

MICROBIOTA INTESTINAL E OS FATORES QUE INFLUENCIAM EM SUA FORMAÇÃO

Cíntia Bruni¹, Eliene Alves Barreto Vailant¹, Giselle Herkenhoff Patricio¹
Alessandra Rocha Job²

- 1- Acadêmico do curso de Nutrição
- 2- Mestrando em neurociência – Professora Multivix - Vitória

RESUMO

A importância da formação do microbioma intestinal é reconhecida por seus impactos atuais e futuros na saúde e bem estar do seu hospedeiro. O seu desenvolvimento e maturação ocorre no início da vida, coincidindo com uma janela única de oportunidade para promover um crescimento e amadurecimento saudável do microbioma, denominada de 'primeiros mil dias'. Diversos fatores influenciam a formação da microbiota, como o termo do parto, nascimento por parto normal ou cesariana, introdução alimentar com leite materno ou fórmula infantil, transição para alimentação complementar e uso de medicações e antibióticos. Estudos sugerem que uma microbiota intestinal em simbiose modula e ativa as defesas do sistema imunológico, protege contra agentes externos e regula o metabolismo humano. Tendo em vista a relação existente entre essa população e a saúde do hospedeiro, é importante entender a forma exata como esses diferentes fatores contribuem para a colonização microbiana. De acordo com os estudos, dentre os vários fatores que influenciam a constituição microbiana intestinal, a amamentação parece ser o de maior influência. No primeiro mês de vida os bebês amamentados possuem mais bactérias provenientes do leite e da pele areolar da mãe. Antes da introdução de alimentos sólidos, a ingestão de leite materno ou fórmula infantil promove composições bem heterogêneas. O microbioma do lactente que possui menor diversidade bacteriana e maior prevalência de bifidobactérias, provavelmente em razão dos oligossacarídeos do leite humano (HMOs), que traz o efeito benéfico de inibição de adesão de microorganismos à mucosa e protege quanto ao risco de sobrepeso.

Palavras Chave: aleitamento materno; microbiota intestinal; introdução alimentar.

INTRODUÇÃO

Os primeiros mil dias do indivíduo são essenciais para a saúde, integram um período significativo de oportunidade para formação de uma sociedade mais saudável, uma vez que a alimentação adequada, nesse período, pode interferir no crescimento e desenvolvimento neurocognitivo, além de impactar na diminuição dos riscos de aparecimento de doenças e comorbidades no decorrer da vida. Esse período configura os 270 dias referentes à gestação somados aos 730 dias correspondentes aos primeiros dois anos de vida. (ALMEIDA; NADER; MALLETT, 2021)

O microbioma intestinal, nos últimos anos, tem sido cada vez mais objeto de estudo no meio científico cujas pesquisas vêm evidenciando a importância e

relação dessa população com a saúde do hospedeiro. A Microbiota Intestinal (MI) é parte do ser humano, é única em cada indivíduo, e o acompanha ao longo de sua vida, sendo alterado, com o passar dos anos, por vários fatores, como dieta, idade, estilo de vida, etnia, saúde do hospedeiro, entre outros. (LINARES; ROSS; STANTON, 2016)

A MI é um ecossistema composto por inúmeros gêneros, espécies e cepas bacterianas, diferenciando-se entre bactérias benéficas e patogênicas. Dentre as espécies consideradas benéficas, encontram-se as bifidobactérias, como as *Bifidobacterium*, e os lactobacilos, como o *Lactobacillus casei*. Já as espécies *Escherichia coli* e o *Clostridium perfringens* são tidas como bactérias patogênicas. (2019; MAIA; FIORIO; SILVA, 2018)

Desde o início da vida, a comunidade microbiana desempenha um importante papel, ela é responsável pela ativação do sistema imunológico (através da modulação da imunidade inata e adquirida), pela digestão, pelo metabolismo de alimentos, bem como pelo desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). Somado a isso, alguns experimentos têm demonstrado que a microbiota intestinal pode influenciar no comportamento do bebê, uma vez que a diversidade na composição microbiana está relacionada com o desenvolvimento cognitivo da criança. (YAO *et al.*, 2021)

O microbioma intestinal do recém-nascido é menos diverso do que o de um adulto. Por estar em processo de formação, é mutável, e sua constituição vai contraindo características próprias em razão da exposição materna e de fatores ambientais. (YANG *et al.*, 2016)

Por volta dos 2 anos de idade, ocorre a maturidade da microbiota intestinal infantil, tornando-se mais estável, rica e diversificada, semelhante à de um adulto. Nesse período, os tipos de bactérias predominantes nesse intestino impactarão na saúde do bebê e, posteriormente, na do adulto. Fatores como o tipo de parto, o aleitamento materno, o uso indiscriminado de medicamentos e a alimentação complementar são determinantes para a colonização das bactérias na primeira infância. (TORRES, 2017)

É importante, portanto, realizar escolhas saudáveis no decorrer de toda a vida a fim de se manter o equilíbrio entre as bactérias. Essa relação mútua e

harmônica resulta em benefícios físico e mental, além de prevenir vários tipos de doenças, ocasionadas pela disbiose e por inflamações de baixo grau. (FRIQUES, 2017, p.38)

A disbiose é um aumento das bactérias nocivas em relação às bactérias benéficas, causada por diversos fatores, tanto endógeno como exógeno e interfere profundamente na integridade do intestino, bem como a saúde no todo, influenciando e provocando doenças como: diarreia, fadiga, obesidade, depressão, entre outras. Como consequência, esse número elevado de bactérias maléficas passa a produzir uma maior quantidade de toxinas, favorece a permeabilidade da barreira intestinal e o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e processos inflamatórios. (ALMEIDA; NADER; MALLET, 2021)

A manutenção saudável da microbiota intestinal ainda não está bem definida, o que se sabe é que ela não é estática e é modificada durante a fase adulta, sendo a dieta um dos meios que mais contribui nessa dinâmica, na qual o tipo de alimento pode moldar a composição microbiana, como também a microbiota intestinal pode modificar o valor nutricional dos alimentos. (ILLIANO *et al.*, 2020)

Além disso, vários estudos vêm demonstrando que uma alimentação pobre em grãos integrais, rica em carboidratos refinados e produtos industrializados impactam de forma negativa na microbiota. Já uma dieta composta de fibras alimentares, prebióticos e probióticos é capaz de interferir de maneira positiva e benéfica. (DAVIS *et al.*, 2020)

Os prebióticos, ingredientes alimentares não digeríveis, quando presentes na alimentação, servem como alimentos para as boas bactérias, estimulando, portanto, o crescimento seletivo de algumas cepas em relação a outras. Além disso, são fonte de energia, mantêm estável o pH luminal, impede o crescimento de bactérias nocivas, reduz o risco de câncer no cólon e também auxilia na movimentação do intestino. (ILLIANO *et al.*, 2020)

Outra maneira de modular a microbiota é através dos probióticos, microrganismos vivos, que fornecem benefícios para o indivíduo quando administrados de forma adequada na dieta. (DAVIS *et al.*, 2017)

Diante disso, compreender como fatores que influenciam na formação da MI é de extrema importância para entender os aspectos da saúde e das doenças, no que tange o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis, como também a construção de uma sociedade mais saudável, sendo assim, o objetivo desse trabalho é analisar os aspectos determinantes para o estabelecimento de uma MI saudável no início da vida.

Revisão da literatura

Formação da Microbiota Intestinal

O ser humano é composto por trilhões de microrganismos os quais colonizam variadas partes do corpo, como a pele, vagina, pulmão e trato urinário, sendo uma maior porção encontrada no trato gastrointestinal (TGI). Já se sabe que a saúde é impactada diretamente por essas células microbianas, razão pela qual, é de suma importância um convívio harmônico entre si e com o hospedeiro. (BUSNELLI *et al.*, 2019; MILANI *et al.*, 2017)

A Microbiota intestinal (MI) é um complexo sistema habitado por uma variedade de bactérias, protozoários, arqueias, fungos e vírus, no qual a comunidade bacteriana se sobressai, sendo identificadas por classes, gêneros, famílias, ordens e espécies. Os filós *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia* são os principais, destacando os filós *Bacteroidetes*, *Firmicutes* que correspondem a maior parte presente no intestino, cerca de 90%. A composição e diversificação da MI sofre influência de fatores endógenos e exógenos, sendo os primeiros anos de vida crucial para determinação dos filós dominantes. (BUSNELLI *et al.*, 2019; RINNINELLA *et al.*, 2019)

Ainda não se sabe sobre toda a atuação que esses microrganismos têm sobre o organismo humano, mas muitos estudos têm evidenciado as ações benéficas que a MI desempenha, como a modulação e ativação das defesas do sistema imunológico, proteção contra agentes exógenos, metabolização dos ácidos biliares e xenobióticos, regulação da homeostase intestinal, bem como da função cerebral e da densidade óssea. Além disso, contribui no aspecto nutricional, sintetizando aminoácidos, ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) e

vitaminas, tendo um importante papel na regulação do metabolismo humano. (BUSNELLI *et al.*, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2021)

No entanto, quando há um aumento das bactérias patogênicas em detrimento das benéficas, o que é conhecido como disbiose, ocorre um desequilíbrio da microbiota intestinal e, conseqüentemente, um excesso de toxinas que levam ao processo inflamatório e o desencadear de várias doenças crônicas, como doença inflamatória intestinal, úlceras gástricas, doença hepática gordurosa não alcoólica, obesidade, síndrome metabólica, câncer e como também vários distúrbios neurológicos. (ALMEIDA *et al.*, 2021; BUSNELLI *et al.*, 2019)

A preservação de uma microbiota intestinal saudável e em equilíbrio entre as bactérias benéficas e maléficas é fundamental para o hospedeiro, uma vez que as principais funções desenvolvidas estão correlacionadas com o bem-estar e com a saúde do indivíduo. Nesse processo, as células epiteliais possuem um importante papel no processo de disbiose, elas atuam como uma camada protetora entre o ambiente interno e o ambiente externo. A parede do intestino é composta por uma camada epitelial, que contém proteínas de junções rígidas, e uma camada de muco que regulam a permeabilidade da barreira intestinal. O aumento de bactérias gram negativas induz um aumento no número de citocinas liberadas e uma alteração na estrutura rígida dessas proteínas, provocando uma abertura entre as células e permitindo que toxinas sejam deslocadas para a corrente sanguínea. (KLINGBEIL; SERRE, 2018; VANCAMELBEKE; VERMEIRE, 2017; KHO; LAL, 2018; BACH *et al.*, 2018)

Diferente do que se pensava, a colonização da MI acontece ainda no período fetal, alguns estudos chegam a sugerir que os hábitos maternos podem influenciar nessa formação e que o período gestacional é determinante na composição da microbiota, o que vai refletir no desenvolvimento da criança e no enfoque saúde/doença no decorrer da vida. (COSCIA *et al.*, 2021)

A maturação da microbiota infantil ocorre por volta dos 02 anos de idade, período em que há uma maior diversidade e que ocorre uma identidade única, interindividual. No entanto, a formação e o desenvolvimento é um processo dinâmico, uma vez a composição da microbiota pode ser alterada pelo tipo de

parto, pelo aleitamento, pela introdução alimentar, pelo uso de medicamentos, bem como pelo estilo de vida da criança e do adulto. (MILANI *et al.*, 2017; BOKULICH *et al.* 2016)

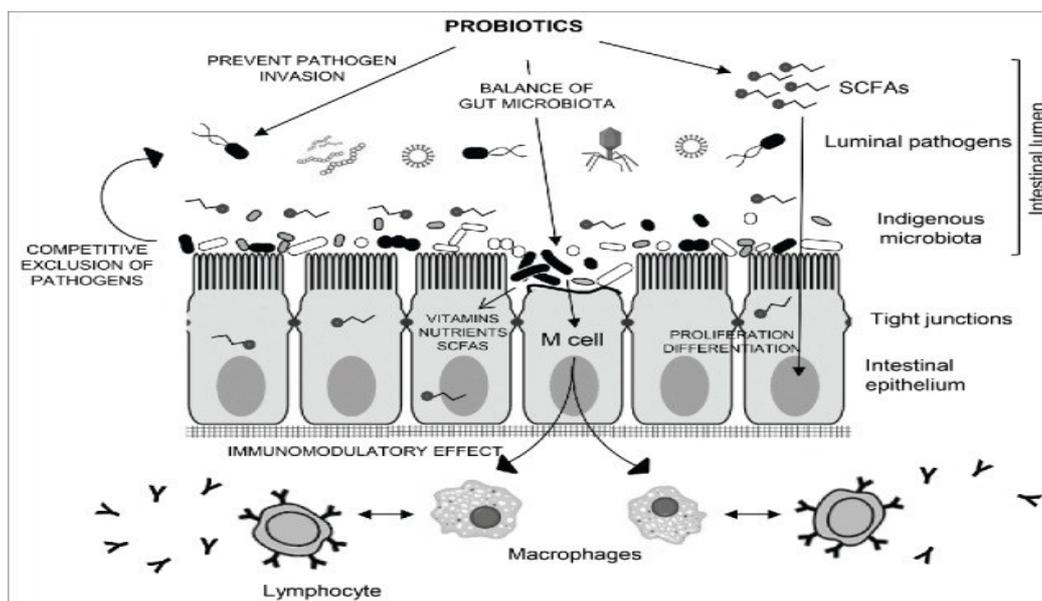
A alteração na comunidade microbiana pode afetar a saúde como um todo, uma das estratégias para manter ou restaurar o equilíbrio do microbioma intestinal é a ingestão de probióticos e prebióticos, em conjunto com uma alimentação adequada e personalizada. Os probióticos são microrganismos vivos presentes em alimentos, como os leites fermentados, ou suplementos que, quando administrados em quantidade adequada, promovem benefícios à saúde do hospedeiro. (FRIQUES, 2017, p. 38)

Os microrganismos vivos mais comumente presentes nos probióticos são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (*L. casei*, *L. lactis*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* e *L. plantarum*, *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*). A ingestão desses microrganismos auxilia na recomposição da microbiota intestinal a partir da colonização da mucosa intestinal impedindo a adesão das bactérias patogênicas, bem como, competindo com estas pelos nutrientes ali presentes e, conseqüentemente, impedindo a proliferação de seus competidores. (LINARES, ROSS, STANTON, 2016; MUTTONI, 2016, p. 214)

Dentre outros benefícios atribuídos à sua ingestão, estão a melhora dos sintomas de constipação, recuperação do equilíbrio da microbiota após o uso de antibióticos, fortalecimento do sistema imunológico e uma absorção mais efetiva de minerais e vitamina. (MUTTONI, 2016, p. 214).

Os Prebióticos são componentes alimentares não digeríveis, também chamados de fibras dietéticas, como os fruto-oligossacarídeos (FOS), pectinas, ligninas e inulina, que podem estimular seletivamente a multiplicação e atividade de populações desejáveis de bactérias no cólon, tais como as *Bifidobactérias* e os *Lactobacillos*, e, conseqüentemente, dificultar ou inibir o aumento de patógenos. São exemplos de alimentos ricos em Prebióticos o alho, aveia, cebola, mel, banana, tomate, aspargos e alcachofra. Já os simbióticos combinam as funções pré e probióticas. (FRIQUES, 2017, p. 39)

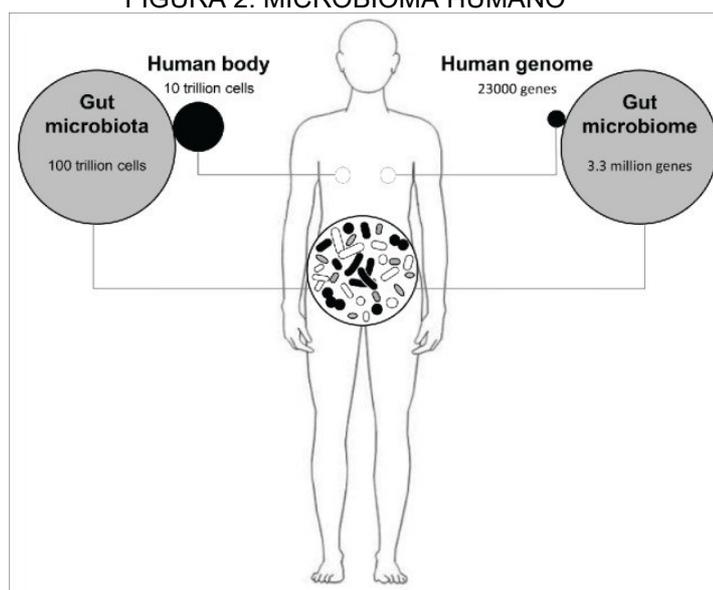
FIGURA 1: PROBIÓTICOS



FONTE: LINARES, ROSS, STANTON (2016).

Na verdade, a composição de microrganismos em cada pessoa é única. E, enquanto a comunidade microbiana que habita o trato gastrointestinal humano compõe a microbiota intestinal; os genes expressos por essa microbiota, por definição, formam o nosso microbioma intestinal. (LYNCH, PEDERSEN, 2016)

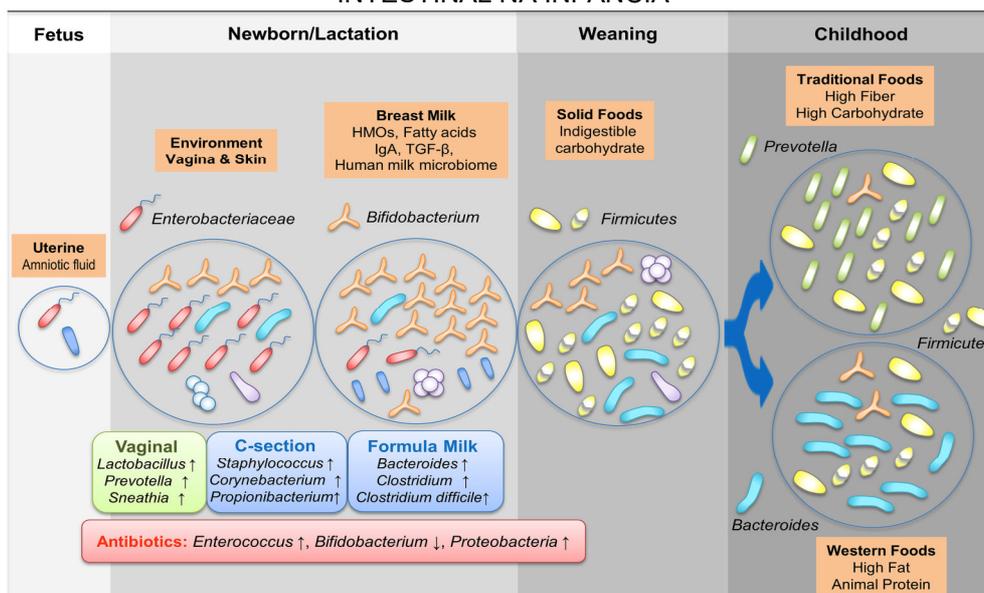
FIGURA 2: MICROBIOMA HUMANO



FONTE: LINARES, ROSS, STANTON (2016).

A colonização do intestino de uma criança, caracteriza o surgimento de uma nova comunidade microbiana, influenciada por fatores, como, dieta alimentar, nascimento por parto normal ou cesariana, interrupção da amamentação, embora ainda não esteja esclarecida de forma exata como se dá essa contribuição. (MARRS *et al*, 2021)

FIGURA 3 - DESENVOLVIMENTO DA COMPOSIÇÃO E FUNÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA INFÂNCIA



FONTE: MASARU; NAKAYAMA (2017)

Parto

Anteriormente acreditava-se que o recém-nascido (RN) possuía suas mucosas estéreis até o nascimento e que a colonização só se tinha início após o parto, porém, em 2013 foi publicado um estudo que contrapõe a esterilidade das mucosas. A partir do recolhimento de amostras da placenta, líquido amniótico e mecônio foi encontrado bactérias do gênero *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* que estão presentes na MI da mãe durante a gestação. (FUNKHOUSER; BORDENSTEIN, 2013)

O parto é um dos fatores relacionados com o desenvolvimento da MI infantil. A depender do parto ao qual a mãe será submetida, o bebê será exposto a diferentes tipos de microbiota. Durante o parto normal o recém-nascido é exposto a bactérias que estão presentes na região vaginal e fecal da

mãe, como *Prevotella*, *Lactobacillus* e *Sneathia spp.* (PAIXÃO; CASTRO, 2016; CHONG; BLOOMFIELD; O`SULLIVAN, 2018)

De modo diferente, o RN que nasce por parto cesariana será exposto a bactérias presentes na superfície da pele da mãe, como *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp.* A exposição que ocorre durante o parto cesáreo está relacionada a diferentes problemas de saúde que podem se desenvolver no futuro; tendo relação com o risco aumentado da possibilidade do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como: diabetes mellitus tipo 2, obesidade, dislipidemias. (KUHLE; TONG; WOOLCOTT, 2015)

Descobertas recentes indicam que essa distinção da microbiota intestinal por diversidade de tipo de parto parece reduzir quando o parto cesáreo deixa de ser eletivo e passa a ser classificado como emergente, ou seja, quando há o início do trabalho de parto com tentativa de parto normal seguida da cesárea, caso em que a microbiota se assemelhou mais a de nascidos por parto normal. (CHU *et al.*, 2017)

Introdução alimentar

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde preconizam a alimentação exclusiva com leite materno para as crianças até que completem os seis meses de idade, e, posteriormente, de forma complementar, devido à sua repercussão positiva na sobrevivência e na saúde desde a infância até a vida adulta.

Após os 6 meses completos o lactente já possui o sistema digestivo no estado de total maturação, no qual as enzimas do trato gastro intestinal são produzidas em quantidades satisfatórias, que permite a oferta de uma diversidade maior de alimentos. (BRANDÃO, 2013)

Nesse período o início da alimentação de forma complementar se faz necessária, pois o leite materno já não supre as totais necessidades de macro e micronutrientes do lactente de forma adequada. A escolha alimentar, nessa fase, deve ser priorizada por alimentos apropriados, seguros e com alto valor

nutricional sendo preferível o consumo de alimentos in natura, frutas, verduras, aporte adequado de fibras, vitaminas e minerais. (PAIXÃO; CASTRO, 2016)

Alimentação inicial (amamentação ou fórmula infantil)

A composição que o microbioma enteral adquire no início da vida pode impactar a saúde atual e futura. Dentre os diversos fatores que afetam a composição e diversidade taxonômica, o aleitamento materno parece ser o de maior influência. (PANNARAJ *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2019). Bebês amamentados recebem mais bactérias provenientes do leite materno e da pele areolar da mãe, o que parece exercer maior influência sobre o microbioma fecal no primeiro mês de vida e reduzir com o passar dos meses. (PANNARAJ *et al.*, 2017)

É durante a fase de amamentação exclusiva até o início da introdução alimentar, em que a ingestão de alimentos sólidos inexistente ou é mínima, que é bem evidente a heterogeneidade entre a microbiota fecal do lactente amamentado exclusivamente e do que consome fórmula infantil. (PANNARAJ *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2019)

Estudo realizado em amostra de fezes de 323 bebês em idade de 3-6 meses, com segmentação das análises por etnia, concluiu-se que o fator dietético amamentação *versus* fórmula infantil tem maior influência sobre a microbiota intestinal, do que a dieta materna durante a gravidez e a introdução de alimentos sólidos na dieta do bebê. Bebês amamentados tinham contagens mais altas de gêneros considerados benéficos: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Clostridia*. (SAVAGE *et al.*, 2018)

Segundo Korpela (2018), confirmou-se também constatação já realizada em estudo menor com 9 crianças, de que bebês amamentados têm menor diversidade microbiana intestinal em comparação aos bebês alimentados com fórmula, de forma a sugerir que diversidade pode não necessariamente estar relacionada à saúde em todos os ambientes clínicos.

O leite humano, além de diversos nutrientes, também possui os oligossacarídeos que são sintetizados na glândula mamária a partir da lactose. Denominados oligossacarídeos do leite humano (HMOs), são o terceiro

componente sólido mais presente no leite materno, só atrás da lactose e dos lipídios, e supera a quantidade de proteínas ali presente. (PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL, 2018)

Os HMOs promovem o aumento de espécies específicas de *Bifidobacterium*, enquanto a fórmula infantil, devido à ausência desses oligossacarídeos e maior composição proteica, promove um microbioma mais diversos. (LAURSEN, 2021)

Diante da ausência das enzimas que quebrem os HMOs (*sialidases*, *fucosidases*) em seres humanos, esses oligossacarídeos chegam intactos ao cólon, onde agem como probióticos, pois são digeridos pelas bactérias que compõem a microbiota intestinal, promovendo o crescimento de uma microbiota favorável. (PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL, 2018)

Dentre os principais efeitos benéficos conferidos pelos HMOs relatados, os três principais são a inibição de adesão de microrganismos à mucosa intestinal, produção de ácidos graxos de cadeia curta por bifidobactérias e inibição de genes inflamatórios. (PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL, 2018)

Além dos mencionados efeitos benéficos, a amamentação exerce um impacto protetor na microbiota intestinal de redução de risco de sobrepeso, enquanto o uso exclusivo de fórmula infantil favorece a obesidade. (PANNARAJ *et al.*, 2017; FORBES *et al.*, 2018; YEUNG; LEFF; RHEE, 2017).

A suplementação de fórmula em recém nascidos, por breve período de tempo, contudo, demonstra não acentuar o risco de sobrepeso, embora acarrete diferenças sutis, mas significativas, na microbiota desses bebês, que adquirem maior diversidade e aumento de *Bacteroidaceae*, semelhante aos bebês não amamentados. (FORBES *et al.*, 2018)

Um estudo realizado com 45 bebês prematuros de baixo peso ao nascer (peso ao nascer < 1500g), com coleta de amostra de fezes do nascimento até 60 dias de idade revelou que a idade gestacional foi o principal fator de influência para o desenvolvimento da microbiota intestinal, e que o aleitamento materno permitiu a formação de um microbioma intestinal semelhante ao de bebês nascidos a termo. (KORPELA *et al.*, 2018)

Foram encontradas, ainda, evidências de uma possível interação entre amamentação e raça / etnia infantil na composição microbiana, com relação entre a ingestão de leite materno (vs fórmula) e o aumento da presença de *Lactobacillus spp* em bebês afro-americanos e hispânicos e com *Staphylococcus spp* em indivíduos hispânicos. Fato que não pode ser concluído de forma definitiva, vez que essas diferenças raciais/étnicas estavam altamente associadas a escolaridade materna na amostra estudada e poderiam ser explicadas pela diferença na educação materna. (KORPELA *et al.*, 2018)

Introdução de alimentos sólidos

A introdução de alimentos sólidos antes dos 6 meses leva a uma maturidade precoce do microbioma fecal, enquanto a continuidade do aleitamento após a introdução de alimentos sólidos reduz a diversidade de micróbios relacionados aos alimentos sólidos, o que corrobora para a continuidade da amamentação de forma complementar após os 6 meses. (PANNARAJ *et al.*, 2017)

A heterogeneidade que distingue bem a microbiota fecal do lactente amamentado exclusivamente e do que consome fórmula infantil passa a reduzir à medida que aumenta a introdução de alimentos sólidos, de forma que, aos 12 meses, há maior diversidade bacteriana e os microbiomas intestinais de bebês que no início da vida foram amamentados exclusivamente ou com fórmula infantil ficam mais homogêneas. (PANNARAJ *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2019)

A diversificação de alimentos e, conseqüentemente, o consumo de sólidos configura uma fase de transição na microbiota intestinal do bebê. Nesse período em que ocorre a introdução da alimentação complementar, gêneros novos de bactérias colonizam o intestino através da atual alimentação, estabelecendo-se um novo padrão de modulação e disputa microbiana. Nessa fase, a composição da dieta é imprescindível para conservar o equilíbrio na sucessão que ocorre na microbiota intestinal. (FALLANI, 2011)

A microbiota é alterada com a introdução de alimentos sólidos (TALARICO, 2017; LAURSEN, 2021), com o crescimento da heterogeneidade bacteriana e a predominância de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus* e

Streptococcus. Bactérias anaeróbias facultativas, como *Bifidobacterium*, permanecem prevalentes na microbiota intestinal, especialmente nos bebês que são amamentados com leite materno, em menores quantidades. (TALARICO, 2017). Essa heterogeneidade bacteriana pode ser explicada em razão do aumento de ingestão de fibras e proteínas. (LAURSEN, 2021)

Uso de Medicamentos

A ingestão de antibióticos no decorrer dos primeiros meses de vida pode implicar importantes alterações, dependendo da dose, da droga e do tempo de administração. É de grande importância no desenvolvimento da microbiota intestinal, mas seus efeitos são temporários. Diminuem a frequência de *Bifidobacterium* e estimulam *Enterococcus* e enterobactérias. Alguns estudos apontam para um crescimento de *Klebsiella sp.* (FAINTUCH, 2017)

Um estudo realizado em 45 bebês prematuros, analisou o efeito dos tratamentos com antibióticos na microbiota, as respostas foram geralmente temporárias e a microbiota pareceu se recuperar em alguns dias. (KORPELA *et al.*, 2018)

Ao término do antibiótico observa-se uma tendência à recomposição, porém, há algumas correlações entre o uso de antibiótico nos primeiros meses de vida e o desenvolvimento de doenças como asma, chiados e outras doenças alérgicas, sugerindo que alterações não detectáveis do microbioma nesse período, em longo prazo terão consequências no sistema imunológico e seu desenvolvimento. (FAINTUCH, 2017)

Todo medicamento que interfira na motilidade e secreção intestinais, imunidade, secreção ácido-péptica etc. pode também modificar a microbiota. Fármacos como inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, quimioterápicos, diuréticos, entre inúmeros outros, são exemplos conhecidos. Entretanto, são os antibióticos, sem dúvida, os que causam maior impacto, como exemplos clássicos de promotores de disbiose. (MAIER *et al.*, 2018)

FIGURA 4: MECANISMO DE RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS



FONTE: MD. SAÚDE (2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS / CONCLUSÕES

O início da vida é uma janela crítica, pois é quando ocorre a formação da microbiota intestinal que afetará a saúde atual e futura da criança. É de extrema importância compreender como diferentes fatores modulam a colonização microbiana intestinal e modificam sua composição.

Essa trajetória de desenvolvimento é afetada por vários fatores, que incluem termo e modo de nascimento, ingestão de antibiótico, aleitamento e dieta infantil.

O contato inicial da maioria das crianças com a nutrição pelo leite materno, em razão dos oligossacarídeos presentes no leite humano (HMO), cria uma microbiota intestinal caracterizada pela baixa diversidade de táxons microbianos e pelo domínio das *Bifidobacterias*, o que, aparentemente, seria benéfico para o desenvolvimento da saúde infantil.

A alimentação com fórmula infantil, por outro lado, devido à falta dos HMO e maior quantidade de proteína, propicia o surgimento de uma microbiota mais diversa, o que tem sido associado a mais patógenos oportunistas e risco aumentado de obesidade infantil.

Já num segundo momento, em que há a interrupção da amamentação e introdução de alimentação complementar e transição para alimentos familiares, em razão do aumento de ingestão de fibras e proteínas, essa composição modifica significativamente para uma comunidade adulta mais madura e diversa, e mais semelhante a microbiota encontrada adultos.

O que ainda não foi esclarecido é a idade ideal para aumentar a diversidade microbiana intestinal por meio da retirada da amamentação proporcionalmente à introdução da alimentação de forma a melhorar os efeitos da microbiota intestinal na saúde da criança.

Os estudos demonstram que antibióticos utilizados repetidamente, em particular na infância, podem ser dotados de repercussões nocivas a longo prazo para o microbioma e o organismo. As respostas foram geralmente temporárias e a microbiota pareceu se recuperar em alguns dias.

Faz-se essencial, portanto, a realização de uma maior quantidade de estudos que possibilitem aprofundar os conhecimentos das interações entre dieta e o microbioma intestinal no início da vida e seus impactos na saúde.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, J.M.; NADER, R.G. M.; MALLETT, A.C.T. Microbiota intestinal nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 10, n. 2, pág. e35910212687, 2021. DOI: 10.33448 / rsd-v10i2.12687. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12687>. Acesso em: 27 jun. 2021.

BACH, K. *et al.* **Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation**. *Nutrients*. vol. 10,10 1499. 13 de outubro de 2018, doi: 10,3390 / nu10101499.

BOKULICH, N.A. *et al.* **Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life**. *Sci Transl Med*. 2016 Jun 15;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed. aad7121. PMID: 27306664; PMCID: PMC5308924.

BRANDÃO, I.M. **Utilização de prebióticos e probióticos em pediatria**. *ScireSalutis, Aquidabã*, v.3, n.2, p.84 - 98, 2013. Disponível em: <https://sustenere.co/index.php/sciresalutis/article/view/ESS2236-9600.2013.002.0008/381> Acesso em: 24 mai. 2021

BUSNELLI, M. *et al.* **The Gut Microbiota Affects Host Pathophysiology as an Endocrine Organ: A Focus on Cardiovascular Disease**. *Nutrients* vol. 12,1 79. 27 de dezembro de 2019, doi: 10.3390 / nu12010079.

CHONG, C.Y.L.; BLOOMFIELD, F.H.; O´SULLIVAN, J.M. **Fatores que afetam o desenvolvimento do microbioma gastrointestinal em neonatos**. *Nutrientes*. 28 de fevereiro de 2018; 10 (3): 274. doi: 10.3390 / nu10030274. PMID: 29495552; PMCID: PMC5872692.

CHU, D.M. *et al.* **Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery**. *Nat Med*. 2017 Mar;23(3):314-326. doi: 10.1038/nm.4272. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112736; PMCID: PMC5345907.

COSCIA, A. *et al.* **Quando nasce um recém-nascido, então é uma microbiota**. *Life (Basel, Suíça)* vol. 11,2 148. 16 de fevereiro de 2021, doi: 10.3390 / life11020148.

DAVIS, E. C. *et al.* Microbiome Composition in Pediatric Populations from Birth to Adolescence: Impact of Diet and Probiotic and Probiotic Interventions. **Doenças digestivas e ciências**. vol. 65,3 (2020): 706-722. doi: 10.1007 / s10620-020-06092-x

DAVIS, E. C. *et al.* **O papel da nutrição na primeira infância no estabelecimento da composição e função microbiana gastrointestinal**. *Gut microbes* vol. 8,2 (2017): 143-171. doi: 10.1080 / 19490976.2016.1278104

FAINTUCH, J. **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia**. Barueri, SP: Editora Manole, 2017. 9788520462362. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520462362/>. Acesso em: 02 mai. 2021

FORBES, J.D. *et al.* Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. **Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life.** *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 2;172(7):e181161. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1161. Epub 2018 Jul 2. Erratum in: *JAMA Pediatr.* 2018 Jul 1;172(7):704. PMID: 29868719; PMCID: PMC6137517.

FRIQUES, A. **Nutrição Materno-Infantil.** 1.ed. São Paulo: Pandorga. 2017. 150 p.

FUNKHOUSER, L.J.; BORDENSTEIN, S.R. **Mom Knows best: the universality of maternal microbial transmission.** *PLoS Biol.* v. 11, 2013.

HE, X. *et al.* **Fecal microbiome and metabolome of infants fed bovine MFGM supplemented formula or standard formula with breast-fed infants as reference: a randomized controlled trial.** *Sci Rep.* 2019 Aug 12;9(1):11589. doi: 10.1038/s41598-019-47953-4. PMID: 31406230; PMCID: PMC6690946.

ILLIANO, P. *et al.* **The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease.** *The FEBS journal* vol. 287,5 (2020): 833-855. doi:10.1111/febs.15217

KHO, Z. Y.; LAL, S.K. **The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease.** *Frontiers in microbiology* vol. 9 1835. 14 de agosto de 2018, doi: 10.3389 / fmicb.2018.01835.

KLINGBEIL E., SERRE, C.B. **Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: impact on food intake.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(6): R1254-R1260. doi:10.1152/ajpregu.00037.2018.

KORPELA, K. *et al.* **Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates.** *Sci Rep.* 2018 Feb 6;8(1):2453. doi: 10.1038/s41598-018-20827-x. PMID: 29410448; PMCID: PMC5802739.

KUHLE, S.; TONG, O. S.; WOOLCOTT, C. G. **Association between caesarean section and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis.** *Obesity Reviews*, 16(4), 2015, 295–303. doi:10.1111/obr.12267

LAURSEN, M.F. **Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood.** *Ann Nutr Metab.* 2021 Aug 30:1-14. doi: 10.1159/000517912. Epub ahead of print. PMID: 34461613.

LINARES, D.M; ROSS, P.; STANTON, C. **Beneficial Microbes: The pharmacy in the gut.** *Bioengineered.* 2016;7(1):11-20. doi: 10.1080/21655979.2015.1126015. PMID: 26709457; PMCID: PMC4878258.

PAIXÃO, L.A.; CASTRO, F.S. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016. Disponível em DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3629. Acesso em: 28 jun. 2021.

PLAZA-DÍAZ, J; FONTANA, L.; GIL, A. **Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development.** *Nutrients.* 2018 Aug 8;10(8):1038. doi: 10.3390/nu10081038. PMID: 30096792; PMCID: PMC6116142.

LYNCH, S.V., PEDERSEN, O. **The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease**. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2369-2379. doi: 10.1056/NEJMra1600266. PMID: 27974040.

MAIA, P.L.; FIORIO, B.C.; SILVA, F.R. **A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de cólon**. Arquivos Catarinenses de Medicina, [S.l.], v. 47, n. 1, p. 182-197, mar. 2018. ISSN 18064280. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/281>>. Acesso em: 27 jun. 2021.

MAIER, L. *et al.* **Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria**. Nature. 2018;555(7698):623-8.

MARRS, T. *et al.* **Gut microbiota development during infancy: Impact of introducing allergenic foods**. J Allergy Clin Immunol. 2021 Feb;147(2):613-621.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.042. PMID: 33551026.

MASARU, T.; NAKAYAMA, J. **Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life**, Allergology International, Volume 66, Issue 4, 2017, Pages 515-522, ISSN 1323-8930, <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.

MD. SAÚDE. **Antibióticos: tipos, resistência e indicações**. 2020. Disponível em: [https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/antibioticos/#O que e um antibiotico](https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/antibioticos/#O%20que%20e%20um%20antibiotico). Acesso em: 29 jun. 2021.

MILANI, C. *et al.* **The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota**. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR* vol. 81,4 e00036-17. 8 Nov. 2017, doi:10.1128/MMBR.00036-17.

MUTTONI, S. **Nutrição e dietética avançada**. Porto Alegre: Sagah, 2016. 732 p.

PANNARAJ, P.S. *et al.* **Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome**. JAMA Pediatr. 2017 Jul 1;171(7):647-654. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378. PMID: 28492938; PMCID: PMC5710346.

PLAZA-DÍAZ, J.; FONTANA, L.; GIL, A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. **Nutrients**, v.10, n.8, p.1-17, 2018.

RINNINELLA, E. *et al.* **Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition**. *Nutrients* vol. 11,10 2393. 7 de outubro de 2019, doi: 10.3390 / nu11102393.

SAVAGE, J.H. *et al.* **Dieta durante a gravidez e a infância e o microbioma intestinal do bebê**. J Pediatr. 2018; 203: 47-54. e4. doi: 10.1016 / j. jped.2018.07.066

TALARICO, *et al.* **Anaerobic bacteria in the intestinal microbiota of Brazilian children**. Clinics (Sao Paulo). 2017 Mar;72(3):154-160. doi: 10.6061/clinics/2017(03)05. PMID: 28355361; PMCID: PMC5348578.

TORRES, B. C. P. **Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Microbiota intestinal infantil – fatores condicionantes e consequências para a saúde”**. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. UC - Dissertações de Mestrado. 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/83762>. Acesso em: 28 jun. 2021.

VANCAMELBEKE, M.; VERMEIRE, S. **“A barreira intestinal: um papel fundamental na saúde e na doença.”** *Revisão especializada de gastroenterologia e hepatologia* vol. 11,9 (2017): 821-834. doi: 10.1080 / 17474124.2017.1343143.

YANG, *et al.* **The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development.** *Nurs Res.* 2016; 65 (1): 76-88. doi: 10.1097 / NNR.0000000000000133

YAO, *et al.* **The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood.** *Frontiers in Immunology.* vol. 12 708472. 7 de outubro de 2021, doi: 10.3389 / fimmu.2021.708472

YEUNG, H; LEFF, M.; RHEE, K.E. **Effect of Exclusive Breastfeeding Among Overweight and Obese Mothers on Infant Weight-for-Length Percentile at 1 Year.** *Breastfeed Med.* 2017 Jan/Feb; 12:39-47. doi: 10.1089/bfm.2016.0071. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27834508.