

Capítulo 10

IMPACTO DA ALIMENTAÇÃO NA MODULAÇÃO

INTESTINAL



IMPACTO DA ALIMENTAÇÃO NA MODULAÇÃO INTESTINAL

IMPACT OF FOOD ON INTESTINAL MODULATION

Crislane de Moura Costa¹

Jorddam Almondes Martins²

Kelly Silva Pinheiro³

Pedro Victor Nogueira Telles⁴

Maria Christina Sanches Muratori⁵

Marcos Antônio Pereira dos Santos⁶

Maria do Carmo de Carvalho e Martins⁷

1 Graduada em Nutrição pela Faculdade Santo Agostinho (2012), Especialista em Obesidade, Emagrecimento e Qualidade de Vida pela Universidade Estadual do Piauí (2013) e Metodologia do Ensino Superior pela Faculdade de Educação São Francisco (2015). Doutoranda e Mestre em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (2018-2020).

2 Graduando em Nutrição pela Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros - Picos, PI. Integrante da Liga Acadêmica de Oncologia e Histologia - LAOH e do projeto de extensão “Integralidade da atenção à saúde em comunidades quilombolas”.

3 Mestranda do Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (2022-2024). Participante do grupo de pesquisa NUEPPA (Núcleo de Estudos, Pesquisas e Processamento de Alimentos). Graduada em Tecnologia em Alimentos pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão - IFMA Codó (2017-2021).

4 Profissional de Educação Física pela Universidade Federal do Piauí (UFPI) desde 2018, especialista em Musculação: Condicionamento físico, prevenção e reabilitação de lesões pela Faculdade Unyleya (2019), mestre em Farmacologia - UFPI (2021), Doutorando em Farmacologia (2021 - Atual), é professor efetivo do Centro Universitário UniFacid (2021-Atual) e participou do Plano Nacional de Formação de Professores da Educação Básica - PARFOR na UESPI (2021.1)

5 Professora Titular da Universidade Federal do Piauí. Bolsista de Produtividade em Pesquisa PQ-2 CNPq, Avaliadora do Sistema Nacional de Avaliação da Educação Superior (BASIS).

6 Graduado em Educação Física pela Universidade Federal do Piauí, com Aperfeiçoamento em Teoria e Metodologia do Treinamento Desportivo pela Universidade de Moscou - Rússia, Especialização em Atividade Física e Saúde-UFPI, Doutorado em Biotecnologia-RENORBIO-UECE

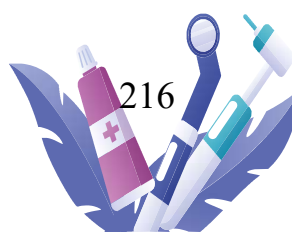
7 Graduada em Nutrição. Possui mestrado em Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco, doutorado em Ciências Biológicas (Farmacologia, Fisiologia e Química Medicinal) pela Universidade Federal de Pernambuco, Pós-Doutorado em Nutrição e Especialização em Pesquisa Clínica Aplicada pela Faculdade de Educação em Ciências da Saúde, FECS, Brasil.



Resumo: As crianças atingem a maturidade associada ao intestino de forma gradual, e durante esse processo o elemento fundamental é representado pelas interações entre as células dendríticas da lâmina própria e as células da mucosa intestinal. Revisaremos as análises referentes a importância da microbiota intestinal infantil, o seu desenvolvimento pós-parto até tornar-se semelhante à de um adulto, o processo de colonização e tipos de micro-organismos que se instalam, além de fatores que podem modular o microbioma do bebê, as doenças pediátricas relacionadas e a relevância da introdução alimentar. Os primeiros 1.000 dias são determinantes para uma vida saudável no futuro. Após 6 meses do nascimento, o bebê passará a se alimentar de alimentos de consistência sólida. A escolha dos alimentos pode culminar em uma vida mais saudável. Diante do exposto, entende-se que os primeiros micro-organismos a se estabelecerem na microbiota intestinal resultam em programação metabólica, maturação intestinal e imunológica que, por conseguinte, irá determinar o estado de saúde de curto a longo prazo.

Palavras chaves: trato gastrointestinal, microbiota intestinal, crianças, introdução alimentar

Abstract: Children reach gut-associated maturity gradually, and during this process the fundamental element is represented by the interactions between the dendritic cells of the lamina propria and the cells of the intestinal mucosa. We will review the analyzes regarding the importance of the infant intestinal microbiota, its postpartum development until it becomes similar to that of an adult, the colonization process and types of microorganisms that settle, in addition to factors that can modulate the microbiome of the baby, related pediatric diseases and the relevance of food introduction. The first 1,000 days are crucial for a healthy life in the future. After 6 months of birth, the baby will start eating solid foods. Choosing food can lead to a healthier life. In view of the above, it is understood that the first microorganisms to establish themselves in the intestinal microbiota result in metabolic program-



ming, intestinal and immunological maturation that, therefore, will determine the health status in the short to long term.

Keywords: gastrointestinal tract, intestinal microbiota, children, food introduction

INTRODUÇÃO

As células microbianas situadas no intestino humano desempenham um importante papel na saúde e na doença do hospedeiro, a sua composição pode variar em cada indivíduo. A colonização da microbiota intestinal pode fornecer nutrientes essenciais por meio de ações enzimáticas nas fibras alimentares que originam Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC), além de um bom desenvolvimento do sistema imunológico. Por isso, alterações na microbiota intestinal pode levar o surgimento de doenças (IHEKWEAZU; VERSALOVIC, 2018; ZHUANG et al., 2019).

A microbiota intestinal sofre modificações desde o nascimento até a idade adulta, as suas características podem influenciar o crescimento do indivíduo, o desenvolvimento do cérebro, os pulmões e outros, essas modificações na sua composição podem ocasionar até mesmo, um desequilíbrio bacteriano, como a disbiose, ou seja, há um aumento de bactérias patogênicas em relação as bactérias benéficas ao organismo (RONAN et al., 2021; ZHUANG et al., 2019).

Ao nascer, é necessário estabelecer uma barreira para proteção contra agentes patogênicos, esta função é importante para que possamos garantir o bom funcionamento fisiológico, induzindo assim, uma boa resposta imune. As crianças atingem a maturidade do tecido linfóide associado ao intestino de forma gradual, assim, com o decorrer do tempo, as suas barreiras protetoras vão se aperfeiçoando (SYBILSKI e WYGRZYNEK, 2020; ZHUANG et al., 2019).

Ressaltar à importância da microbiota intestinal infantil pode prevenir doenças no período neonatal, na infância e na vida adulta, entender o desenvolvimento pós-parto até tornar-se semelhante



à de um adulto, de que forma ocorre a colonização e micro-organismos predominantes em cada fase da vida, os fatores que podem modular o microbioma do bebê, as doenças pediátricas relacionadas e a relevância da introdução alimentar.

MICROBIOTA E SEU DESENVOLVIMENTO NA INFÂNCIA

Conceitos básicos sobre microbiota intestinal e sua importância no desenvolvimento do ser humano.

A microbiota intestinal é composta por uma gama diversificada de micro-organismos que utilizam do sistema gastrointestinal de animais e humanos como hospedeiro. Os seres humanos, quando comparado com animais, apresentam um número e uma diversificação maior de micro-organismos no trato gastrointestinal, sendo eles alguns eucariontes, bactérias e vírus que habitam o tubo digestivo após o momento do nascimento (KIM e SHIN, 2018).

Ao longo do trato digestivo existem mais de 1.500 espécies que compõem o ecossistema da microbiota intestinal. Dessas espécies destacam-se a Fusobacteria, Proteobacteria, Tenericutes, Actinobacteria, Verrucomicrobia Bacteroidetes e Firmicutes, considerados os filos mais representativos e que compreendem 90% da microbiota (GOMAA, 2020).

O conjunto de todos esses micro-organismos desempenham diferentes funções, como: neurológica, estrutural, protetora e metabólica (HEINTZ-BUSCHART e WILMES, 2018). Em relação à função metabólica, os micro-organismos intestinais *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Clostridium* atuam na degradação de carboidratos com auxílio de enzima ativa de carboidratos, na fermentação de fibras dietéticas, pequenas quantidades de ácidos orgânicos e álcoois (GLEDINNING et al., 2020).

As proteínas digeridas com o auxílio de proteases e peptidases de origem bacteriana geram diversos metabólitos que possuem importantes funções neuroativas no organismo humano, tais como



fenetilamina, triptamina e óxido nítrico. Dessa forma podem gerar ainda amônia, poliaminas, compostos aromáticos e metabólitos contendo sulfetos (ZHAO et al., 2019).

No que diz respeito ao metabolismo dos lipídios, dietas ricas em gorduras promovem uma elevação da população de Bacteroides, Bilophila, F. prausnitzii e Bilophila wadsworthia. O aumento dessas bactérias favorece o aumento da permeabilidade intestinal e aumento da gordura corporal fator que contribui para o desenvolvimento da obesidade (MOUZAKI et al., 2016).

Quanto à estrutura do epitélio intestinal, esse é composto por uma camada única de células em coluna entrelaçadas fortemente por complexos juncionais que controlam a permeabilidade paracelular. Existem patógenos bacterianos como a E. coli, o C. difficile e o C. perfringens, os quais apresentam a capacidade de desestruturar proteínas juncionais capazes de ligar a bicamada lipídica celular que formam a barreira do epitélio intestinal (ALLAM-NDOUL; CASTONGUAY-PARADIS; VEILLEUX; 2020).

Do ponto de vista neurológico, foi identificado que determinados patógenos, em seu processo de catabolismo, geram como produto neurotransmissores importantes. Nesse sentido, são apresentados a seguir os patógenos e neurotransmissores por eles produzidos: Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp. e Lactococcus lactis sintetizam GABA; a Escherichia spp. e o Bacillus spp sintetizam norepinefrina; Bacillus spp. sintetizam Dopamina; e Streptococcus spp., Escherichia spp. e Enterococcus spp. sintetizam histamina e serotonina (STRANDWITZ, 2018).

Os nutrientes que compõem uma dieta podem promover alterações na população dos micro-organismos presentes na microbiota intestinal. Esse por sua vez possui a capacidade de prevenir doenças e modular a patogênese através da participação do processo de digestão, absorção, regulação da responsividade imunológica e da produção ou controle de diversas composições bioativas (KOLODZIEJCZYK; ZHENG; ELINAV, 2019).

O período neonatal assim como o período que vai de um mês de vida até os 2 anos de idade possuem importante participação na modulação da microbiota intestinal, podendo ser considerados



períodos críticos no desenvolvimento de distúrbios pediátricos e/ou para aumentar o risco de surgimento de doença na fase adulta (IDDRISU, 2021).

Colonização da microbiota intestinal antes do nascimento.

O útero apresenta uma mucosa que forma uma barreira tecidual que permite fornecer proteção ao organismo de fatores tóxicos e de patógenos, promovendo imunidade local a antígenos paternos/fetais por meio da ação de das células imunes como a “Natural Killer”, células β e T CD8+ Dessa forma prevenindo a colonização da microbiana durante a gravidez (AGOSTINIS et al., 2019).

Ainda acerca da proteção imunológica durante a gravidez, a placenta é um órgão crucial formado a partir do desenvolvimento do feto. Abrigando (especificamente no villi placentário) uma quantidade substancial de macrófagos fetais intitulados de “Hofbauer” que são associados aos macrófagos maternos (PAMM1a) responsáveis pelo amadurecimento placentário, função e combate aos patógenos (MCGOVERN et al., 2021).

No momento do nascimento, por meio de parto vaginal, o bebê tem o primeiro contato com micro-organismos, dessa forma modulando a composição da microbiota intestinal tornando-a similar à microbiota vaginal materna. Rico em *Lactobacillus* e *Prevotella* ou *Sneathia* spp (VIEIRA; FUKUMORI; FERREIRA, 2016). A microbiota intestinal se desenvolve modo diferente no caso de parto cesariana. Nesse sentido Shao et al (2019) referiram uma interrupção de cepas maternas do tipo *Bacteroides*, bem como uma invasão de patógenos em larga escala oriundos do ambiente hospitalar, incluindo *Klebsiella*, *enterobacter* e *enterococcus*.

Nessa perspectiva, bebês que nasceram de parto cesariana possuem propensão a apresentar necessidade de uso de antibióticos em decorrência de infecções do sistema respiratório até um ano após o nascimento (REYMAN et al., 2019).

O ambiente uterino pré-natal é descrito como estéril. Entretanto, foram encontradas evi-



dências da presença de bactérias no mecônio com o apoio de recursos fortes como PCR quantitativo, microscopia e meio de cultura, mas é possível que tenha ocorrido contaminação como fator de enviesamento (BLASER et al., 2021).

No entanto a partir do momento da concepção destacou-se o parto normal como forma de acelerar o desenvolvimento da microbiota e a prevenção de doenças.

Desenvolvimento da microbiota intestinal após o nascimento e durante a infância

O desenvolvimento da microbiota neonatal e infantil tem seu início a partir do contato com o leite materno que, não somente, participa no desenvolvimento da comunidade microbiana intestinal como também da gestão nutricional, além de desempenhar papel na resposta imune enquanto o sistema imunológico desse novo ser não exerce suas funções de forma independente (NICHOLAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Além dos compostos bioativos e de macro e micronutrientes, o leite materno apresenta grande número de espécies de bactérias. E, em outros momentos dentro da escala temporal, as bactérias encontradas no leite materno foram apontadas como contaminantes. Atualmente se sabe a importância da vida microbiana no aleitamento materno e de seus benefícios para o bebê, propiciando a inoculação do intestino infantil com bactérias após o nascimento (ZIMMERMANN; CURTIS, 2020).

Sabe-se que durante a fase de amamentação os bebês consomem até 8×10^5 bactérias diariamente. Com o passar do tempo foram sendo descobertas diversas bactérias, tais como: Neisseriaceae, Lactobacillaceae, Corynebacteriaceae Micrococcaceae e Streptococcaceae. Dentre outros gêneros encontrados no leite, destacam-se Bifidobacterium e Lactobacillus, dos quais foram isoladas espécies como: Lactobacillus salivarius, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus gasseri, Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium bifidum e Bifidobacterium breve (LYONS et al., 2020).



Vale ressaltar a importância das bactérias comensais que, a depender da bactéria, podem apresentar ou anular efeitos antimicrobianos em bactérias patogênicas. O gênero *Lactobacilos* presente no leite materno dispõe de propriedades de inibir o crescimento de patógenos e sua adesão nos tecidos gastrintestinais, incluindo efeitos sobre: *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Pseudomonas spp.* e *Escherichia coli* (LE DOARE et al., 2018).

Ainda no período pré-natal foi observado que a capacidade de transferência placentária não é eficiente no transporte da vitamina K, sendo constatados baixos níveis dessa vitamina na microbiota intestinal logo após o nascimento. A Vitamina K detém papel crucial no processo de coagulação sanguínea e, em decorrência da má transferência da Vitamina K, o bebê é passível de desenvolver uma deficiência patológica de vitamina K nos primeiros 6 meses de vida. O tratamento ao nascer de vitamina K vem trazendo benefícios na prevenção dessa deficiência (ELLIS et al., 2022).

Os primeiros 1.000 dias de vida são determinantes para uma vida saudável no futuro. Após 6 meses do nascimento, o bebê passará a se alimentar de alimentos sólidos, e a escolha dos alimentos pode culminar em uma vida mais saudável. A ingestão elevada de carnes combinada com baixa ingestão de peixe, legumes e frutas aumenta os riscos de doenças neuroendócrinas. De modo diferente, a ingestão de cereais, considerados fontes de carboidratos complexos, determina um desenvolvimento funcional do sistema nervoso central, além de diversificação da microbiota intestinal (CERDÓ; DIÉ-GUEZ; CAMPOY 2019).

Diante do exposto, é possível entender que os primeiros micro-organismos a serem desenvolvidos na microbiota intestinal resultam na programação metabólica, maturação intestinal e imunológica que, por conseguinte, irá determinar o estado de saúde em curto a longo prazo.

MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS PEDIÁTRICAS

A disbiose é uma colonização anormal do intestino caracterizada por uma diminuição da



diversidade de espécies bacterianas e alterações na composição taxonômica, e pode ocorrer com frequência durante o processo inicial de colonização do trato gastrointestinal de um recém-nascido (RAUTAVA et al., 2012). Assim, o estado disbiótico providencia bactérias colonizadoras que, por um lado, não ativam a função imunoprotetora adequada e, por outro lado, estimulam uma resposta imunológica em desequilíbrio linfocítico ou regulação celular excessiva, o que favorece condições inflamatórias (RAUTAVA et al., 2012).

A assimetria da microbiota pode induzir o desenvolvimento de várias patologias, como é o caso de gastroenterites e enterites pseudomembranosas. A alteração da composição da microbiota causada tanto pela redução das bactérias benéficas pode estar associada com a doença inflamatória do intestino e atopia (SAAD, 2006; ANDRADE, 2009). Como resultado, o intestino em desenvolvimento estabelece respostas imunológicas anormais a estímulos comuns, potencializando a expressão de doenças crônicas em uma fase posterior da vida, incluindo doenças imunomediadas. Embora esteja estabelecido um componente genético para a disbiose na colonização do recém-nascido, fatores ambientais como a dieta e o estresse são considerados fatores contribuintes importantes (ANDRADE, 2009).

O retardo na instalação da microbiota normal do intestino favorece o desenvolvimento de enterite pela falta de bactérias protetoras e reduzido desenvolvimento do sistema imunitário local e sistêmico (WALKER, 2017). Dessa forma, existe pouca resistência à colonização intestinal, o que possibilita a presença de necrose (BRANDT et al., 2006).

A natureza da exposição inicial à microbiota no período perinatal após parto por cesariana ou em internação prolongada em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) apresenta uma grande influência na redução de microbiota benéfica. Além disso, práticas médicas com prescrição de antibióticos, a vacinação e permanência em ambientes excessivamente limpos podem prejudicar o processo inicial de colonização do trato gastrointestinal da criança. Todas essas circunstâncias mencionadas perturbam o desenvolvimento apropriado da microbiota para assegurar a homeostasia



intestinal e, desse modo, favorecem os processos de doença associados com a presença de inflamação (WALKER, 2017).

O processo de colonização anormal difere notavelmente do processo normal. Nesse sentido, como resultado do parto pré-termo, do parto por cesariana e da exposição ao parto, a colonização inicial ocorre em uma primeira fase escassa e inadequada do processo de colonização e, considerando que a fase neonatal é crítica para o processo de colonização inicial, qualquer perturbação durante essa etapa pode culminar em disbiose. Posteriormente, apesar do estímulo da alimentação oral e do desmame para alimentos sólidos, a maturação completa da colonização intestinal, sob essas condições, é adiada até os 4-6 anos de vida. Durante esse período de tempo, a criança torna-se mais suscetível a doenças infecciosas e imunomediadas (PENDERS et al., 2007).

Deve ser destacada a relação entre o desenvolvimento da microbiota intestinal normal e da tolerância imunológica. Nesse contexto, a atopia é uma tendência hereditária a desenvolver patologias alérgicas e há evidências de que a microbiota comensal seria um dos elementos impeditivos e fundamentais para o desenvolvimento da tolerância imunológica. A atopia tem maior comprovação clínica e experimental do impacto da microbiota no desenrolar da doença. Crianças que não apresentaram atopia tinham, quando recém-nascidas, maior quantidade de *Clostridium* sp. e menor de *Bifidobacterium* (BRANDT et al., 2006).

A atopia privilegia reações de hipersensibilidade mediadas por IgE, em resposta a antígenos comuns na alimentação e no ambiente intra e extracelular. É considerada como uma das manifestações da tríade atópica (dermatite atópica, asma e rinite alérgica). Caracterizada como doença inflamatória cutânea crônica, de origem genética apresenta-se com recorrentes eczemas associados a prurido, acometendo superfície cutânea geneticamente alterada, induzindo, por fenômenos imunológicos, a presença de inflamação (LEITE, R.; LEITE, A.; COSTA, 2007). Uma meta-análise englobando 23 estudos concluiu que bebês nascidos via cesariana têm um aumento de 20% no risco de desenvolver asma durante a infância, e sempre encontrasse diferença entre a microbiota intestinal de crianças com



atopia em comparação as crianças saudáveis (ARRIETA et al., 2014).

Ressalta-se que o baixo peso ao nascer é uma das mais prevalentes nas causas de morbidade e mortalidade associadas com o desenvolvimento de EN em recém-nascidos. Essa doença apresenta origem multifatorial e é ocasionada pela imaturidade intestinal e imunológica, além de infecção, hipóxia e composição alterada da microbiota intestinal. As bactérias do intestino têm apresentado forte influência na etiologia da EN, em na maioria dos casos encontrada baixa contagem de bactéria da microbiota comensal, entre elas as *Bifidobacterium* (PEREZ et al., 2014; FRANCINO, 2014). Além disso, a exposição a antibióticos e a introdução precoce com a fórmula são fatores de risco para desenvolvimento de EM (ARRIETA et al., 2014).

As doenças inflamatórias intestinais na infância são desencadeadas por anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrointestinal a uma microbiota normalmente não patogênica, porém, a origem da patologia continua desconhecida. São caracterizadas por inflamação intestinal crônica não infecciosa e manifestam-se clinicamente por diarreia, dor abdominal, perda ponderal e náuseas. Ocorrem principalmente na doença de Crohn e na retocolite ulcerativa inespecífica na infância (SIMÕES et al., 2003).

Existem evidências de que o surgimento da inflamação intestinal ainda é indefinido, estudos apontam que sua etiopatogênia é de origem multifatorial, com a interação entre fatores genéticos, ambientais, microbiota intestinal e resposta imune podendo influenciar diretamente no ganho de peso de crianças de 1 a 3 anos de idade que fazem usos de antibióticos antes dos 6 meses de idade. E em alguns casos já se estuda a diferença da microbiota de crianças saudáveis com que possuem o espectro autista (ARRIETA et al., 2014).

MANIPULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL INFANTIL

O desenvolvimento da microbiota intestinal humana começa na fase intrauterina e avança



do nascimento até os primeiros anos de vida com a exposição ambiental. Durante a gravidez, ocorre alterações importantes no perfil microbiano, tanto vaginal, quanto intestinal. Acreditava-se que o feto era estéril, mas em decorrência de estudos nessa área, foi observado a presença de uma comunidade de bactérias no ambiente intrauterino. O período neonatal consiste em uma etapa importante no desenvolvimento da microbiota intestinal da criança, influenciando a saúde ao longo da vida da criança pelo fato de que é nesse período que ocorre a colonização e a modelagem da microbiota (CERDÓ et al., 2016; PEKMEZ et al., 2019; DIAMOND et al., 2022; YALLAPRAGADA et al., 2015; LEVY et al., 2019; MUIR et al., 2016).

O intestino do bebê, assim que nasce, é colonizado em pouco tempo, quando ocorre o contato com a vagina materna (caso o parto seja vaginal) ou com a microbiota da mão (no caso do parto cesariano) e do meio ambiente. Não se sabe ao certo a origem das bactérias que colonizam a placenta, contudo, ela é composta por bactérias não patogênicas, como Bacteroides, Proteobacteria, Firmicutes, Fusobacteria e Tenericutes (CERDÓ et al., 2016; PEKMEZ et al., 2019; YALLAPRAGADA et al., 2015; LEVY et al., 2019; MUIR et al., 2016; MEHTA et al., 2021).

Após o nascimento, a modulação intestinal do bebê evolui com o tempo. Nas duas primeiras semanas a colonização é rápida, principalmente por bactérias aerotolerantes, depois dessas duas semanas há um desenvolvimento dessas bactérias durante a amamentação. Após o desmame, ocorre gradualmente o aparecimento de bactérias anaeróbias estritas, e quando a criança atinge 2 a 3 anos de idade sua microbiota intestinal assemelha-se a de um adulto. Nos bebês prematuros, as fases ocorrem de modo diferente por interrupções externas, como parto cesárea, exposição materna e neonatal aos antibióticos, presença de baixo peso no nascimento, entre outros fatores. Assim, eles são mais suscetíveis a desenvolver anomalias na microbiota, e apresentam maior risco de doenças (YALLAPRAGADA et al., 2015; MEHTA et al., 2021; VOREADES et al., 2014).

Outras condições podem produzir alterações da microbiota intestinal da criança, entre as quais se destacam: índice de massa corporal (IMC); microbiota materna; alimentação infantil; ge-



nética do hospedeiro; convívio com animais de estimação; número de irmãos e habitat geográfico (PEKMEZ et al., 2019; DIAMOND et al., 2022; YALLAPRAGADA et al., 2015; LEVY et al., 2019).

É importante destacar que as alterações da microbiota intestinal podem influenciar na patogênese de doenças do trato gastrointestinal por estarem associadas com fatores de risco de início de doenças implicadas nas práticas de desmame, infecções gastrointestinais virais e exposição a antibióticos. As alterações podem causar impactos no metabolismo, no equilíbrio hormonal do hospedeiro, nas funções neurotransmissoras e na homeostase imunológica (DIAMOND et al., 2022; MEHTA et al., 2021; ZAFEIROPOULOU et al. 2020; DIAMOND et al., 2022; YALLAPRAGADA et al., 2015).

O desenvolvimento da microbiota intestinal tem efeitos duradouros na saúde do hospedeiro, algumas alterações nesse processo podem desencadear uma série de problemas na idade adulta. Por isso é tão importante compreender o desenvolvimento da microbiota intestinal infantil para obter informações cruciais sobre o que pode ou não afetar o sistema imunológico e propor melhores terapias de prevenção de doenças (NIU et al., 2020).

Modificações Dietéticas da Microbiota Intestinal infantil

A dieta tem efeito na composição da microbiota intestinal e essas mudanças na dieta podem ser observadas dentro de 24 horas. As bactérias podem alterar o comportamento juntamente com as preferências alimentares do hospedeiro (CERDÓ et al., 2016; MEHTA et al., 2021).

O leite materno constitui-se de uma matriz complexa de lactose, diferentes ácidos graxos, proteínas, nucleotídeos, uma variedade de vitaminas e minerais, Glóbulos de Gordura do Leite (GGL) e Oligossacarídeos do Leite Humano (HMOs). Contém também bactérias que ajudam a semear o intestino infantil, como *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Pseudomonas* (MEHTA et al., 2021; HOJSAK et al., 2022; FABIANO et al., 2021).

O terceiro maior componente do leite materno é os HMOs, eles atuam como substratos para



as bactérias do trato gastrointestinal, uma vez que não são digeridos por enzimas do sistema digestório humano. Eles estimulam as Bifidobactérias, sendo elas os micro-organismos predominantes na microbiota intestinal dos lactentes em aleitamento materno exclusivo (HOJSAK et al., 2022; FABIANO et al., 2021).

O leite materno é abundante em compostos bioativos que auxiliam nas funções cognitivas dos bebês. A membrana do GGL tem potencial efeito positivo na saúde, pois contém fosfolipídios, colesterol e glicolipídios considerados essenciais no desenvolvimento do cérebro, além de apresentarem efeito antimicrobiano. Nesse sentido, foi demonstrado que o GGL em suplementos infantis favorece um maior desempenho cognitivo das crianças, e que a alimentação com fórmulas infantis produz maior ganho de peso entre 3 a 12 meses de idade do que em bebês amamentados, favorecendo o risco de obesidade, hipertensão e diabetes tipo 1 e 2. A microbiota intestinal de bebês alimentados com fórmulas infantis apresenta uma comunidade de bactérias anaeróbicas facultativas como *Bacteroides* e *Clostridium* (CERDÓ et al., 2016; MUIR et al., 2016; MEHTA et al., 2021).

O leite materno fornece, não somente, energia e nutrientes para o bebê, mas também dispõe de um microbioma diversificado, além de oligossacarídeos com atuação prebiótica. O principal fator de alteração da microbiota infantil é a transição do aleitamento materno para a alimentação complementar. A microbiota intestinal somente com a amamentação é enriquecida *Lactobacilos*, *Bifidobactérias* e *Enterobacter*, e após a adesão à alimentação complementar é composta por *Clostridia*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* (CERDÓ et al., 2016; PEKMEZ et al., 2019; YALLAPRAGADA et al., 2015; MUIR et al., 2016; MEHTA et al., 2021).

Na implementação de uma alimentação complementar com alimentos regulares, de alto teor de fibras (AGCC, acetato, propionato e butirato), gorduras e proteínas, há um aumento no índice de diversidade na comunidade microbiana, que se torna mais completa e equilibrada (PEKMEZ et al., 2019; YALLAPRAGADA et al., 2015; MEHTA et al., 2021).

A desnutrição infantil está associada à imaturidade e diversidade alterada da microbiota



intestinal, bem como, o aumento de espécies bacterianas patogênicas e inflamatórias, utilização ineficiente dos nutrientes e diminuição quantitativa de anaeróbios obrigatórios. Já a obesidade infantil, está relacionada a alterações e composição alterada da microbiota intestinal, sendo característico o aumento de Firmicutes/Bacteroides em crianças obesas. Altas concentrações de bacteroides são associados a um fenótipo magro, pois elas são capazes de metabolizar de forma mais eficiente os nutrientes, resultando em maior dispêndio de energia pelo hospedeiro e absorvendo com mais agilidade as calorias. (CERDÓ et al., 2016; PEKMEZ et al., 2019).

A resistência à insulina é mais observada em mães obesas no início da gravidez que em mães magras. Isso pode influenciar efeitos adversos a prole, como no crescimento, metabolismo, desenvolvimento e o neurodesenvolvimento. Além disso, pode ocorrer disbiose, alterando a microbiota intestinal e também pode aumentar o risco de se tornar uma criança ou um adulto obeso (CERDÓ et al., 2016; DIAMOND et al., 2022).

A disbiose da microbiota intestinal pode resultar em alterações funcionais e imunológicas, ocasionando assim, uma inflamação, que por sua vez, pode contribuir para a perda da barreira intestinal, fazendo com que as bactérias patogênicas se liguem a mucosa intestinal. Com essa adesão, são ativados componentes do sistema imunológico, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias que podem comprometer o sistema nervoso central. Sucede-se então, alterações neuroquímicas, dor visceral, alteração na cognição e no comportamento, além de resposta ao estresse (CERDÓ et al., 2016; PEKMEZ et al., 2019).

Antibióticos

A exposição a antibióticos no início da vida altera a microbiota intestinal e pode ocasionar efeitos duradouros no metabolismo do hospedeiro, resultando em um sistema imunológico enfraquecido. Mesmo que esses antibióticos sejam direcionados a um micro-organismo patogênico específico



e são importantes nas intervenções farmacológicas de algumas doenças que mais afetam o mundo, seu uso pode causar uma redução microbiana geral que, além de não controlar o surgimento de patógenos que podem alterar o trato gastrointestinal. Uma condição da perturbação por antibióticos é a maior risco de desenvolvimento de obesidade, de diabetes mellitus, também levar a sérias complicações longo prazo (YALLAPRAGADA et al., 2015; LEVY et al., 2019; MUIR et al., 2016; MEHTA et al., 2021; CHO et al., 2018; KWON et al., 2022).

Existem diversos efeitos adversos associados ao uso de antibióticos na infância, os quais incluem: atraso da maturação da microbiota intestinal; diversidade de micro-organismos alterada; e dificuldade de se recuperar de uma disbiose (TALATHI et al., 2021).

A utilização de antibióticos pode modificar a colonização da microbiota intestinal infantil no pré-natal e no pós-natal. O seu uso na gravidez está associado a diversas doenças, como asma, alergias, obesidade, entre outros. Já o seu uso após o parto está associado ao aparecimento de enterocolite necrosante. O uso de antibióticos intraparto (administrados durante o trabalho de parto) com o objetivo de tratar infecções ou como profilaxia também provoca efeitos adversos que incluem alterações na microbiota intestinal neonatais ou mesmo um desenvolvimento anormal do bebê (DIAMOND et al., 2022; LEVY et al., 2019; MUIR et al., 2016).

Probióticos e Prebióticos

Uma das importantes ferramentas de manipulação da microbiota intestinal é o uso de probióticos, micro-organismos vivos que beneficiam a saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas (CERDÓ et al., 2016; LEVY et al., 2019).

As principais funções do probióticos são: modulação da microbiota intestinal; inibição da adesão de patógenos; exclusão competitiva de bactérias patogênicas; aumento da barreira epitelial; produção de substâncias antimicrobianas; modulação do sistema imunológico; e degradação de toxi-



nas (PEKMEZ et al., 2019).

Seu uso para modular a microbiota intestinal promove diversos benefícios, entres os quais estão: melhora da sensibilidade à insulina, da tolerância à glicose; redução do peso corporal, diminuição do risco de obesidade; e controle do comportamento alimentar (CERDÓ et al., 2016; LEVY et al., 2019; JOSEPH et al., 2020). Sua influência na alteração da microbiota diminui a ocorrência de lipogênese hepática e reduz os níveis de triglicerídeos no sangue (CHO et al., 2018).

Os probióticos também são utilizados para a suplementação materna e/ou infantil precoce, em que eles auxiliam na modulação da microbiota intestinal infantil por meio da placenta ou da amamentação (CERDÓ et al., 2016; LEVY et al., 2019).

Os prebióticos são compostos não digeríveis que podem modificar a composição e a atividade da microbiota intestinal, oferecendo benefícios fisiológicos a saúde do hospedeiro, promovem o crescimento bacteriano benéfico, principalmente, de Bifidobactérias e Lactobacillus, e são utilizados como substratos para a produção de AGCC. Os principais prebióticos são: inulina; fosfo-oligosacarídeos (FOS), galacto-oligosacarídeos (GOS) (PEKMEZ et al., 2019; MEHTA et al., 2021; CHO et al., 2018; VOREADES et al., 2014; FABIANO et al., 2021).

Os prebióticos afetam benéficamente o hospedeiro pelo estímulo seletivo da proliferação ou atividade de bactérias benéficas na microbiota intestinal. Os oligossacarídeos não digeríveis são exemplos de probióticos que potencializam efeitos positivos na saúde, inclusive durante a gravidez (CERDÓ et al., 2016; LEVY et al., 2019; MEHTA et al., 2021; FABIANO et al., 2021).

Transplante de Microbiota Fecal

Um mecanismo para produzir alteração benéfica da microbiota intestinal é o transplante de microbiota fecal (TMF), que consiste no implante de fezes de um hospedeiro saudável para um paciente. Esse transplante pode ser realizado por diferentes métodos, tais como, enema, colonoscopia



ou através de pílulas, endoscopia, entre outros. Foi descrito pela primeira vez no ano de 1958, e ficou conhecido com a administração de uma solução de material fecal de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um receptor para curar alguma patologia específica (LI et al., 2018; CHEN; CHIU, 2022). O TMF contém aproximadamente mil espécies bacterianas nativas do intestino, e a terapia geralmente envolve administração em dose única (KANG et al., 2017; KANG et al., 2018; MCSWEENEY et al., 2020).

O TMF é usado principalmente para infecções de *Clostridium difficile*, contudo pode ser utilizado também como recurso terapêutico nas seguintes doenças e distúrbios orgânicos: autismo; síndrome metabólica (para diminuir a resistência à insulina); doença inflamatória intestinal; colite ulcerativa; doença de Crohn; constipação crônica; doenças neurológicas (esclerose múltipla e doença de Parkinson); esclerose múltipla; depressão; doenças hematológicas; síndrome do intestino irritável; distúrbios relacionados a alterações na microbiota ou disbiose intestinal (CERDÓ et al., 2016; KANG et al., 2017; KANG et al., 2018; MCSWEENEY et al., 2020; CHEN; CHIU, 2022).

As infecções por *C. difficile* apresenta-se com diarreias, fezes sanguinolentas, dor abdominal, febre, vômito e flatulência. Trata-se de bactérias Gram positivas, anaeróbias obrigatórias, formadoras de esporos, e que produzem toxinas. Essa infecção pode ser adquirida através do ambiente ou pela via fecal-oral (CHEN e CHIU, 2022).

Com o crescente interesse no uso do TMF para tratar um número crescente de condições médicas relacionadas à microbiota intestinal, cresce também a necessidade do aumento de doadores saudáveis, mas para se encontrar doadores aptos é exigido um rigoroso processo de triagem, e os doadores devem estar comprometidos a doarem regularmente ao banco de fezes. Contudo, a maioria das pessoas não conhecem esse tratamento, além de que doar fezes ser considerada por muitos como uma situação embaraçosa (MCSWEENEY et al., 2020).

O TMF pode trazer alguns efeitos colaterais no período de tratamento, incluindo cólicas, diarreias e colite e, em alguns casos, complicações mais severas, como pneumonia por aspiração ou



agravamento dos sintomas de doença inflamatória intestinal e, até mesmo, morte (SEEKATZ et al., 2014; CHEN e CHIU, 2022).

Introdução de alimentação complementar e microbiota intestinal

A introdução de alimentação complementar é compreendida como um importante marco fisiológico na vida do bebê, visto que uma nutrição adequada, capaz de fornecer nutrientes em quantidade e qualidade adequados, é fundamental para garantir o crescimento e o desenvolvimento global no seu máximo potencial. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o início da alimentação complementar após os seis meses de vida, já que todas as necessidades nutricionais do bebê são supridas pela amamentação exclusiva até o sexto mês (GOMEZ, 2020).

Outro motivo para que a complementação seja feita dessa forma é baseada no desenvolvimento motor da criança, pois aos seis meses a criança ela consegue sustentar tronco e coluna cervical, sendo capaz de ficar sentada sem apoio, e os movimentos de língua e mandíbula são mais apropriados para a mastigação (DE MELO, 2021).

Portanto, a introdução de alimentos na dieta da criança é uma etapa crucial para conduzir à melhor qualidade nutricional e contribuir para a prevenção de enfermidades. É um processo que envolve fatores biológicos, culturais, sociais e econômicos que podem interferir no estado nutricional das crianças, por isso a introdução alimentar tradicional bem feita é ideal para o controle da ingestão adequada de nutrientes (SCARPATTO, 2018).

Aleitamento materno

O aumento dos índices de aleitamento materno exclusivo (AME) por dois anos ou mais, sendo exclusivo nos primeiros seis meses de vida, é um objetivo que é trabalhado em várias camadas da



sociedade. Entende-se por AME a alimentação da criança composta somente de leite materno, sem quaisquer outros alimentos, líquidos ou sólidos, exceto medicamentos. Além disso, o aleitamento materno é a estratégia isolada que mais previne mortes infantis, além de promover a saúde física, mental e psíquica da criança e da mulher que amamenta (FERREIRA, 2018).

Os avanços na prática do aleitamento materno podem ser atribuídos às ações de promoção iniciadas no Brasil em 1981. Na década de 1990, estratégias de promoção do aleitamento materno nos serviços de saúde foram lançadas pela OMS, Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e Iniciativa Unidade Básica Amiga da Amamentação (IUBAAM), entre as quais a Iniciativa Hospital Amigo da Criança. Esta iniciativa preconiza “Dez Passos para o Sucesso da Amamentação”, criados com base em revisão sistemática sobre ações desenvolvidas na atenção primária, com efetividade na extensão da duração do aleitamento materno exclusivo, como orientações prestadas às gestantes no pré-natal e às mães no acompanhamento do binômio mãe-filho (ALVES et al, 2018).

Práticas ideais de amamentação poderiam prevenir mais de 820.000 mortes de crianças menores de cinco anos por ano no mundo. Revisões sistemáticas recentes reafirmam o efeito protetor da amamentação contra doenças infecciosas, além de menor risco de má oclusão dental e doenças crônicas (como diabetes e sobrepeso em crianças amamentadas), bem como seu impacto no melhor desempenho em testes de inteligência (BOCCOLINI, 2017).

Desmame

O desmame precoce constitui-se em processo no qual se introduz, progressivamente, a alimentação habitual da família para complementar e/ou substituir o leite materno antes dos seis meses de vida. Segundo a OMS, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o aleitamento materno exclusivo é recomendado até os seis meses, sem oferecer água ou chá, e somente introduzir a alimentação complementar após esse período. A criança desma-



mada deve receber os alimentos cinco vezes ao dia, enquanto as crianças que ainda recebem o leite materno deverão receber três vezes ao dia, intercalando com o aleitamento (DOS SANTOS, 2020).

A ausência da amamentação ou sua interrupção precoce e a introdução de outros alimentos à dieta do lactente durante os primeiros seis meses é frequente, podendo resultar em consequências importantes para a saúde do bebê, como exposição a agentes infecciosos, contato com proteínas estranhas, anemia ferropriva, prejuízo da digestão, entre outras (SOUSA, 2015).

A compreensão dos motivos pelos quais muitas mulheres deixam de amamentar seus filhos e a atuação junto à nutriz na tentativa de intervir nos aspectos que levam à decisão do desmame são importantes desafios para as equipes de saúde. Isso porque a amamentação sempre esteve muito ligada às crenças, valores e mitos repassados de forma intergeracional na rede família, ou seja, consiste em um processo histórico, social, cultural e psicologicamente delineado, (PEREIRA DE OLIVEIRA, 2017).

Alimentação e Saúde na Infância

As práticas de alimentação são importantes determinantes das condições de saúde na infância e estão fortemente condicionadas ao poder aquisitivo das famílias, do qual dependem a disponibilidade, quantidade e a qualidade dos alimentos consumidos. As principais recomendações nutricionais atuais enfatizam o incentivo ao consumo de uma maior variedade de alimentos “in natura”, que inclui pães, cereais, frutas e hortaliças, utilizando-se sal e açúcar com moderação (AQUINO, 2002).

O comportamento alimentar atual é influenciado por diversos fatores, tais como: família, atitudes paternas e laços de amizade, valores sociais, mídia, cultura, conhecimentos de nutrição, hábitos alimentares, além de outros fatores que são internos de cada indivíduo. Esses fatores incluem as preferências alimentares, características psicossociais, imagem corporal, autoestima e desenvolvimento emocional (BARRETO, 2019).



Após cessar a amamentação, inicia-se a participação na refeição familiar, tendo então o ambiente social da família uma importância quanto aos comportamentos obesogênicos da sociedade. A família então passa a ter um papel preponderante no estabelecimento de hábitos alimentares saudáveis ou não (LI, 2017), os quais podem interferir com a microbiota intestinal e com o processo saúde-doença na infância.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A microbiota intestinal vem sendo bastante estudada tem mostrado grande influência na saúde e doença do hospedeiro. Dessa forma, o seu desenvolvimento e manutenção em condições normais tem grande importância desde a infância até a vida adulta, com a menor interferência possível de fatores internos e externos que desencadeiam alterações da microbiota para diminuir o risco de diferentes doenças. As bactérias da microbiota intestinal são vistas muitas vezes apenas como patogênicas. Contudo, elas também desempenham importantes funções para a manutenção da vida e da saúde humana. Portanto, deve existir uma simbiose e/ou simetria entre o hospedeiro e as bactérias, uma espécie de mutualismo, em que ambos se beneficiem em prol da saúde do hospedeiro desde a vida intrauterina, período de amamentação de introdução de alimentação complementar.

Uma microbiota intestinal “equilibrada” é fundamental para manter o hospedeiro saudável. A colonização e o estabelecimento do ecossistema microbiano intestinal do lactente, bem como a sua composição, desempenham um papel primordial no desenvolvimento metabólico e imunológico da criança. O desenvolvimento subsequente é modulado por fatores perinatais maternos e pela genética do hospedeiro, além de outros fatores, incluindo a via de nascimento, o ambiente em torno do nascimento, a prematuridade, medidas de higiene e o tipo de alimentação, entre outros.

PONTOS-CHAVE



- No período neonatal (primeiro mês de vida) há importante participação da modulação da microbiota intestinal, assim como no período da infância que vai de um mês de vida até os 2 anos de idade, o que pode constituir-se em período crucial na redução de risco de desenvolvimento de distúrbios pediátricos e/ou de surgimento de doenças na vida adulta;

- O tipo de alimentação, a idade gestacional, tratamentos com antibióticos, a ingestão de probióticos e outros fatores são muito importantes para a colonização intestinal nas primeiras semanas de vida, eles são capazes de modular a microbiota intestinal dos bebês;

- A introdução de alimentação complementar é compreendida como um importante marco fisiológico na vida do bebê, visto que uma nutrição adequada, capaz de fornecer nutrientes em quantidade e qualidade adequados, é fundamental para garantir o crescimento e o desenvolvimento global no seu máximo potencial.

REFERÊNCIAS

AGOSTINIS, Uterine Immunity. Microbiota: A Shifting Paradigm. *Front. Immunol*, n. 10, 2019.

ALLAM-NDOUL, Bénédicte; CASTONGUAY-PARADIS, Sophie; VEILLEUX, Alain. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 17, p. 6402, 2020.

ALVES, Jessica de Souza; OLIVEIRA, Maria Inês Couto de; RITO, Rosane Valéria Viana Fonseca. Orientações sobre amamentação na atenção básica de saúde e associação com o aleitamento materno exclusivo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23, p. 1077-1088, 2018.

ANDRADE, A. Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida. 2009/2010. Disserta-



ção (Mestrado Integrado em Medicina) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar na Universidade do Porto, Porto, 2009/2010.

AQUINO, Rita de Cássia de; PHILIPPI, Sonia Tucunduva. Consumo infantil de alimentos industrializados e renda familiar na cidade de São Paulo. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, p. 655-660, 2002.

BARRETO, Diego Vieira; NUNES, Carlos Pereira. EFEITOS DA DIETA E EXERCÍCIO FÍSICO NA PREVENÇÃO DA OBESIDADE INFANTIL. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, v. 1, n. 2, 2019.

BLASER, Martin J. et al. Lessons learned from the prenatal microbiome controversy. *Microbiome*, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2021.

BRANDT, K.; SAMPAIO, M.; MIUKI, C. Importance of the intestinal microflora. *Pediatria*, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-127, ago./set. 2006.

BURGOS, M. et al. Doenças inflamatórias intestinais: o que há de novo na terapia nutricional? *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 184-189, maio 2008.

CERDÓ, T.; GARCÍA-VALDÉS, L.; ALTMÄE, S.; RUÍZ, A.; SUÁREZ, A.; CAMPOY, C. Role of microbiota function during early life on child's neurodevelopment. *Trends in Food Science & Technology* v. 57, p. 273-288, 2016.

CERDÓ, T.; DIÉGUEZ, E.; CAMPOY, C. Infant growth, neurodevelopment and gut microbiota during infancy: which nutrients are crucial? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v.



22, n. 6, p. 434-441, 2019.

CHEN, C.; CHIU, C. Current and future applications of fecal microbiota transplantation for children. *Biomedical Journal* v. 45, n. 1, p. 11-18, 2022.

CHO, M. S.; KIM, S. Y.; SUK, K. T.; KIM, B. Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: pro-, pre-, syn-, and antibiotics. *Journal of Microbiology* v. 56, n. 12, p. 855–867, 2018.

DE MELO, N. K. L. et al. Aspectos influenciadores da introdução alimentar infantil. *Distúrbios da Comunicação*, v. 33, n. 1, p. 14-24, 2021.

DIAMOND, L.; WINE, R.; MORRIS, S. K. Impact of intrapartum antibiotics on the infant gastrointestinal microbiome: a narrative review. *Arch. Dis. Child*, v. 107, n. 7, p. 627-634, 2022.

DOS SANTOS, A. A. et al. O papel do enfermeiro na prevenção do desmame precoce. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, v. 2, p. e2232-e2232, 2020.

ELLIS, J. L. et al. Feeding Practice and Delivery Mode Are Determinants of Vitamin K in the Infant Gut: An Exploratory Analysis. *Current developments in nutrition*, v. 6, n. 3, 2022.

FABIANO, V.; INDRIO, F.; VERDUCI, E.; CALCATERRA, V.; POP, T. L.; MARI, A.; Zuccotti, G. V.; Cokugras, F. C.; PETTOELLO-MANTOVANI, M.; Goulet, O. Term Infant Formulas Influencing Gut Microbiota: An Overview. *Nutrients*, v. 13, n. 12, p. 4200, 2021.

FERREIRA, Hellen Livia Oliveira Catunda et al. Fatores associados à adesão ao aleitamento materno



exclusivo. *Ciencia & Saude Coletiva*, v. 23, p. 683-690, 2018.

FRANCINO, M. P. Early development of the gut microbiota and imune health. *Pathogens. Basel*, v. 3, n. 3, p. 769- 790, set. 2014.

GLENDINNING, L. et al. Assembly of hundreds of novel bacterial genomes from the chicken caecum. *Genome biology*, v. 21, n. 1, p. 1-16, 2020.

GOMAA, E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*, v. 113, n. 12, p. 2019-2040, 2020.

GOMEZ, M. S. et al. Baby-led weaning, panorama da nova abordagem sobre introdução alimentar: revisão integrativa de literatura. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 38, 2020.

HEINTZ-BUSCHART, Anna; WILMES, Paul. Human gut microbiome: function matters. *Trends in microbiology*, v. 26, n. 7, p. 563-574, 2018.

IDDRISU, I. et al. Malnutrition and gut microbiota in children. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2727, 2021.

IHEKWEAZU, F. D.; VERSALOVIC, J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*, v. 356, n. 5, p. 413-423, 2018.

JOSEPH, N.; CLAYTON, J. B.; HOOPS, S. L.; LINHARDT, C. A.; HASHIM, A. M.; YUSOF, B. N. M.; KUMAR, S.; NORDIN, S. A. Alteration of the Gut Microbiome in Normal and Overweight School Children from Selangor with Lactobacillus Fermented Milk Administration. *Evolutionary*



Bioinformatics, v. 16, p. 1–10, 2020.

KANG, D.; ADAMS, J. B.; COLEMAN, D. M.; POLLARD, E. L.; MALDONADO, J.; MCDONOUGH-MEANS, S.; CAPORASO, J. G.; KRAJMALNIK-BROWN, R. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2019.

KANG, D.; ADAMS, J. B.; GREGORY, A. C.; BORODY, T.; CHITTICK, L.; FASANO, A.; KHORUTS, A.; GEIS, E.; MALDONADO, J.; MCDONOUGH-MEANS, S.; POLLARD, E. L.; ROUX, S.; SADOWSKY, M. J.; LIPSON, K. S.; SULLIVAN, M. B.; CAPORASO, J. G.; KRAJMALNIK-BROWN, R. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, v. 5, n. 1, p. 1-16, 2017.

KHINE, W. W. T.; RAHAYU, E. S.; SEE, T. Y.; KUAH, S.; SALMINEN, S.; NAKAYAMA, J.; LEE, Y. Indonesian children fecal microbiome from birth until weaning was different from microbiomes of their mothers. *Gut Microbes*, v. 12, n. 1, p. 1761240, 2020.

KIM, Yong-Ku; SHIN, Cheolmin. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. *Current Neuropharmacology*, v. 16, n. 5, p. 559-573, 2018.

KOŁODZIEJCZYK, A. A.; ZHENG, D.; ELINAV, E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews Microbiology*, v. 17, n. 12, p. 742-753, 2019.

LE DOARE, K. et al. Mother’s milk: a purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Frontiers in immunology*, v. 9, p. 361, 2018.



LEITE, R.; LEITE, A. A. C.; COSTA, I. M. C. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura da resposta na história da dermatologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 82, n. 1, p. 71-78, jan./feb. 2007.

LEVY, E. I.; HOANG, D. M.; VANDENPLAS, Y. The effects of proton pump inhibitors on the microbiome in young children. *Acta Paediatrica*, v. 109, n. 8, p. 1531-1538, 2020.

LI, B. et al. Cluster-randomised controlled trial to assess the effectiveness and cost-effectiveness of an obesity prevention programme for Chinese primary school-aged children: the CHIRPY DRAGON study protocol. *BMJ open*, v. 7, n. 11, p. e018415, 2017.

LI, X.; GAO, X.; HU, H.; XIAO, Y.; LI, D.; YU, G.; YU, D.; ZHANG, T.; WANG, Y. Clinical Efficacy and Microbiome Changes Following Fecal Microbiota Transplantation in Children with Recurrent *Clostridium Difficile* Infection. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, p. 2622, 2018.

LYONS, K. E. et al. Breast milk, a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health. *Nutrients*, v. 12, n. 4, p. 1039, 2020.

MCGOVERN, Naomi et al. The ontogeny and function of placental macrophages. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 4419, 2021.

MCSWEENEY, B.; ALLEGRETTI, J. R.; FISCHER, M.; XU, H.; GOODMAN, K. J.; MONAGHAN, T.; MCLEOD, C.; MULLISH, B. H.; PETROF, E. O.; PHELPS, E. L.; CHIS, R.; EDMISON, A.; JUBY, A.; ENNIS-DAVIS, R.; ROACH, B.; WONG, K.; KAO, D. In search of stool donors: a multi-



center study of prior knowledge, perceptions, motivators, and deterrents among potential donors for fecal microbiota transplantation. *Gut Microbes*, v. 11, n. 1, p. 51–62, 2020.

MEHTA, S.; HUEY, S. L.; MCDONALD, D.; KNIGHT, R.; FINKELSTEIN, J. L. Nutritional Interventions and the Gut Microbiome in Children. *Annu. Rev. Nutr.*, v. 41, p. 479-510, 2021.

MUIR, A. B.; BENITEZ, A. J.; DODS, K.; SPERGEL, J. M.; FILLON, S. A. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy*, v. 71, n. 9, p. 1256-1263, 2016.

NICHOLAS, J. A.; KAMPMANN, B.; LE-DOARE, K. M. Human breast milk: A Review on its composition and bioactivity. *Early Hum. Dev.*, v. 91, p. 629-635, 2015.

NIU, J.; XU, L.; QIAN, Y.; SUN, Z.; YU, D.; HUANG, J.; ZHOU, X.; WANG, Y.; ZHANG, T.; REN, R.; LI, Z.; YU, J.; GAO, X. Evolution of the Gut Microbiome in Early Childhood: A Cross-Sectional Study of Chinese Children. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, p. 439, 2020.

PEKMEZ, C. T.; DRAGSTED, L. O.; BRAHE, L. K. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition e the role of short chain fatty acids. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 2, p. 615-630, 2019.

PEREIRA DE OLIVEIRA, A. K. et al. Práticas e crenças populares associadas ao desmame precoce. *Avances en Enfermería*, v. 35, n. 3, p. 303-312, 2017.

PEREZ, H. J.; MENEZES, M. E.; D'ACÂMPORA, A. J. Microbiota intestinal: estado da arte. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, Buenos Aires, v. 44, n. 3, p. 265-272, out. 2014.



RONAN, V.; YEASIN, R.; CLAUD, E. C. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*, 2021.

SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Tocantins*, v. 42, n. 1, p. 1-16, jan./mar. 2006.

SCARPATTO, C. H.; FORTE, G. C. Introdução alimentar convencional versus introdução alimentar com baby-led weaning (BLW): revisão da literatura. *Clinical & Biomedical Research*, v. 38, n. 3, 2018.

SEEKATZ, A. M.; AAS, J.; GESSERT, C. E.; RUBIN, T. A.; SAMAN, D. M.; BAKKEN, J. S.; YOUNG, V. B. Recovery of the Gut Microbiome following Fecal Microbiota Transplantation. *mBio*, 2014.

SHAO, Yan et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature*, v. 574, n. 7776, p. 117-121, 2019.

SOUSA, M. S. et al. Aleitamento materno e os determinantes do desmame precoce. *Rev. enferm. UFPI*, p. 19-25, 2015.

STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain research*, v. 1693, p. 128-133, 2018.

SYBILSKI, A. J.; WYGRZYNEK, M. Role of the microbiome and probiotics in the prevention of allergic diseases Znaczenie mikrobiomu i rola probiotyków w prewencji chorób alergicznych. *Pediatr*



Med Rodz, v. 16, n. 1, p. 57–61, 2020.

TALATHI, S.; WILKINSON, L.; MELONI, K.; SHROYER, M.; EIPERS, P.; VAN DER POL, W. J.; MARTIN, C.; DIMMITT, R.; YI, N.; MORROW, C.; GALLOWAY, D. Scheduled Empiric Antibiotics May Alter the Gut Microbiome and Nutrition Outcomes in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrition in Clinical Practice*, v. 36, n. 6, p. 1230-1239, 2021.

VIEIRA, A. T.; FUKUMORI, C.; FERREIRA, C. M. New insights into therapeutic strategies for gut microbiota modulation in inflammatory diseases. *Clinical & Translational Immunology*, v. 5, n. 6, p. 87, 2016.

VOREADES, N.; KOZIL, A.; WEIR, T. L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in Microbiology. Evolutionary and Genomic Microbiology*, v. 5, p. 494, 2014.

YALLAPRAGADA, S. G.; NASH, C. B.; ROBINSON, D. T. Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatric Annals*, v. 44, n. 11, v. 44, n. 11, p. e265-e269, 2015.

ZAFEIROPOULOU, K.; NICHOLS, B.; MACKINDER, M.; BISKOU, O.; RIZOU, E.; KARANIKOULOU, A.; CLARK, C.; BUCHANAN, E.; CARDIGAN, T.; DUNCAN, H.; WANDS, D.; RUSSELL, J.; HANSEN, R.; RUSSELL, R. K.; MCGROGAN, P.; EDWARDS, C. A.; UMER, Z. IJAZ, U. Z.; GERASIMIDIS, K. Alterations in Intestinal Microbiota of Children With Celiac Disease at the Time of Diagnosis and on a Gluten-free Diet. *Gastroenterology*, v. 159, n. 6, p. 2039-2051, 2020.

ZHUANG, L.; CHEN, H.; ZHANG, S.; ZHUANG, J.; LI, Q.; FENG, Z. Intestinal Microbiota in Early



Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, v. 17, n. 1, p. 13-25, 2019.

ZIMMERMANN, P.; CURTIS, N. Breast milk microbiota: A complex microbiome with multiple impacts and conditioning factors. *J Infect*, v. 81, n. 1, p. 17-47, 2020.

