS

Carla Fiuza¹; Paloma Benigno Morais²

Resumo

O leite humano é a primeira fonte de nutrientes que uma criança necessita para seu crescimento nos primeiros meses de vida. Considerando que a imaturidade do sistema imunológico do recém-nascido o torna mais vulnerável às infecções, sendo fundamental a proteção conferida pela amamentação, objetiva-se nesse artigo descrever a importância dos fatores imunogênicos e das imunoglobulinas presentes no leite materno, assim como a imunidade conferida pelas mesmas, realizando para tal fim, revisão de literatura. Pode-se afirmar que O leite materno possui imunoglobulinas, oligossacarídeos, lipídeos, peptídeos bioativos, entre outros constituintes exclusivos com mecanismos específicos que, além da proteção contra diversas doenças, estimulam o desenvolvimento do sistema imune do lactente.

Palavras-chave: Amamentação, Fatores imunogênicos. Imunoglobulinas e imunidade.

Abstract

Human milk is the first source of nutrients a child needs for growth in the first few months of life. Considering that the immaturity of the immune system of the newborn makes it more vulnerable to infections, and the protection provided by breastfeeding is fundamental, this article aims to describe the importance of immunogenic factors and immunoglobulins present in breast milk, as well as the immunity promoted by them, fulfilling for this purpose, a literature review. It can be affirmed that breast milk has immunoglobulins, oligosaccharides, lipids, bioactive peptides, among other exclusive constituents with specific mechanisms that, in addition to protection against several diseases, stimulate the development of the immune system of the infant.

Key words: Breastfeeding, Immunogenic factors. Immunoglobulins and immunity.

1 Introdução

¹ Médica pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Residência em Pediatria pelo Hospital São Francisco, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais

² Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Vale do Rio Doce, Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. *Autor correspondente: carlafiuza65@gmail.com

O leite materno é essencial à vida dos lactentes nos primeiros seis meses de vida, visto os inúmeros benefícios que traz à saúde das mães e dos bebês. Por ser um alimento completo, fornece nutrientes tais como carboidratos, proteínas e gorduras em quantidades adequadas, além de água e elementos para proteção tais como anticorpos, macrófagos, neutrófilos, fator bífido e outros contra infecções comuns da infância.

Considerando todos os efeitos benéficos da amamentação e a proteção exclusiva que esta oferece contra diversas doenças, o objetivo deste estudo é identificar os fatores imunogênicos e dentre os elementos protetores presentes no leite materno, as imunoglobulinas que atuam na prevenção de doenças, usando para tal o rastreamento literário sistemático que possa atender a esses objetivos.

O leite humano é ideal para o recém-nascido e a sua complexidade imunológica o torna uma substância viva ativamente protetora. Ele é um alimento completo, essencial e adequa-se às mudanças e necessidades nutricionais, imunológicas e afetivas da criança durante seu crescimento e desenvolvimento (BUENO, 2013).

Segundo Passanha, 2010, além da composição adequada de nutrientes, o leite materno possui outros componentes que atuam na defesa do organismo do lactente, como imunoglobulinas, fatores antiinflamatórios e imunoestimuladores. Seus mecanismos incluem atividade específica contra agentes infecciosos, crescimento celular da mucosa intestinal aumentando a resistência às infecções, entre outros. Há relatos de aproximadamente 250 elementos de proteção no leite humano, além de fatores de crescimento do trato gastrintestinal. A lactação diminui a incidência e/ou a gravidade de diarreia, botulismo, enterocolite necrotizante, alergias, doenças infecciosas e respiratórias, entre outras doenças, incluindo as auto-imunes, como também estimula o desenvolvimento adequado do sistema imunológico do bebê.

2 Leite Materno

Todos os leites de mamíferos têm composições bioquímicas altamente específicas. Tais composições refletem, em geral, uma adaptação a necessidades fisiológicas espécie-específicas, assegurando aos descendentes sua sobrevivência (ANDERSON, 1985).

2.1 Do Colostro Ao Leite Maduro

O leite, produto de secreção das glândulas mamárias é um fluido viscoso constituído de uma fase líquida e partículas em suspensão, formando uma emulsão natural, estável em condições normais de temperatura ou de refrigeração. Possui elevado valor nutritivo, sendo o único alimento que satisfaz às necessidades nutricionais e metabólicas do recém-nascido de cada espécie (SGARBIERI, 1996).

Apesar da enorme diversidade de alimentos consumidos pelos povos de todo o mundo, o leite materno é surpreendentemente homogêneo quanto à sua composição. Apenas as mulheres com desnutrição grave podem ter o seu leite afetado tanto qualitativa como quantitativamente. O leite maduro só é secretado por volta do 10º dia pós-parto. Nos primeiros dias, a secreção láctea é chamada de colostro, que contém mais proteínas e menos lipídios do que o leite maduro, e é rico em imunoglobulinas, em especial a IgA (BURNS, 2017).

O colostro possui um fator de crescimento (fator bífido) que promove a colonização do trato gastrintestinal infantil pelas Bifidobactérias ou Lactobacillus; estas estimulam a produção de ácido láctico, prejudicial ao desenvolvimento de organismos exógenos patogênicos, envolvidos na gênese de infecções (ARAÚJO, 2006).

O colostro é muito rico em fatores de defesa, particularmente imunoglobulinas e leucócitos. As imunoglobulinas representam a maior parte de sua fração proteica, constituindo, nesta fase da lactação, elementos de capital importância na proteção do recém-nascido contra microrganismos presentes no canal de parto (LEWIS-JONES, 1985).

Os níveis de anticorpos sofrem rápido e acentuado declínio nos primeiros dias de vida, sendo seus valores com 72 horas apenas 20% daqueles das primeiras 24 horas (ARAÚJO, 2006).

O colostro modifica-se para o leite de transição e leite maduro e esta evolução tem duração do terceiro até o décimo quarto dia após o nascimento. A composição do colostro difere do leite maduro nos seguintes aspectos: contém o dobro de proteínas, mais albumina e globulinas; menor concentração de lactose, gorduras e maior concentração de sais minerais, fatores de crescimento e fatores imunológicos como a Imunoglobulina A secretora, (ABDALA, 2011), conforme tabela anexa que mostra a composição do leite materno e colostro de mães de crianças nascidas a termo.

Tabela 1- Composição do leite materno e colostro de mães de crianças nascidas a termo. Modificada de BURNS, 2017.

Nutriente RN a termo	Colostro (3 a 5 dias)	Leite Maduro (26 a 29 dias)
Calorias (Kcal/dl)	48	62
Lipídio (g/dl)	1,8	3
Proteínas (g/dl)	1,9	1,3
Lactose (g/dl)	5,1	6,5

Fonte: BURNS, 2017.

Na composição do leite maduro, a água contribui com quase 90%, o que garante o suprimento das necessidades hídricas de uma criança em aleitamento materno exclusivo, mesmo em climas quentes e áridos. O principal carboidrato do leite materno é a lactose, e a principal proteína é a lactoalbumina. As gorduras são o componente mais variável do leite materno e são responsáveis por suprir até 50% das necessidades energéticas da criança pequena. Os ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa são essenciais no desenvolvimento cognitivo e visual, e na mielinização dos neurônios (BURNS, 2017).

É de extrema importância lembrar que as primeiras experiências nutricionais do indivíduo durante um período crítico do desenvolvimento podem acarretar em um efeito duradouro durante sua vida, predispondo-o a determinadas doenças crônicas na vida adulta. Desta forma, tanto a privação nutricional, quanto a alimentação excessiva durante a gestação podem

acarretar em problemas futuros e ter impacto no imprinting metabólico (ALMEIDA, 2012).

O termo imprinting metabólico descreve um fenômeno através do qual uma experiência nutricional precoce, atuando durante um período crítico e específico do desenvolvimento, acarretaria um efeito duradouro, persistente ao longo da vida do indivíduo, predispondo a determinadas doenças (BALABAN e SILVA, 2004).

Quanto aos fatores imunogênicos, o leite humano possui vários fatores específicos e não específicos que conferem proteção ativa e passiva contra infecções nas crianças amamentadas. A IgA secretória é a principal imunoglobulina, que atua contra microrganismos que colonizam ou invadem superfícies mucosas. Outros fatores de proteção que se encontram no leite materno são: leucócitos, que matam microrganismos; lisozima e lactoferrina, que atuam sobre bactérias, vírus e fungos; oligossacarídeos (mais de 130 compostos), que previnem ligação da bactéria na superfície mucosa e protegem contra enterotoxinas no intestino, ligando-se à bactéria; fator bífido, que favorece o crescimento do *Lactobacillus bifidus* na criança, uma bactéria saprófita que acidifica as fezes, dificultando a instalação de bactérias que causam diarreia, como *Shigella*, *Salmonella* e *Escherichia coli* (BURNS, 2017).

3 Fatores Imunogênicos

O efeito imune no recém-nascido é intenso e deve-se aos componentes do leite materno, que, por sua vez, é constituído por elementos celulares (monócitos, linfócitos e neutrófilos), bem como por fatores solúveis (proteínas, lipídios e carboidratos) de ação antigênica (ARAÚJO, 2006).

O leite maduro e o colostro contém linfócitos T e B, monócitos, macrófagos, neutrófilos e células epiteliais. Os macrófagos são as principais células e chegam à totalização de 90 a 95%, observando-se uma alta concentração nessa fase inicial, enquanto que o leite maduro contém os linfócitos T de memória que são os principais estimuladores do sistema imunológico dos RNs e lactentes (ABDALLA, 2011).

No contexto da imunologia e da fisiologia, os discursos que respaldam as propriedades benéficas do leite materno, afirmam que este, especialmente o colostro, apresenta elevadas concentrações de anticorpos (IgA, IgM, IgE e IgD), com predominância da IgA. Estas células, durante o aleitamento praticado pela puérpera, começam a colonizar a isenta e vulnerável mucosa gastrointestinal do neonato, impedindo, continuamente, a aderência e colonização da mucosa do trato digestivo deste por patógenos entéricos. Outra característica imunizante do leite materno é a presença de células polimorfonucleares (macrófagos, neutrófilos e eosinófilos) que fagocitam microorganismos patogênicos. Há ainda, no néctar da genitora, a presença de substâncias com propriedades probióticas e antibióticas como a lisozima, lactoferrina e o fator bífido que combatem a instalação de agentes envolvidos na etiologia de doenças diarréicas como: E. coli, Giárdia lamblia, Entamoeba histolytica, Shigella, Klebsiella, Serratia entre muitas outras (ARAÚJO, 2006).

Ainda segundo o mesmo autor, Araújo, 2006, dentre as doenças infecciosas em pediatria, as infecções respiratórias são as mais frequentes e perigosas, respondendo pela morte de 4 milhões de crianças anualmente. Na etiologia dessas doenças, os vírus se destacam, especialmente: Rinovírus, Adenovírus, Vírus Sincicial Respiratório, Parainfluenza e Influenza 20. Os sinais e sintomas que caracterizam as IRAs são tosse, espirros, coriza, otite, amigdalofaringite e obstrução nasal.

São diversos os componentes que atuam na defesa através do leite materno e nos quadros 1 e 2 são referidos mecanismos de ação anti-infecciosa e destacadas particularidades de alguns componentes do leite humano.

Quadro 1– Multifuncionalidade de alguns componentes anti-infecciosos do leite humano

Anti microbianos	Lactoferrina, IgA secretória, lisozima, leucócitos, macrófagos, linfócitos, oligossacáridos, fração 3 do complemento, fibronectina, mucinas.
Anti inflamatórios	Lactoferrina, IgA secretória, lisozima, acetilhidrolase, citocinas anti inflamatórias, antagonistas dos

	receptores das citocinas pró inflamatórias.
Anti oxidantes	Lactoferrina, α -tocoferol, β -caroteno, cisteína, ácido ascórbico, ácido úrico, catalase, glutathionaperoxidase.
Anti proteases	Lactoferrina, α 1antitripsina, α 1antiquimiotripsina, inibidor da elastase, catalase, glutathionaperoxidase.
Fatores de Crescimento	Fator de crescimento da epiderme, o fator de crescimento transformador α e β , fatores de crescimento dos granulócitos, dos monócitos e dos granulócitos-monócitos.

Fonte: NETO, 2006.

Quadro 2- Mecanismos de ação antiinfecçiosa e particularidades dos componentes do leite humano.

Componente e ação	
Lactoferrina	Ação bacteriostática, bactericida, viricida e fungicida; compete com as bactérias ligando-se a todo o ferro não absorvido tornando-o indisponível para as bactérias - uma grande vantagem dos lactobacilos e das bífidobactérias que não necessitam de ferro; estimula a imunidade; bloqueia a produção de citocinas pró inflamatórias.
Leucócitos, macrófagos e linfócitos	Têm a particularidade de estarem ativados, prontos a exercer a sua ação caso encontrem bactérias.
Oligossacarídeos	Induzem a proliferação das bífidobactérias e dos lactobacilos; competem com as bactérias nos receptores da mucosa intestinal; bloqueiam a aderência das bactérias à parede do intestino.
Acetilhidrolase	Degrada o fator ativador das plaquetas, potente agente inflamatório produzido em caso de infecção.
Glutamina	Precursora dos aminoácidos, dos ácidos nucleicos, dos

	nucleótidos e da glutatona.
Nucleotídeos	Nutrientes essenciais condicionais em situações de stress.
Hormônios e fatores de Crescimento	Indutores do crescimento e maturação celulares; condicionam uma rápida maturação do intestino e renovação celular em caso de danificação; exercem um fenômeno de barreira física condicionando a passagem de bactérias através da parede intestinal.
Ácidos gordos ômega 3 ou NC3LC-PUFAs	Efeito sobre a função imunitária, sobre a inflamação e recuperação no epitélio intestinal. Produzidos pelos próbióticos.
IgA Secretóra	-Exerce proteção local e direta contra os agentes infecciosos; produz também efeito à distância. Concentração no colostro - 5g/L, menor no leite maduro - 0,5 a 1,5g/L(mas a quantidade ingerida é grande porque a criança ingere maior volume de leite); um adulto de 65kg produz cerca de 2,5g/dia.

Fonte: NETO, 2006.

Desta forma, destaca-se a necessidade do aleitamento materno já queos recém-nascidos e lactentes, sobretudo nos primeiros seis meses de vida, são mais vulneráveis a infecções, devido à imaturidade do sistema imunológico e à maior permeabilidade intestinal. Assim, durante um período crítico de relativa incompetência imunológica, o leite humano apresenta atributos de qualidade frente às suas necessidades imunobiológicas, protegendo-os de diversas doenças (LAMOUNIER, 2001).

4Imunoglobulinas (Ig)

Dentro do conjunto de proteínas podem ser distinguidas bioquímica e funcionalmente, cinco classes de anticorpos- IgM, IgD, IgG, IgA e IgE- enquanto diferenças mais sutis, confirmadas à região variável, dão conta da especificidade da ligação com o antígeno (JANEWAY, 2010).

No contexto da imunologia e da fisiologia, os discursos que respaldam as propriedades benéficas do leite materno, afirmam que este, especialmente o colostro, apresenta elevadas concentrações de anticorpos (IgA, IgM, IgE e IgD), com predominância da IgA. Estas células, durante o aleitamento praticado pela puérpera, começam a colonizar a isenta e vulnerável mucosa gastrointestinal do neonato, impedindo, continuamente, a aderência e colonização da mucosa do trato digestivo deste por patógenos entéricos (ARAÚJO, 2006).

4.1 Imunoglobulina M (IgM)

A IgM presente no soro de humanos adultos é encontrada predominantemente nos espaços intravasculares. A meia vida da IgM dura aproximadamente cinco dias. A IgM não consegue atravessar a barreira placentária, entretanto, como ela é a única sintetizada pelo feto, a partir do quinto mês de gestação, níveis elevados de IgM no feto indicam uma infecção congênita ou perinatal (BENJAMINI et al, 2002).

AlgM é a segunda imunoglobulina mais abundante encontrada no colostro. Quando não há IgA suficiente no leite materno a IgM atua como mecanismo compensatório. Sendo assim, anticorpos IgM podem ter um importante papel na defesa das superfícies mucosas do lactente (PASSANHA, 2010).

A deficiência seletiva da produção de IgA é a deficiência imune primária mais comum em humanos, ocorrendo em torno de 1 a cada 500 até 1 a cada 700 indivíduos em populações de origem branca, apesar de ser um pouco mais rara em outros grupos étnicos. Isso provavelmente reflete na capacidade da IgM em substituir a IgA como o anticorpo predominante em secreções, sendo que números aumentados de células plasmáticas produtoras de IgM são encontrados na mucosa intestinal de pacientes com deficiência de IgA. Em virtude da IgM ser um polímero ligado por cadeia J, ela é eficientemente ligada pelo receptor poli-Ig e é transportada através das células epiteliais no lúmen como IgM secretora (JANEWAY, 2010).

4.2 Imunoglobulina A (IgA)

A imunoglobulina A (IgA) foi identificada pela primeira vez em 1959 por Heremans e cols., e está presente no soro e líquidos orgânicos de todos os mamíferos¹. É um monômero composto de glicoproteínas produzido por plasmócitos, quando estes são estimulados por linfócitos B. Representa 15 a 20% das imunoglobulinas e é dividida em subclasses, IgA 1 (90%) e IgA 2 (10%). A principal função biológica da IgA é a proteção contra microrganismos invasores como vírus e bactérias nas superfícies das mucosas, inibindo o mecanismo de aderência desses às células epiteliais. A IgA não fixa complemento, por isso pode atuar contra microrganismos sem desencadear a cascata do processo inflamatório que danifica as superfícies epiteliais. Por apresentar um mecanismo de resposta local e meia-vida curta, nem sempre ela protege contra a reinfecção. Além disso, promove diminuição da absorção de uma variedade de antígenos ou alergênicos, inalados ou ingeridos, que podem desencadear respostas imunes (JANEWAY, 2010).

A IgA é a principal imunoglobulina do colostro. Ela está presente no intestino de bebês alimentados com leite humano, impedindo a invasão e a aderência de vírus e bactérias na mucosa intestinal, e neutralizando toxinas e fatores de virulência. A principal ação da IgA é se ligar a microrganismos e macromoléculas, inibindo a interação entre bactérias e células epiteliais, impedindo sua aderência às superfícies mucosas, prevenindo o contato de patógenos com o epitélio. Dessa forma, a IgA protege a mucosa contra diarreias, pois forma um revestimento protetor nas superfícies mucosas do lactente (PASSANHA, 2010).

A imunoglobulina A secretora (IgAS) é a IgA na forma dimérica, ligada a outra proteína denominada peça secretora que é produzida por células epiteliais. Esse componente facilita o transporte e impede a ação proteolítica sobre a IgA, tornando-a um importante mecanismo de defesa em mucosas. Encontra-se predominantemente em secreções seromucosas como saliva, lágrima, colostro, leite, líquor, além de secreções traqueobrônquicas, intestinais e geniturinárias (RÚPOLO, 1998).

Suspeita-se que indução na produção de IgA secretória pelo RN uma vez que sendo uma molécula demasiado grande não é absorvida pelo intestino do RN mas aparece eliminada na urina; sofre modificações que a tornam resistente à proteólise; sendo eficaz contra os micróbios e contra alimentos e material antigênico que passe no intestino materno e chegue ao intestino do RN (NETO, 2006).

Condição essa também afirmada por Passanha, 2010, que diz que os anticorpos IgA do colostro resistem ao trato gastrintestinal do recém-nascido e podem ser encontrados intactos nas fezes, preservando a mesma reatividade contra antígenos que apresentavam quando no colostro da mãe, conservando sua atividade anti-infecciosa ao longo de todo o trato gastrintestinal do recém nascido. Sua estrutura peculiar promove a essa classe de anticorpos maior resistência à ação de enzimas proteolíticas, abundantes nas secreções mucosas.

No decorrer da lactação, mesmo com o declínio da secreção de IgA no leite materno, a atividade biológica de inibição da adesão bacteriana permanece inalterada. Esse dado é compatível com o fato de que as crianças permanecem protegidas contra gastroenterites durante todo o período de aleitamento. Diarreias são mais frequentes após o desmame, independente da idade em que ocorram. Por sua vez, esses dados reforçam a importância do leite materno para recém-nascidos prematuros e pequenos para a idade gestacional (PASSANHA, 2010).

A IgA secretada no lúmen intestinal liga-se à camada de muco que recobre a superfície epitelial por meio de carboidratos no componente secretor. Sua retenção próxima à superfície epitelial significa que ela pode prevenir a aderência de microrganismos, assim como neutralizar as toxinas ou enzimas destes. A IgA também apresenta um importante papel na relação simbiótica entre um indivíduo e suas bactérias comensais do intestino, auxiliando a restringir esses organismos ao lúmen intestinal. O repertório de IgA intestinal inclui anticorpos específicos para antígenos expressos por bactérias comensais; estas especificidades de anticorpos não são encontradas no soro, exceto em circunstâncias patológicas quando as bactérias comensais invadem a corrente sanguínea (JANEWAY, 2010).

Costa-Carvalho,1992, em revisão do assunto, descreveu as propriedades das imunoglobulinas presentes no leite materno, principalmente a IgA e seu efetivo papel profilático no aparecimento da atopia, principalmente a diminuição da gravidade e do número de crises em pacientes com rinite e asma. Entretanto, não foi constatado o efeito protetor do leite materno no aparecimento da doença atópica uma vez que o caráter genético é predominante.

Já em um estudo com 40 recém-nascidos a termo, Fitzsimmons e cols. avaliaram, durante os primeiros seis meses de vida, os valores de IgAS na saliva. Constataram um aumento significativo desta em bebês alimentados exclusivamente com leite humano, em relação aos que utilizaram leites artificiais, e sugeriram que esse aumento poderia ser um dos fatores responsáveis por maior proteção contra as infecções (FLIZSIMMONS, 1994).

Assim, segundo Passanha, 2010, enfatiza-se que anticorpos secretores reativos com os fatores de virulência de algumas bactérias são capazes de inibir a adesão bacteriana à mucosa intestinal e com isso impedir a colonização do hospedeiro, impedindo a sequência de eventos que culminaria em infecção e diarreia. Esse é um importante mecanismo de proteção conferido pelo leite materno, que deve ocorrer em casos de diversas infecções iniciadas pela adesão de microorganismos às superfícies mucosas.

5Conclusão

O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido, sendo que outro alimento ou leite industrializado modificado não é capaz de oferecer ao bebê todos os ingredientes do leite materno, principalmente no que diz respeito às propriedades imunológicas do mesmo.

Dentre diversos outros fatores imunogênicos, cita-se a Imunoglobulina A como essencial na proteção das mucosas do RN. O principal papel da resposta imune de mucosa é a defesa contra agentes infecciosos, que incluem todas as formas de microorganismos, desde vírus a parasitos multicelulares. Assim, se torna de suma importância, identificar os elementos protetores do

leite materno que atuam na prevenção de doenças gastrintestinais e respiratórias.

6Referências

-ABDALLA, M.A.P. **Aleitamento materno como programa de ação de saúde preventiva no Programa de Saúde de família.** Universidade Federal de Minas gerais. Faculdade de Medicina. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva. Uberaba. (57fs). Monografia (Especilização em Saúde de Família), 2011.

-ALMEIDA, EB. **Doenças Metabólicas E Comportamento Alimentar.** Dissertação (Mestrado Em Nutrição) – Faculdade De Medicina Da Universidade De Lisboa, Lisboa, 2012; 214p.

-ANDERSON, G.H. - **Humanmilkfeeding. Ped.Clin.** N.Am. 32: 335, 1985.

-ANEWAY et al. **Imunobiologia.** Editora Artmed,RioGarnde do Sul, 7ª edição, 2010.

-ARAÚJO, M.F.M; ARÚJO, T.M; BESERRA, E.P.; CHAVES, E.S. **O papel imunológico e social do leite materno na prevenção de doenças infecciosas e alérgicas na infância** . Fortaleza, v. 7, n. 3, p. 91-97, set./dez.2006.

-BALABAN G, SILVA G. **Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil.** Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro, 80(1): 7-16, 2004.

-BENJAMINI, E.; COICO,R.; SUNSHINE,G. **Imunologia.** 4ª edição. Editora Guanabara Kooga, Rio de Janeiro, 2002.

-BURNS, A.R.et al. **Tratado de pediatria:** Sociedade Brasileira de Pediatria -4. ed. -- Barueri, SP : Manole, 2017.

-COSTA-CARVALHO, B.T. **Imunologia do leite materno.** Rev Bras AlergImunol 1992;15:30-4.

-FLIZSIMMONS, S.P.; EVANS M.K.; PEARCE C.L.; SHERIDAN M; WENTZEN, R.; COLE, M.E. **Immunoglobulin A subclasses in infants' saliva and milk from their mothers.** J Pediatr1994;124:566-73

-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.

-LEWIS-JONES, D.I. & REYNOLDS, G. J. - **A suggested role for precolostmm in preterm and sick newborn infants.** Acta Paediatr. Scand. 72: 13, 1983.

-NETO, M.A. **Aleitamento materno e infecção ou da importância do mesmo na sua prevenção.** Acta PediatrPort 2006:1(37):23-6.

-PASSANHA, A.; CERVATO-MANCUSO, A.M.; PINTO E SILVA, M.E.M. **Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrointestinais e respiratórias** Revista Brasileira Crescimento e Desenvolvimento Humano, 20(2):351-360, 2010.

-RÚPOLO, B.S.; MIRA, J.G.S.; KANTOR JUNIOR, O. **Deficiência de IgA.** Jornal de Pediatria - Vol. 74, N°6, 1998

-SGARBIERI, VC. **Proteínas em alimentos protéicos:** propriedades-degradações-modificações. São Paulo: Varela; 517p., 1996.