

# Influência do Aleitamento Materno no Estabelecimento de Microrganismos Cariogênicos e Desenvolvimento de Cárie

## Influence of Breastfeeding on the Development of Cariogenic Microorganisms and Tooth Decay

Bárbara Bellocchio Bertoldo<sup>a</sup>; Natyelle Fernanda Silva Bellocchio Corrêa<sup>a</sup>; Ruchele Dias Nogueira<sup>b\*</sup>

<sup>a</sup>Universidade de Uberaba, Programa de Mestrado em Odontologia, MG, Brasil

<sup>b</sup>Universidade de Uberaba, Curso de Odontologia, MG, Brasil

\*E-mail: ruchele\_nogueira@yahoo.com.br

Recebido: 10 de agosto de 2012; Aceito: 20 de abril de 2013

### Resumo

A cavidade bucal alberga espécies comensais que podem se tornar patogênicas e causar doenças, como a cárie. Pouco se sabe sobre como a exposição antigênica a microrganismos orais na gestação pode determinar a presença e transferência de anticorpos de mãe para os recém-nascidos, que tem esta imunidade passiva como principal fonte de proteção. Desta maneira, o objetivo desta revisão foi realizar um levantamento bibliográfico a respeito de aspectos imunológicos relacionados com o aleitamento natural e seu papel protetor contra a colonização bucal inicial e desenvolvimento de cárie dentária em crianças. Os dados levantados permitiram concluir que os anticorpos do leite materno são dirigidos contra microrganismos a que a mãe tenha sido exposta, o que contribui para prevenção de doenças infecciosas, incluindo a cárie. Assim, a amamentação pode proporcionar fonte natural de amplo espectro de anticorpos no lactante, resultando em uma imunização passiva. No entanto, há pouca informação literária e atualizada a respeito da especificidade de anticorpos do leite materno contra as espécies cariogênicas, o que justifica a necessidade de elaboração de novas pesquisas.

**Palavras-chave:** Recém-Nascido. *Streptococcus mutans*. Aleitamento Materno. Cárie Dentária.

### Abstract

The oral cavity has commensal species that may become pathogenic and cause diseases, such as caries. Little is known about the antigenic exposition to oral microorganisms during the pregnancy and the presence and transfer of antibodies from mother to newborn, which has this passive immunity as the main source of protection. Thus, the aim of this review is to investigate in literature the immunological aspects related to breastfeeding and its protective role against the development of dental caries in children. The data collected can show that the antibodies from breast milk are directed against microorganisms that the mother has been exposed to, which contributes to prevention of infectious diseases, including dental caries. Thus, feeding can provide a natural source of broad spectrum of antibodies in lactating, resulting in passive immunization. However, little information about the specificity of breast milk antibodies against cariogenic species is found in literature, which justifies the need for development of new research.

**Keywords:** Infant, Newborn. *Streptococcus mutans*. Breast Feeding. Dental Caries.

### 1 Introdução

A odontologia preventiva vem representando um importante ramo de atuação e de pesquisas, pois tenta instituir precocemente medidas educativas na população. Esta linha de atuação, especialmente voltadas para crianças em idade precoce (bebês), tem se fortalecido em virtude dos achados clínicos e científicos que mostram que a cárie dental vem sendo detectada mais precocemente nestas crianças. Além disso, sua prevalência tende a aumentar com a idade e erupção dos dentes, especialmente na população brasileira, que apresenta níveis superiores de colonização por microrganismos cariogênicos em relação a países europeus e americanos. Inúmeras linhas de pesquisa convergem para a prevenção como medida mais eficaz de controle dos índices de cárie, envolvendo formas de controle da transmissão, hábitos de higiene e comportamentais, dieta, e estudos sobre o papel da resposta imunológica contra a colonização

microbiana, com o intuito de se desenvolver vacina anticárie. Neste sentido, variados estudos abordam o papel do sistema imune na infecção próprio da criança e até mesmo na vida intrauterina e pós-natal, através do aleitamento materno, o que é a temática da presente revisão bibliográfica.

Cerca de 90% dos microrganismos infectantes utilizam as mucosas como porta de entrada, sendo que parte destes invasores apenas passam pela cavidade bucal e outros se tornam residentes das superfícies orais, especialmente após a erupção dos dentes, por exemplo: *Streptococcus mutans* - SM e *Lactobacillus casei* (principais agentes etiológicos da cárie dentária). O período neonatal é particularmente crítico neste aspecto, uma vez que o recém-nascido é imediatamente exposto a um grande número de microrganismos colonizadores iniciais orais como *Streptococcus sanguinis*, *S. mitis*, *S. gordonii* e proteínas estranhas, enquanto que o sistema imune secretor, as barreiras epiteliais e os

mecanismos imunorreguladores são pouco desenvolvidos logo ao nascimento, especialmente em prematuros. Daí a maior probabilidade de infecção e sensibilização para doenças alérgicas em neonatos.

Nesta fase inicial de vida, a imunidade passiva oferecida pela mãe representa a principal forma de proteção ao desafio infeccioso, sendo que os níveis e especificidade destes anticorpos maternos transferidos irão depender do contato materno com fontes microbianas, devido à sua experiência com a doença periodontal e cárie dentária. A primeira forma de proteção imunológica conferida ainda na vida intrauterina ocorre pela transferência, via placenta, de anticorpos IgG contra inúmeros microrganismos, que se inicia no último trimestre de gravidez e perdura até os três meses de vida, quando o bebê começa a produzir seu próprio repertório imunológico, devido ao contato com a diversidade antigênica ao qual é exposto. Com o nascimento, ao entrar em contato com estes antígenos, os anticorpos IgAS presentes na saliva do neonato desempenham uma função importante na modulação de infecção. Além disto, o aleitamento materno possibilita a transferência passiva de anticorpos IgAS, o que também contribui para a proteção inicial contra a entrada de agentes através da mucosa.

O reconhecimento do espectro de anticorpos antibacterianos oferecidos pelo leite materno é de grande interesse, pois possibilita o entendimento sobre a função destes no desenvolvimento pós-natal e no controle da flora normal ou patogênica do trato gastrointestinal. Os anticorpos IgAS do leite materno são dirigidos contra os microrganismos e proteínas provenientes de alimentos a que a mãe tenha sido exposta e que as crianças também podem entrar em contato. Assim, a amamentação pode proporcionar uma fonte natural de um amplo espectro de anticorpos maternos maduros no lactante, resultando em uma imunização passiva do bebê, já que este recebe anticorpos contra patógenos ambientais. No entanto, diferentemente de muitas espécies animais, como os roedores e bovinos, nos seres humanos, os anticorpos do leite materno não atravessam o epitélio de revestimento de mucosas, portanto não entram na circulação do neonato, conferindo apenas uma proteção transitória.

Reconhecidamente, estes anticorpos transferidos de mãe para filho podem conferir proteção contra inúmeros patógenos, mas pouco se sabe sobre a função destes na colonização de microrganismos orais no bebê, e sobre os níveis e especificidades de anticorpos do leite materno, produzidos a partir do estímulo antigênico determinado pela colonização oral materna. O objetivo foi realizar um levantamento bibliográfico sobre a colonização microbiana oral no início da vida e na gestação e as possíveis repercussões imunológicas refletidas no aleitamento materno. E, ainda, o papel do leite materno através da transferência de anticorpos de mãe para filho contra microrganismos orais, especialmente aqueles associados à doença cárie.

## 2 Desenvolvimento

Para a composição da presente revisão, foi realizado um levantamento bibliográfico detalhado em bases de dados: Pubmed, Bireme, Scielo, Cochrane até o ano de 2012, de artigos científicos nacionais e internacionais publicados, além de buscas no Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram artigos clínicos de pesquisa laboratorial e de revisão que abordavam o tema.

### 2.1 Colonização microbiana oral no início da vida e o desenvolvimento de cárie dentária

Ao nascer, o bebê entra em contato com diversos microrganismos do ambiente. A cavidade oral é a via primária de entrada de bactérias e outros microrganismos<sup>1</sup> e alguns destes, embora passem pelas mucosas, não são capazes de colonizá-las<sup>2</sup>. No entanto, outros microrganismos tornam-se residentes das superfícies mucosas, modificando-a e permitindo o estabelecimento de novos microrganismos. Desta maneira, ocorre um aumento da complexidade das comunidades microbianas das mucosas<sup>3</sup>. *Streptococcus* representam a maioria das bactérias que colonizam primeiramente a cavidade bucal, constituindo uma microbiota comensal. Logo após o nascimento, com um mês de vida, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus mitis* biovar 1 e *Streptococcus oralis*<sup>4</sup> já puderam ser identificados em crianças saudáveis. *Streptococcus mitis* compreenderam a maioria dos estreptococos orais detectáveis em crianças de 1 a 5 meses de idade<sup>5</sup>.

Assim que os dentes começam a erupcionar na cavidade bucal, surgem novos sítios de colonização e a microbiota oral torna-se progressivamente mais complexa. A presença de superfícies dentais não descamativas é suficiente para a colonização por vários estreptococos orais, tais como: *Streptococcus gordonii*<sup>6</sup> e *Streptococcus sanguinis*<sup>7</sup>. A colonização inicial por *S. sanguinis* ocorre durante uma discreta “janela de infectividade”, por volta dos 9 meses de idade, estando relacionada significativamente com a erupção do primeiro dente, que ocorre em uma idade mediana de 7,1 meses<sup>8</sup>.

Posteriormente, o período de 19 a 31 meses de idade é designado de “janela da infectividade de SM”<sup>9,10</sup>. No entanto, a aquisição inicial por SM pode ocorrer antes deste período, quando crianças de algumas populações são expostas a um elevado consumo de sacarose e ao contato com a saliva de indivíduos altamente infectados<sup>11-15</sup> como, por exemplo, as mães<sup>16</sup>. Diversos outros fatores comportamentais, intrínsecos aos hospedeiros e ambientais, podem influenciar na infecção inicial por SM<sup>17</sup>, como por exemplo, variações nos hábitos dietéticos, de higiene bucal e deficiências imunológicas. Dentre estes, os fatores que influenciam na maturação do sistema imunológico de mucosas precisam ser mais bem investigados.

A cárie dental é uma doença infecciosa que representa um problema de saúde pública em muitas populações de diferentes

países, incluindo o Brasil. *Streptococcus mutans* são os principais microrganismos envolvidos no desenvolvimento da cárie dental, por reunirem um grupo de fatores que modulam sua capacidade de colonizar as superfícies dentárias e se acumular no biofilme dental, produzindo e tolerando ácidos em quantidades suficientes para promover a desmineralização do esmalte dentário, o que inicia a lesão de cárie<sup>18</sup>. O tratamento restaurador das cavidades dentárias formadas, apesar do alto custo e utilização de materiais melhorados, não interfere na colonização por SM e a doença continua a se desenvolver, resultando na falha das restaurações realizadas, assim como no desenvolvimento de novas lesões. Processos mais graves ou negligenciados da cárie dental estão associados, ainda, com a susceptibilidade do hospedeiro a outras doenças sistêmicas como, por exemplo, a endocardite bacteriana<sup>19</sup>.

## 2.2 Colonização microbiana oral durante a gestação e suas repercussões

A gravidez é um momento único na vida de uma mulher e é caracterizado por mudanças fisiológicas importantes. Essas mudanças, por sua vez, podem desencadear processos inflamatórios e imunossupressores em todo o organismo, resultando, em alguns momentos, em prejuízo para a saúde materna, em especial para a saúde periodontal. A grande maioria dos relatos da literatura a respeito da associação entre condição oral materna e gestação está relacionada aos microrganismos envolvidos em doenças periodontais, devido à associação com o risco à prematuridade e baixo peso ao nascer<sup>20-27</sup>. Embora não esteja claro o mecanismo exato da associação entre parto prematuro e doença periodontal, acredita-se que bactérias orais envolvidas da doença periodontal (tais como *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium spp*) podem invadir o tecido placentário e desencadear respostas inflamatórias na mãe e nos tecidos fetais, através da produção de prostaglandinas, aumento da contratilidade miométrial, ruptura da membrana fetal e, conseqüentemente, parto prematuro<sup>28-32</sup>.

Estudos em modelos animais infectados com *Porphyromonas gingivalis* apresentaram níveis aumentados de prostaglandinas (PGE2) e interferon (TNF- $\alpha$ ) na placenta<sup>20</sup>. A intensidade dessa resposta inflamatória pode estar relacionada com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e Interleucina 6 (IL-6), e com a diminuição da produção de citocinas anti-inflamatórias, tais como Fator  $\beta$  de Crescimento e Transformação (TGF- $\beta$ ) e Interleucina 10 (IL-10)<sup>34</sup>.

Além destas bactérias associadas à doenças periodontais, outros patógenos orais, como SM e *Lactobacillus casei*, responsáveis pelo desenvolvimento da cárie, podem estar presentes na cavidade amniótica<sup>35-37</sup>, mas pouca informação e estudos longitudinais coesos abordam estes microrganismos. Segundo Dasanayake e colaboradores<sup>36</sup>, há associação entre níveis de *Lactobacillus casei* e aumento de peso e tempo de idade gestacional, em que, a cada aumento de 10 vezes dos níveis de *L. casei* há um aumento de 42 g no peso ao nascer

e de 0,13 semanas de idade gestacional no parto. Um estudo de Durant e colaboradores<sup>38</sup> sugere associação entre presença de *L. casei* e menores índices de nascimentos prematuros. Estes achados estão condizentes com estudos que associam níveis elevados de lactobacilos vaginais com baixos índices de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer<sup>39-41</sup>. Isto por que altos níveis de lactobacilos no canal vaginal podem criar ou refletir um ambiente que inibe o crescimento de outras espécies bacterianas por secretarem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>42</sup>, que é tóxico para algumas bactérias patogênicas envolvidas em vaginose (como a *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia*), um importante fator de risco para a prematuridade<sup>43</sup>.

A maioria dos estudos com gestantes e microrganismos orais cariogênicos, especialmente SM, envolve a transmissão destes microrganismos da mãe para o filho, por esta representar a principal fonte primária de infecção. Alguns estudos têm demonstrado que mães com elevadas concentrações de SM salivares tendem a ter filhos altamente infectados, sendo que as mães pouco colonizadas têm filhos com baixos níveis detectáveis deste microrganismo<sup>1,16,19,45,46</sup>. Portanto, durante a gravidez é necessária a implantação de técnicas de prevenção, para controle de infecção por SM e contágio através da saliva entre mães e filhos. Um estudo de Brambilla *et al.*<sup>47</sup> propôs, como medidas de prevenção de colonização de SM durante a gestação, a utilização de enxaguatórios bucais contendo clorexidina e fluoreto de sódio. Para isto, monitoram os níveis de SM em gestantes durante os 6 últimos meses de gestação e demonstraram que a utilização destes enxaguatórios foi eficaz, pois diminuiu os níveis destes microrganismos nas gestantes e nos descendentes durante os primeiros 24 meses de vida. Outros estudos envolveram o consumo de xilitol como fonte de açúcar, o que determinou um controle da colonização por SM em gestantes e seus descendentes<sup>48,49</sup>.

Desta maneira, os estudos a respeito da colonização oral durante a gestação enfocam dois aspectos: os seus efeitos sobre o nascimento prematuro e as formas de prevenção de transmissão para os filhos. Embora a associação entre infecções bucais e prematuridade seja biologicamente plausível, ainda não existem evidências empíricas suficientes desta associação com estudos amplos e endereçados para os diferentes tipos microbianos colonizadores da cavidade bucal e, ainda, há pouca informação na literatura sobre os efeitos da presença das bactérias orais em gestantes, incluindo o SM, e os colonizadores iniciais da cavidade oral dos recém nascidos tais como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis*.

## 2.3 Resposta imune de mucosas contra a invasão microbiana oral no início da vida

Logo após o nascimento, as crianças são expostas tanto aos microrganismos presentes no ambiente quanto a indivíduos com quem mantêm contato, principalmente as mães, já que a cavidade oral é a porta de entrada destes microrganismos. A presença de uma resposta imune imediata na cavidade

bucal representa uma importante ferramenta contra a invasão, colonização e patogenicidade das inúmeras espécies microbianas. Sendo assim, o entendimento dos componentes imunológicos inatos e adaptativos naturais da cavidade bucal pode fornecer importantes informações a respeito de como a indução de uma resposta imune direcionada pode ser efetiva contra um contato microbiano inicial. A capacidade do sistema imune em responder a desafios infecciosos durante o estabelecimento da microbiota selvagem pode ser um importante componente de defesa do hospedeiro.

Diferentes fatores, como as características genéticas, tempo de gestação, estado nutricional, microflora ambiental externa, introdução de leite de vaca, uso de fármacos (como antibióticos e corticoides) e aleitamento materno podem influenciar a colonização microbiana, desencadeando, mais precocemente, o desenvolvimento de processos inflamatórios das mucosas e, conseqüentemente, doenças das mucosas, autoimunidade e alergias<sup>50</sup>. As deficiências do sistema imunológico inato e adaptativo aumentam a susceptibilidade a agentes infecciosos<sup>51-53</sup>.

A saliva desempenha várias funções na manutenção da homeostase da cavidade oral, na proteção dos dentes contra a cárie e contra a invasão de microrganismos, por possuir um grande número de proteínas com atividade antimicrobiana, tais como a lisozima, lactoferrina, lactoperoxidase, aglutininas, mucinas e imunoglobulinas, além de diversos peptídeos como histatina, defensivas e catelicina LL37<sup>54</sup>. As imunoglobulinas presentes na saliva representam a primeira linha de defesa na resposta imune adaptativa e são produtos do sistema imune de mucosas, que inclui os linfócitos distribuídos no trato gastrointestinal, respiratório, genito-urinário e nas glândulas associadas às mucosas (mamárias, salivares e lacrimais). Estudos em crianças revelaram que praticamente toda a IgA encontrada na saliva total de crianças está na forma dimérica, estruturalmente idêntica à IgAS, ou seja, associada a um componente secretor<sup>55</sup>. Esta imunoglobulina desempenha uma função importante na proteção contra infecções causadas por enteropatógenos e vírus em homens e modelos animais<sup>56,57</sup>. Estudos recentes demonstraram que logo nas primeiras horas de vida, as crianças apresentam uma resposta de IgAS salivares desenvolvida contra colonizadores iniciais e microrganismos cariogênicos<sup>58</sup>. Além disso, a IgAS parece estar envolvida com a modulação da colonização por SM, visto que crianças não colonizadas por este microrganismos apresentavam uma elevada resposta de IgAS específico a antígenos, como glucosiltransferase, antígeno I/II e proteínas ligantes de glucanos importantes para sua colonização e acúmulo na superfície dos dentes<sup>59</sup>.

Embora a saliva seja uma importante fonte de defesa da cavidade oral, nos primeiros meses de vida a criança não apresenta um repertório imunológico pronto para controlar e combater espécies orais e até mesmo bactérias envolvidas em doenças sistêmicas, como diarreias e sepsemia; daí a importância de outras fontes protetoras, como por exemplo, o leite materno.

## 2.4 Importância do aleitamento materno no início da vida

O aleitamento materno é um procedimento reconhecido e incentivado pela população e pelos profissionais da saúde por reunir inúmeros benefícios aos neonatos. A estratégia de promoção da saúde infantil pelo *Aleitamento Materno Exclusivo* - AME por seis meses e a manutenção do *Aleitamento Materno* - AM, acrescido de alimentos complementares até os dois anos de vida ou mais, é muito incentivada e apoiada pelo *World Health Organization* (WHO). O leite materno representa um alimento completo e digestivo que favorece uma melhor adaptação do neonato em seu novo ambiente. As crianças aleitadas no peito parecem ter um melhor desenvolvimento mental, afetivo e equilíbrio emocional<sup>60</sup>.

O recém-nascido deixa o ambiente uterino com o sistema imunológico estruturalmente completo, porém não estimulado, levando algumas semanas para que haja resposta efetiva aos desafios antigênicos. Esse estado de não responsividade imunológica aos produtos bacterianos, como endotoxinas e exotoxinas, torna o recém-nascido vulnerável às infecções como sepsemia e enterocolites. A imaturidade de células apresentadoras de antígenos, os efeitos supressores da IgG de origem materna e as influências hormonais estão entre os fatores propostos para explicar o desenvolvimento da resposta imune local. Nesse aspecto, caracteriza-se, na espécie humana, a dependência materna para o desenvolvimento completo e maturação de funções imunológicas, com o aleitamento materno completando a imunidade humoral secretora no neonato e contribuindo para a diminuição da incidência de doenças infecciosas.

Segundo a WHO, vários estudos demonstram uma redução significativa nos quadros de morte por diarreia infantil em crianças submetidas ao AME. Betrán e colaboradores<sup>61</sup> analisaram o potencial de redução de mortalidade infantil na América Latina atribuível à prática do AME e demonstraram que a promoção do aleitamento materno na população pode reduzir substancialmente a mortalidade infantil. Desta maneira, o aleitamento materno é considerado o mais natural e desejável método de alimentação infantil no que diz respeito aos aspectos fisiológicos, físicos, psicológicos (dada a dependência físico-afetiva deste em relação à mãe), imunológicos, além de condicionar o trato intestinal do recém-nascido<sup>62</sup>.

### 2.4.1 Componentes imunológicos do leite materno

Nos primeiros dias após o parto, as glândulas mamárias produzem o colostro, um líquido viscoso, com coloração amarelada, devido ao seu elevado teor de betacaroteno. Quando comparado ao leite maduro, o colostro é mais viscoso, possuindo concentrações mais elevadas de proteínas (especialmente anticorpos IgA), minerais e vitaminas lipossolúveis, bem como menores teores de lactose, gorduras e vitaminas do complexo B<sup>60</sup>.

O leite maduro e o colostro contém uma infinidade de



componentes da imunidade inata e específica que pode aumentar as condições de vida saudável para um bebê<sup>63</sup>. As influências potencialmente protetoras destes componentes são geralmente analisadas no que diz respeito à doença intestinal ou desenvolvimento. No entanto, muitos elementos de leite ou colostro (por exemplo, anticorpos, peroxidases) são semelhantes aos fatores antibacterianos encontrados na cavidade oral de adultos. Assim, esses fatores, recebidos exogeneamente pela criança através do leite, também podem aumentar a resistência às infecções que ocorrem dentro ou através da cavidade oral<sup>64</sup>.

O leite materno é caracterizado por um complexo sistema de defesa, que inclui imunoglobulinas, lactoferrina, lactoperoxidase, lisozima, leucócitos, oligossacarídeos anti-aderentes, lipídios antivirais e agentes anti-inflamatórios<sup>65</sup>. A quantidade e o tipo de anticorpos contidos no colostro e leite são fatores que influenciam o papel protetor do aleitamento materno<sup>66</sup>. O complexo imune do leite materno é um potente indutor de tolerância oral e previne o desenvolvimento de asma em crianças<sup>67</sup>. A IgAS representa a maior classe de imunoglobulina presente no leite materno, seguida pela IgM secretória (de 0,5 a 1 mg/ml) e IgG (de 0,1 a 0,3 mg/ml)<sup>67</sup>. A concentração de IgAS do colostro é de 12 mg/ml, sendo muito maior que a encontrada no leite maduro, que é de 1 mg/ml<sup>64</sup>.

Em média, um recém-nascido ingere, por dia, de 0,5 a 1,0 g de IgAS<sup>68</sup>. A produção máxima desta imunoglobulina ocorre por volta do 5º dia de vida (1-2 g/L), declinando progressivamente até aos 3 meses de idade. Apesar da diminuição da quantidade de IgA no leite materno, o aporte para o lactente mantém-se estável ao longo do tempo, já que a quantidade de leite ingerido também aumenta progressivamente.

#### 2.4.2 Desenvolvimento do repertório de anticorpos do leite materno

As glândulas mamárias são participantes do sistema imune de mucosa e os anticorpos presentes no leite refletem a estimulação antigênica através das vias intestinais e aéreas. Presumidamente, estes anticorpos aparecem no leite como uma consequência do caminho entero-mamário, que se refere à exposição antigênica dos tecidos linfóides associados ao intestino e ao trato respiratório superior, o que resulta em tráfego de Linfócitos B sensibilizados de GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*), através de linfonodos mesentéricos para a circulação<sup>69</sup>. Estas células antígeno-sensibilizadas, em seguida, migram para diversos sítios do corpo, incluindo o tecido mamário. Essa distribuição de precursores de células plasmáticas IgA do intestino é crucial para a produção glandular e ocorrência de anticorpos secretores (IgM e IgAS) específicos para antígenos entéricos (microrganismos e proteínas do alimento) no leite materno. Por este mecanismo, o lactente pode receber anticorpos dirigidos contra a microbiota colonizadora de suas mucosas (inicialmente refletindo a microflora da mãe) e, portanto,

proteger o intestino e as vias aéreas superiores da mesma forma como mucosa intestinal materna está protegida por anticorpos semelhantes<sup>69</sup>.

#### 2.4.3 Efeitos protetores dos anticorpos provenientes do leite materno

A transmissão passiva de anticorpos de mãe para o feto representa a imediata primeira linha de defesa das mucosas, conferindo proteção contra infecções e revestindo as superfícies mucosas, impedindo a adesão e invasão nos tecidos de uma variedade de microrganismos<sup>64,68</sup>, tais como: *Haemophilus influenzae* e *Escherichia coli*<sup>64</sup>, além de proteção contra alergias<sup>70</sup>. Estudos clínicos têm demonstrado que a transferência de anticorpos IgAS do leite materno pode proteger contra infecções entéricas causadas por *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter spp*, *Shigella spp* e *Giardia lamblia*<sup>71-75</sup>. A amamentação tem sido amplamente associada com uma minimização dos sintomas de diarreia infantil, aumentando, assim, a chance de sobrevivência para as crianças no primeiro ano de vida<sup>76,77</sup>, o que também foi constatado por Arifeen e colaboradores<sup>78</sup>, em que a ausência de aleitamento materno esteve associada à mortes infantis causadas por doenças infecciosas a um risco de mais de 2,23 e 3,94 vezes chances por infecções respiratórias e diarreicas, respectivamente.

#### 2.4.4 Anticorpos do leite materno contra microrganismos orais

O papel protetor destes anticorpos maternos contra cárie e seus agentes etiológicos pode ser demonstrado em 1977, em roedores, por Michalek e McGhee<sup>79</sup>, em que ratas prenhes alimentadas com SM e uma dieta cariogênica, apresentaram IgA específico a esta espécie em amostras de colostro, o que contribuiu para que seus filhotes apresentassem menores níveis de cárie quando comparados com o grupo controle.

Estudos da década de 80 demonstraram, em amostras de colostro de humanos, a presença de IgAS contra SM<sup>80,81</sup> e contra estreptococos pioneiros da cavidade bucal como *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. salivarius*<sup>80-82</sup>. Gregory e Filler<sup>83</sup> demonstraram, em gestantes, que a estimulação ativa através da ingestão de SM pode induzir um aumento dos níveis de IgAS reativos a SM e seus antígenos (glicosiltransferase e AgI/II), em amostras de saliva, lágrimas, colostro e leite materno. Um estudo em chimpanzés grávidas, imunizadas oralmente com SM, mostrou um aumento de 17 vezes na concentração de IgAS no colostro, tendo resposta positiva a importantes antígenos de virulência do SM, como Ag I/II, glicosiltransferase e *glucan binding protein B*<sup>84</sup>, mostrando que a estimulação oral por SM pode determinar a excreção de anticorpos IgAS específicos do tecido mamário.

Estes achados em modelos experimentais e em humanos dão indícios da proteção do leite materno os microrganismos cariogênicos, mas há necessidade de uma investigação mais aprofundada, através de estudos prospectivos com técnicas

mais avançadas, para melhor entendimento do papel destes anticorpos maternos, especialmente na população brasileira, altamente exposta ao SM.

### 3 Conclusão

Diante do exposto, o reconhecimento do espectro de anticorpos antibacterianos oferecidos pelo leite materno é de grande interesse, pois possibilita o entendimento sobre a função destes no desenvolvimento pós-natal e no controle de uma flora normal ou patogênica do trato gastrointestinal. Os anticorpos do leite materno são dirigidos contra os microrganismos e proteínas provenientes de alimentos a que a mãe tenha sido eposta e que as crianças também podem entrar em contato. Assim, a amamentação pode proporcionar uma fonte natural de um amplo espectro de anticorpos maternos maduros no lactante. Isso pode resultar em uma imunização passiva do bebê, já que ele recebe anticorpos contra patogêneses ambientais. Os estudos mais atuais apontam para a importância do leite materno contra a colonização e estabelecimento de microrganismos orais, o que pode fortalecer ainda mais a importância do aleitamento materno na prevenção de doenças, em especial a cárie dentária.

### Referências

- Berkowitz RJ, Turner J, Green P. Primary oral infection of infants with *Streptococcus mutans*. Arch Oral Biol 1980;25:221-4.
- Smith DJ, Taubman MA. Ontogeny of immunity to oral microbiota in humans. Crit Rev Oral Biol Med 1992;3:109-33.
- Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. Microbiol Mol Biol Rev 1998;62:71-109.
- Pearce C, Bowden GH, Evans M, Fitzsimmons SP, Johnson J, Sheridan JM, et al. Identification of pioneer viridans streptococci in the oral cavity of human neonates. J Med Microbiol 1995;42:67-72.
- Smith DJ, Taubman MA. Effect of local deposition of antigen on salivary immune responses and reaccumulation of mutans streptococci. J Clin Immunol 1990;10:273-81.
- Tappuni AR, Challacombe SJ. Distribution and isolation frequency of eight streptococcal species in saliva from predentate and dentate children and adults. J Dent Res 1993;72:31-6.
- Carlsson J, Grahnén H, Jonsson G. Lactobacilli and streptococci in the mouth of children. Caries Res 1975;9:333-9.
- Caufield PW, Dasanayake AP, Li Y, Pan Y, Hsu J, Hardin JM. Natural history of *Streptococcus sanguinis* in the oral cavity of infants: evidence for a discrete window of infectivity. Infect Immun 2000;68:4018-23.
- Caufield PW, Cutter GR, Dasanayake AP. Initial acquisition of mutans streptococci by infants: evidence for a discrete window of infectivity. J Dent Res 1993;72:37-45.
- Smith DJ, King WF, Akita H, Taubman MA. Association of salivary immunoglobulin A antibody and initial mutans streptococcal infection. Oral Microbiol Immunol 1998;13:278-85.
- Berkowitz RJ, Jordan HV. Similarity of bacteriocins of *Streptococcus mutans* from mother and infant. Arch Oral Biol 1975;20:725-30.
- Kohler B, Andreen I. Influence of caries-preventive measures in mothers on cariogenic bacteria and caries experience in their children. Arch Oral Biol 1994;39:907-11.
- Mattos-Graner RO, Corrêa MS, Latorre MR, Peres RC, Mayer MP. Mutans streptococci oral colonization in 12-30-month-old Brazilian children over a one-year follow-up period. J Public Health Dent 2001;61:161-7.
- Tanner AC, Milgrom PM, Kent R JR, Mokeem SA, Page RC, Liao SI, et al. Similarity of the oral microbiota of pre-school children with that of their caregivers in a population-based study. Oral Microbiol Immunol 2002;17:379-87.
- Klein MI, Flório FM, Pereira AC, Höfling JF, Gonçalves RB. Longitudinal study of transmission, diversity, and stability of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* genotypes in Brazilian nursery children J Clin Microbiol 2004;42:4620-6.
- Li Y, Caufield PW. The fidelity of initial acquisition of mutans streptococci by infants from their mothers. J Dent Res 1995;74:681-5.
- Tanzer JM, Livingston J, Thompson AM. The microbiology of primary dental caries in humans. J Dent Educ 2001;65:1028-37.
- Loesche WJ. Association of the oral flora with important medical diseases. Curr Opin Periodontol 1997;4:21-8
- Li Y, Wang W, Caufield PW. The fidelity of mutans streptococci transmission and caries status correlate with breast-feeding experience among Chinese families. Caries Res 2003;34:123-32.
- Offenbacher S, Jared HL, O'reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. Ann Periodontol 1998;3:233-50.
- Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. J Dent Res 2002;81:313-8.
- Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. J Dent Res 2005;84:274-7.
- Michalowicz BS, Hodges JS, Diangelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Opt Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. N Engl J Med 2006;355:1885-94.
- Radnai M, Gorzó I, Urbán E, Eller J, Novák T, Pál A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. J Clin Periodontol 2006;33:791-6.
- Offenbacher S, Lin D, Strauss R, Mckaig R, Irving J, Barros SP, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. J Periodontol 2006;77:2011-24.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. BJOG 2006;113:135-43.
- Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. J Clin Periodontol 2007;34:31-9.
- Paige DM, Augustyn M, Adih WK, Witter F, Chang J. Bacterial vaginosis and preterm birth: a comprehensive review of the literature. J Nurse Midwifery 1998;43:83-9.
- Madianos PN, Lief S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL JR, Beck JD, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part

- II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001;6:175-82.
30. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:70-8.
  31. Pizzo G, La Cara M, Conti Nibali M, Guiglia R. Periodontitis and preterm delivery. A review of the literature. *Minerva Stomatol* 2005;54:1-14.
  32. Katz J, Orchard AB, Ortega J, Lamont RJ, Bimstein E. Oral health and preterm delivery education: a new role for the pediatric dentist. *Pediatr Dent* 2006;28:494-8.
  33. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35:93-9.
  34. Thorsen P, Schendel DE, Deshpande AD, Vogel I, Dudley DJ, Olsen J. Identification of biological/biochemical marker(s) for preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:90-103.
  35. Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP. Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *BJOG* 2002; 109:527-33.
  36. Dasanayake AP, Li Y, Wiener H, Ruby JD, Lee M.J. Salivary *Actinomyces naeslundii* genospecies 2 and *Lactobacillus casei* levels predict pregnancy outcomes. *J Periodontol* 2005;76:171-7.
  37. Morency AM, Rallu F, Laferriere C, Bujold E. Eradication of intra-amniotic *Streptococcus mutans* in a woman with a short cervix. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:898-902.
  38. Durand R, Gunselman EL, Hodges JS, Diangelis AJ, Michalowicz BS. A pilot study of the association between cariogenic oral bacteria and preterm birth. *Oral Dis* 2009;15:400-6.
  39. Donders G, De Wet HG, Hooft P, Desmyter J. Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections, and pregnancy. *Am J Perinatol* 1993;10:358-61.
  40. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, *et al.* Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1737-42.
  41. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, Izumi A, Watanabe T, Suzuki M, *et al.* Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002;30:458-66.
  42. Wilks M, Wiggins R, Whiley A, Hennessy E, Warwick S, Porter H, *et al.* Identification and H(2)O(2) production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004;42:713-7.
  43. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J. Micronutrients and intrauterine infection, preterm birth and the fetal inflammatory response syndrome. *J Nutr* 2003;133:1668-73.
  44. Rogers AH. Evidence for the transmissibility of human dental caries. *Aust Dent J* 1977;22:53-6.
  45. Köhler B, Bratthall D, Krasse B. Preventive measures in mothers influence the establishment of the bacterium *Streptococcus mutans* in their infants. *Arch Oral Biol* 1983;28:225-31.
  46. Redmo Emanuelsson IM, Thornqvist E. Distribution of mutans streptococci in families: a longitudinal study. *Acta Odontol Scand* 2001;59:93-8.
  47. Brambilla E, Felloni A, Gagliani M, Malerba A, Garcia-Godoy F, Strohmenger L. Caries prevention during pregnancy: results of a 30-month study. *J Am Dent Assoc* 1998;129:871-7.
  48. Thorild I, Lindau B, Twetman S. Salivary mutans streptococci and dental caries in three-year-old children after maternal exposure to chewing gums containing combinations of xylitol, sorbitol, chlorhexidine, and fluoride. *Acta Odontol Scand* 2004;62:245-50.
  49. Nakai Y, Shinga-Ishihara C, Kaji M, Moriya K, Murakami-Yamanaka K, Takimura M. Xylitol gum and maternal transmission of mutans streptococci. *J Dent Res* 2010; 89:56-60.
  50. Sasaki Y, Tanaka M, Kudo H. Differentiation between ulcerative colitis and Crohn's disease by a quantitative immunohistochemical evaluation of T lymphocytes, neutrophils, histiocytes and mast cells. *Pathol Int* 2002;52:277-85.
  51. Gleeson M, Clancy RL, Cripps AW, Henry RL, Hensley MJ, Włodarczyk JH. Acquired IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:157-61.
  52. Seidel BM, Schulze B, Kiess W, Vogtmann C, Borte M. Determination of secretory IgA and albumin in saliva of newborn infants. *Biol Neonate* 2000;78:186-90.
  53. Wan AKL, Seow WK, Purdie DM, Bird PS, Walsh LJ, Tudehope DI. Immunoglobulins in saliva of preterm and full-term infants. A longitudinal study from 0-18 months of age. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18:72-8.
  54. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004;38:247-53.
  55. Smith DJ, King WF, Taubman MA. Isotype, subclass and molecular size of immunoglobulins in salivas from young infants. *Clin Exp Immunol* 1989;76:97-102.
  56. Frandsen EV, Theilade E, Ellegaard B, Kilian M. Proportions and identity of IgA1-degrading bacteria in periodontal pockets from patients with juvenile and rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol Res* 1986;21:613-23.
  57. Michetti P, Mahan MJ, Schlauch JM, Mekalanos JJ, Neutra MR. Monoclonal secretory immunoglobulin A protects mice against oral challenge with the invasive pathogen *Salmonella typhimurium*. *Infect Immun* 1992;60:1786-92.
  58. Nogueira RD, Sesso ML, Borges MC, Mattos-Graner RO, Smith DJ, Ferriani VP. Salivary IgA antibody responses to *Streptococcus mitis* and *Streptococcus mutans* in preterm and fullterm newborn children. *Arch Oral Biol* 2012;57:647-53.
  59. Nogueira RD, Alves AC, Napimoga MH, Smith DJ, Mattos-Graner RO. Characterization of salivary immunoglobulin A responses in children heavily exposed to the oral bacterium *Streptococcus mutans*: influence of specific antigen recognition in infection. *Infect Immun* 2005;73:5675-84.
  60. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr* 2010;156:S3-7.
  61. Betrán AP, De Onis M, Lauer JA, Villar J. Ecological study of effect of breast feeding on infant mortality in Latin America. *BMJ* 2001;323:303-6.
  62. Toma TS, Rea MF. Benefícios da amamentação para a saúde da mulher e da criança: um ensaio sobre as evidências. *Cad Saúde Pública* 2008;24:235-46.
  63. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, Carlsson B, Fallstrom SP, Mellander L, *et al.* Protective factors in milk and the development of the immune system. *Pediatrics* 1985;75:172-6.
  64. Van de Perre P. Transfer of antibody via mother's milk. *Vaccine* 2003;21:3374-76.

65. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr* 1982;100:563-7.
66. Glass RI, Svennerholm AM, Stoll BJ, Khan MR, Hossain KM, Huq MI, *et al.* Protection against cholera in breast-fed children by antibodies in breast milk. *N Engl J Med* 1983;308:1389-92.
67. Mosconi E, Rekima A, Seitz-Polski B, Kanda A, Fleury S, Tissandie E, *et al.* Breast milk immune complexes are potent inducers of oral tolerance in neonates and prevent asthma development. *Mucosal Immunol* 2010;3:461-74.
68. Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:523-33.
69. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine* 2003;21:3382-8.
70. Shope SR, Schiemann DA. Passive secretory immunity against *Salmonella typhimurium* demonstrated with foster mouse pups. *J Med Microbiol* 1991;35:53-9.
71. Cruz JR, Gil L, Cano F, Caceres P, Pareja G. Breast milk anti-*Escherichia coli* heat-labile toxin IgA antibodies protect against toxin-induced infantile diarrhea. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:658-62.
72. Ruiz-Palacios GM, Calva JJ, Pickering LK, Lopez-Vidal Y, Volkow P, Pezzarossi H, *et al.* Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J Pediatr* 1990;116:707-13.
73. Hayani KC, Guerrero ML, Morrow AL, Gomez HF, Winsor DK, Ruiz-Palacios GM, *et al.* Concentration of milk secretory immunoglobulin A against *Shigella* virulence plasmid-associated antigens as a predictor of symptom status in *Shigella*-infected breast-fed infants. *J Pediatr* 1992;121:852-6.
74. Walterspiel JN, Morrow AL, Guerrero ML, Ruiz-Palacios GM, Pickering LK. Secretory anti-*Giardia lamblia* antibodies in human milk: protective effect against diarrhea. *Pediatrics* 1994;93:28-31.
75. Long K, Vasquez-Garibay E, Mathewson J, De La Cabada J, Dupont H. The impact of infant feeding patterns on infection and diarrheal disease due to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Salud Publica Mex* 1999;41:263-70.
76. Hayakawa T, Jin CX, Ko SB, Kitagawa M, Ishiguro H. Lactoferrin in gastrointestinal disease. *Intern Med* 2009;48:1251-4.
77. Glass RI, Stoll BJ. The protective effect of human milk against diarrhea. A review of studies from Bangladesh. *Acta Paediatr Scand* 1989;351:131-6.
78. Arifeen SE, Hoque DM, Akter T, Rahman M, Hoque ME, *et al.* Effect of the Integrated Management of Childhood Illness strategy on childhood mortality and nutrition in a rural area in Bangladesh: a cluster randomised trial. *Lancet* 2009;374:393-403.
79. Michalek SM, Mcghee JR. Effective immunity to dental caries: passive transfer to rats to antibodies to *Streptococcus mutans* elicits protection. *Infect Immun* 1977;17:644-50.
80. Aldred MJ, Wade WG, Llewelyn DR, Walker DM. Class-specific antibodies to *streptococcus mutans* in human serum, saliva and breast milk. *J Immunol Methods* 1986; 87:103-8.
81. Camling E, Kohler B. Infection with the bacterium *Streptococcus mutans* and salivary IgA antibodies in mothers and their children. *Arch Oral Biol* 1987;32:817-23.
82. Eggert FM, Gurner BW. Reaction of human colostral and early milk antibodies with oral streptococci. *Infect Immun* 1984;44:660-4.
83. Gregory RL, Filler SJ. Protective secretory immunoglobulin A antibodies in humans following oral immunization with *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 1987;55:2409-15.
84. Tyler BM, Cole MF. Characterization of the mucosal immune response in breast milk after peroral immunization of chimpanzees (*Pan troglodytes*) with *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol* 1999;44:871-83.