

Risco de infecção e cuidados com a imunidade no prematuro

O sistema imunológico está em constante desenvolvimento desde a concepção.¹ Assim, os recém-nascidos de forma geral, apresentam menor capacidade de montar uma resposta eficiente contra os microorganismos patogênicos, pois apresentam um sistema imunológico imaturo, que estará completamente desenvolvido somente no final da infância. Essa imaturidade é ainda mais evidente em prematuros, pois quanto menor a idade gestacional, menor é o desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido.²

Segundo a OMS, o termo prematuridade refere-se ao nascimento com idade gestacional abaixo de 37 semanas, a partir da realização de ecografia realizada antes de 14ª semana de idade gestacional. A prematuridade aumenta o risco de mortalidade por infecção nos primeiros cinco anos de idade, bem como o surgimento de condições complexas de saúde, como alterações no desenvolvimento motor e cognitivo.³

O conhecimento das várias etapas da ontogenia do sistema imunológico é essencial tanto para compreender o maior risco de infecções nesta faixa etária, quanto para suspeitar de defeitos na competência imunológica.¹

Portanto, é importante ter ciência de quais os mecanismos da resposta imunológica estão comprometidos no paciente prematuro.

Assim temos:

1) Imunidade Inata

Os recém-nascidos dependem fortemente da sua resposta imunológica inata para proteção contra infecção.¹

Sabe-se que a primeira linha de defesa contra os microorganismos composta pela pele, mucosas e trato gastrointestinal, que tem ação microbicida direta ou impedindo a aderência microbiana, ainda não está completamente desenvolvida no prematuro. Por exemplo, o estrato córneo, responsável pela barreira epidérmica, terá um amadurecimento completo somente por volta da 32-34ª semana de idade gestacional.⁴ Prematuros frequentemente não possuem também a “vernix caseosa”, camada gordurosa que contém peptídeos

antimicrobianos e só é produzida no terceiro trimestre de gestação. A mucosa do trato respiratório dos prematuros também apresenta menor clearance mucociliar e menor quantidade de peptídeos antimicrobianos. Já a permeabilidade intestinal é aumentada nos bebês pré-termo e a menor motilidade do intestino favorece o supercrescimento bacteriano e a translocação de bactérias. Além disso o microbioma do trato gastrointestinal de prematuros é menos diversificado.⁵

A resposta imune inata também é formada pelas proteínas do sistema complemento, proteínas de fase aguda, citocinas e células de defesa (monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos *natural killer*- NK e granulócitos). Os componentes do sistema complemento se mantêm em níveis baixos no feto até o último trimestre, quando ocorre um aumento da capacidade de síntese desses elementos. Como os prematuros possuem níveis de C3, C4 e CH50 reduzidos e deficiência dos produtos de ativação do sistema complemento, a capacidade de quimiotaxia e opsonização estão prejudicadas. Vale ressaltar que não há passagem transplacentária dos elementos do sistema complemento. A apresentação antigênica pelos monócitos, macrófagos e células dendríticas também é menos eficiente em prematuros. Eles têm ainda menor número e menor atividade das células NK, responsáveis especialmente pela defesa contra vírus. Apresentam também menor *pool* total de neutrófilos, o que aumenta o risco de neutropenia, favorecendo a infecção. Além disso, neutrófilos de prematuros apresentam deficiências nas funções de quimiotaxia, diapedese e fagocitose.⁴

2) Imunidade Adaptativa

É composta pelas respostas celulares (linfócitos T helper- CD4+ e células T citotóxicas – CD8+), respostas humorais (imunoglobulinas) e funções imunoregulatórias (células T regulatórias – Treg). A imunidade adaptativa age em conjunto com a imunidade inata, para combater os microorganismos.⁴

A maioria das células T dos neonatos são imaturas, com limitada capacidade de produção de citocinas.⁵ Os linfócitos T helper (CD4+), cuja função é estimular os linfócitos B na produção de anticorpos, também estão reduzidos no pré-termo.⁴

Além disso, a transferência de imunoglobulina IgG materna para o feto ocorre a partir da 12ª semana de gestação, sendo que esta concentração é baixa até o segundo trimestre. Da 28ª a 32ª semana, ocorre a transferência de 50% da concentração de IgG materna, com aumento progressivo no terceiro trimestre. Outros fatores que reduzem essa transferência materna de IgG são a inadequada expressão da porção Fc dos receptores de IgG na placenta (que ocorre de forma completa a partir do terceiro trimestre da gestação), e a redução do fluxo placentário secundária ao baixo peso, situação comum ao RN prematuro.⁶ As outras imunoglobulinas, IgA, IgM e IgD, não atravessam a placenta em quantidades significativas. O intestino dos prematuros tem baixos níveis de IgA, considerado um fator de risco para enterocolite necrosante.⁵

Portanto, como destacado acima, os recém-nascidos prematuros por apresentarem barreiras cutâneas imaturas, redução da atividade do sistema complemento, atividade reduzida das células de defesa, menor concentração de anticorpos específicos, e função imatura dos linfócitos, entre outros fatores, apresentam maior risco de infecção em relação aos recém-nascidos a termo.⁴

Assim, intervenções materno-fetais são necessárias para diminuir a morbidade entre esses recém-nascidos como: lavagem frequente das mãos, extubação o mais precoce possível, nutrição enteral, retirada de acessos centrais e especialmente um melhor entendimento da função imune neonatal.

Visando minimizar essa susceptibilidade dos prematuros aos processos infecciosos, torna-se primordial incentivar o aleitamento materno nesta população, já que a lactação é fundamental para modular a interação e favorecer o amadurecimento imunológico do recém-nascido.¹ A importância do aleitamento materno é evidenciada com a redução de sepse, enterocolite necrosante e morte em prematuros amamentados com leite humano, se comparados aos que usaram fórmula.⁷

Além disso, o estímulo à vacinação de gestantes e neonatos é outra estratégia que pode diminuir o risco de doenças em lactentes. Gestantes vacinadas para meningococo, influenza e pneumococo, apresentam maiores concentrações de IgAs secretoras específicas para esses microorganismos no leite materno.¹

Referências:

1. Moraes-Pinto MI, et al. Sistema Imunológico: desenvolvimento e aquisição da competência imunológica. *J Pediatr* 97 (2021); S59-S66
2. Diniz L.M.O. et al. O sistema imunológico do recém-nascido. *Revista Médica de Minas Gerais. Revista Médica de Minas Gerais* 2014; 24(2): 233-240
3. SBP. Nota Técnica Prematuridade. 2019.
4. Mussi-Pinhata M.M. e Rego M.A.C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. *J. Pediatr. (Rio J.)* 81 (1 suppl 1), Mar 2005.
5. Collins A et al. Why are preterm newborns at increased risk of infection? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018; 103 (4): 391-394
6. Marques, ALSL. Aquisição passiva de anticorpos IgG maternos reativos com os lipopolissacarídeos de enterobactérias incidentes em infecções neonatais por recém-nascidos pré-termos e a termo. Universidade de São Paulo. São Paulo – 2009.
7. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, et al. Impact of early human milk on sepsis and health-care costs in very low birth weight infants. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association.* 2013; 33:514–9.