

Microbiota intestinal nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose

Intestinal microbiota in the first thousand days of life and its relation to dysbiosis

Microbiota intestinal en los primeros mil días de vida y su relación con la disbiosis

Recebido: 04/02/2021 | Revisado: 08/02/2021 | Aceito: 11/02/2021 | Publicado: 19/02/2021

Juliane Monteiro de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9175-9180>
Centro Universitário de Barra Mansa, Brasil
E-mail: juliancalmeida1197@gmail.com

Roberta Ghetti de Melo Nader

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-1068>
Centro Universitário de Barra Mansa, Brasil
E-mail: ghetti.roberta@gmail.com

Aline Cristina Teixeira Mallet

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1789-0279>
Centro Universitário Geraldo Di Biase, Brasil
E-mail: alinectmallet@gmail.com

Resumo

A medicina moderna considera o intestino como o segundo cérebro, de modo que este é de suma importância tanto para o sistema digestório quanto para o imunológico. Sendo assim, um desequilíbrio intestinal pode provocar diversas disfunções, dentre estas, destaca-se a disbiose intestinal. Nesse contexto, a nutrição desempenha um papel relevante no que diz respeito à homeostase intestinal. Portanto, foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema. Através de pesquisas, foi possível perceber que alguns fatores podem ser atribuídos à alteração da microbiota, como o tipo de parto, tipo de aleitamento, introdução alimentar adequada no momento preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em torno de seis meses. Diante disso, pode-se afirmar que o déficit na colonização e o perfil da microbiota intestinal (MI) adquirido na infância é difícil de ser revertido após os dois anos, sendo capaz de impactar o desenvolvimento neuro cognitivo, crescimento e o aparecimento de doenças.

Palavras-chave: Amamentação; Disbiose; Microbiota intestinal; Pediatria.

Abstract

Modern medicine considers the intestine as the second brain, so it is of paramount importance for both the digestive and immune systems. Thus, an intestinal imbalance can cause several dysfunctions, among which, intestinal dysbiosis stands out. In this context, nutrition makes a relevant role with regard to intestinal homeostasis. Therefore, a bibliographic review was done on the subject. Through research, it was possible to realize that some factors can be attributed to the alteration of the microbiota, such as the type of child-birth, type of breastfeeding, adequate food introduction at the moment recommended by the World Health Organization (WHO), around six months. In view of this, it can be stated that the deficit in colonization and the profile of the intestinal microbiota acquired in childhood is difficult to reverse after two years, being able to impact in the neurocognitive development, growth and the appearing of diseases.

Keywords: Breast-feeding; Dysbiosis; Intestinal microbiota; Pediatrics.

Resumen

La medicina moderna considera al intestino como el segundo cerebro, por lo que es de suma importancia tanto para el sistema digestivo como para el inmunológico. Así, un desequilibrio intestinal puede ocasionar diversas disfunciones, entre las que destaca la disbiosis intestinal. En este contexto, la nutrición juega un papel importante con respecto a la homeostasis intestinal. Por tanto, se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema. A través de la investigación, se pudo notar que algunos factores pueden atribuirse a cambios en la microbiota, como el tipo de parto, tipo de lactancia materna, introducción adecuada de alimentos en el momento recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de los seis meses. Por tanto, se puede decir que el déficit en colonización y el perfil de la microbiota intestinal adquirido en la infancia es difícil de revertir a los dos años, pudiendo repercutir en el desarrollo neurocognitivo, el crecimiento y la aparición de enfermedades.

Palabras clave: Amamantamiento; Disbiosis; Microbiota intestinal; Pediatría.

1. Introdução

O período intrauterino até os dois primeiros anos de vida é conhecido como os primeiros mil dias do indivíduo, sendo considerado essencial para sua saúde. Este constitui uma janela de oportunidade para construção de uma sociedade mais saudável, já que a alimentação balanceada nos primeiros mil dias de vida pode impactar profundamente no desenvolvimento neurocognitivo, crescimento e redução dos riscos de surgimento de diversas doenças e comorbidades ao longo da vida. Os mil dias configuram 270 dias referentes à gestação e 730 dias que representam os primeiros dois anos de vida (Dominguez-Bello et al., 2010).

Conforme Pova (2002), o intestino é um órgão vital no sistema imune, pois é considerado pela medicina moderna nosso segundo cérebro em meio ao conceito de permeabilidade intestinal. Dentro da avaliação do processo alimentar, a eficaz absorção nutricional pode ser interferida devido aos desequilíbrios, como má absorção, interação fármaco-nutriente, alterações na permeabilidade da mucosa e, conseqüentemente, um desequilíbrio da microbiota intestinal (MI).

No organismo humano se encontra uma diversa MI, esses microrganismos sobrevivem de maneira independente ou interligados, certas espécies sobrevivem por meio dos produtos gerados de outros microrganismos (Bourlioux et al., 2003; Reig & Anesto, 2002).

Ainda, pode-se dizer que o intestino possui uma parede contra a entrada e a saída de patógenos, ou toxinas, contribuindo assim, para o sistema imunológico. Dessa forma, entende-se que é de suma importância a manutenção da saúde intestinal para evitar patologias (Varavallo et al., 2008; Almeida et al., 2009).

Entende-se disbiose como um distúrbio caracterizado pela disfunção colônica devido à alteração da MI que habita o intestino, sendo esta uma patologia é cada vez mais considerada no diagnóstico de várias outras patologias. Com o advento das análises moleculares, foi possível observar que a MI materna é transferida para a criança por um processo denominado de verticalização que pode ocorrer através do canal do parto e/ou aleitamento materno (Dominguez-Bello et al., 2010; Albesharat et al., 2011).

O bebê nascido por parto vaginal apresenta a colonização inicial do tubo digestivo por bactérias da microbiota vaginal e fecal de sua mãe. Por sua vez, os nascidos por cesárea são colonizados por bactérias do ambiente. Além do tipo do parto, o tipo de alimentação, aleitamento natural ou artificial, é de extrema importância na definição da MI do lactente. O aleitamento natural proporciona MI constituída predominantemente (> 90%) por bifidobactérias e lactobacilos. Nos lactentes que recebem aleitamento artificial, essas bactérias correspondem a 40 a 60% da MI, onde se encontram também bactérias dos gêneros *clostrídios*, *estafilococos* e *bacterióides* (Morais & Jacob, 2006).

É fato que a alimentação tem grande influência na vida de todas as pessoas. Atualmente, existem alimentos funcionais que corroboram na qualidade de vida dos indivíduos, alimentos esses que atuam na manutenção e na prevenção de patologias. Tais alimentos ajudam a melhorar os processos fisiológicos e ajudam a manter o equilíbrio da MI (Calleja; Kual & Pereira, 2010). Neste processo, pode-se destacar o consumo de probióticos e prebióticos, de modo que estes atuam na manutenção da MI (Almeida et al., 2009).

Posto estas informações acima o presente estudo visou descrever a importância do desenvolvimento da MI saudável nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose.

2. Metodologia

Este trabalho consistiu em uma revisão de literatura sobre a relação da microbiota no período intrauterino até os dois primeiros anos de vida e sua associação com a disbiose. Foi conduzido mediante a busca de artigos científicos nas principais bases de dados, dentre as quais, Scielo, PubMed, Science Direct, Scopus e, através de leitura de livros, dissertações e teses de doutorado, no período de 2000 até o ano corrente.

O trabalho é de natureza qualitativa e descritiva, o qual segundo Pereira et al. (2018), é um método que necessita a interpretação do pesquisador a respeito do fenômeno estudado, analisando os dados por meio de um processo indutivo.

Para tal, foram utilizados os seguintes termos de indexação: parto normal, aleitamento materno, introdução alimentar, disbiose intestinal, prebióticos, probióticos, microbiota intestinal infantil e trato gastrointestinal.

3. Microbiota Intestinal

O intestino é considerado um ambiente com diversos tipos de bactérias distintas que são encontradas em toda região gastrointestinal. Entretanto, no estômago e no intestino delgado encontram-se em menores quantidades devido ao contato e ação bactericida do suco gástrico. No íleo, há uma área de transição e o colón que apresenta condições favoráveis para o crescimento bacteriano devido à escassez de secreções intestinais e abrangente fonte de nutrição (Guarner, 2007).

Existe uma relação de aspecto benéfico entre hospedeiro e microbiota no intestino, sendo fundamental o equilíbrio que favoreça as duas partes. As bactérias que integram o trato gastrointestinal (TGI) são em sua maioria anaeróbicas, destacando-se os gêneros *bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* e *Fusobacterium* (Guarner; Malagelada Junior, 2003).

A MI tem várias funções que são significantes e bem estabelecidas, sendo importantes as de proteção anti-infecciosa que fornecem resistência à colonização por micro-organismos exógenos; a imuno-modulação, que possibilita uma ativação das defesas imunológicas e, por fim, a contribuição nutricional resultante das interações locais e dos metabólitos produzidos oferecendo fontes energéticas e de vitaminas (Penna & Nicoli, 2001).

A colonização do TGI infantil completa é de extrema importância para a saúde do bebê e posteriormente para o adulto, a sua instalação e manutenção pode reduzir a proliferação e disseminação de bactérias multirresistentes. As bactérias entéricas apresentam funções favoráveis ao hospedeiro como as antibacterianas, imunomodulação e metabólitos nutricionais (Brandt; Sampaio; Miuki, 2006; Wall et al., 2009).

4. Disbiose

A disbiose é caracterizada por um distúrbio na MI, de forma que as bactérias prejudiciais se sobressaem diante das bactérias benéficas (Santos, 2010). Almeida et al. (2009) afirma que este distúrbio intestinal está relacionado com o diagnóstico de diversas doenças como: diarreia, fadiga, depressão, entre outras. Quando ocorre uma proliferação das bactérias nocivas, há uma produção anormal de toxinas metabólicas que serão absorvidas pela corrente sanguínea e induzindo processos inflamatórios (Brandt; Sampaio; Miuki, 2006).

Alguns fatores possivelmente podem ser atribuídos às causas desta alteração da MI, entre os quais estão: a auto utilização de antibióticos, que agem tanto sobre as bactérias úteis como as nocivas e de anti-inflamatórios hormonais e não-hormonais; o abuso de laxantes; ingestão excessiva de alimentos industrializados; desnutrição; estresse; entre outros. Além disso, pode-se considerar outros aspectos que colaboram para a disbiose, tais como: idade, estado imunológico, pH e trânsito intestinal (Almeida et al., 2009).

Pandey et al. (2012) consideram o ambiente um dos fatores iniciais a exercerem influência no processo de colonização da MI da criança. Dominguez-Bello et al. (2010), observou que os recém-nascidos de parto vaginal possuem uma microbiota fecal semelhante a MI materna. Enquanto que os bebês nascidos de parto cesáreo recebem a contribuição da microbiota do ambiente, o que promove uma microbiota fecal mais diversificada (Mitsou et al., 2008; Pandey et al., 2012). As crianças nascidas de parto cesáreo são ainda colonizadas de forma retardada, com menor número de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Bacteroides spp* (MITSOU et al., 2008), alteração semelhante à encontrada na constipação intestinal crônica funcional (Khalif et al., 2005).

O aleitamento artificial também é capaz de modificar a MI por promover uma maior diversidade associada a um

crescimento de bactérias anaeróbicas estritas (Shen et al., 2011; Azad et al., 2013; Fan et al., 2014). As crianças em aleitamento artificial apresentam uma microbiota fecal mais variada (Favier et al., 2002; Fan et al., 2014), com a presença, inclusive, de microrganismos potencialmente patogênicos como o *Clostridium difficile* (Penders et al., 2005; Penders et al., 2006; Azad et al., 2013). Ainda apresentam um menor número de bifidobactérias em sua microbiota fecal quando comparadas àquelas em aleitamento materno (Penders et al., 2006; Roger & McCartney, 2010).

A MI da criança com constipação intestinal crônica funcional apresenta-se de forma alterada (Zoppi et al., 1998), sendo a alimentação, principalmente as fibras, conceitualmente, o fator com a maior capacidade de modular essa alteração (Walker et al., 2005; Pokusaeva et al., 2010; De Filippo et al., 2010).

O principal condicionante do desenvolvimento do ecossistema intestinal é representado pelo tipo de alimentação, que oferece substratos para a proliferação bacteriana. A alimentação ao longo da vida é capaz de modular o equilíbrio da MI e alterar o padrão de colonização da MI. Assim, a alimentação durante a infância é considerada determinante da colonização, do perfil de MI, sendo considerada fundamental na determinação da resposta imunológica e de tolerância oral (Azad et al., 2013).

Para o sucesso da absorção dos alimentos pelas células, é necessário um equilíbrio entre a quantidade e a qualidade dos nutrientes fornecidos. Caso o organismo tenha a escassez de algum nutriente, pode-se interferir a disponibilidade, absorção e metabolismo de outros alimentos. Ainda, é essencial que ocorra a excreção correta dos alimentos não aproveitados pelo organismo, além das toxinas, para que assim ocorra um equilíbrio nutricional do organismo (Almeida et al., 2009).

Recomenda-se uma alimentação adequada, composta de cereais, frutas e folhas verdes, com uma relação de fibra insolúvel: solúvel de 3:1. O Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria preconiza que a quantidade de fibra alimentar seja da ordem de 0,5g/Kg/dia, ou seja, aproximadamente 10g/1000kcal, atingindo um valor-limite na adolescência, de 30g/dia. A Fundação Americana de Saúde (American Health Foundation) preconiza que, a partir do término do período de lactência até atingir a idade adulta, a ingestão diária de fibra deva ser a idade em anos, acrescida de 5g, atingindo o máximo de 25g, no período pubertário (Bigéllil et al., 2004).

5. Relação da Microbiota nos Primeiros Mil Dias com a Disbiose e a Homeostase Intestinal

A nutrição tem se tornando mais relevante, tanto no desenvolvimento, como na alteração do percurso das Doenças Autoimunes (DAIs). A homeostase da MI é de extrema importância para o equilíbrio do sistema imunitário (Selmi, 2010).

A ausência do aleitamento materno tem sido associada à vários processos inflamatórios crônicos, como: asma, doença celíaca e obesidade (Akobeng & Heller, 2006). A lactação diminui a incidência e/ou a gravidade de diarreia, botulismo, enterocolite necrotizante, alergias, doenças infecciosas, respiratórias e doenças auto-imunes, como também estimula o desenvolvimento adequado do sistema imunológico do bebê (Devincenzi et al., 2007).

Recém-nascidos e lactentes, sobretudo nos primeiros seis meses de vida, são mais vulneráveis a infecções, devido à imaturidade do sistema imunológico e à maior permeabilidade intestinal. Assim, durante um período crítico de relativa incompetência imunológica, o leite humano (LH) apresenta atributos de qualidade frente às suas necessidades imunobiológicas, protegendo-os de diversas doenças (Lamounier, 2001).

Por isso, destaca-se a necessidade de uma introdução alimentar adequada no momento preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em torno de 6 meses, pois o consumo precoce dos alimentos complementares diminui o consumo de LH e, logo, a criança recebe menos fatores de proteção. Além disso, os alimentos complementares podem ser uma fonte de contaminação das crianças (Giugliani & Victora, 2000). Conforme as recomendações da World Health Organization (WHO) (2002), o aleitamento materno exclusivo deve ser realizado até o sexto mês e, a partir daí, dar-se-á início à alimentação complementar que também exerce papel importante à saúde (Hamosh, 2001; Victora et al., 2008).

A MI vem ganhando destaque como possível elo entre distúrbios metabólicos e a alimentação. No recém-nascido, a

imaturidade do epitélio intestinal, a baixa acidez gástrica e a menor atividade de enzimas digestivas não constituem uma barreira muito eficiente contra a entrada de microrganismos. Crianças amamentadas exclusivamente com LH apresentam uma MI benéfica, com maior quantidade de bifidobactérias e menos *Clostridium difficile* e *Escherichia coli* (Penders et al., 2006).

Conforme Schaurich e Delgado (2014), as crianças tendem a preferir os alimentos da maneira como eles foram apresentados inicialmente. Dessa forma, oferecer uma alimentação adequada é fundamental para que a criança desenvolva hábitos alimentares saudáveis.

As primeiras experiências nutricionais do indivíduo durante um período crítico do desenvolvimento podem acarretar em um efeito duradouro durante sua vida, predispondo-o a determinadas doenças crônicas na vida adulta. Desta forma, tanto a privação nutricional, quanto a alimentação excessiva durante a gestação podem acarretar em problemas futuros e ter impacto no *imprinting* metabólico (Almeida, 2012).

Alterações na composição da MI caracterizam um estado de disbiose, resultando em aumento da susceptibilidade de proliferação de bactérias com caráter patogênico, redução das bactérias com caráter probiótico e aumento na produção de toxinas pelas bactérias patogênicas (Rehman, 2012). Esta condição pode interferir negativamente na integridade do epitélio intestinal, destruir as *tight junction* (junções intercelulares que ficam entre os enterócitos) e aumentar a permeabilidade da parede intestinal, favorecendo, desta forma, a possibilidade de entrada de maior quantidade de lipopolissacarídeos (LPS) para a corrente sanguínea, e consequente estímulo da resposta inflamatória via *Toll-like receptor* (TLR4), a qual se relaciona às desordens metabólicas. Este aumento de LPS na circulação sanguínea é chamado de endotoxemia, e a disbiose relaciona-se ao desenvolvimento de diversas doenças, que incluem doenças auto-imunes, inflamatórias, alergia, diabetes, obesidade e alterações metabólicas (Fukuda & Ohno, 2014).

Conforme Almeida et al. (2009), a disbiose pode ser tratada evitando certos alimentos e também ingerindo alimentos funcionais. Pode-se citar os probióticos e prebióticos como indutores do reestabelecimento da MI. Os probióticos e prebióticos apresentam características funcionais que colaboram com a melhoria da MI do cólon e o equilíbrio da manutenção da saúde. Probióticos são definidos pela Organização Mundial da Saúde como “microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades recomendadas, fornecem um efeito benéfico à saúde”. Entretanto têm, a tendência de agir mutuamente com as bactérias comensais quando consumidos em quantidades recomendadas (Saad, 2006; Wall et al., 2009; Carlet, 2012).

As culturas probióticas, prebióticas e simbióticas são chaves para restabelecer a MI, quando ocorre a disbiose (Santos; Varavallo, 2011). A ingestão dos mesmos é muito importante, pois as bifidobactérias produzem sais orgânicos que induzem o peristaltismo, acelerando o trânsito intestinal (Antunes et al., 2007).

Santos e Varavallo (2011) definem probióticos como microrganismos vivos, os quais auxiliam a saúde desde que sejam consumidos em quantidades apropriadas. Estes podem atuar auxiliando no processo digestório da lactose, agindo como barreira no TGI, impedindo o aumento de patógenos, prevenindo a constipação, promovendo o aumento da absorção de nutrientes, além de auxiliar no sistema imunológico (Machado, 2008).

Prebióticos são componentes alimentares que não são digeridos pelo organismo. São importantes, pois estimulam a proliferação ou atividade das bactérias benéficas para o organismo no cólon, e podem inibir a proliferação de patógenos, garantindo benefícios à saúde. Os prebióticos têm a sua atuação principal no intestino grosso, mas também podem ter algum impacto na microbiota do intestino delgado (Saad, 2006).

O LH é rico em oligossacarídeos, compostos com efeitos prebiótico (Fan et al., 2014; YU et al., 2013; Garrido et al., 2013), os quais tradicionalmente não são digeridos e estimulam especificamente bactérias benéficas no intestino (Van Den Abbeele et al., 2013; Brüßow, 2013). Outro fator no LH que favoreceria o processo de colonização seria a presença de microrganismos em sua composição como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Berzitzoglou; Stavropoulou, 2011; Fernández et al., 2013).

Em suma, os prebióticos alteram a MI do hospedeiro, enquanto os probióticos, são cepas específicas de micro-organismos adicionadas como suplemento, e pertencem à MI transitória. O equilíbrio saudável da MI é constantemente desafiado por muitos elementos, tais como fatores ambientais (por exemplo, idade e estresse), doenças (por exemplo, gastroenterite infecciosa), medicamentos (por exemplo, antibióticos e antiácidos), e muitos outros fatores (Vandenplas et al., 2011).

Os simbióticos são produtos nos quais os probióticos e os prebióticos estão combinados. A interação entre o probiótico e o prebiótico in vivo pode ser favorecida por uma adaptação do probiótico ao substrato prebiótico anterior ao consumo, podendo melhorar enormemente a eficácia das bactérias viáveis e resultando em uma vantagem competitiva para o probiótico, se ele for consumido juntamente com o prebiótico (Saad, 2006).

O desenvolvimento da MI é modulada por vários fatores extrínsecos, como o tipo de parto, a contaminação do meio ambiente e as condições sanitárias. Entretanto, o principal condicionante do desenvolvimento de ecossistema intestinal é representado pelo tipo de alimentação, que oferece substratos para a proliferação bacteriana. A alimentação é capaz de modular o equilíbrio da MI e alterar o padrão de colonização da MI. Assim, a alimentação durante a infância é considerada determinante da colonização e do perfil de MI, sendo considerada fundamental na determinação da resposta imunológica e de tolerância oral (Azad et al., 2013).

6. Considerações Finais

Existe uma relação direta da alimentação nos primeiros 1000 dias de vida com a MI. Em casos de disbiose ocorre um aumento da permeabilidade intestinal, e conseqüentemente, a translocação de microrganismos nocivos. Interferindo assim no equilíbrio de todo o sistema gastrointestinal. Em contrapartida, o surgimento de doenças pode ser evitado através da manutenção dessa integridade.

O equilíbrio da MI pode repercutir nos processos digestórios, absorção de nutrientes, sistema imunológico, controle metabólico e prevenção de doenças. Desta forma, a modulação da MI com intervenções utilizando prebióticos e probióticos poderão prevenir e tratar uma variedade de patógenos, o que vem sendo alvo de investigação de numerosos trabalhos científicos.

Os cuidados com a alimentação nos primeiros 1000 dias são de suma importância para a saúde do indivíduo durante toda a vida. Por isso, a identificação da disbiose possibilita um tratamento adequado e conseqüentemente readequação da MI.

Em tempos da pandemia, para trabalhos futuros, sugerimos a realização de pesquisas a respeito da relação entre o COVID-19 e a MI de gestantes e do neonato em seus primeiros mil dias de vida.

Referências

- Akobeng, A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., & Heller, R. F. (2006). Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of disease in childhood*, 91(1), 39-43.
- Albesharat, R., Ehrmann, M. A., Korakli, M., Yazaji, S., & Vogel, R. F. (2011). Phenotypic and genotypic analyses of lactic acid bacteria in local fermented food, breast milk and faeces of mothers and their babies. *Systematic and Applied Microbiology*, 34(2), 148-155.
- Almeida, E. B. (2012). *Doenças Metabólicas E Comportamento Alimentar. Dissertação (Mestrado Em Nutrição)* – Faculdade De Medicina Da Universidade De Lisboa, Lisboa.
- Almeida, L. B., et al. (2009). Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 24(1), 58-65.
- Antunes, A. E. C., et al. (2007). Probióticos: agentes promotores de saúde. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr.*, 103-122.
- Azad, M. B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D. S., Field, C. J., Chari, R. S., & Kozyrskyj, A. L. (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Cmaj*, 185(5), 385-394.
- Bezirtzoglou, E., & Stavropoulou, E. (2011). Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal microflora. *Anaerobe*, 17(6), 369-374.
- Bigelli, R. H., Fernandes, M. I., & Galvão, L. C. (2004). Constipação intestinal na criança. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 37(1/2), 65-75.

- Bourlioux, P., et al. (2003). O intestino e sua microflora são parceiros para a proteção do hospedeiro: relatório sobre o Simpósio Danone “The Intelligent Intestine”, realizado em Paris, em 14 de junho de 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78(4), 675-683.
- Brandt, K. G., et al. (2006). Importância da microflora intestinal. *Pediatrics (São Paulo)*, 117-127.
- Calleja, R. (2010). A ingestão de probióticos e prebióticos na prevenção e tratamento de doenças intestinais: uma revisão integrativa na área da nutrição. 2010. *Trabalho de conclusão de curso-Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)-Departamento de Nutrição, Guarapuava*.
- Carlet, J. (2012). The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrobial resistance and infection control*, 1(1), 1-7.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poulet, J. B., Massart, S., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33), 14691-14696.
- Devincenzi, U. M., Mattar, M. J. G., Cintra, E. M. (2007). Nutrição no primeiro ano de vida. In: Silva SMCS, Mura JDAP. *Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia*. São Paulo: Roca, p. 319-45.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975.
- Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., & Duan, C. (2014). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the first six months of life. *Journal of microbiology and biotechnology*, 24(2), 133-143.
- Favier, C. F., Vaughan, E. E., De Vos, W. M., & Akkermans, A. D. (2002). Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Applied and environmental microbiology*, 68(1), 219-226.
- Fernández, L., Langa, S., Martín, V., Maldonado, A., Jiménez, E., Martín, R., & Rodríguez, J. M. (2013). The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological research*, 69(1), 1-10.
- Fukuda, S., Ohno, H. (2014). Gut microbiome and metabolic diseases. *SeminImmunopathol. Keio*, 36(1): 103-14.
- Giugliani, E. R. J., Victora, C. G. (2000). Alimentação Complementar. *Jornal de Pediatria*, 76.
- Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición hospitalaria*, 22, 14-19.
- Guarner, F., & Malagelada, J. R. (2003). Gut flora in health and disease. *The Lancet*, 361(9356), 512-519.
- Hamosh, M. (2001). Bioactive factors in human milk. *Pediatric Clinics of North America*, 48(1), 69-86.
- Khalif, I. L., Quigley, E. M. M., Konovitch, E. A., & Maximova, I. D. (2005). Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Digestive and Liver Disease*, 37(11), 838-849.
- Lamounier, J. A., Vieira, G. D. O., & Gouvêa, L. C. (2001). Composição do leite humano: fatores nutricionais. *Rego JD. Aleitamento Materno. São Paulo: Atheneu*, 47-58.
- Machado, A. D. S. (2008). Importância da microbiota intestinal para a saúde humana, enfocando nutrição, probiótico e disbiose. *Monografia (especialização)-Microbiologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte*.
- Mitsou, E. K., Kirtzalidou, E., Oikonomou, I., Liosis, G., & Kyriacou, A. (2008). Fecal microflora of Greek healthy neonates. *Anaerobe*, 14(2), 94-101.
- Morais, M. B. D., & Jacob, C. M. A. (2006). O papel dos probióticos e prebióticos na prática pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 82(5), S189-S197.
- Pandey, P. K., Verma, P., Kumar, H., Bavdekar, A., Patole, M. S., & Shouche, Y. S. (2012). Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): Acinetobacter sp. prevalence in vaginally born infants. *Journal of biosciences*, 37(1), 989-998.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., & Stobberingh, E. E. (2006). Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118(2), 511-521.
- Penders, J., Vink, C., Driessen, C., London, N., Thijs, C., & Stobberingh, E. E. (2005). Quantification of Bifidobacterium spp., Escherichia coli and Clostridium difficile in faecal samples of breast-fed and formula-fed infants by real-time PCR. *FEMS microbiology letters*, 243(1), 141-147.
- Penna, F. J., & Nicoli, J. R. (2001). Influence of colostrum on normal bacterial colonization of the neonatal gastrointestinal tract. *Jornal de pediatria*, 77(4), 251-252.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Póvoa, H. (2002). O cérebro desconhecido: como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente. In *O cérebro desconhecido: como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente* (pp. 222-222).
- Rehman, T. (2012). Role of the gut microbiota in age-related chronic inflammation. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 12(4), 361-367.
- Reig, A. L. C.; & Anesto, J. B. (2002). Prebióticos e probióticos, uma relação benéfica. *Revista cubana Aliment Nutr*, 16(1), 63-8.
- Roger, L. C., & McCartney, A. L. (2010). Longitudinal investigation of the faecal microbiota of healthy full-term infants using fluorescence in situ hybridization and denaturing gradient gel electrophoresis. *Microbiology*, 156(11), 3317-3328.

- Saad, S. M. I. (2006). Probiotics and prebiotics: the state of the art. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42(1), 1-16.
- Santos, A. C. A. (2010). *Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal, durante a antibioticoterapia. Dissertação (Especialização em Microbiologia)*. Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2010.
- Santos, T. T., & Varavallo, M. A. (2011). A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista científica do ITPAC*, 4(1), 40-49.
- Schaurich, G. F., & Delgado, S. E. (2014). Development of nutrition in children aged 6 to 24 months. *Revista CEFAC*, 16(5), 1579-1588.
- Selmi, C. & K. (2010). Tsuneyama, Nutrition, geoeidemiology, and autoimmunity. *Autoimmun Magazine*. 9(5): p. 267-70.
- Shen, Q., Tuohy, K. M., Gibson, G. R., & Ward, R. E. (2011). In vitro measurement of the impact of human milk oligosaccharides on the faecal microbiota of weaned formula-fed infants compared to a mixture of prebiotic fructooligosaccharides and galactooligosaccharides. *Letters in applied microbiology*, 52(4), 337-343.
- Van den Abbeele, P., Verstraete, W., El Aidy, S., Geirnaert, A., & Van de Wiele, T. (2013). Probiotics, faecal transplants and microbial network units to stimulate biodiversity of the human gut microbiome. *Microbial biotechnology*, 6(4), 335-340.
- Vandenplas, Y., et al. (2011). Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. *Jornal de Pediatria*, 87(4), 292-300.
- Varavallo, M. A., et al. (2008). Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semina: Ciências biológicas e da saúde*, 29(1), 83-104.
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C., Hallal, P. C., Martorell, R., Richter, L., & Maternal and Child Undernutrition Study Group. (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The lancet*, 371(9609), 340-357.
- Walker, A. W., Duncan, S. H., Leitch, E. C. M., Child, M. W., & Flint, H. J. (2005). pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Applied and environmental microbiology*, 71(7), 3692-3700.
- Wall, R., Ross, R. P., Ryan, C. A., Hussey, S., Murphy, B., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2009). Role of gut microbiota in early infant development. *Clinical medicine. Pediatrics*, 3, CMPed-S2008.
- World Health Organization (WHO). (2002). *Traditional medicine strategy 2002-2005*. Geneve: WHO.