

A Importância dos Oligossacarídeos do Leite Humano na Saúde Infantil

The Importance of Human Milk Oligosaccharides in Infant Health

Sara Mendes Alcova Santana^{*a}; Amanda Barbosa Neto^a

^aCentro Universitário Anhanguera de São Paulo, Campus Santana. SP, Brasil.

*E-mail: sara.trabalho18@gmail.com

Resumo

O aleitamento materno é a alimentação padrão ouro para o lactente, proporcionando não só nutrição, mas contribuindo para a saúde geral do binômio mãe-filho. Sua composição apresenta o perfeito equilíbrio de nutrientes e água em quantidade compatível com as necessidades do lactente, seja ele a termo ou pré-termo. O leite humano contém uma extensa lista de componentes bioativos, incluindo imunoglobulinas, hormônios, citocinas, oligossacarídeos e outros. Os oligossacarídeos do leite humano são carboidratos não digeríveis, com aproximadamente 200 estruturas diferentes, identificados em um complexo grupo de glicanos livres sintetizados pela glândula mamária da nutriz, sendo a terceira maior fração sólida do leite materno humano, depois da lactose e dos lipídios. Os oligossacarídeos do leite humano são compostos pelos monossacarídeos glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) e ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac). O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura, identificando os artigos periódicos mais relevantes publicados no intervalo entre os anos 2015 e 2023, em busca das crescentes evidências sobre os efeitos funcionais e fisiológicos dos oligossacarídeos do leite humano, assim como o seu impacto na saúde do lactente, através de suas funções como prebióticos, modulando a microbiota intestinal infantil; antimicrobianos, prevenindo a ligação de patógenos e instalação de infecções; imunomoduladores, modulando o sistema imunológico e contribuindo para o desenvolvimento cerebral e cognitivo do lactente. Faz-se necessário o estudo contínuo sobre os oligossacarídeos do leite humano, visto que, em função da complexidade da composição destes componentes, todos os seus possíveis desfechos na saúde infantil passam ser melhor definidos.

Palavras-chave: Aleitamento Materno. Carboidratos. Lactente.

Abstract

Breastfeeding is the gold standard diet for infants, providing not only nutrition, but contributing to the general health of the mother-child binomial. Its composition presents the perfect balance of nutrients and water in an amount compatible with the needs of the infant, whether full-term or pre-term. Human milk contains an extensive list of bioactive components, including immunoglobulins, hormones, cytokines, oligosaccharides and others. Human milk oligosaccharides are non-digestible carbohydrates, with approximately 200 different structures, identified in a complex group of free glycans synthesized by the nursing mother's mammary gland, being the third largest solid fraction of human breast milk, after lactose and lipids. Human milk oligosaccharides are composed of the monosaccharides glucose (Glc), galactose (Gal), N-acetylglucosamine (GlcNAc), fucose (Fuc) and N-acetylneuraminic acid (Neu5Ac). The objective of this work was to review the literature, identifying the most relevant periodical articles published between the years 2015 and 2023, in search of growing evidence on the functional and physiological effects of human milk oligosaccharides, as well as their impact on health of the infant through its functions as prebiotics, modulating the infant intestinal microbiota; antimicrobials, preventing the binding of pathogens and the onset of infections; immunomodulators, modulating the immune system and contributing to the infant's brain and cognitive development. It is necessary to continue studying the oligosaccharides in human milk, since, due to the complexity of the composition of these components, all their possible outcomes on the child's health can be better defined.

Keywords: Breast Feeding. Carbohydrates. Infant.

1 Introdução

São inúmeros os benefícios para a saúde associados à amamentação e ao leite humano (LH), para as mães, o ato de amamentar está associado a menores riscos de câncer de mama e ovário, hipertensão e diabetes tipo 2. Enquanto para o recém-nascido, os benefícios acontecem a curto e a longo prazo, incluindo menos casos de diarreia, pneumonia, infecções, dermatite atópica e síndrome da morte súbita infantil; e a longo prazo o aleitamento materno promove menos casos de diabetes tipo 2, leucemia, transtornos do

espectro autista e obesidade. Além dos efeitos benéficos sobre a inteligência e o comportamento social (BRASIL, 2019).

A relação entre o aleitamento materno e a saúde infantil se baseia em seus componentes nutricionais e bioativos, incluindo os Oligossacarídeos do Leite Humano. Em meados de 1900, conforme a pesquisa de Kunz (2012) sobre o registro histórico dos Oligossacarídeos do Leite Humano, os pesquisadores Moro e Tissier identificaram independentemente uma predominância de bifidobactérias nas fezes de lactentes amamentados em comparação com crianças não amamentadas. A partir disso, descobriu-se que

os oligossacarídeos presentes no leite humano serviam como substrato e estimulavam o crescimento de bifidobactérias, na sequência, na década de 1950, desvendava-se a primeira descrição da estrutura dos oligossacarídeos mais fartos no leite humano (DINLEYICI *et al.*, 2023).

Os Oligossacarídeos do Leite Humano ou HMOs, do inglês *Human Milk Oligosaccharides*, são carboidratos compostos por 3 a 22 unidades de monossacarídeos e constituem a terceira fração mais abundante do leite humano, após a lactose e os lipídios. Os HMOs apresentam uma notável complexidade, com atual identificação de mais de duzentas moléculas diferentes e se estima que o LH contenha cerca de mil oligossacarídeos diferentes. Apesar desta diversidade, aproximadamente, 20 a 25 oligossacarídeos constituem até 80% da fração total dos HMOs, enquanto os demais oligossacarídeos estão presentes em concentrações menores. No colostro, a concentração de oligossacarídeos é de cerca de 20 a 23g/L, 5 e 15g/L no leite maduro e entre 10 e 23 g/L no leite humano prematuro (LEITE *et al.*, 2018).

Os HMOs são carboidratos multifuncionais com propriedades bioativas naturalmente presentes no LH que atuam como prebióticos, modulando a microbiota intestinal infantil; previnem a ligação de patógenos e instalação de infecções; modulam o sistema imunológico e apoiam o desenvolvimento cognitivo e do cérebro em lactentes (TONON *et al.*, 2019). Entende-se que este componente presente no LH é de extrema importância e exerce impacto significativo para a saúde infantil, tornando o tema abordado neste trabalho necessário para a comunidade acadêmica, especialmente, aos profissionais que atuam em prol da saúde e abraçam o apoio e incentivo ao aleitamento materno.

Diante disto, este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão da literatura sobre os Oligossacarídeos do Leite Humano, identificar a sua relação com a microbiota intestinal e os seus efeitos funcionais e fisiológicos no organismo de crianças em aleitamento materno.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura, sendo selecionados estudos relevantes, como artigos periódicos e diretrizes de órgãos da saúde, como Organização Mundial da Saúde OMS e Ministério da Saúde do Brasil – MS, publicados em língua portuguesa e inglesa, sendo este último preferível.

Foram utilizadas as Bases de Dados SciELO, Portal Regional da BVS (Bireme, Lilacs), National Library of Medicine (PudMed), Scopus. O período de busca envolveu os anos de 2012 e 2023.

Estes estudos foram rastreados empregando-se a técnica booleana “and” e os seguintes descritores de saúde: Aleitamento materno and Carboidratos; Carboidratos and Lactente; e seus respectivos termos e combinações nos idiomas português e inglês. Foi pesquisada a literatura relevante e resumida as

informações sobre os efeitos funcionais dos Oligossacarídeos do Leite Humano no organismo dos lactentes, assim como o seu impacto na saúde infantil a curto e longo prazo.

2.2 Oligossacarídeos do Leite Humano (HMOs)

O leite materno é um fluido altamente complexo e dinâmico, resultado de um processo evolutivo que se estende por mais de 200 milhões de anos, com o propósito de nutrir e proteger os recém-nascidos. Nesse estão contidas diversas moléculas cujos efeitos biológicos ainda são pouco compreendidos ou mesmo desconhecidos. Todavia, nos últimos anos, notáveis avanços foram identificados no entendimento da composição e das funções biológicas de certos componentes do leite humano, destacando os carboidratos e com ênfase, nos oligossacarídeos. Os carboidratos são importantes componentes do LH, são compostos especialmente por lactose (aproximadamente 87%), oligossacarídeos (aproximadamente 12%), pequenas concentrações de monossacarídeos livres (cerca de 1%), e outros, como glicoconjugados (mucinas, glicosaminoglicanos, glicoproteínas, glicopeptídeos, glicolipídios) (LEITE *et al.*, 2018).

O LH apresenta uma ampla variedade de oligossacarídeos com estruturas distintas, os quais são carboidratos resistentes ao processo digestório. Em comparação com o leite de outros animais, o LH contém uma quantidade significativamente maior de oligossacarídeos. Esses oligossacarídeos constituem o terceiro componente sólido mais abundante no LH, seguindo a lactose e os lipídios, embora tenham valor nutricional limitado para o lactente. Até o momento, mais de 200 estruturas de HMOs distintas foram identificadas (ZHANG *et al.*, 2022). O notável é que os HMOs são resistentes a condições de calor e frio, o que significa que eles não sofrem degradação durante processos de pasteurização e liofilização. Além disso, os HMOs mostram resistência às enzimas pancreáticas e da mucosa intestinal, bem como à acidez do estômago. A maior parte dos HMOs é metabolizada pela microbiota intestinal do bebê ou excretada sem sofrer alterações. Apenas cerca de 1 a 2% dos HMOs ingeridos são absorvidos, entram na corrente sanguínea e são, posteriormente, eliminados através da urina (SPRENGER *et al.*, 2022).

Os HMOs são glicanos multifuncionais que não estão ligados a outras substâncias (não conjugados) e são compostos pelos monossacarídeos glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) e ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac). E cerca de 90% da fração dos HMOs é representada por menos de 20 estruturas diferentes (TONON *et al.*, 2019).

Os HMOs variam em concentração de 20 a 25 g/L (média de 9–22 g/L) no colostro a 10–15 g/L (média de 8–19 g/L) no leite maduro, e 4–6 g/L após 6 meses. Cerca de 10 gramas de HMOs são consumidos diariamente por um bebê a termo ingerindo 800 mililitros de leite humano. Adicionalmente, as mães de bebês prematuros têm uma

concentração significativamente maior de HMOs em seu leite em comparação com as mães de recém-nascidos a termo (FABIANO *et al.*, 2021).

Entre as espécies moleculares individuais de HMOs mais de 100 estruturas foram elucidadas com sucesso. Essas identificações e atribuições estruturais foram alcançadas utilizando uma variedade de técnicas, individuais e em combinações. Entre essas se inclui separação cromatográfica, marcação com trítio, derivatização com cromóforo ou fluoróforo, análise de metilação, digestão com glicosidase, espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) H e ¹³C caracterização, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), cromatografia de troca aniônica de alto pH com detecção amperométrica pulsada, eletroforese capilar e outros (CHEN, 2015).

Curiosamente, embora os HMOs sejam abundantemente encontrados no LH, esses são indigeríveis pelo trato gastrointestinal do bebê, chegando ao cólon intestinal intactos. Dessa forma, desempenham várias funções, como a modulação da microbiota intestinal dos lactentes, mas seus efeitos vão além disso (LEITE *et al.*, 2018).

Os HMOs não fornecem um valor nutricional direto para o bebê, porém aproximadamente 1 a 5% dos HMOs ingeridos são absorvidos em sua forma original, entram na corrente sanguínea e são excretados pela urina do lactente. A maior parte dos HMOs (mais de 95%) que são ingeridos alcança o intestino grosso, em que será metabolizada pela microbiota intestinal ou eliminada sem sofrer alterações nas fezes do bebê. Ainda que se tenha detectado HMOs em concentrações reduzidas no plasma dos lactentes, essas quantidades têm demonstrado efeitos biológicos em estudos realizados *in vitro*. Portanto, existe a possibilidade de que os HMOs alcancem órgãos além do trato gastrointestinal, como o fígado, cérebro, sistema respiratório e renal, podendo não apenas afetar localmente a microbiota intestinal, mas também provocar impactos em nível sistêmico (XIAO *et al.*, 2018).

2.2.1 Composição Estrutural e Biossíntese dos HMOs

HMOs são compostos pelos monossacarídeos glicose (Glc), galactose (Gal), N-acetilglicosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) e ácido siálico na forma de ácido N-acetilneuramínico (Neu5Ac), como previamente descrito. Eles possuem, sem exceção, uma lactose em sua extremidade redutora. O Quadro 1 identifica os monossacarídeos que compõem os HMOs através da representação simbólica de carboidratos. A síntese dos HMOs ocorre nas glândulas mamárias, através do alongamento sequencial da lactose pela ligação enzimática de GlcNAc à Gal em ligações β 1-3 ou β 1-6, com sequência a adição de Gal em uma ligação β 1-3 ou β 1-4. A ligação de GlcNAc à Gal na posição β 1-3 gera uma cadeia linear, enquanto a ligação na posição β 1-6 produz uma ramificação para a cadeia do HMO. Assim, uma grande variedade de estruturas básicas pode ser formada e outras variedades adicionais podem acontecer por meio da ligação de Fuc e/ou

Neu5Ac em distintas posições da cadeia básica dos HMOs (LEITE *et al.*, 2018).

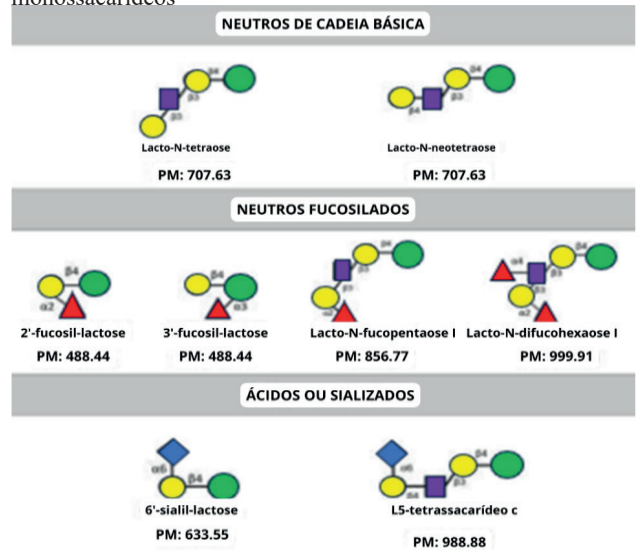
Quadro 1 - Monossacarídeos que constituem os Oligossacarídeos do Leite Humano

MONOSSACARÍDEO	ABREVIÇÃO	SÍMBOLO	ESTRUTURA
ÁCIDO N-acetilneuramínico	NeuAc		
Fucose	Fuc		
Galactose	Gal		
N-acetilglicosamina	GlcNAc		
Glicose	Glc		

Fonte: Adaptado de Leite et al. (2018).

A junção de Neu5Ac acontece por meio da ligação de α 2-3 ou α 2-6 e adiciona um grupo carboxila negativo, garantindo propriedades ácidas para a molécula. Assim, os HMOs podem ser classificados em três grupos: HMOs de cadeia básica (constituídos por Glc, Gal e GlcNAc, representando as estruturas básicas para a síntese de outros tipos com maior complexidade); HMOs fucosilados (possuem uma ou mais unidades de Fuc ligada à cadeia básica do HMO ou diretamente à lactose); HMOs ácidos ou sinalizados (contêm uma ou mais unidades de Neu5Ac ligada a cadeia básica do HMO ou diretamente à lactose (CHEN, 2015; LEITE *et al.*, 2018)). O Quadro 2 apresenta alguns dos HMOs com maior concentração no LH, de acordo com a sua classificação segundo a composição de monossacarídeos.

Quadro 2 - Exemplos de HMOs com maior concentração no leite humano e sua classificação de acordo com a composição de monossacarídeos



PM: Peso molecular. A legenda dos símbolos é apresentada no Quadro 1. Fonte: adaptado de Leite *et al.* (2018).

De certa forma, pode-se dizer que 70% dos HMOs reunidos são fucosilados e cerca de 20% são sialilados, e as 10 espécies mais abundantes de HMOs são responsáveis por cerca de 46% da massa total de oligossacarídeos do leite humano. Ao comparar os oligossacarídeos do leite (MOS) de animais domésticos e outros primatas, os HMOs são mais elevados em quantidades e complexidade, com maior diversidade e estruturas mais longas (BODE, 2015).

As estruturas e as concentrações de HMOs são únicas no leite de cada mãe e dependem especialmente da atividade dos genes Secretor (Se) e Lewis (Le) nas glândulas mamárias. Os genes Se e Le codificam as enzimas α 1-2-fucosiltransferase (FUT2) e α 1-3/4-fucosiltransferase (FUT3), respectivamente, envolvidas na biossíntese de HMOs fucosilados. A presença de mutações no gene Se inativam o FUT2, consequentemente, o leite de nutrízes não secretoras (Se⁻) contém nenhum ou apenas vestígios de HMOs fucosilados α 1-2. Mutações no gene Le inativam o FUT3 e, consequentemente, o leite de mulheres Lewis-negativas (Le⁻) não contém ou possuem apenas vestígios de α 1-4 HMOs fucosilados. A partir da atividade das enzimas FUT2 (Se) e FUT 3 (Le) na nutríze, a composição dos HMOs pode ser classificada em quatro fenótipos: 1) Se+Le+, o mais comum, contendo α 1-2 e α 1-4 HMOs fucosilados, como 2'-fucosil-lactose (2'-FL) e lacto-N-difuco-hexaose I (LNDFH I); 2) Se⁻Le+, que contém HMOs fucosilados α 1-4, como lacto-N-difuco-hexaose II (LNDFH II), mas não contém HMOs fucosilados α 1-2, como 2'-FL, lacto-N-fucopentaose I (LNFP I), difucosillacto-N-hexaose c (DFLNH c) e LNDFH I; 3) Se+Le⁻, que possui HMOs fucosilados α 1-2, como 2'-FL e LNFP I, mas não contém HMOs fucosilados α 1-4, como DFLNH c, LNDFH I e II; 4) Se⁻Le⁻, fenótipo menos comum, não contendo α 1-2 e α 1-4, apenas α 1-3 HMOs fucosilados, como 3'-fucosil-lactose (3'-FL) e difucosil-para-lacto-N-neohexaose (DFpLNnH), que ocorrem em todos os quatro grupos Se+Le+, visto que sua síntese aparentemente não é influenciada pelos genes Se e Le (ZHANG *et al.*, 2022).

As concentrações individuais de HMOs variam de acordo com o status do secretor e do tipo sanguíneo de Lewis, raça, região geográfica, etnia, condições ambientais, estação, dieta materna, estado fisiológico, paridade, idade gestacional e tipo de parto. Nas mulheres secretoras (representam 70-80% de todas as mulheres), o 2'-FL é o HMO mais abundante e permanece em torno de 1g/L após um ano. A maior parte das concentrações de HMOs diminui ao longo da lactação. Embora, alguns tipos como 3'-SL, 3'-FL e DSLNT, aumentam a concentração ao longo dos primeiros meses de amamentação e permanece após um ano de lactação (LIU *et al.*, 2021).

A composição diferente dos HMOs em diversas nutrízes acontece, principalmente, em relação aos HMOs fucosilados e estas diferenças são determinadas geneticamente, conforme a atividade dos genes Secretor e Lewis na mulher. Isso significa que, o gene Secretor codifica a enzima FUT2, que propicia a ligação da Fuc à Gal na posição α 1-2, originando os

HMOs α 1-2 fucosilados (BODE, 2015). Concomitantemente e, de forma independente, o gene Lewis codifica a enzima FUT3, promovendo a ligação Fuc à GlcNAc na posição α 1-4. Indivíduos com mutações nos genes Secretor e Lewis não produzem as enzimas FUT2 e FUT3, logo, não sintetizam os HMOs α 1-2 e α 1-4 fucosilados. Pesquisas indicam que 20% da população europeia é não-secretora e 30% possuem o genótipo Lewis negativo (LIU *et al.*, 2021).

A pesquisa de Plows *et al.* (2021) analisou os níveis de HMOs ao longo de dois anos e confirmou que a maioria das concentrações de HMOs diminui ao longo da lactação entre mães hispânicas nos Estados Unidos, com exceção de 2'-FL, LSTb e DSLNT, não demonstraram redução, assim como, identificaram um aumento de 10 vezes de 3'-FL e um aumento de 2 vezes de 3'-SL do primeiro mês para o vigésimo quarto mês de lactação. No entanto, não é conhecido se essas variações nos níveis de HMOs exerce algum impacto clínico, a estabilidade ou o crescimento de certos HMOs durante a lactação sugere que eles tenham atividades biológicas cruciais.

Cheema *et al.* (2022) identificaram que as amostras de LH foram dominadas por cinco HMOs: 2'-FL, 3'-FL, LNT, DFLNT e LNFP II. As mães secretoras exibiram maiores quantidades de 2'-FL, DFLac, LNnT, LNFP I, DFLNT e LSTc, enquanto as não secretoras apresentaram maiores concentrações de 3FL, LNFP II, LNT, LSTb, DFLNH e FDSLNH. Mutações nos genes Se e Le alteram a produção das enzimas FUT2 e FUT3, modificando a estrutura dos HMOs.

Pesquisas demonstraram que há uma diminuição considerável na quantidade total de HMOs em lactantes com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 14 e 18kg/m², em comparação com aquelas com IMC entre 24 e 28kg/m². No entanto, a questão de se o estado nutricional geral ou a falta de um nutriente específico afetam diretamente a biossíntese dos HMOs ainda permanece por esclarecer (LI; ZHOU; XU, 2023).

A obesidade materna foi correlacionada com níveis mais baixos de diversos HMOs que contém fucose e ácido siálico. Recém-nascidos de mães com excesso de peso apresentaram uma ingestão reduzida de vários desses HMOs fucosilados e sialilados, a obesidade materna também esteve associada com concentrações mais baixas desses HMOs. Além disso, o leite materno de mães com sobrepeso antes da gravidez exibiu maiores quantidades de LNT e LNnT em comparação com o leite de mães com peso adequado (SABEN *et al.*, 2021).

Foi identificado que apenas entre as mães secretoras o IMC pré-gestacional apresentou relação positiva com 2'-FL e DFLac (LAGSTROM *et al.*, 2020). Dependendo do estado secretor materno, as correlações entre peso materno, IMC e medidas antropométricas e concentrações de 2'-FL e LNH variaram (CHEEMA *et al.*, 2022).

Selma-Royo *et al.* (2021) não encontraram conexão entre o IMC materno e os perfis individuais de HMOs.

Plows *et al.* (2021) encontraram que aumentos nas concentrações de HMOs ao longo de 24 meses de lactação

não foram afetados pela idade materna, IMC ou nível socioeconômico. Em mães norueguesas não houve diferença na composição dos HMOs entre mães veganas, vegetarianas e não vegetarianas (NEVILLE *et al.*, 2021). No entanto, são necessários mais estudos sobre o assunto para determinar a relação peso e IMC com a composição e concentração de HMOs no leite materno.

O entendimento sobre os fatores que influenciam a composição e concentração de HMOs no leite de diferentes nutrizes é importante, uma vez que, alguns dos efeitos protetores dos HMOs têm sido relacionados às estruturas específicas. Como por exemplo, lactentes cujo leite materno apresentava menores concentrações de α 1-2 HMOs fucosilados demonstraram maior incidência de *Campylobacter*, *calicivírus* e diarreia moderada a grave quando em comparação com aqueles cujo leite materno continha maiores concentrações de α 1-2 HMOs fucosilados.

Além disso, concentrações superiores de α 1-2 HMOs fucosilados estão associadas a um menor risco de alergia aos 2 e 5 anos de idade em bebês com alto risco de alergia hereditária; concentrações totais mais elevadas de HMOs estão relacionados à redução da mortalidade em lactentes zambianos não infectados expostos ao HIV. Por fim, o peso, a composição corporal e o estado nutricional dos lactentes possuem relação com as concentrações de HMOs específicas. Portanto, torna-se relevante a compreensão sobre os fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam nas concentrações e composições de HMOs no leite materno (TONON *et al.*, 2019).

2.2.2 Benefícios dos HMOs sobre a Microbiota Intestinal e Saúde Infantil

A formação da microbiota intestinal é estabelecida nos primeiros estágios da vida e sofre influência de diversos fatores, tais como o método de parto, prematuridade, a alimentação materna e infantil, o uso de antibióticos, a presença de irmãos, o ambiente local, a localização geográfica e os fatores genéticos do hospedeiro. Esses elementos exercem impactos tanto a curto quanto a longo prazo na saúde infantil. A quantidade de HMOs presente no leite materno é um dos fatores determinantes para a formação da microbiota intestinal do lactente (ROBERTSON *et al.*, 2019).

Lactentes que são amamentados apresentam notáveis diferenças tanto na microbiota quanto no metaboloma quando comparados aos lactentes alimentados com fórmulas artificiais (STEWART *et al.*, 2018). As bifidobactérias são um dos primeiros grupos de micro-organismos a colonizar o intestino dos bebês e manter uma alta presença dessas bifidobactérias desempenha um papel fundamental na preservação da composição da microbiota intestinal. Diversas pesquisas têm demonstrado que os HMOs têm um impacto significativo na formação da microbiota intestinal, exercendo efeitos bifidogênicos e antipatogênicos, além de

potencialmente interagirem com o epitélio intestinal para modificar as interações físicas entre os micro-organismos e seus hospedeiros (MARTIN *et al.*, 2022).

A amamentação, através da disponibilização de HMOs no trato gastrointestinal, estimula o desenvolvimento de cepas específicas de *Bifidobacterium* que metabolizam HMOs, representando uma proporção significativa de 50-90% da população total de bactérias identificadas nas fezes de bebês que são amamentados (HAO; ZHU; FADEN, 2019). De maneira geral, as variedades de *Bifidobacterium* que colonizam os intestinos de lactentes são bem adaptadas para eficazmente utilizar os HMOs, e sua presença desempenha um papel crucial tanto nos resultados imediatos quanto nos resultados de saúde a longo prazo (LIN *et al.*, 2022). Dado que a composição de HMOs varia entre as mães, é lógico supor que o leite de cada mãe exerça um efeito único sobre a microbiota intestinal de seu bebê (DOGRA *et al.*, 2021).

Os HMOs atuam direta e indiretamente sobre a modulação da microbiota intestinal, atuando como prebiótico, efeito antiadesivo e modulando a resposta celular do epitélio intestinal. O efeito prebiótico se manifesta ao estimular o crescimento de determinadas espécies pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium* e *Bacteroides*, correspondente aos únicos grupos de bactérias capazes de hidrolisar e aproveitar os HMOs como substrato energético. Contudo, nem todas as espécies pertencentes a esses grupos possuem a habilidade de usar HMOs da mesma forma. Até o presente momento se identificou que a única espécie bacteriana capaz de degradar o conjunto completo de HMOs é a *Bifidobacterium longum subsp. infantis*. Outras espécies, tais como *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve* e *Bacteroides fragilis*, têm a capacidade de utilizar apenas determinados HMOs ou partes específicas de HMOs mais complexos (CHEN, 2015; LEITE *et al.*, 2018; SPRENGER *et al.*, 2022).

Além da capacidade de promover um maior número de bactérias benéficas, os HMOs exercem efeito antiadesivo, inibindo infecções e diarreia, ou seja, impedem a inserção de micro-organismos patogênicos, atuando como receptores de patógenos e inibindo a adesão desses às células epiteliais. Pois, assim que o patógeno se liga ao HMO, esse não consegue mais se aderir à superfície mucosa e é eliminado nas fezes sem causar infecção. Este efeito antiadesivo e protetor mediado pelos HMOs estão sendo demonstrados em uma vasta variedade de agentes infecciosos bacterianos, como *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Salmonella frys* e *Vibrio cholerae*, virais, como o vírus da imunodeficiência humana, protozoários, como *Entamoeba histolytica*, e fúngicos, como *Candida albicans* (LAURSEN, 2021).

Estudos têm evidenciado que os HMOs impactam a apoptose, a proliferação e a diferenciação celular no epitélio intestinal, ao mesmo tempo em que modificam a expressão de genes nesses tipos de células, resultando em alterações no glicocálice. Logo, os HMOs não apenas interferem na

ligação entre micro-organismos e hospedeiros por meio de suas propriedades antiadesivas como descritas anteriormente, mas também reprogramam as células epiteliais, afetando a expressão dos receptores no glicocálice. Evidências ilustraram que os HMOs interagem com as células epiteliais, tornando-as mais resistentes à *Escherichia coli* uropatogênica (UPEC). Esses efeitos se mostraram restritos a estruturas particulares dos HMOs, sendo que somente os oligossacarídeos ácidos, como a 3'-sialil-lactose (3'-SL), demonstraram eficácia nesse processo (ZHANG *et al.*, 2022).

Os HMOs estão associados a uma diminuição da prevalência de diarreia, infecções gerais e morbidades. A diarreia por infecção estável por toxina-*Escherichia coli* e de etiologia desconhecida foi reduzida em lactentes em aleitamento materno com altos níveis de alfa 1,2-linked fucosylated-HMOs (TRIANZIS; BODE; VAN NEERVEN, 2018). Altas concentrações de LNFP-II no colostro foram relacionadas com redução de infecções respiratórias e gastrointestinais em 6 e 12 semanas de vida (BARTON *et al.*, 2018). A composição e as taxas de infecção parecem ser reduzidos em recém-nascidos de muito baixo peso através do FDSLNH, protegendo e impedindo a sepse neonatal de início tardio (ROLDAN *et al.*, 2020).

Os HMOs têm diversas formas potenciais de atuação, incluindo a capacidade de enfraquecer, prevenir e redirecionar patógenos, impedindo que se liguem aos seus alvos nas superfícies mucosas (DONOVAN; COMSTOCK, 2016; HILL; CHOW; BUCK, 2021). Diversos vírus e bactérias foram identificados como tendo afinidade pelos HMOs, como vírus (incluindo o vírus da influenza, o vírus sincicial respiratório, coronavírus, rotavírus, HIV e norovírus), bactérias (como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *estreptococos* do grupo B) e protozoários parasitas, necessitam da adesão à superfície das células epiteliais para se replicarem, se infiltrarem e causar doenças (MOORE; XU; TOWNSEND, 2021).

O ácido siálico (Sia) é um componente estrutural e funcional do sistema nervoso, os HMOs ácidos que contém Neu5Ac (uma versão de Sia) podem ser fornecedores de Sia para a biossíntese de gangliosídeos e glicoproteínas essenciais para o desenvolvimento cerebral e cognitivo dos lactentes, conferindo as vantagens neurológicas e cognitivas do aleitamento materno. Além disso, os HMOs têm a capacidade de influenciar os receptores do sistema imunológico. As galectinas, que são proteínas envolvidas na ligação de glicanos, desempenham um papel na regulação da sinalização intracelular, na comunicação entre células, proliferação e na sobrevivência celular. Assim como, os HMOs podem atuar local ou sistemicamente sobre as células linfóides associadas à mucosa (JOHANNES; JACOB; LEFFLER, 2018; MOUBARECK, 2021).

Os HMOs foram identificados como os compostos bioativos do LH responsáveis pelo efeito protetor do aleitamento materno à enterocolite necrosante (NEC), onde

as pesquisas recentes apontam que o HMO denominado como disialil-lacto-N-tetraose (DSLNT) é o responsável pelo efeito protetor (LEITE *et al.*, 2018).

Foi evidenciado que a antropometria, a massa livre de gordura e a adiposidade estão fortemente correlacionadas com a ingestão de HMOs, com essas relações influenciadas pelo status secretor. Certos HMOs, como o DFLNH e o LNnT, parecem desempenhar um papel protetor, possivelmente, regulando o acúmulo de gordura e, conseqüentemente, possivelmente protegendo os recém-nascidos contra o desenvolvimento da obesidade mais tarde na vida. Independentemente do status secretor da mãe, a composição corporal da criança foi positivamente associada à ingestão de alguns HMOs, sendo esses o 2'-FL, 3-FL, DFLac, DFLNH, DFLNT e LSTb (CHEEMA *et al.*, 2022).

Por fim, os HMOs estão relacionados com a prevenção do desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 1, destacando os 2'-FL, 3'-SL, 6-SL e LNnT. Em um estudo animal, a ingestão precoce de HMOs atrasou e impediu o desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 1 em camundongos não obesos e diminuiu o desenvolvimento de insulite pancreática grave na vida adulta (XIAO *et al.*, 2018).

Em relação às fórmulas infantis, estudos estão sendo desenvolvidos para a reprodução de oligossacarídeos idênticos aos humanos (HiMOs), em que dentre as 200 estruturas diferentes identificadas de HMOs apenas 5 estão em testes, assim como, pesquisas e estudos estão sendo realizados sobre os oligossacarídeos não humanos (FOS, GOS, PDX) e os seus possíveis desfechos na saúde infantil (SPRENGER *et al.*, 2022). É de extrema importância ressaltar que os galacto-oligossacarídeos (GOS), fruto-oligossacarídeos (FOS) e polidextrose (PDX) não são HMOs e não ocorrem naturalmente no leite humano, pois não são produzidos pelas glândulas mamárias.

Estes oligossacarídeos são de origem sintética ou vegetal e são estruturalmente muito diferentes dos HMOs, sobretudo, na composição de monossacarídeos. Os GOS, FOS e PDX são considerados polímeros de galactose, frutose e glicose, respectivamente, e não contém N-acetil-glicosamina (GlcNAc), fucose (Fuc) e ácido siálico (Neu5Ac), como os HMOs. Portanto, as fórmulas infantis que apresentam em sua composição os oligossacarídeos, dizem a respeito a estes oligossacarídeos de origem sintética ou vegetal (GOS, FOS, PDX). Embora, no leite materno seja presente os trissacarídeos 3'-galactosil-lactose (3'-GL), 4'-galactosil-lactose (4'-GL) e 6'-galactosil-lactose (6'-GL), correspondentes ao grupo dos GOS, nas concentrações de 5mg/L, 1mg/L e 6mg/L, respectivamente, as suas concentrações no LH são mínimas em comparação as concentrações de HMOs como a 2'-fucosil-lactose (2'-FL; cerca de 2 g/L), a lacto-N-neotetraose (LNnT; cerca de 0,5 g/L) e a disialil-lacto-N-tetraose (DSLNT; aproximadamente 0,5 g/L) (LEITE *et al.*, 2018).

No entanto, estudos de observação têm demonstrado que diversos distúrbios, tais como enterocolite necrosante

(ECN), síndrome do intestino irritável, obesidade, alergias e eczema, são mais prevalentes em bebês que são alimentados com fórmulas infantis em comparação àqueles que são amamentados. A ausência de HMOs pode impactar o desenvolvimento inicial da microbiota intestinal e influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico em lactentes que são alimentados com fórmulas de leite de vaca (ZHANG *et al.*, 2022).

Portanto, a indústria até o momento foi capaz de desenvolver fórmulas que fornecem níveis adequados de nutrientes. Embora, apesar de sua similaridade com relação à quantidade de carboidratos, proteínas, lipídios e vitaminas, os fatores anti-infecciosos e os compostos bioativos presentes no leite humano, como os HMOs não são encontrados nas fórmulas infantis, apesar de o objetivo ter sido elaborar um produto compatível com a maturidade dos organismos de recém-nascidos, ainda não é possível substituir totalmente o aleitamento materno por fórmulas infantis (BRASIL, 2019).

3 Conclusão

Os HMOs desempenham um papel fundamental na regulação da microbiota intestinal e atuam como defensores contra infecções, desempenhando uma função crucial no desenvolvimento do sistema imunológico da criança. Além disso, diversas outras funções e efeitos biológicos dos HMOs têm sido objeto de investigação, abrangendo desde propriedades antibacterianas e a proteção contra a enterocolite necrosante até sua influência no desenvolvimento cognitivo do lactente. Assim como ocorre com muitos outros componentes do leite humano, a concentração dos HMOs sofre alterações ao longo da mamada e durante as diferentes fases da lactação, o que contribui para a dinâmica e complexidade desse líquido vital. Os carboidratos presentes no leite humano, em particular os oligossacarídeos, representam um campo de pesquisa promissor e em constante evolução.

Diante do exposto, é fundamental o estudo contínuo sobre o leite materno e os seus benefícios, com ênfase na importância dos oligossacarídeos presentes no leite humano, e o seu impacto na saúde infantil. Assim como, é necessária a promoção das informações a respeito do aleitamento materno e seus benefícios para o binômio mãe-filho. A composição complexa e dinâmica do LH permanece sendo um universo de pesquisa promissor e em plena atividade.

Referências

BARTON, S.J. *et al.* FUT2 Genetic Variants and Reported Respiratory and Gastrointestinal Illnesses During Infancy. *J. Infect. Dis.*, v.219, n.5, p.836-843, 2018.

BODE, L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum. Develop.*, v.91, n.11, p.619-622, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos. Brasil: MS, 2019.

CHEEMA, A.S. *et al.* Human milk oligosaccharides and bacterial profile modulate infant body composition during exclusive

breastfeeding. *Int. J. Mol. Sci.*, v.23, n.5, p.2865, 2022.

CHEN, X. Human Milk Oligosaccharides (HMOs): structure, function, and enzyme-catalyzed synthesis. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, p.113-190, 2015.

DOGRA, S.K. *et al.* Human milk oligosaccharide-stimulated bifidobacterium species contribute to prevent later respiratory tract infections. *Microorganisms*, v.9, n.9, p.1939, 2021.

DONOVAN, S.M.; COMSTOCK, S.S. Human milk oligosaccharides influence neonatal mucosal and systemic immunity. *Ann. Nutr. Metabol.*, v.69, n.2, p.42-51, 2016.

DINLEYICI, M. *et al.* Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes*, v.15, n.1, p.15, 2023.

FABIANO, V. *et al.* Term infant formulas influencing gut microbiota: an overview. *Nutrients*, v.13, n.12, p.4200, 2021.

HAO, H.; ZHU, L.; FADEN, H.S. The milk-based diet of infancy and the gut microbiome. *Gastroenterol. Rep.*, v. 7, n. 4, p. 246–249, 2019.

HILL, D. R.; CHOW, J. M.; BUCK, R. H. Multifunctional Benefits of Prevalent HMOs: Implications for Infant Health. *Nutrients*, v. 13, n. 10, p. 3364, 2021.

JOHANNES, L.; JACOB, R.; LEFFLER, H. Galectins at a glance. *J. Cell Sci.*, v.131, n.9, p. jcs208884, 2018.

KUNZ, C. Historical aspects of human milk oligosaccharides. *Adv. Nutr.*, v.3, n.3, p.430S439S, 2012.

LAGSTROM, H. *et al.* Associations between human milk oligosaccharides and growth in infancy and early childhood. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.111, n.4, p.769-778, 2020.

LAURSEN, M. F. Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann. Nutr. Metabol.*, p.1-14, 2021.

LEITE, A. G. Z. *et al.* Dinâmica da composição do leite humano e suas implicações clínicas. *ILSI Brasil*, v.8, p.42-57, 2018.

LI, R.; ZHOU, Y.; XU, Y. Comparative analysis of oligosaccharides in breast milk and feces of breast-fed infants by using LC-QE-HF-MS: a communication. *Nutrients*, v.15, n.4, p.888, 2023.

LIN, C. *et al.* Intestinal “Infant-Type” Bifidobacteria Mediate Immune System Development in the First 1000 Days of Life. *Nutrients*, v. 14, n. 7, p. 1498–1498, 2022.

LIU, S. *et al.* Six Oligosaccharides’ Variation in Breast Milk: A Study in South China from 0 to 400 Days Postpartum. *Nutrients*, v.13, n.11, p.4017-4017, 2021.

MARTIN, F.-P. *et al.* Host–microbial co-metabolites modulated by human milk oligosaccharides relate to reduced risk of respiratory tract infections. *Frontiers in Nutrition*, v.9, 2022.

MOORE, R.E.; XU, L.L.; TOWNSEND, S.D. Prospecting human milk oligosaccharides as a defense against viral infections. *ACS Infectious Dis.*, v.7, n.2, p.254-263, 2021.

MOUBARECK, C.A. Human milk microbiota and oligosaccharides: a glimpse into benefits, diversity, and correlations. *Nutrients*, v. 13, n. 4, 2021.

TONON, M.K. *et al.* Maternal and infant factors associated with human milk oligosaccharides concentrations according to secretor and lewis phenotypes. *Nutrients*, v.11, n.6, p.1358, 2019.

NEVILLE, J. *et al.* A cross-sectional assessment of human milk oligosaccharide composition of vegan, vegetarian, and nonvegetarian mothers. *Breastfeeding Medicine*, v. 17, n. 3, p; 210-217, 2021.

OLIVEIRA, B.L.C.T. Comparação da microbiota intestinal de

- crianças em aleitamento materno exclusivo e em uso de fórmulas infantis. Brasília: *UniCEUB*, 2019.
- PLOWS, J.F. *et al.* Longitudinal changes in Human Milk Oligosaccharides (HMOs) over the course of 24 months of lactation. *J. Nutr.*, v.151, n.4, p.876-882, 2021.
- ROBERTSON, R.C. *et al.* The human microbiome and child growth – first 1000 days and beyond. *Trends in Microbiol.*, v.27, n.2, p.131-147, 2019.
- ROLDAN, V. *et al.* Human milk oligosaccharides and their association with late-onset neonatal sepsis in Peruvian very-low-birth-weight infants. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.112, n.1, p.106-112, 2020.
- SABEN, J.L. *et al.* Human Milk oligosaccharide concentrations and infant intakes are associated with maternal overweight and obesity and predict infant growth. *Nutrients*, v.13, n.2, p.446, 2021.
- SELMA-ROYO, M. *et al.* Human milk microbiome: from actual knowledge to future perspective. *Sem. Perinatol.*, v.45, n.6, p.151450, 2021.
- SPRENGER, N. *et al.* Biology of human milk oligosaccharides: From basic science to clinical evidence. *J. Hum. Nutr. Dietetics*, v.35, n.2, p.280-299, 2022.
- STEWART, C.J. *et al.* Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*, v.562, n.7728, p.583-588, 2018.
- TRIANSTIS, V.; BODE, L.; VAN NEERVEN, R.J.J. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front. Pediatr.*, v.6, p.190, 2018.
- XIAO, L. *et al.* Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice. *Sci. Rep.*, v.8, 2018.
- ZHANG, B. *et al.* Human milk oligosaccharides and infant gut microbiota: Molecular structures, utilization strategies and immune function. *Carbohydrate Polymers*, v.276, p.118738, 2022.