

LACTOFERRINA NO LEITE HUMANO: ESTRUTURA, FUNÇÕES BIOLÓGICAS E IMPLICAÇÕES NO EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO

LACTOFERRIN IN HUMAN MILK: STRUCTURE, BIOLOGICAL FUNCTIONS AND IMPLICATIONS IN THE MICROBIOTA-GUT-BRAIN AXIS

LACTOFERRINA EN LA LECHE HUMANA: ESTRUCTURA, FUNCIONES BIOLÓGICAS E IMPLICACIONES EN EL EJE MICROBIOTA-INTESTINO-CEREBRO

 <https://doi.org/10.56238/arev7n10-086>

Data de submissão: 13/09/2025

Data de publicação: 13/10/2025

Maria Fernanda Miriani Vignoto

Mestranda em Biociências e Fisiopatologia

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: mariafmvignoto@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0000-8699-5456>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9714590517819527>

Patricia Daniele Silva dos Santos

Pós doutoranda em Química

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: patriciadanieless@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6757-2722>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3579712085081107>

Marcela de Souza Zangirolami

Doutoranda em Ciências de Alimentos

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: marcelazangirolami@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5427-016X>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4478946778069991>

Luana Cruz Muxfeldt

Doutoranda em Ciências de Alimentos

Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)

E-mail: luanacmuxfeldt@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5980-6020>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1113170705230078>

Flavia Naomi Campoi Nishimuta

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Estadual de Roraima (UERR)

E-mail: naominishimuta@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-5997-8310>

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0617240189610384>

Cristiane Renata da Silva
Doutoranda em Ciências de Alimentos
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: dracristianerenata@hotmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-3003-0740>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9275848049906977>

Deborah Heloise Fernandes Machado
Mestranda em Biociências e Fisiopatologia
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: deborahheloise12@gmail.com
Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-6327-3657>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7647407662891580>

Oscar de Oliveira Santos Junior
Doutor em Química
Instituição: Universidade Estadual de Maringá (UEM)
E-mail: oosjunior@uem.br
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9631-8480>
Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1330939521944829>

RESUMO

O leite materno (HM) é reconhecido como a principal fonte nutricional para recém-nascidos, sendo essencial ao desenvolvimento da microbiota intestinal, do sistema imunológico e da maturação fisiológica. Entre seus componentes bioativos, destaca-se a lactoferrina (LF), glicoproteína multifuncional da família das transferrinas, com alta afinidade por ferro e diversas funções biológicas. Este artigo revisa sua estrutura molecular, isoformas, modificações pós-traducionais, estabilidade estrutural e comparação com a LF de outras espécies. São discutidas a variabilidade de sua concentração no HM em diferentes fases da lactação, os fatores maternos que a influenciam, sua resistência à digestão gastrointestinal infantil e a liberação de peptídeos bioativos. Esses aspectos reforçam a importância da LF como agente imunológico, antimicrobiano e modulador da comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, com implicações na saúde e no desenvolvimento neurológico do bebê. O conhecimento sobre solubilidade, biodisponibilidade e bioatividade da LF é essencial para estratégias nutricionais e intervenções terapêuticas, especialmente na formulação de suplementos e leites infantis com perfil funcional semelhante ao HM.

Palavras-chave: Lactoferrina. Leite Humano. Microbiota. Eixo Cérebro-Intestino. Neonato.

ABSTRACT

Breast milk (HM) is recognized as the primary nutritional source for newborns, as it is essential for the development of the intestinal microbiota, the immune system, and physiological maturation. Among its bioactive components, lactoferrin (LF) stands out as a multifunctional glycoprotein from the transferrin family, characterized by a high iron-binding affinity and diverse biological functions. This article reviews its molecular structure, isoforms, post-translational modifications, structural stability, and comparison with LF from other species. The variability of its concentration in HM across different lactation stages, maternal factors that influence it, its resistance to infant gastrointestinal digestion, and the release of bioactive peptides are also discussed. These aspects reinforce the importance of LF as an immunological and antimicrobial agent and as a modulator of the communication between the intestinal microbiota and the central nervous system, with implications

for infant health and neurological development. Understanding the solubility, bioavailability, and bioactivity of LF is crucial for guiding nutritional strategies and therapeutic interventions, especially in the formulation of supplements and infant formulas that mimic the functional profile of breast milk.

Keywords: Lactoferrin. Human Milk. Microbiota. Gut-Brain Axis. Neonate.

RESUMEN

La leche materna (LM) es la principal fuente nutricional para los recién nacidos, siendo clave para el desarrollo de la microbiota intestinal, el sistema inmunológico y la maduración fisiológica. Entre sus componentes bioactivos, destaca la lactoferrina (LF), glicoproteína multifuncional de la familia de las transferrinas, con alta afinidad por el hierro y diversas funciones biológicas. Este artículo revisa su estructura molecular, isoformas, modificaciones postraduccionales, estabilidad estructural y su comparación con la LF de otras especies. Se aborda la variación de su concentración en la LM según la etapa de lactancia, los factores maternos que la influyen, su resistencia a la digestión gastrointestinal infantil y la liberación de péptidos bioactivos. Estos aspectos refuerzan su papel como agente inmunológico, antimicrobiano y modulador de la comunicación entre microbiota intestinal y sistema nervioso central, con impacto en la salud y desarrollo neurológico del lactante. Comprender su solubilidad, biodisponibilidad y bioactividad es esencial para guiar estrategias nutricionales e intervenciones terapéuticas, especialmente en la formulación de suplementos y fórmulas infantiles con perfil funcional semejante al de la leche materna.

Palabras clave: Lactoferrina. Leche Humana. Microbiota. Eje Cerebro-Intestino. Neonato.

1 INTRODUÇÃO

O leite materno (HM) desempenha um papel fundamental no apoio à colonização da microbiota intestinal neonatal e na maturação do sistema imunológico(Yang et al., 2024). Sua composição dinâmica adapta-se às necessidades do bebê e é rica em moléculas bioativas, como caseínas, imunoglobulinas, oligossacarídeos, citocinas, fatores de crescimento, componentes antimicrobianos e diversas proteínas. Esses componentes do leite humano não só ajudam na formação e modulação da microbiota intestinal, como também promovem imunidade passiva, com efeitos imunorreguladores, anti-inflamatórios e antimicrobianos. O leite materno é considerado o alimento ideal para os recém-nascidos, sendo recomendado de forma exclusiva até os seis meses e complementar até os dois anos de idade (CÂNDIDO et al., 2021).

Dentre os componentes bioativos do HM, a lactoferrina (LF) se destaca por suas propriedades multifuncionais. Essa glicoproteína da família das transferrinas se liga ao ferro e está presente em todas as fases de lactação, com concentrações mais altas no colostro e menores no leite maduro (ZHAO; CHEN; ASHAOLU, 2023). Dependendo de sua saturação com o ferro, pode assumir diferentes formas estruturais, e essas variações influenciam sua estabilidade térmica e enzimática, bem como suas funções biológicas, incluindo a homeostase de ferro, a modulação do sistema imune e sua atividade antimicrobiana (ANDERSON et al., 1989; OSTERTAG; GRIMM; HINRICHs, 2025).

Além de seu papel no metabolismo de ferro, a LF desempenha atividades antimicrobianas, antifúngica, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, anticancerígenas e antioxidantes, sendo uma proteína multifuncional (DIERICK et al., 2021), e também contribui para a integridade da barreira intestinal ao estimular a proliferação das células epiteliais intestinais (IECs), produção de citocinas e modulando a resposta imunológica (LIU et al., 2021).

Recentemente, tem-se destacado o impacto da LF na comunicação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro, um sistema de comunicação bidirecional complexo que integra o sistema nervoso central, entérico, autônomo e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, envolvendo os microrganismos presentes no trato gastrointestinal como as bactérias, vírus, fungos e arqueas, conhecido como microbioma, além de seus metabólitos e subprodutos, que desempenham um papel essencial na regulação dessa interação (CHAKRABARTI et al., 2022; FUNG, 2020).

O microbioma intestinal exerce influência sobre a função cerebral por meio de mecanismos neurais, humorais e imunológicos (WANG; YANG; LIU, 2023). Essa comunicação ocorre principalmente por três vias interconectadas: a via imunológica, a via neuronal e a via endócrina, que interagem dinamicamente entre si (AGIRMAN; HSIAO, 2021). Metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), ácidos biliares e padrões moleculares associados a micróbios

(MAMPs), influenciam a resposta imune intestinal e podem alcançar o sistema nervoso central pela circulação sistêmica (WANG; YANG; LIU, 2023)

Estudos indicam que a LF estimula o crescimento de bactérias benéficas ao limitar a disponibilidade de ferro (ABAD et al., 2022). Além disso, sua interação com LPS de bactérias gram-negativas ajuda a controlar a resposta imune e a prevenir a translocação de endotoxinas. Ademais, a LF regula a expressão de citocinas, suprimindo mediadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-1 e IL-6, enquanto estimula a produção de IL-12 e IL-10, favorecendo um equilíbrio imunológico. Sua atuação também envolve a modulação da via NF- κ B/MAPK, contribuindo para a proteção da barreira intestinal e para a redução do estresse oxidativo (ZHAO; CHEN; ASHAOLU, 2023).

Diante da relevância da LF no leite humano e de suas múltiplas funções, este artigo de revisão abordará de forma detalhada sua estrutura, função, composição molecular, propriedades antimicrobianas, antivirais, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, destacando seu papel na defesa contra patógenos e na regulação da resposta imune, além e compreender sua importância no eixo microbiota-intestino-cérebro. Por fim, será explorada a LF na suplementação e nutrição infantil.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, realizada com base na busca de artigos científicos relacionados à lactoferrina no leite humano, sua estrutura, funções biológicas, biodisponibilidade e implicações na saúde infantil.

A busca foi conduzida em diferentes bases de dados científicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e Google Scholar, contemplando publicações disponíveis até maio de 2025. Foram utilizados os descritores “lactoferrin”, “human milk”, “microbiota-gut-brain axis”, “bioavailability”, “infant nutrition” e seus correspondentes em português.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos *in vitro* e *in vivo* que abordassem a lactoferrina no contexto do leite humano, sua interação com a microbiota intestinal, efeitos imunológicos, estabilidade estrutural e aplicações terapêuticas ou nutricionais. Foram excluídas publicações sem texto completo disponível e estudos que não apresentassem relação direta com o tema.

A seleção dos trabalhos considerou a relevância científica, qualidade metodológica e período de publicação, priorizando artigos mais recentes (2019–2025), embora estudos clássicos sobre a estrutura e funções da lactoferrina também tenham sido incluídos para contextualização.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 LACTOFERRINA NO LEITE HUMANO (HM): ESTRUTURA E FUNÇÃO

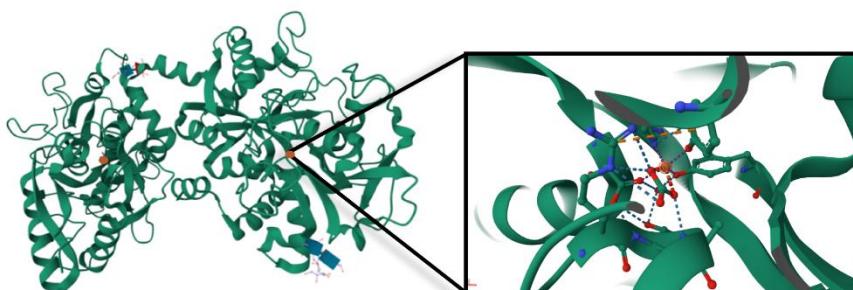
A composição proteica do leite humano (HM) é caracterizada por baixas concentrações de caseínas (β , κ e α caseínas) e altas concentrações de proteínas do soro, incluindo α -lactalbumina (α -La), lactoferrina (LF), lisozima (Lz), IgA secretora (sIgA) e outras proteínas em menores quantidades (ALMEIDA et al., 2021). A concentração de LF pode variar conforme o estágio da lactação, a etnia e a dieta (SINDI et al., 2025).

A LF é uma glicoproteína de aproximadamente 80 kDa pertencente à família das transferrinas, um grupo de proteínas com capacidade específica de se ligar ao ferro. Tanto a LF quanto as transferrinas, possuem uma estrutura tridimensional, com sítios de ligação idênticos que interagem com o ferro de maneira forte e reversível, o que as confere grande semelhança (HARIDAS; ANDERSON; BAKER, 1995).

Foram identificadas três isoformas de LF: LF- α , LF- β e LF- γ . A LF- α é a principal forma envolvida na ligação ao ferro, enquanto as isoformas LF- β e LF- γ apresentam atividade de ribonuclease, mas não se ligam ao ferro. Além de sua afinidade pelo ferro, a LF devido à sua natureza catiônica, também interage com outras macromoléculas, como proteínas e DNA (FURMANSKI et al., 1989).

A LF é composta por uma única cadeia polipeptídica, cuja quantidade de resíduos de aminoácidos varia entre 680 e 700, dependendo da espécie, sendo exatamente 691 no HM. Sua estrutura secundária combina regiões em folha β pregueada e α -hélice. A conformação final da proteína, Figura 1, apresenta dois lóbulos globulares altamente homólogos, divididos em uma metade N-terminal e outra C-terminal, cada um deles pode fazer uma ligação com o íon férreo. Sua conformação estrutural sofre alterações dependendo da ligação ao ferro, assumindo a forma fechada na sua versão ligada ao metal (holo-LF) e a forma aberta quando está livre de ferro (apo-LF) (ANDERSON et al., 1989).

Figura 1. Estrutura tridimensional da LF do HM com ênfase no sítio de ligação ao ferro.



Fonte: Adaptado de Haridas; Anderson; Baker, 1995.

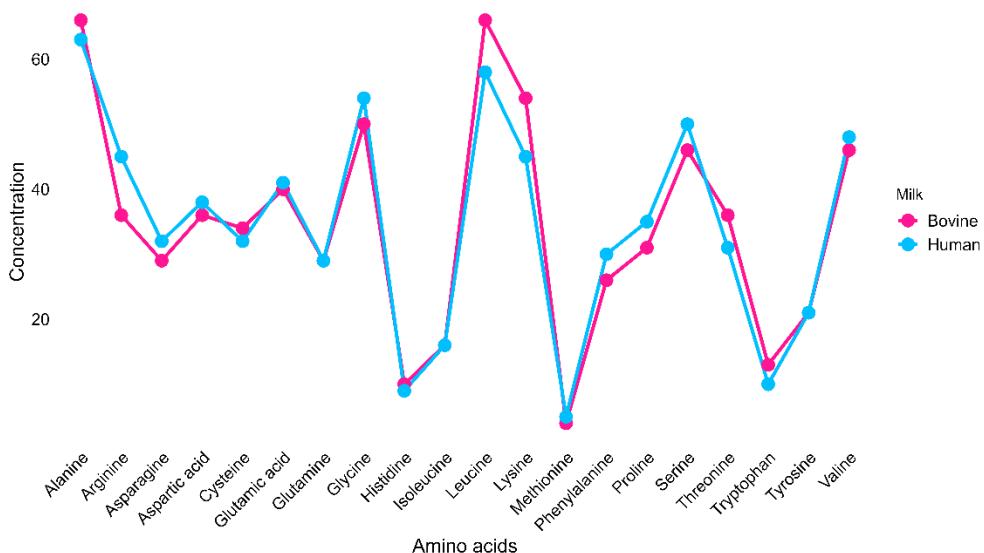
A sequência de aminoácidos de 1 a 333 forma o primeiro lóbulo, enquanto a sequência de 345 a 691 forma o segundo lóbulo. Esses dois lóbulos são conectados por uma curta α -hélice, composta pelos aminoácidos de 334 a 344. Cada lóbulo contém dois domínios que, juntos, circundam o Fe^{3+} , isolando-o do ambiente externo. No lóbulo N, esses domínios são denominados N1 e N2, enquanto no lóbulo C, são chamados de C1 e C2. A ligação com o metal ocorre de forma simultânea a um ânion CO_3^{2-} através de ligações covalentes com quatro ligantes de proteína: duas tirosinas (Tyr), 1 ácido aspártico (Asp) e 1 Histidina (His) (BAKER; BAKER; KIDD, 2002; BAKER; LINDLEY, 1992).

A LF, assim como outras proteínas, passa por modificações pós-traducionais (PTMs), sendo a glicosilação a mais comum. Em todas as espécies, a LF é glicosilada. No HM, por exemplo, a glicosilação ocorre em um, dois ou três sítios de N-glicosilação ocupados (Asn 479, Asn 138 e 479, ou Asn 138, 479 e 624, respectivamente). Essa modificação contribui para a estabilidade da LF, sua resistência à proteólise e interação com células ou receptores específicos (VAN VEEN et al., 2004).

A LF é produzida pelas células epiteliais de várias espécies de mamíferos e em outras secreções corporais como lágrimas, saliva e bile (LIU et al., 2021). Ela está presente em concentrações mais elevadas no HM em comparação ao leite de vaca holandesa, búfalo, iaque, camelo, ovelha, cabra, cavalo e burro (JI et al., 2024).

Existe uma alta homologia entre as sequências de proteínas LF do leite bovino e humano, com uma semelhança de 70% em termos de identidade. Isso significa que 70% dos aminoácidos nas sequências alinhadas são idênticos, refletindo uma correspondência rigorosa entre os resíduos de aminoácidos ao longo das sequências e evidenciando uma considerável semelhança estrutural e funcional (ELISHA; BHAGWAT; PILLAI, 2025). A Figura 2 apresenta uma comparação entre as concentrações de cada aminoácido na LF do HM e bovino.

Figura 2. Comparação das concentrações de aminoácidos nas sequências de LF do HM e bovino.

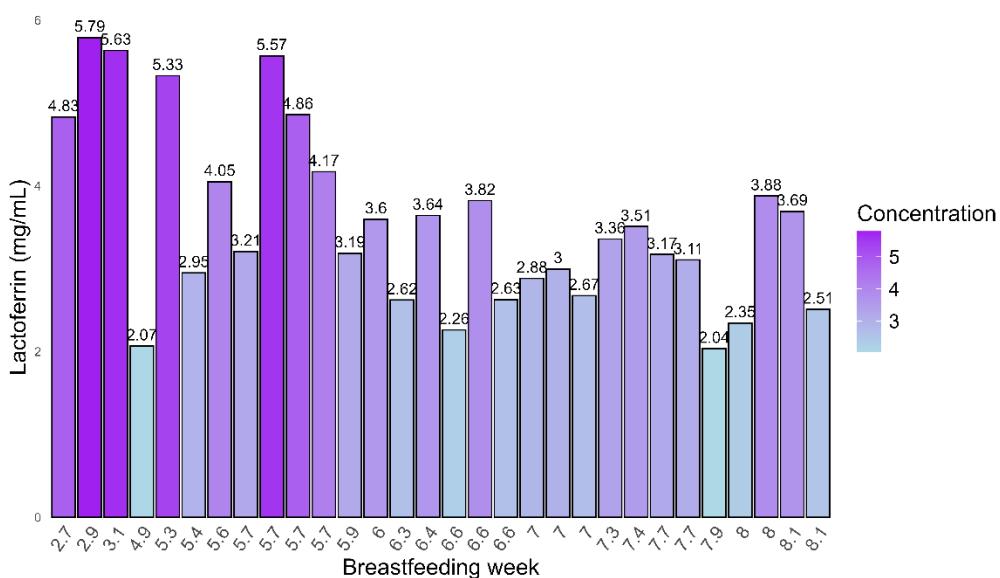


Fonte: Adaptado de Elisha; Bhagwat; Pillai, 2025.

A alanina (66 no leite bovino e 63 no HM) e a leucina (66 no leite bovino e 58 no HM) são os aminoácidos mais abundantes em ambas as sequências, seguidas por glicina (50 no leite bovino e 54 no HM), serina (46 no leite bovino e 50 no HM) e valina (46 no leite bovino e 48 no HM). Apesar das pequenas diferenças nas sequências, essas semelhanças indicam que a função biológica da LF, particularmente no que se refere à ligação e transporte de ferro, é amplamente preservada entre as duas espécies.

A concentração de LF no HM diminui durante os estágios de lactação, sendo mais elevada no colostro (OBERČKAL et al., 2023). No estudo realizado por Oberčkal et al. (OBERČKAL et al., 2023) a LF foi quantificada em 30 amostras de leite doadas por mães saudáveis entre a 3^º e 8^º semana de lactação. Observou-se que as concentrações de LF variaram ao longo do tempo, sem um padrão constante, oscilando entre $2,036 \text{ mg.mL}^{-1}$ a $5,790 \text{ mg.mL}^{-1}$, Figura 3. No entanto, valores acima de 4 mg.mL^{-1} foram registrados somente até a 5^a semana de lactação. A partir da 6^º semana a máxima concentração registrada foi de $3,88 \text{ mg.mL}^{-1}$.

Figura 3. Variação da concentração de LF no HM de 30 mães doadoras ao longo da terceira e oitava semana de amamentação



Fonte: Adaptado de Oberckal et al., 2023.

Esse declínio também foi relatado por Tanaka et al. (TANAKA et al., 2023), que identificou uma redução na concentração de LF à medida que o número de semanas pós-parto avançava. A grande variação observada provavelmente se deve a diversos fatores. Por exemplo, estudos indicam que um IMC pré-gestacional elevado está associado a concentrações mais altas de LF um mês após o parto. Além disso, o tipo de parto também pode exercer influência, com maiores concentrações observadas em mães que passaram por cesariana em comparação àquelas que tiveram parto normal, especialmente seis meses após o parto (ZHANG et al., 2021).

Outro fator relevante é a dieta materna. Foi demonstrado que uma dieta com redução de gordura e açúcar por 2 semanas e o aumento de fibras durante a lactação reduziu as concentrações de LF no leite maduro (SINDI et al., 2025). Mães com baixos níveis de albumina, um indicador de má nutrição, apresentaram maiores concentrações de LF no leite. Esse efeito pode estar relacionado ao aumento da produção de prolactina, como um mecanismo compensatório do organismo para garantir a oferta de nutrientes ao bebê, mesmo em condições nutricionais adversas. A ingestão de alimentos ricos em vitamina A, também pode contribuir para a manutenção de níveis mais elevados de LF no leite materno (LIU et al., 2022b).

3.2 SOLUBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE DA LF NO TRATO GASTROINTESTINAL (TGI)

A LF do HM apresenta menor digestibilidade gástrica em comparação à de outras espécies, mantendo-se estável até o final da digestão intestinal, o que indica maior resistência à hidrólise

enzimática. Sua localização na interface dos glóbulos de gordura pode contribuir para essa estabilidade, reduzindo sua degradação em condições gástricas infantis simuladas. Além disso, diferenças na N-glicosilação entre espécies influenciam a digestibilidade, como no leite de cabra, que contém seis N-glicanos exclusivos, e na variação das proporções de N-glicanos com ácido siálico, que são de 43% no leite bovino, 37% no de cabra e 34% no humano (MA et al., 2021; XIAO et al., 2023).

A digestão da LF foi estudada em um modelo que simula o sistema digestivo infantil. Na fase gástrica, a LF permaneceu intacta devido ao pH menos ácido, que reduz a ação da pepsina. Com a adição do suco intestinal, a digestão avançou rapidamente. Análises mostraram que, ao contrário do sistema adulto, a LF não foi fragmentada no estômago infantil, mas foi completamente degradada no intestino, gerando peptídeos diferentes, o que evidencia uma dinâmica digestiva específica das crianças (DE HAAN et al., 2024).

Peptídeos derivados da LF conseguem sobreviver à digestão gastrointestinal e são encontrados intactos nas fezes dos bebês. Enquanto no HM não digerido e nas amostras gástricas há uma liberação limitada de peptídeos da LF, nas fezes esses peptídeos estão presentes em maior quantidade, indicando que a proteína é resistente à proteólise durante o percurso pelo trato gastrointestinal. A LF saturada com ferro, em especial, demonstra resistência a enzimas digestivas como pepsina e tripsina, permitindo que seus peptídeos se mantenham intactos e potencialmente ativos nas fezes. Esses peptídeos podem exercer importantes efeitos bioativos, como ação antimicrobiana e antioxidante, promovendo benefícios para a saúde intestinal do bebê (BEVERLY et al., 2020).

Embora o leite de mães de bebês prematuros contenha mais LF, a liberação desse peptídeo no estômago desses bebês é menor do que em bebês nascidos a termo. Isso pode reduzir sua proteção imunológica e antimicrobiana, além de comprometer a absorção de nutrientes importantes para o crescimento e desenvolvimento (NIELSEN et al., 2020).

Alguns tratamentos térmicos, aumentam a digestibilidade da LF no leite humano ao desnaturá-la, facilitando sua quebra durante a digestão. Em contraste, o tratamento não térmico por alta pressão hidrostática (HHP) preserva a estrutura da LF, mantendo suas propriedades bioativas sem comprometer sua digestão (PITINO et al., 2023; SERGIUS-RONOT et al., 2023).

3.3 PROPRIEDADES DA LACTOFERRINA

A LF exibe uma ampla variedade de características bioativas, atuando no organismo como parte do sistema imunológico inato ou como suplemento alimentar (WOTRING et al., 2022). Essa glicoproteína é sintetizada por glândulas exócrinas. Suas principais funções incluem a capacidade quelante de ferro, ação anti-inflamatória, antimicrobiana, antiviral, imunomoduladora e antioxidante.

Além de desempenhar um papel essencial nos mecanismos de defesa do organismo (SCHIRMBECK; SIZONENKO; SANCHES, 2022), também facilita a absorção de ferro, contribuindo assim para a manutenção do equilíbrio dos níveis desse mineral, prevenindo tanto sua carência quanto seu excesso (RASCÓN-CRUZ et al., 2024).

O ferro desempenha um papel essencial nas bactérias dentro do hospedeiro, pois atua como cofator de enzimas envolvidas em processos vitais, como a replicação do DNA, a transcrição gênica e o metabolismo celular (ANDREINI et al., 2008). Ao se ligar aos íons de ferro disponíveis no ambiente, a LF restringe o acesso dos patógenos a esse metal, dificultando seu crescimento e a formação de biofilmes. Sua eficácia é demonstrada contra bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus epidermidis* e *Bacillus cereus*, e contra gram-negativas, como *Campylobacter jejuni* e *Salmonella*, sendo sua ação mais pronunciada nas gram-positivas (JAHANI; SHAKIBA; JAHANI, 2015).

Ao sequestrar ferro do meio, a LF inibe o crescimento bacteriano sem causar a morte das células, tornando essa inibição reversível com a reintrodução do ferro — um fenômeno conhecido como efeito bacteriostático. Por outro lado, sua ação bactericida decorre da interação direta com lipopolissacarídeos (LPS) presentes na membrana externa de bactérias gram-negativas, resultando em danos estruturais (ELZOGBY et al., 2020). Contudo, na ausência de um meio adequado (sem ferro ou nutrientes essenciais), a inibição pode se tornar irreversível, levando à morte celular por mecanismos diretos, como a interação da LF com componentes da membrana bacteriana (ALKHULAIFI et al., 2023).

Dada a importância do ferro para o crescimento bacteriano, muitas bactérias desenvolveram mecanismos de sobrevivência baseados na produção de sideróforos, que são moléculas de alta afinidade por ferro. Esses sideróforos permitem a obtenção de ferro a partir de diferentes fontes, como ferritina, transferrina e até mesmo a lactoferrina (KELL; HEYDEN; PRETORIUS, 2020).

Sua ação antiviral é igualmente ampla, ocorrendo por meio do bloqueio da entrada viral nas células hospedeiras, seja pela ligação a proteoglicanos de heparan sulfato (HSPGs) na superfície celular, seja pela interação direta com partículas virais, desviando-as das células-alvo ou inibindo a replicação após a infecção, como observado em estudos com HIV (ZARZOSA-MORENO et al., 2020). A Lf demonstrou eficácia contra diversos vírus, incluindo HSV, influenza, rotavírus, RSV, HIV, HCV, HBV, HPV, poliovírus e coronavírus (SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2), adenovírus, enterovírus 71 e papilomavírus humano, atuando tanto na prevenção da adesão viral quanto na modulação da resposta imune por meio da ativação de células NK e neutrófilos (ELZOGBY et al., 2020).

Diversos receptores celulares interagem com a LF, incluindo CD14 que atua na modulação da resposta inflamatória, proteína-1 relacionada ao receptor de LRP-1/CD91 atuando na captação de

proteínas e mecanismos anti-inflamatórios, e intelectina-1 que está relacionada à resposta imune local, além dos receptores Toll-like 2 e 4 (TLR2 e TLR4), que participam da ativação da imunidade inata e da defesa contra patógenos, CXCR4 e proteoglicanos de heparan sulfato (HSPGs) que ampliam seu espectro de ação imunológica (KELL; HEYDEN; PRETORIUS, 2020).

Outro aspecto relevante da LF é sua atividade nuclease (DNase e RNase), observada tanto na forma humana quanto na bovina. Essa propriedade permite a ligação e degradação de ácidos nucleicos, sendo intensificada pela presença de íons magnésio e cálcio, o que pode conferir proteção contra agentes infecciosos ao degradar componentes genéticos virais e bacterianos (BUKOWSKA-OŠKO et al., 2022). Enquanto na oncologia, a LF apresenta efeitos anticancerígenos, devido à sua capacidade de entrar no núcleo celular e regular genes envolvidos na inflamação, apoptose e proliferação celular. Além disso, é capaz de ativar o gene supressor de tumor p53 por meio da via do fator nuclear NF-κB, funcionando de forma análoga à própria p53 (BUKOWSKA-OŠKO et al., 2022).

A LF ajuda a reduzir o estresse oxidativo ao preservar a função mitocondrial, regular o metabolismo do ferro, diminuir a produção de espécies reativas de oxigênio e reforçar os mecanismos antioxidantes do organismo. Essa ação protetora é benéfica em doenças como sepse, SIRS e distúrbios neurodegenerativos (BUKOWSKA-OŠKO et al., 2022; RASCÓN-CRUZ et al., 2024). A LF possui carga catiônica devido ao seu alto teor de aminoácidos básicos e ponto isoelétrico elevado, o que facilita sua ligação a moléculas aniónicas como ácidos nucleicos e componentes bacterianos. Essa propriedade favorece sua interação com patógenos e células do sistema imune, ativando sinais que promovem a maturação celular e fortalecem a resposta imunológica. Neutrófilos, por exemplo, armazenam LF em seus grânulos secundários e a liberam durante processos inflamatórios (ELZOGBY et al., 2020; KELL; HEYDEN; PRETORIUS, 2020).

3.4 LACTOFERRINA NA MICROBIOTA INTESTINAL

As células epiteliais intestinais (IECs) são um conjunto de células que revestem o trato gastrointestinal, incluindo células epiteliais colunares absorтивas, células caliciformes, células de Paneth, células endócrinas, células microdobradas, células em forma de copo e células em tufo. Todas as IECs desempenham papéis importantes e específicos para a digestão, absorção e secreção, promovendo proteção como barreira física impedindo a entrada de microrganismos para a lâmina própria, e conectando o sistema imunológico inato e adaptativo (LIU et al., 2021).

A doença inflamatória intestinal (DII), principalmente dividida em colite ulcerativa (CU) e doença de crohn (DC), são condições inflamatórias crônicas e recorrentes do intestino, onde interações entre imunidade da mucosa, função de barreira, nutrição e flora entérica comensal são comprometidas,

e pacientes com DII possuem de 2 a 6 vezes mais probabilidade de desenvolver câncer colorretal (CCR) (LIU et al., 2021). Em indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal é formada 90% por *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, bactérias benéficas, e a fração restante composta por *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. Por outro lado, indivíduos com DII apresentam uma disbiose do microbioma intestinal, alterando essa composição saudável da microbiota (CUTONE et al., 2020).

Estudos in vitro demonstraram que a LF alivia a inflamação intestinal através da manutenção da integridade da barreira celular eliminando o excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS) (RASCÓN-CRUZ et al., 2024). Além disso, um outro estudo evidenciou uma melhora significativa da inflamação intestinal de ratos com colite, sendo que os animais tratados com LF humana tiveram menor quantidade de sangue nas fezes, menores danos na mucosa retal, encurtamento do colón menor, níveis séricos inferiores de IL1 β e de células produtoras de TNF α (LIU et al., 2021).

No intestino, a LF contribui para a diferenciação celular dos enterócitos, favorece o crescimento de *Bifidobacterias* e modula a permeabilidade intestinal (NOGUEIRA-DE-ALMEIDA et al., 2024). Sua ação se dá principalmente pela formação de uma barreira protetora no trato gastrointestinal, atuando no fortalecimento da barreira epitelial e dificultando a adesão de microrganismos patogênicos (OLIVEIRA; ABRAMOVECHT, 2024). Essa proteção é possível graças à sua capacidade de se ligar às membranas das células da mucosa intestinal, o que impossibilita a ligação dos microrganismos patogênicos. Essa função é especialmente relevante para recém-nascidos, cuja imaturidade intestinal e imunológica os torna mais suscetíveis a infecções, sendo o leite materno uma fonte essencial de LF (OLIVEIRA; ABRAMOVECHT, 2024).

3.5 INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL E DA LF NO NEURODESENVOLVIMENTO NEONATAL

Nos estágios iniciais da vida, os microrganismos intestinais desempenham um papel essencial na interação entre o sistema gastrointestinal e o cérebro (SEKI et al., 2021). Essa conexão contribui para a integridade da barreira intestinal e para o equilíbrio imunológico do organismo, assegurando o equilíbrio entre o ambiente interno e externo do organismo (FERREIRA; MICHELS; MATIUSSO, 2024). Evidências crescentes sugerem que alterações na microbiota intestinal estão diretamente relacionadas ao desenvolvimento inicial do sistema nervoso (LI; LIU; SHI, 2024).

Fatores como infecções ou estresse neonatal podem causar disbiose, comprometendo a formação adequada da microbiota e impactando negativamente tanto a saúde intestinal quanto a cerebral (KEOGH et al., 2021). Essas mudanças na composição microbiana e em seus metabólitos podem influenciar o neurodesenvolvimento ao ativar o nervo vago, estimular células endócrinas

intestinais e modular sinais imunológicos, além de afetar a função da barreira hematoencefálica (LI; LIU; SHI, 2024).

A imaturidade da microbiota intestinal contribui para diversas morbidades neonatais, como a enterocolite necrosante, e pode ter impactos neurológicos a longo prazo, conforme demonstrado em modelos animais (LU; MARTIN; CLAUD, 2023). Atualmente, há uma associação entre alterações na composição microbiana e vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos, incluindo Alzheimer, autismo, depressão e esquizofrenia, como aponta o estudo de Liu et al. (LIU et al., 2022a).

O período pós-natal é determinante para a colonização da microbiota em humanos e camundongos. Entretanto, o uso indiscriminado de antibióticos é um dos principais fatores responsáveis pelo desequilíbrio microbiano nessa fase inicial. Dado o papel crítico da microbiota intestinal na infância e sua interação com o sistema nervoso, torna-se compreensível que muitos transtornos neuropsiquiátricos da vida adulta tenham sua origem nesse período crucial do desenvolvimento (LIU et al., 2022a).

Nesse contexto, o adequado aporte nutricional durante a gravidez e a infância é igualmente fundamental para a neuroplasticidade e para o desenvolvimento de habilidades cognitivas, motoras e socioemocionais ao longo da vida. Nesse período crítico, os primeiros mil dias após a concepção, o cérebro passa por um crescimento acelerado, tornando-se altamente dependente de nutrientes que favorecem sua saúde e maturação. Esse período crítico ressalta a importância das intervenções nutricionais, que pode influenciar de forma duradoura a função cerebral e o desenvolvimento neural (SCHIRMBECK; SIZONENKO; SANCHES, 2022).

A LF tem sido amplamente estudada por suas propriedades neuroprotetoras, especialmente no contexto de doenças neurodegenerativas. Na doença de Alzheimer, o acúmulo excessivo de ferro no cérebro contribui para o estresse oxidativo, a produção de radicais livres e a neurodegeneração. A LF, por sua capacidade de quelar ferro, ajuda a restaurar o equilíbrio desse metal, além de exercer efeito anti-inflamatório ao reduzir citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, atenuando a neuroinflamação (ELZOGBY et al., 2020).

Estudos experimentais mostram que a apoforma da LF recombinante humana pode melhorar funções cognitivas, incluindo memória de curto, longo prazo e de trabalho, especialmente em descendentes de ratas expostas à hipóxia durante a gestação. A administração dessa LF em ratas prenhas e lactantes também trouxe benefícios cognitivos duradouros para os filhotes. Diante do papel central do estresse oxidativo nas doenças neurodegenerativas, suas propriedades antioxidantes reforçam o potencial da LF como agente terapêutico para proteção e preservação do sistema nervoso (RASCÓN-CRUZ et al., 2024; SOKOLOV et al., 2022).

3.6 POTENCIAIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E NUTRICIONAIS DA LF

A LF é um componente funcional de destaque no leite humano, reconhecida não apenas por suas propriedades imunológicas, mas também por seu relevante valor nutricional. Sua elevada concentração no colostro e presença ao longo da lactação contribuem diretamente para a proteção da mucosa intestinal, modulação da microbiota e absorção de ferro, sendo essencial para a homeostase nutricional e imunológica do neonato (CAO et al., 2023).

É importante destacar que a amamentação desempenha um papel fundamental na formação do microbioma do recém-nascido. O leite materno, com sua composição equilibrada de lipídios, proteínas e oligossacarídeos, influencia diretamente esse processo. Pois, bebês alimentados com fórmula tendem a ter menor diversidade microbiana e maior suscetibilidade a alergias, já que as fórmulas não replicam completamente as funções do leite materno (SCHIRMBECK; SIZONENKO; SANCHES, 2022). Diante dessa importância, a suplementação de fórmulas infantis com LF bovina tem se consolidado como estratégia para aproximar seus benefícios dos proporcionados pelo leite materno (ALY et al., 2023).

Os estudos sobre os efeitos das fórmulas infantis suplementadas com LF bovina relataram melhora da flora microbiana intestinal, aumento dos níveis séricos de ferritina, hematócrito e redução de doenças do trato respiratório inferior. Portanto, durante a fabricação de alimentos que contêm LF, como por exemplo o leite bovino, é essencial preservar sua estrutura, pois tratamentos térmicos, químicos ou ácidos podem alterar a matriz do produto e comprometer a integridade e digestibilidade da proteína (TANAKA et al., 2021).

A principal diferença entre a microbiota de neonatos alimentados com leite materno e os que recebem fórmula é a maior presença de bifidobactérias nos primeiros, favorecida pelo pH mais ácido do intestino (ALMEIDA; MACEDO; FREITAS, 2022). Essas bactérias estão associadas a uma microbiota saudável e fortalecem a resposta imunológica intestinal (CUTONE et al., 2020).

Além disso, nos últimos anos, a LF tem sido usada como suplemento de ferro, visto que, ela compartilha semelhanças estruturais com a transferrina, além de exibir alta afinidade de ligação ao ferro dentro de uma ampla faixa de valores de pH, e mantida após o aquecimento. Devido às propriedades de ligação do ferro, foi proposto que a LF possa aumentar a absorção intestinal de ferro e melhorar a produção de hemoglobina (ZHAO et al., 2022).

Embora a LF seja uma proteína relativamente grande, considera-se improvável que ela atravesse a barreira intestinal ou hematoencefálica e atue diretamente na suplementação de ferro sistêmico. No entanto, evidências sugerem que a LF contribui para a captação de ferro pelas células intestinais de forma indireta e acessória, pois sua estrutura permite a ligação de até dois íons Fe³⁺ com

alta afinidade, e sua internalização na célula intestinal acontece pelo seu próprio receptor. Uma vez internalizado, o ferro pode ser liberado e armazenado temporariamente na ferritina ou exportado para a circulação via ferroportina, sendo então oxidado e transportado pela transferrina (EL AMROUSY et al., 2022).

A hemostasia do ferro consiste no equilíbrio entre suas concentrações no sangue e nos tecidos, sendo regulada pela ferroportina, proteína responsável por exportar ferro dos enterócitos e células de armazenamento para a corrente sanguínea, e pela hepcidina. Esta última é um peptídeo produzido pelos hepatócitos, cuja síntese é intensificada em situações de sobrecarga de ferro. A hepcidina se liga à ferroportina, provocando sua degradação e bloqueando assim a liberação de ferro para o plasma. Em quadros inflamatórios, como na doença inflamatória intestinal (DII), há elevação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a interleucina-6 (IL-6). Esse aumento estimula a transcrição gênica da hepcidina e reduz a expressão gênica da ferroportina, limitando, portanto, a absorção intestinal de ferro (KARASKOVA et al., 2020).

Nesse contexto, a ação indireta da LF no metabolismo do ferro mostra-se particularmente relevante, sobretudo em condições inflamatórias. Um ensaio clínico conduzido por Amrousy et al. (EL AMROUSY et al., 2022) avaliou noventa e duas crianças com doença inflamatória intestinal (DII) e anemia ferropriva (IDA), distribuídas em dois grupos: um grupo recebeu sulfato ferroso ($n = 40$), na dose de 6 mg/kg/dia durante três meses, enquanto o outro grupo foi tratado com LF ($n = 40$), na dose de 100 mg/dia pelo mesmo período. Os resultados demonstraram que a suplementação reduziu significativamente os níveis de IL-6 em comparação tanto aos valores basais quanto ao grupo tratado com sulfato ferroso, e também foi observado aumento nos parâmetros hematológicos, em relação ao grupo que recebeu apenas sulfato ferroso.

Ademais, um outro estudo de revisão e meta-análise realizado por Zhao et al. (ZHAO et al., 2022) comparou os efeitos da suplementação oral de LF e sulfato ferroso no tratamento da anemia ferropriva, revelando melhores resultados nos parâmetros de ferro no sangue, como níveis de ferro sérico, ferritina, e na eritropoiese, e uma redução mais acentuada dos níveis de IL-6, indicando que ela diminuiu a inflamação. Corroborando esses achados, Chen et al. (CHEN et al., 2020) relataram que a utilização de fórmulas infantis fortificadas com LF proporcionou um aumento significativo nos níveis de hemoglobina em comparação às fórmulas fortificadas apenas com ferro em bebês anêmicos.

A anemia afeta negativamente o crescimento, a qualidade de vida e o desenvolvimento neurocognitivo, além de comprometer a produtividade futura, sendo a anemia ferropriva particularmente prevalente em crianças com doenças inflamatórias intestinais. No entanto, a

suplementação oral de ferro costuma estar associada a efeitos gastrointestinais indesejáveis e baixa adesão ao tratamento (EL AMROUSY et al., 2022).

Nesse cenário, a LF se destaca como uma alternativa segura e promissora, contribuindo de forma indireta para a normalização da homeostase do ferro, favorecendo sua absorção e distribuição, especialmente em quadros anêmicos associados a processos inflamatórios. Estudos demonstram que a administração de LF reduz significativamente a incidência de sepse neonatal e potencializa os efeitos de probióticos na prevenção da enterocolite necrosante (NEC), particularmente em prematuros alimentados exclusivamente com fórmula infantil (AL-ALAIYAN et al., 2021). Esses achados reforçam seu potencial terapêutico tanto na regulação do metabolismo do ferro quanto como agente protetor em distúrbios intestinais.

5 CONCLUSÃO

A lactoferrina, componente bioativo essencial do leite humano, demonstra um amplo espectro de funções benéficas para a saúde infantil, atuando na regulação da microbiota intestinal, no fortalecimento da barreira intestinal, na modulação do sistema imunológico e na proteção contra agentes patogênicos. Além de seu papel fundamental na homeostase de ferro, suas propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e imunorreguladoras evidenciam sua importância como um agente multifuncional. A participação da lactoferrina no eixo microbiota-intestino-cérebro reforça ainda mais seu potencial impacto no desenvolvimento neurológico e imunológico dos recém-nascidos. Diante disso, o aprofundamento em pesquisas sobre essa proteína é essencial para ampliar o conhecimento sobre sua aplicação na nutrição infantil, especialmente no desenvolvimento de estratégias de suplementação e fórmulas infantis que se aproximem do perfil funcional do leite materno.

DECLARAÇÃO DE INTERESSE CONCORRENTE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

REFERÊNCIAS

- ABAD, I. et al. Protective effect of bovine lactoferrin against *Cronobacter sakazakii* in human intestinal Caco-2/TC7 cells. *International Dairy Journal*, v. 133, p. 105428, out. 2022.
- AGIRMAN, G.; HSIAO, E. Y. SnapShot: The microbiota-gut-brain axis. *Cell*, v. 184, n. 9, p. 2524-2524.e1, abr. 2021.
- AL-ALAIYAN, S. et al. Effects of Probiotics and Lactoferrin on Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Cureus*, set. 2021.
- ALKHULAIFI, M. M. et al. Involvement of host iron-withholding strategy on *Streptococcus pyogenes* strain KSU-1 growth and pathogenicity. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, v. 22, n. 2, p. 229–236, abr. 2023.
- ALMEIDA, C. C. et al. Bioactive Compounds in Infant Formula and Their Effects on Infant Nutrition and Health: A Systematic Literature Review. *International Journal of Food Science*, v. 2021, p. 1–31, maio 2021.
- ALMEIDA, G. G. DE; MACEDO, K. R. M. DE; FREITAS, F. M. N. DE O. The protective effects of the microbiota on early childhood colonization through parturition, breastfeeding and feeding. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. e516111436523, nov. 2022.
- ALY, E. et al. In vitro prebiotic activity of rhLf and galactooligosaccharides on infant intestinal microbiota. *Nutrición Hospitalaria*, 2023.
- ANDERSON, B. F. et al. Structure of human lactoferrin: Crystallographic structure analysis and refinement at 2·8 Å resolution. *Journal of Molecular Biology*, v. 209, n. 4, p. 711–734, out. 1989.
- ANDREINI, C. et al. Metal ions in biological catalysis: from enzyme databases to general principles. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, v. 13, n. 8, p. 1205–1218, nov. 2008.
- BAKER, E. N.; BAKER, H. M.; KIDD, R. D. Lactoferrin and transferrin: Functional variations on a common structural framework. *Biochemistry and Cell Biology*, v. 80, n. 1, p. 27–34, fev. 2002.
- BAKER, E. N.; LINDLEY, P. F. New perspectives on the structure and function of transferrins. *Journal of Inorganic Biochemistry*, v. 47, n. 1, p. 147–160, ago. 1992.
- BEVERLY, R. L. et al. Milk Peptides Survive In Vivo Gastrointestinal Digestion and Are Excreted in the Stool of Infants. *The Journal of Nutrition*, v. 150, n. 4, p. 712–721, abr. 2020.
- BUKOWSKA-OŠKO, I. et al. Lactoferrin as a Human Genome “Guardian”—An Overall Point of View. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 9, p. 5248, maio 2022.
- CÂNDIDO, F. G. et al. Breastfeeding versus free distribution of infant formulas by the Public Health System. *Einstein (São Paulo)*, v. 19, 3 nov. 2021.
- CAO, X. et al. Lactoferrin: A glycoprotein that plays an active role in human health. *Frontiers in Nutrition*, v. 9, jan. 2023.

CHAKRABARTI, A. et al. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 79, n. 2, p. 80, fev. 2022.

CHEN, K. et al. Dose Effect of Bovine Lactoferrin Fortification on Iron Metabolism of Anemic Infants. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v. 66, n. 1, p. 24–31, fev. 2020.

CUTONE, A. et al. Lactoferrin in the Prevention and Treatment of Intestinal Inflammatory Pathologies Associated with Colorectal Cancer Development. *Cancers*, v. 12, n. 12, p. 3806, dez. 2020.

DE HAAN, P. et al. A microfluidic model for infantile in vitro digestions: Characterization of lactoferrin digestion. *SLAS Technology*, v. 29, n. 5, p. 100175, out. 2024.

DIERICK, M. et al. Lactoferrin, a versatile natural antimicrobial glycoprotein that modulates the host's innate immunity. *Biochemistry and Cell Biology*, v. 99, n. 1, p. 61–65, fev. 2021.

EL AMROUSY, D. et al. Lactoferrin for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease: a clinical trial. *Pediatric Research*, v. 92, n. 3, p. 762–766, set. 2022.

ELISHA, C.; BHAGWAT, P.; PILLAI, S. In silico and in vitro analysis of dipeptidyl peptidase-IV and angiotensin-converting enzyme inhibitory peptides derived from milk lactoferrin. *International Dairy Journal*, v. 160, p. 106092, jan. 2025.

ELZOGBY, A. O. et al. Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: Active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand. *Biomaterials*, v. 263, p. 120355, dez. 2020.

FERREIRA, G.; MICHELS, V. E.; MATIUSSO, C. O EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO E SUA INFLUÊNCIA NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Revista ft*, v. 28, n. 138, p. 56–57, set. 2024.

FUNG, T. C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiology of Disease*, v. 136, p. 104714, mar. 2020.

FURMANSKI, P. et al. Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity. *The Journal of experimental medicine*, v. 170, n. 2, p. 415–429, ago. 1989.

HARIDAS, M.; ANDERSON, B. F.; BAKER, E. N. Structure of human diferric lactoferrin refined at 2.2 Å resolution. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, v. 51, n. 5, p. 629–646, set. 1995.

JAHANI, S.; SHAKIBA, A.; JAHANI, L. The Antimicrobial Effect of Lactoferrin on Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *International Journal of Infection*, v. 2, n. 3, jul. 2015.

JI, Z. et al. Insight into differences in whey proteome from human and eight dairy animal species for formula humanization. *Food Chemistry*, v. 430, p. 137076, jan. 2024.

KARASKOVA, E. et al. Changes in serum hepcidin levels in children with inflammatory bowel disease during anti-inflammatory treatment. *Journal of Paediatrics and Child Health*, v. 56, n. 2, p. 276–282, fev. 2020.

KELL, D. B.; HEYDEN, E. L.; PRETORIUS, E. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Frontiers in Immunology*, v. 11, maio 2020.

KEOGH, C. E. et al. Myelin as a regulator of development of the microbiota-gut-brain axis. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 91, p. 437–450, jan. 2021.

LI, L.; LIU, T.; SHI, Y. Treatment of preterm brain injury via <scp>gut-microbiota–metabolite–brain</scp> axis. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 30, n. 1, jan. 2024.

LIU, G. et al. Gut dysbiosis impairs hippocampal plasticity and behaviors by remodeling serum metabolome. *Gut Microbes*, v. 14, n. 1, dez. 2022a.

LIU, L. et al. Impact of maternal nutrition during early pregnancy and diet during lactation on lactoferrin in mature breast milk. *Nutrition*, v. 93, p. 111500, jan. 2022b.

LIU, N. et al. The Functional Role of Lactoferrin in Intestine Mucosal Immune System and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, nov. 2021.

LU, J.; MARTIN, C. R.; CLAUD, E. C. Neurodevelopmental outcome of infants who develop necrotizing enterocolitis: The gut-brain axis. *Seminars in Perinatology*, v. 47, n. 1, p. 151694, fev. 2023.

MA, Y. et al. Digestive differences in immunoglobulin G and lactoferrin among human, bovine, and caprine milk following in vitro digestion. *International Dairy Journal*, v. 120, p. 105081, set. 2021. NIELSEN, S. D. et al. Differences and Similarities in the Peptide Profile of Preterm and Term Mother's Milk, and Preterm and Term Infant Gastric Samples. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2825, set. 2020.

NOGUEIRA-DE-ALMEIDA, C. A. et al. Consensus of the Brazilian Association of Nutrology and the Brazilian Society for Food and Nutrition on the consumption of cow's milk by humans. *International Journal of Nutrology*, v. 17, n. 3, jun. 2024.

OBERČKAL, J. et al. Quantification of lactoferrin in human milk using monolithic cation exchange HPLC. *Journal of Chromatography B*, v. 1214, p. 123548, jan. 2023.

OLIVEIRA, E. G. DE; ABRAMOVECHT, G. Colostoterapia em recém-nascidos prematuros : uma revisão da literatura. *Revista Fluminense de Extenção Universitária*, p. 8–13, 2024.

OSTERTAG, F.; GRIMM, V. J.; HINRICHES, J. Iron saturation and binding capacity of lactoferrin - development and validation of a colorimetric protocol for quality control. *Food Chemistry*, v. 463, p. 141365, jan. 2025.

PITINO, M. A. et al. Digestion of human milk processed by high pressure processing and Holder pasteurization using a dynamic in vitro model of the preterm infant. *Food Chemistry*, v. 411, p. 135477, jun. 2023.

RASCÓN-CRUZ, Q. et al. Antioxidant Potential of Lactoferrin and Its Protective Effect on Health: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 1, p. 125, dez. 2024.

SCHIRMBECK, G. H.; SIZONENKO, S.; SANCHES, E. F. Neuroprotective Role of Lactoferrin during Early Brain Development and Injury through Lifespan. *NutrientsMDPI*, , jul. 2022.

SEKI, D. et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host & Microbe*, v. 29, n. 10, p. 1558- 1572.e6, out. 2021.

SERGIUS-RONOT, M. et al. Development of a human milk protein concentrate from donor milk: Impact of the pasteurization method on static in vitro digestion in a preterm newborn model. *Food Research International*, v. 164, p. 112385, fev. 2023.

SINDI, A. S. et al. Human milk lactoferrin and lysozyme concentrations vary in response to a dietary intervention. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 135, p. 109760, jan. 2025.

SOKOLOV, A. V. et al. Lactoferrin Induces Erythropoietin Synthesis and Rescues Cognitive Functions in the Offspring of Rats Subjected to Prenatal Hypoxia. *Nutrients*, v. 14, n. 7, p. 1399, mar. 2022.

TANAKA, H. et al. Effects of oral bovine lactoferrin on a mouse model of inflammation associated colon cancer. *Biochemistry and Cell Biology*, v. 99, n. 1, p. 159–165, fev. 2021.

TANAKA, M. et al. Protein and Immune Component Content of Donor Human Milk in Japan: Variation with Gestational and Postpartum Age. *Nutrients*, v. 15, n. 10, p. 2278, maio 2023.

VAN VEEN, H. A. et al. The role of N-linked glycosylation in the protection of human and bovine lactoferrin against tryptic proteolysis. *European Journal of Biochemistry*, v. 271, n. 4, p. 678–684, fev. 2004.

WANG, Q.; YANG, Q.; LIU, X. The microbiota–gut–brain axis and neurodevelopmental disorders. *Protein & Cell*, v. 14, n. 10, p. 762–775, out. 2023.

WOTRING, J. W. et al. Evaluating the in vitro efficacy of bovine lactoferrin products against SARS-CoV-2 variants of concern. *Journal of Dairy Science*, v. 105, n. 4, p. 2791–2802, abr. 2022.

XIAO, T. et al. Comparative Analysis of Protein Digestion Characteristics in Human, Cow, Goat, Sheep, Mare, and Camel Milk under Simulated Infant Condition. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 71, n. 41, p. 15035–15047, out. 2023.

ZARZOSA-MORENO, D. et al. Lactoferrin and Its Derived Peptides: An Alternative for Combating Virulence Mechanisms Developed by Pathogens. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5763, dez. 2020.

ZHANG, J. et al. Longitudinal Changes in the Concentration of Major Human Milk Proteins in the First Six Months of Lactation and Their Effects on Infant Growth. *Nutrients*, v. 13, n. 5, p. 1476, abr. 2021.

ZHAO, C.; CHEN, N.; ASHAOLU, T. J. Prebiotic and modulatory evidence of lactoferrin on gut health and function. *Journal of Functional Foods*, v. 108, p. 105741, set. 2023.

ZHAO, X. et al. Comparative Effects between Oral Lactoferrin and Ferrous Sulfate Supplementation on Iron-Deficiency Anemia: A Comprehensive Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Nutrients*, v. 14, n. 3, p. 543, jan. 2022.