

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Gabriela Filomensky
Tatiana Andreoli Brandão

**A INFLUÊNCIA DOS ASPECTOS NUTRICIONAIS NA COLONIZAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL DO RECÉM-NASCIDO PREMATURO E SEU
IMPACTO NA OBESIDADE INFANTIL**

SÃO PAULO
2023

Gabriela Filomensky Galvão

Tatiana Andreoli Brandão

**A INFLUÊNCIA DOS ASPECTOS NUTRICIONAIS NA COLONIZAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL DO RECÉM-NASCIDO PREMATURO E SEU
IMPACTO NA OBESIDADE INFANTIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitário São Camilo, como
parte dos requisitos para a obtenção do título
de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Profa. Dra. Aline de Piano Ganen

SÃO PAULO

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Galvão, Gabriela Filomensky

A influência dos aspectos nutricionais na colonização da microbiota intestinal do recém-nascido prematuro e seu impacto na obesidade infantil / Gabriela Filomensky Galvão, Tatiana Andreoli Brandão. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.

39 p.

Orientação de Aline de Piano Ganen.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2023.

1. Aleitamento materno 2. Disbiose 3. Microbioma gastrointestinal 4. Obesidade infantil 5. Recém-nascido prematuro I. Brandão, Tatiana Andreoli II. Ganen, Aline de Piano III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 613.2

SUMÁRIO

RESUMO	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVOS	12
3.1. Objetivo geral	12
3.2. Objetivos específicos	12
4. MATERIAIS E MÉTODOS	13
5. DESENVOLVIMENTO	14
5.1. Formação da microbiota intestinal	14
5.1.1. Mudanças na Microbiota Intestinal no Período Gestacional	16
5.1.2. Influência da idade gestacional ao nascer na formação da microbiota intestinal do recém-nascido.....	18
5.1.3. Influência da via de parto na composição da microbiota intestinal em prematuros.....	20
5.2. Funções da microbiota intestinal.....	22
5.2.1. Função nutricional.....	22
5.2.2. Função imunomoduladora	22
5.3. Influência do tipo de aleitamento na microbiota intestinal	23
5.4. Mecanismos associados à modulação da microbiota na prematuridade.....	26
5.4.1. Disbiose	26
5.4.2. Programação metabólica	28
5.4.3. Fenótipo poupador.....	29
5.5. Obesidade.....	31
6. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

RESUMO

A composição e a concentração da microbiota intestinal variam fisiologicamente ao longo do trato gastrointestinal e estágios de vida, tendo início desde a fase intrauterina, sendo influenciada por fatores externos e internos, tais como a microbiota materna, via de parto, aleitamento (se materno ou artificial) e introdução alimentar. Este estudo tem como objetivo analisar a influência dos aspectos nutricionais na colonização da microbiota intestinal do recém-nascido prematuro e seu impacto na obesidade infantil. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica, abrangendo artigos publicados entre os anos de 1997 e 2022. A literatura científica sugere que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico e na prevenção de doenças ao longo da vida, desde o período neonatal e infância, até idade adulta. Diversos fatores não fisiológicos durante o período perinatal como a via de parto, a hospitalização prolongada, a alimentação com fórmulas e a baixa idade gestacional, podem afetar adversamente o desenvolvimento normal da microbiota. Isso pode resultar na diminuição de *lactobacillus* e *bifidobacterium* e elevar as quantidades de *clostridium*. Além disso, o uso de antibióticos perinatais pode desencadear a disbiose intestinal, um estado associado a doenças de curto e longo prazo, como enterocolite necrosante (ECN) e sepse tardia (TPH) em neonatos prematuros. Ademais, recém-nascidos que experimentam restrição de crescimento intrauterino podem manifestar o *catch-up*, que associado ao fenótipo poupador, se a mãe passou por privação nutricional durante a gravidez, podem aumentar o risco de doenças metabólicas e obesidade na infância. Essas condições, por sua vez, elevam a probabilidade de ocorrência de outras doenças metabólicas e impactam não apenas a qualidade de vida das crianças, mas também aspectos psicossociais.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Colonização bacteriana. Prematuros. Aleitamento infantil. Obesidade. Disbiose.

ABSTRACT

The composition and concentration of the intestinal microbiota vary physiologically throughout the gastrointestinal tract and stages of life, starting from the intrauterine phase, and are influenced by external and internal factors such as the maternal microbiota, route of delivery, breastfeeding (whether maternal or artificial) and food introduction. This study aims to analyze the influence of nutritional aspects on the colonization of the intestinal microbiota of premature newborns and its impact on childhood obesity. To this end, a literature review was carried out, covering articles published between 1997 and 2022. The scientific literature suggests that the intestinal microbiota plays a crucial role in the development of the immune system and the prevention of diseases throughout life, from the neonatal period and infancy to adulthood. Several non-physiological factors during the perinatal period, such as the route of delivery, prolonged hospitalization, formula feeding and low gestational age, can adversely affect the normal development of the microbiota. This can result in a decrease in lactobacillus and bifidobacterium and an increase in clostridium. In addition, the use of perinatal antibiotics can trigger intestinal dysbiosis, a condition associated with short- and long-term diseases such as necrotizing enterocolitis (NEC) and late-onset sepsis (LOS) in premature neonates. In addition, newborns who experience intrauterine growth restriction can manifest catch-up, which associated with the sparing phenotype, if the mother experienced nutritional deprivation during pregnancy, can increase the risk of metabolic diseases and obesity in childhood. These conditions, in turn, increase the likelihood of other metabolic diseases and impact not only the quality of life of children, but also psychosocial aspects.

Keywords: Intestinal microbiota. Bacterial colonization. Premature infants. Infant breastfeeding. Obesity. Dysbiosis.

1. INTRODUÇÃO

Um dos campos de estudos recentes e mais dinâmicos é sobre o Microbioma. Sendo assim, microbiota é a soma de todos os microrganismos encontrados vivendo no corpo humano: bactérias, fungos, *archaeae* e vírus. Apesar das bactérias habitarem a pele, saliva, mucosa oral, conjuntiva e trato gastrointestinal (TGI), a maciça quantidade das bactérias comensais reside no cólon, em número de 10^{14} (SENDER et al., 2016; ALLABAND et al., 2019).

Já o Microbioma são os genes de todos esses microrganismos que habitam o corpo humano (ALLABAND et al., 2019).

A microbiota gastrointestinal trata-se de um biosistema complexo e dinâmico com centenas de microrganismos diversos, principalmente bactérias (10^{11-12} bactérias/g de conteúdo de cólon), representando 60% do total de fezes. A coleção de genomas celulares e microbianos contém 100 vezes mais genes quando comparados ao genoma humano. Assim, ela influencia o crescimento e a diferenciação das células epiteliais intestinais e desempenha importantes funções nutricionais, metabólicas, imunológicas e protetoras. Sua desregulação relaciona-se com doenças imunológicas, cardiovasculares e metabólicas (GUARALDI E SALVATORI, 2012).

Na maior parte dos humanos em condições de saúde adequada, o microbioma intestinal é dominado em abundância relativa celular por bactérias, especificamente a dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, com pequenas quantidades de microrganismos não bacterianos (ALLABAND et al., 2019).

A composição da microbiota intestinal é influenciada por diversos fatores como: consumo alimentar, estilo de vida, uso de medicamentos, genética, regulações imunológicas e metabólicas. Os elementos constituintes da microbiota intestinal são personalizados para o hospedeiro e alinhados ao longo de sua vida, desde o seu nascimento (ROTHSCHILD et al., 2018).

A composição e a concentração da microbiota intestinal variam fisiologicamente ao longo do trato gastrointestinal e estágios de vida, tendo início desde a fase intrauterina, sendo influenciada por fatores externos e internos, tais como a microbiota materna, via de parto, aleitamento (se materno ou artificial), entre outros (PAIXÃO, 2016).

Durante o parto vaginal, o recém-nascido é exposto à microbiota ambiental, sobretudo a materna (vaginal e fecal), iniciando a formação da sua microbiota. No parto cesárea, outras bactérias ambientais formam a microbiota – ao invés de bactérias vaginais e fecais da mãe, o bebê tem contato com microrganismos do ambiente circundante, resultando em uma redução substancial de bifidobactérias (REYMAN et al., 2019).

Em uma comparação da microbiota de bebês nascidos por via vaginal ou por cesariana demonstrou-se que os recém-nascidos abrigavam comunidades bacterianas indiferenciadas nos habitats cutâneo, oral, nasofaríngeo e que a microbiota dos bebês nascidos por cesariana era semelhante às comunidades bacterianas de pele das mães, enquanto os bebês nascidos de parto vaginal adquiriram comunidades bacterianas semelhantes à microbiota vaginal de suas mães (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Outros fatores que influenciam a microbiota são o tipo de alimentação infantil, a idade gestacional, a hospitalização infantil e o uso de antibióticos pelo bebê. A microbiota de lactentes amamentados pela mãe é dominada por bifidobactérias, enquanto as contagens de *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* e Lactobacilos são maiores em lactentes alimentados exclusivamente com fórmula infantil (PENDERS et al., 2006; DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010; OTTMAN et al., 2012).

A microbiota humana inicia-se durante o período intrauterino, como um ecossistema dinâmico dominado por bifidobactérias e que se estabiliza durante os primeiros 2-3 anos de vida (KOENIG et al., 2011; SCHOLTENS et al., 2012).

A composição da microbiota intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema imunológico e é possível que as alergias na infância estejam relacionadas a diferenças na formação da microbiota (SJOGREN et al., 2009). A defesa intestinal do bebê prematuro é bastante imatura e apresenta respostas inflamatórias exacerbadas que podem ser evocadas tanto por bactérias comensais, quanto patogênicas (NANTHAKUMAR et al., 2000). Assim, os primeiros microrganismos que colonizam o trato intestinal têm um papel fundamental e esse fator relaciona-se com a via de parto que no recém-nascido prematuro é mais frequente o parto cesáreo. Dado que a microbiota tenha se desenvolvido, ela se

estabiliza e espera-se que se torne menos sensível à modificação. A literatura aponta que com o avanço da idade, a microbiota se torna adulta, mais estável e dados recentes de estudos de coortes nacionais e internacionais indicam que isso acontece após os 3 (três) primeiros anos de vida (YATSUNENKO et al., 2012; OTTMAN et al., 2012).

Prematuros comumente apresentam um intestino imaturo e problemas imunológicos, respiratórios e neurológicos são comuns, visto que ficam mais expostos ao uso extenso de antibióticos e outros tratamentos medicamentosos. Todos esses fatores provavelmente interferem no padrão natural de aquisição e desenvolvimento da microbiota, resultando em um estabelecimento desordenado ou composição divergente da microbiota intestinal (MILANI et al., 2017).

Segundo o Ministério da Saúde são considerados bebês prematuros os que nasceram antes de completar 37 semanas de idade gestacional, seguindo a classificação abaixo:

- Prematuridade limítrofe, que acontece entre a 37^o e a 38^o semana gestacional e bebês com peso menor que 2.500g;
- Prematuridade moderada, onde os nascimentos ocorrem entre a 31^o e 36^o semana gestacional e peso menor que 1.500g; e
- Prematuridade extrema, caracterizada pelo parto entre 24^o e 30^o semana de gestação e com peso menor que 1.000g.

Essas classificações são importantes para melhor abordagem médica e da equipe multidisciplinar sobre os cuidados dispendidos na UTI neonatal. Em cada uma dessas fases podem ocorrer intercorrências de acordo com a idade gestacional e o peso ao nascer (BRASIL, 2014).

Uma das infecções mais frequentes em recém-nascidos prematuros com extremo baixo peso é a Enterocolite Necrosante. Esta é considerada uma doença grave, com altas taxas de mortalidade e morbidade. Os prematuros que suportam a enterocolite tem maior risco de funcionamento neuro cognitivo deficiente (SAMMALLAHTI et al., 2017). A imaturidade do intestino, alimentação por fórmula e disbiose microbiana podem levar a uma resposta inflamatória intestinal. Por isso, a colonização da microbiota desempenha um papel importante em seu desenvolvimento

(NIEMARKT et al., 2019), vez que esses bebês se beneficiariam com o ganho de peso, que é considerado um indicador de boa saúde (YU et al., 2016; ARBOLEYA et al., 2017). Contudo, atender às necessidades nutricionais de um pré-termo é um grande desafio, em virtude da ineficiente motilidade intestinal, má absorção de nutrientes e sistema imunológico comprometido (HENDERICKX et al., 2019).

Além disso, a alteração na colonização da microbiota intestinal ocorre devido às condições ambientais que o prematuro está inserido, como o ambiente hospitalar da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), as práticas clínicas comuns a essa condição e os regimes de alimentação associados. Esse fator de mudança na composição da microbiota pode interferir direta e indiretamente na captação e armazenamento de energia e, portanto, impactar no ganho de peso do prematuro (ARBOLEYA et al., 2017; HENDERICKX et al., 2019).

À vista disso, percebe-se que há diversos fatores que influenciam na melhor colonização da microbiota do prematuro e a nutrição, tanto materna, quanto fetal é um deles (RASPINI et al., 2021).

Como já mencionado anteriormente, o início da formação da colonização intestinal se dá desde o período intrauterino, portanto quanto melhor for o perfil da microbiota materna, via de parto e, principalmente, a oferta de leite materno, melhor será a colonização da microbiota do bebê, importante para maturação do sistema imunológico, reduzindo as chances de enfermidades no início e no decorrer do seu desenvolvimento. Sendo assim, com intuito de favorecer essa modulação intestinal, destaca-se a importância da dieta e do estilo de vida materno, bem como o modo de aleitamento e alimentação da criança (DALIRY & PEREIRA, 2021).

2. JUSTIFICATIVA

Frente as possíveis intercorrências de saúde que a prematuridade pode apresentar e o importante papel da microbiota intestinal fetal no desenvolvimento e manutenção da saúde do prematuro ao longo da vida, destaca-se a relevância em compreender a influência da dieta materna, via de parto e tipo de aleitamento na formação da microbiota deste neonato.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Identificar a influência dos aspectos nutricionais na colonização da microbiota intestinal do recém-nascido prematuro.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever a formação e as funções da microbiota intestinal;
- Identificar a influência da via de parto e do aleitamento materno exclusivo na composição da microbiota intestinal;
 - Comparar a colonização intestinal de recém-nascidos que receberam aleitamento materno com aqueles que receberam aleitamento artificial;
 - Explorar os mecanismos associados à modulação da microbiota na prematuridade.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão da literatura sobre a relação entre a microbiota intestinal em recém-nascidos prematuros. Foram adotados como critérios de inclusão artigos científicos, bem como dissertações e teses que abordaram os aspectos nutricionais de recém-nascidos com prematuridade moderada, severa e extrema.

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica que analisou os estudos publicados, sobre o tema, entre os anos de 1977 e 2022. Realizou-se uma consulta na base de dados PubMed (*Public Medline*), Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*) utilizando como palavras-chave: prematuros, microbiota, obesidade, disbiose. Essas palavras são registradas nos descritores Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MESH).

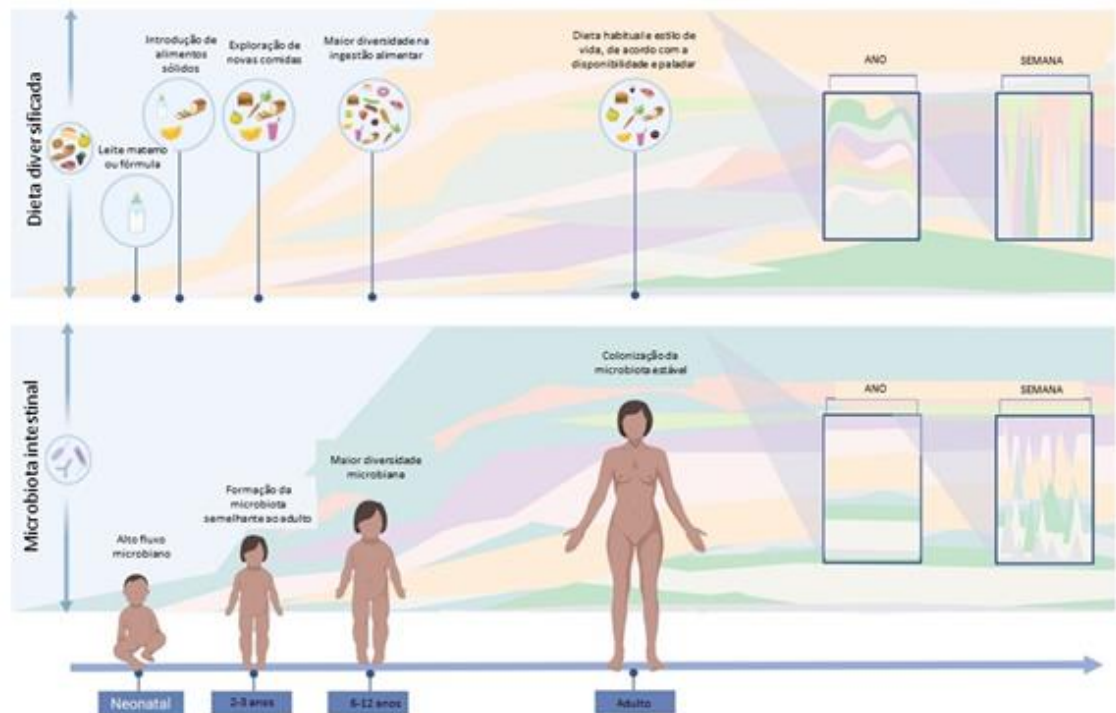
Para o desenvolvimento do presente trabalho, selecionou-se 76 artigos, sendo aqueles que priorizavam os descritores supracitados e desprezaram-se os que abordavam outro enfoque que não se enquadravam no tema proposto. Além destes, também foram utilizadas dissertações e referências de órgãos governamentais.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1. Formação da microbiota intestinal

A microbiota intestinal sofre mudanças dramáticas logo após o nascimento com a lactação, seguida por uma mudança secundária na introdução de alimentos sólidos. Durante este período, a criança está sujeita a uma baixa diversidade bacteriana e uma alta taxa de fluxo microbiano até cerca de 2-3 anos de idade. Esta janela é um período de desenvolvimento crítico da microbiota intestinal, com interrupções ligadas a um maior risco de doenças autoimunes e distúrbios metabólicos na vida adulta. Vatanen et al., 2016 observaram que a composição e função da microbiota em bebês e, não apenas a diversidade microbiana geral, podem ser igualmente importantes para os parâmetros de saúde. Por exemplo, durante esse período, a produção excessiva de subtipos de LPS pode levar a uma maior ativação do sistema imunológico, contribuindo potencialmente para o desenvolvimento de doenças autoimunes na idade adulta, que são crescentes no mundo ocidental. Após cerca de 3 anos, a microbiota intestinal se estabiliza. Dessa forma, os primeiros anos de semeadura e o estabelecimento do perfil microbiano do intestino podem desempenhar um papel fundamental na saúde do hospedeiro na vida adulta. Após os três anos de idade, fatores ambientais, como dieta e antibióticos, mas também a interrupção da homeostase metabólica e imunológica do hospedeiro, ainda podem influenciar ou perturbar a composição microbiana (LEEMING et al., 2019).

A figura 1 abaixo demonstra que a dieta habitual desempenha um papel na formação do ambiente microbiano intestinal e, portanto, na composição microbiana. A diversidade dietética tem sido associada à diversidade microbiana (MCDONALD et al., 2018). Ao longo do ano, a dieta humana tende a apresentar um padrão sazonal cíclico devido à disponibilidade sazonal e preferências alimentares. Grandes variações diárias na dieta não são refletidas na microbiota intestinal, sugerindo que os hábitos alimentares gerais têm um impacto maior na composição microbiana intestinal (LEEMING et al., 2019).



Fonte: Adaptado de Leeming et al, 2019.

Figura 1. Comparação das variações da dieta e da microbiota intestinal ao longo da vida.

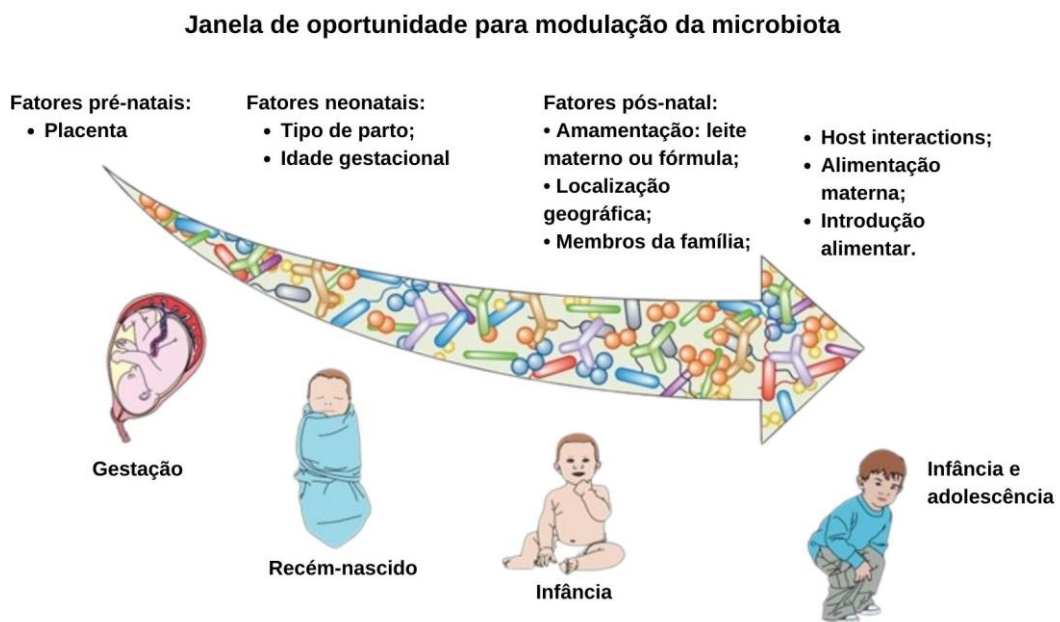
Esta imagem foi gerada usando o Software BioRender (<http://www.biorender.com/>).

O leite humano (LH) possui composição complexa e dinâmica, motivada pela idade gestacional do neonato na data do parto, período de lactação e dieta da parturiente, que difere da fórmula pela concentração e composição de nutrientes e, mais importante, pela presença exclusiva de fatores de crescimento, citocinas, imunoglobulinas e enzimas digestivas ideais para o bebê (GUARALDI e SALVADORI, 2012).

Guaraldi (2012) traz que estudos realizados nas últimas duas décadas em grandes populações de neonatos com idade ≥ 4 semanas, usando métodos de cultura e moleculares, demonstraram que as bifidobactérias foram as espécies mais representadas em bebês alimentados com leite materno e com fórmulas. Na maioria dos casos, não foram encontradas diferenças significativas na contagem destas bactérias entre bebês alimentados com leite materno e com fórmula. Por outro lado, Bezirtzoglou et al., 2011 observaram um número duas vezes maior de células bacterianas em lactentes amamentados, quando comparados com os alimentados com fórmula. O papel fundamental da alimentação é declarado. Os recém-nascidos amamentados possuem uma microbiota dominada por *Bifidobacterium* ($\geq 69\%$) e um

ecossistema intestinal menos diversificado. Os lactentes amamentados abrigam uma microbiota fecal caracterizada por um número mais de duas vezes maior de células de *Bifidobacterium* quando comparados aos lactentes alimentados com fórmulas (BEZIRTOGLOU et al., 2011).

O desenvolvimento e maturação da microbiota intestinal é uma atividade dinâmica e não aleatória, com interações positivas e negativas entre os principais táxons microbianos influenciado por várias condições perinatais, como tipo de parto, tipo de alimentação e uso de antibióticos. A dieta, a idade e o estado metabólico da mãe, a genética familiar e o estilo de vida também têm sido relatados como impactantes na microbiota infantil, embora sejam mais difíceis de determinar e quantificar em humanos (Figura 2) (MILANI et al., 2017).



Fonte: adaptado de Milani et al., 2017.

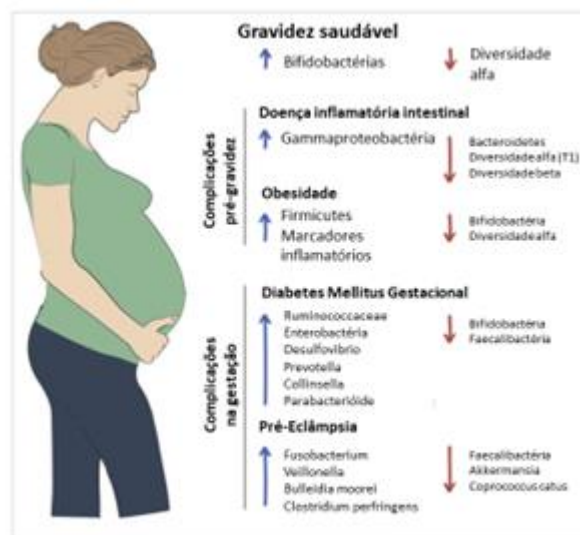
Figura 2. Janela de oportunidade para reduzir o risco potencial de desenvolvimento de doenças crônicas na infância e na vida adulta.

5.1.1. Mudanças na Microbiota Intestinal no Período Gestacional

A maior parte das gestações progride sem incidentes, contudo cerca de 8% delas envolvem complicações deletérias à saúde fetal e materna. Durante esse período ocorrem transformações conjuntas nos arranjos do microbioma intestinal, oral

e vaginal. As alterações hormonais, imunológicas e metabólicas experimentadas pelas gestantes ocorrem a fim de adaptar o organismo para suportar o crescimento e desenvolvimento fetal ideal. Desta forma, desequilíbrios na microbiota podem levar a complicações na gestação, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, diminuição do crescimento uterino e induzir a parto prematuro. A modulação do microbioma materno durante a gravidez por meio da prescrição de probióticos pode resultar em melhores resultados à saúde materna, posto que a interação entre o microbioma materno e o feto é determinante para propiciar o bom desenvolvimento fetal (ZAKARIA et al., 2022).

Além disso, a estrutura do microbioma intestinal pode ser alterada por doenças bucais ou inflamações intestinais, fato este que aumenta o risco de parto prematuro espontâneo. Em uma investigação, descobriu-se que a diversidade beta da microbiota intestinal materna difere entre aqueles que tiveram partos prematuros e normais. Em outro caso, mães que foram submetidas a parto prematuro espontâneo exibiram menor diversidade em seu microbioma intestinal, particularmente de *Bifidobacterium* e *Streptococcus* (Figura 3) (ZAKARIA et al., 2022).



Fonte: adaptado de Turjeman S, et al., 2021.

Figura 3. Mudanças na microbiota materna em virtude do período gestacional.

Em uma gestação saudável é esperado o aumento de *Bifidobactérias*, pois elas parecem usar a progesterona como substrato. Em caso de complicações de saúde antes da gestação, como exemplo mães que já tinham uma doença inflamatória

intestinal ou obesidade, há aumento da população gama proteobactéria ou até mesmo Firmicutes, no caso de obesidade. Para aquelas gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia e diabetes gestacional, observa-se uma redução das bactérias consideradas benéficas, como as *Bifidumbacterias*, *Faecalibacterium* e *Akkermansia* (ZAKARIA et al., 2022).

5.1.2. Influência da idade gestacional ao nascer na formação da microbiota intestinal do recém-nascido

A idade gestacional é considerada como outro fator importante no estabelecimento da microbiota intestinal infantil. Os neonatos nascidos antes da 37ª semana completas de gestação são classificados como prematuros (RUIZ et al., 2016). Esses bebês podem apresentar intercorrências clínicas, a depender da idade gestacional no nascimento. Geralmente, advém da prematuridade um intestino imaturo acompanhado de problemas imunológicos, respiratórios e neurológicos e, por conta disso, são expostos a tratamentos com antibióticos e outros medicamentos. Costumam sujeitar-se a longas permanências em leitos hospitalares, sendo frequentemente colocados em respiração artificial e alimentados artificialmente ou por via parenteral. Naturalmente, todos esses vieses interferem no padrão natural de aquisição e desenvolvimento da microbiota, resultando em um estabelecimento desordenado ou composição desviante da microbiota intestinal considerada “normal” em bebê a termo (MILANI et al., 2017).

Recém-nascidos prematuros exibem colonização intestinal tardia com microrganismos anaeróbios comensais, uma vez que suas fezes contêm níveis significativamente mais altos de *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* e outros microrganismos patogênicos (oportunistas), quando comparados ao material fecal de recém-nascidos a termo. Bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus*, *Enterococcus* e Clostrídios, dominam a microbiota intestinal de bebês muito prematuros durante o primeiro mês de vida, enquanto microrganismos Gram-negativos, como *Enterobacteriaceae* e *Veillonella*, podem estar presentes de forma variável nesses casos. Um padrão de colonização e sucessão de classes bacterianas de *Bacilli* a *Gammaproteobacteria* e *Clostridia* foi observado em uma população prematura de muito baixo peso (MBP) (LA ROSA et al., 2014). Neste último estudo, a

microbiota parecia evoluir com períodos de mudanças abruptas na população e com um ponto final comum onde o intestino prematuro mostrou ser colonizado por anaeróbios, particularmente Clostrídios (MILANI, et al., 2017).

Embora a idade gestacional tenha sido proposta como o fator mais importante do estabelecimento prematuro da microbiota intestinal, observa-se uma enorme variabilidade interindividual, provavelmente relacionada à concorrência de uma multiplicidade dos fatores citados acima. É importante frisar que os desacertos observados tornam a microbiota de prematuros mais instável do que a de bebês a termo. Além disso, acredita-se que a microbiota de prematuros esteja associada a um atraso na transição e estabelecimento de uma microbiota de assinatura do tipo adulto (GROER, et al., 2014). Essas alterações podem afetar drasticamente a saúde em curto e longo prazo (MILANI et al., 2017).

De fato, a interação entre a microbiota neonatal prematura alterada e seu sistema imunológico imaturo pode causar respostas inflamatórias e facilitar doenças infecciosas. Seguramente, a composição da microbiota intestinal do bebê prematuro tem sido correlacionada a um risco aumentado de Enterocolite Necrosante (NEC) ou sepse. Além disso, a microbiota intestinal prematura é diferente não apenas na composição, mas também na funcionalidade (TORRAZA e NEU, 2013).

Os principais ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) produzidos pela microbiota intestinal foram encontrados em níveis mais baixos em amostras fecais de bebês prematuros e de de muito baixo peso (MBP) do que nas fezes de bebês a termo. Vias metabólicas potencialmente afetadas pela prematuridade também foram identificadas pelo uso de análises de inferência funcional, com maior frequência de genes relacionados à biodegradação e metabolismo de xenobióticos e metabolismo lipídico e menor frequência de genes relacionados ao metabolismo energético e biossíntese de cofatores e vitaminas sendo presentes em amostras fecais de bebês prematuros do que naqueles de homólogos. Recém-nascidos prematuros apresentaram um enriquecimento de derivados de ácidos biliares, mostrando um metabolismo lipídico alterado. Além disso, os metabolomas de amostras de urina de prematuros mostraram-se mais elevados em vitaminas D e E (MILANI, et al., 2017; ARBOLEYA et al., 2012).

Apesar da prematuridade ser um dos fatores que podem prejudicar a formação da microbiota intestinal, conforme exposto anteriormente, há outros fatores que também pode influenciar negativa ou positivamente na aquisição das bactérias. Segundo Mueller, a via de parto pela qual o bebê nasce é crucial para a colonização da microbiota intestinal (MUELLER et al., 2017).

5.1.3. Influência da via de parto na composição da microbiota intestinal em prematuros

O cenário de partos no Brasil não se mostra favorável. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de partos cesarianos ultrapassa a margem de 50% dos partos na população, quando, na verdade, deveria estar com taxa entre 10 e 15% (FIOCRUZ, 2021). Restringindo essa pesquisa aos bebês prematuros, o Brasil ocupa o 9º lugar no ranking dos 10 países com as maiores taxas de prematuridade (CHAWANPAIBOON, S. et al., 2019) e 48,3% dos partos prematuros são realizados via cesárea (DIAS, 2021).

Após um estudo realizado por Tissier, em 1900, acreditava-se que o útero era um ambiente estéril e que a colonização bacteriana só se iniciava ao nascer, baseado na teoria de que a placenta funcionaria como uma barreira, impedindo a presença de qualquer bactéria. No entanto, atualmente, já se sabe que há comunidades de bactérias no mecônio, placenta e líquido amniótico, sugerindo que a colonização microbiana se inicia antes mesmo do nascimento (GOLDENBERG et al., 2014).

O modo pelo qual a criança nasce, seja via vaginal ou cesárea, é um fator importante para a saúde nos próximos anos. O canal vaginal tem a sua própria microbiota que sofre alterações durante toda a vida da mulher (EL AILA et al., 2011 e QUARANTA, SANGUINETTI, MASUCCI, 2019). Desta forma, quando um bebê nasce através dessa via, tem o seu primeiro contato com a microbiota vaginal materna e o início da formação de sua microbiota (CHU et al., 2017). Já os nascidos através do parto cesárea, não têm esse primeiro contato e a colonização da sua microbiota intestinal começa pelo contato com o ambiente hospitalar e, posteriormente, com a pele da mãe (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Um estudo realizado com doze ratas da linhagem Wistar prenhes, mostrou que a via de parto influencia a composição da microbiota de recém-nascidos. Os filhotes

foram divididos em grupos, sendo 07 (sete) do grupo que nasceu via vaginal e 10 (dez) por parto cesárea. No grupo de animais nascidos via vaginal, detectou-se uma grande diferença na disponibilidade de *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus*, enquanto na amostra nascida por parto cesárea, a prevalência foi de *Pseudomonas* e *Staphylococcus*. Pode-se perceber que a via de parto exerce influência não só sobre a diversidade de bactérias, mas também na abundância, sendo a via de parto vaginal a mais benéfica (SANTIAGO, 2021).

A perturbação da microbiota decorrente da cesariana é parcialmente restaurada pelo aleitamento materno exclusivo (AME), resultando em uma composição microbiana intestinal semelhante à de bebês nascidos por via vaginal com AME, que é considerada como referência de saudável e natural (LIU et al., 2019).

Um estudo realizado na China, em 2019, "*The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding*", comparou:

- Bebês nascidos por cesariana com AME
- Bebês nascidos por cesariana com aleitamento misto (Leite Humano + fórmula)
- Bebês nascidos por parto vaginal + AME

No caso de parto cesárea, há muita diferença na microbiota do lactente a depender do tipo de aleitamento. Se for exclusivo tem uma característica parecida com os bebês vindo de parto vaginal com aleitamento exclusivo. A microbiota intestinal pode ser restaurada pelo aleitamento exclusivo com leite humano restando uma composição de bactérias boas muito semelhante às dos bebês nascidos pela via vaginal e alimentados com amamentação exclusiva (LIU et al., 2019).

No que se refere ao aleitamento materno exclusivo, principalmente em recém-nascidos a termo, além de favorecer uma microbiota saudável, auxilia no desenvolvimento e crescimento do bebê, fortalece o vínculo mãe-filho, que pode estar abalado por longas permanências na UTI neonatal, atua na maturação gastrointestinal e aumenta o seu desempenho neuropsicomotor. Nesta fase, o método canguru aumenta essa conexão, visto que a posição permite o contato pele com pele da mãe

e do filho, auxiliando na estimulação da amamentação materna e, conseqüentemente, produção de leite materno (Método Canguru, manual técnico, 2017).

5.2. Funções da microbiota intestinal

5.2.1. Função nutricional

Algumas bactérias que colonizam a microbiota intestinal têm a capacidade de exercer atividades sobre determinados nutrientes, melhorando o desempenho do intestino. Esse processo é aplicado em substratos, especialmente carboidratos, que chegam ao trato gastrointestinal sem a correta digestão. As bactérias atuantes o fermentam e formam ácidos graxos capazes de serem absorvidos pela mucosa intestinal. Esse mecanismo recebe o nome de “salvamento energético” e os ácidos graxos produzidos são os de cadeia curta (AGCC), sendo mais acentuada, a produção de butirato e propionato, que são a principal fonte de nutriente dos colonócitos e apresentam efeito trófico no epitélio do intestino (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006).

Ademais, a microbiota intestinal exerce algumas funções semelhantes às do fígado. Dentre elas, pode-se citar a sintetização da vitamina K e das vitaminas do complexo B, produzidas pelas bactérias *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacilos*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus* e *Streptococcus* e são sintetizadas no cólon intestinal (BARBOSA et al., 2010).

5.2.2. Função imunomoduladora

O estabelecimento do sistema imunológico na microbiota intestinal ocorre no período neonatal e cerca de 80% das células que o compõe estão no trato gastrointestinal (ANDRADE, 2010).

O sistema imune é responsável por gerar uma resposta defensiva contra patógenos que possam vir a afetar o bom funcionamento do organismo. Essas respostas podem ser divididas em inata, uma resposta primária, e uma resposta mais

ampla, denominada adquirida, e que tem ações mais específicas. Nos seres humanos, elas ocorrem, primordialmente, no tecido linfático associado ao intestino (GALT) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2011).

O GALT é habitado por diversas células capazes de reconhecer patógenos devido aos seus receptores de reconhecimento de padrões (RRP), proteínas que com potencial de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos e promover a ativação da célula de defesa. Essas células são chamadas de dendríticas e macrófagos, as quais após o reconhecimento do antígeno, liberam citocinas no meio com o objetivo de mobilizar as células de defesa para o local e, assim, desencadear a resposta imunológica (KIM, 2013).

Segundo Lopetuso et al., 2013, a microbiota intestinal em conjunto com o GALT tem papel fundamental na imunomodulação. Uma microbiota saudável influencia no aumento da liberação de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina dez (IL-10) e o fator transformador de crescimento-B (TGF-B), as quais participam do processo de diferenciação dos linfócitos T em linfócitos T reguladores.

Portanto, a microbiota intestinal funciona como uma barreira de proteção biomecânica e bioquímica, que em conjunto ao GALT, atua no reconhecimento de patógenos, estimulando a resposta imune (JIANG et al., 2016).

5.3. Influência do tipo de aleitamento na microbiota intestinal

Como já mencionado anteriormente, observaram-se diferenças importantes entre as microbiotas de bebês amamentados com leite humano e os alimentados com fórmula infantil. Os amamentados com leite materno apresentam colonização por um número maior de bifidobactérias e lactobacilos. Além disso, o aumento da riqueza de espécies com super representação de *Clostridium difficile* foi relatado para lactentes alimentados com fórmula. Francino, 2014 cita que o leite materno provavelmente desempenha vários papéis complementares na formação da microbiota intestinal e do sistema imunológico do bebê. Isso inclui ações prebióticas, pelas quais os componentes nutricionais do leite selecionam o crescimento de tipos específicos de bactérias, bem como a transferência direta de bactérias e componentes imunológicos. Os oligossacarídeos do leite humano (HMO), um dos principais componentes desse leite, são apenas parcialmente digeridos no intestino delgado e atingem principalmente o cólon, onde são fermentados, principalmente por *Bifidobacterium*,

para produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) levando a uma acidificação do meio. Portanto, os HMOs têm um efeito prebiótico claro, estimulando seletivamente o desenvolvimento de uma microbiota rica em *Bifidobacterium*. Além disso, o leite materno contém inúmeros fatores que modulam e promovem o desenvolvimento do sistema imunológico infantil, incluindo imunoglobulinas (Igs), compostos antimicrobianos, como CD14, lisozima e lactoferrina, citocinas imunorreguladoras, como TGF- β e IL-10 e linfócitos que expressam marcadores de retorno ao intestino (MILANI et al., 2017). Assim como o ambiente *in utero*, o leite materno era tradicionalmente considerado estéril em mulheres saudáveis, entretanto diversos estudos já demonstraram a presença de bactérias, tanto por técnicas dependentes de cultura, quanto moleculares. O leite materno de mulheres saudáveis contém aproximadamente 10^3 - 10^4 UFC/mL e o número de espécies bacterianas cultiváveis que foram isoladas de uma única mulher varia de 02 a 18, embora centenas de espécies sejam detectadas por pirosequenciamento de 16S rRNA. Os gêneros cultivados incluem principalmente bactérias do ácido lático, como *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* e *Weissella*, bem como *Bifidobacterium* e as bactérias da pele *Propionibacterium* e *Estafilococos*. Além disso, métodos moleculares indicam que bactérias Gram-negativas também estão presentes, incluindo *Serratia*, *Pseudomonas* e alguns habitantes típicos da cavidade oral, como *Veillonella*, *Leptotrichia* e *Prevotella*. A composição geral do microbioma do leite muda ao longo da lactação, com bactérias orais aumentando significativamente do colostro para o leite maduro, bem como com fatores como peso materno e modo de parto (OTTMAN et al., 2012).

Francino (2014), segue citando que as bactérias fornecidas pelo leite materno têm provável papel como colonizadoras intestinais precoces, bem como seus componentes moleculares, provavelmente servem para educar o sistema imunológico do bebê sobre quais bactérias devem ser consideradas ocorrências habituais no intestino e quais devem ser eliminadas, vistos como sinais de perigo. O leite materno pode facilitar o estabelecimento da tolerância às bactérias que transporta através da transferência concomitante de citocinas imunossupressoras e anti-inflamatórias. Além disso, a microbiota promovida pelo leite materno humano também favorece o desenvolvimento da função imunoprotetora da mucosa intestinal. A abundância de bifidobactérias, particularmente *B. infantis*, durante os primeiros meses de vida tem

sido diretamente associada com os níveis de IgA secretora no intestino e *B. infantis* isolados de bebês e cultivados em HMOs demonstraram estimular ativamente o aumento expressão de proteínas de junção apertada e para fornecer efeitos anti-inflamatórios (OTTMAN et al., 2012). Assim, numerosos estudos demonstraram que bebês amamentados apresentam menor incidência de condições infecciosas e inflamatórias, incluindo ECN e sepse neonatal e tem menor risco de desenvolver doenças autoimunes, como artrite reumatóide, doença celíaca e diabetes tipo 1 (HOSEA BLEWETT, 2008). Por outro lado, o papel da amamentação na prevenção da doença atópica permanece controverso, pois alguns estudos demonstram efeitos protetores, enquanto outros não. Isso pode ser devido à heterogeneidade no desenho do estudo, mas também a diferenças no leite materno de diferentes mulheres, relacionadas à genética, dieta ou estado de saúde e à duração da amamentação (IYENGAR E WALKER, 2012). Por exemplo, os níveis de IgA no leite materno variam e uma associação inversa foi detectada entre eles e o risco de o bebê desenvolver dermatite atópica em idade precoce. Da mesma forma, baixos níveis de TGF- β no leite materno têm sido relacionados a um risco aumentado de doença atópica em bebês. Além disso, a história familiar de doença atópica e outros fatores de risco condicionam o benefício da amamentação, que parece ser mais pronunciado em crianças com hereditariedade atópica (FRANCINO, 2014).

O hábito alimentar da mãe é um elemento importante que afeta a composição do leite materno e pode influenciar os níveis dos fatores imunológicos que ele carrega, bem como o desenvolvimento das células imunes do bebê amamentado. Em particular, o teor de ácidos graxos (AG) da dieta materna, refletido no leite materno, parece ter especial relevância para o desenvolvimento da função imunológica do bebê e sua propensão a doenças imunológicas, especialmente em termos de tolerância a alimentos antígenos. Via importante pela qual os ácidos graxos do leite materno exercem sua influência é moldando a composição fosfolipídica das membranas celulares do lactente, o que, no caso das células imunes, afeta fortemente sua função. Além disso, os níveis de TGF- β no leite materno foram correlacionados positivamente com o conteúdo de AG poliinsaturado (PUFA) e negativamente com o de AG saturado. Além disso, entre os PUFA, a proporção de moléculas de diferentes comprimentos de cadeia tem sido relacionada ao risco de doença atópica do bebê. Por exemplo, estudos de coorte demonstraram níveis mais baixos de n-3 PUFA no leite de mães

cujos bebês apresentariam sintomas de doença atópica antes dos 18 meses de idade (FRANCINO, 2014).

No entanto, em casos que o aleitamento materno não é possível ou é descontinuado, indica-se o uso de fórmulas lácteas específicas para lactentes, que embora não tenha as mesmas propriedades que o leite materno, atendem às necessidades nutricionais do bebê (LEITE, SANTOS E FERFERBAUM, 2005).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), a fórmula láctea não pode ser considerada semelhante ao leite materno, pois é formada por leite de vaca ou cabra, no qual há redução e adição de nutrientes tendo como base o leite materno. Além disso, expõe que a ausência do aleitamento materno pode ocasionar complicações imunológicas, como o aumento de infecções, alérgicas, seja no intestino, pele ou mucosas e, ainda, aumentar os riscos do aparecimento de doenças crônicas no decorrer da vida, tais como obesidade, diabetes, alguns tipos de cânceres entre outras (SBP, s.d.).

5.4. Mecanismos associados à modulação da microbiota na prematuridade

5.4.1. Disbiose

Algumas bactérias que colonizam o trato gastrointestinal, através da formação de uma barreira protetora, impedem a fixação e adesão de muitos microrganismos patogênicos. Sua formação provém da ocupação dos sítios de adesão celulares da mucosa intestinal. Ademais, no lúmen intestinal, as bactérias colonizadoras estabelecem uma relação de competição, por nutrientes, com os microrganismos desfavoráveis ao organismo, impedindo sua colonização. O que se positivo, ocasionaria uma disbiose intestinal (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006; BARBOSA et al., 2010).

A disbiose intestinal é caracterizada pelo desequilíbrio na quantidade e espécies de bactérias colonizadoras da microbiota, com predominância de bactérias patogênicas sobre as benéficas (DAVIDSON & CARVALHO, 2014). Os principais fatores que contribuem para o seu desenvolvimento são a má alimentação, estresses físicos e psicológicos, e fatores ambientais (CHEVALIER et al., 2015). E esse quadro é responsável por gerar diversos sintomas, como constipação, cólicas, náuseas,

gases, prisão de ventre, inchaço abdominal, dor estomacal e diarreia (COSTA et al., 2019).

A disbiose faz parte das outras causas relacionadas à inflamação sistêmica de baixo grau e associa-se com muitas doenças. Várias causas de inflamação crônica sistêmica (LM) de baixo grau e suas consequências têm sido identificadas. Como mostrado na figura 4 abaixo, à esquerda os gatilhos mais comuns de LM (no sentido anti-horário) incluem infecções crônicas, inatividade física, obesidade (visceral), disbiose intestinal, dieta, isolamento social, estresse psicológico, sono perturbado e ritmo circadiano interrompido, e exposição a xenobióticos, como poluentes atmosféricos, resíduos perigosos, produtos químicos industriais e tabagismo. Como mostrado à direita, as consequências da LM (no sentido horário) incluem síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doença cardiovascular, câncer, depressão, doenças autoimunes, doenças neurodegenerativas, sarcopenia, osteoporose e imunossenescência (FURMAN et al., 2019).



Fonte: Adaptado de: Furman D. et al., 2019.

Figura 4. Causas e Consequências da inflamação crônica de baixo grau.

5.4.2. Programação metabólica

O conceito de programação metabólica foi introduzido por Dorner e traz que possíveis eventos metabólicos existentes no pré e pós-natal, para garantir a sobrevivência, submetem o feto a adaptações fisiológicas que podem deixar memórias dessa exposição, tendo em conta a plasticidade das células e tecidos (GODFREY; COSTELLO; LILLYCROP, 2016; BIANCO-MIOTTO et al., 2017; HARTWIG; LORET; DAVIES et al., 2017).

A programação metabólica atua, no decorrer da vida, nos mecanismos epigenéticos, os quais tem um papel importante na programação do risco metabólico e outros distúrbios não transmissíveis, estabelecendo-se, portanto, uma relação entre as condições nutricionais e ambientais da gravidez, da primeira infância e o desenvolvimento de doenças ao longo da vida (SILVEIRA et al., 2007).

Apesar de o risco das doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) aumentar com o passar dos anos, a sua predisposição é influenciada pela dieta e composição corporal da mãe - antes e durante a gravidez - e pela alimentação fetal e do lactente. Sendo assim, entende-se que intervenções nas primeiras fases de vida, podem ser benéficas nesse cenário (GODFREY; COSTELLO; LILLYCROP, 2016).

Na gestação ocorrem diversas alterações metabólicas devido às necessidades energéticas maternas e do feto (RAUSCHERT; KIRCHBERG; MARCHIORO et al., 2017), e as respostas do feto aos estímulos materno induz a vários fenótipos a partir de uma composição genética (BURDGE; HANSON; SLATER-JEFFERIES et al., 2007). Entre esses fatores maternos destaca-se o índice de massa corporal (IMC) elevado, o quadro de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia, a alimentação e o tabagismo durante esse período (RAUSCHERT; KIRCHBERG; MARCHIORO et al., 2017).

Em bebês prematuros, a programação metabólica pode estar comprometida, visto que é no período intrauterino que há determinação de alguns aspectos primordiais. Entre eles, se a criança conseguirá ou não atingir o seu máximo de crescimento (BOERSMA, 1997). Quando essa causa é corrigida, pode-se observar um aumento da velocidade de crescimento acima dos limites esperados, o chamado

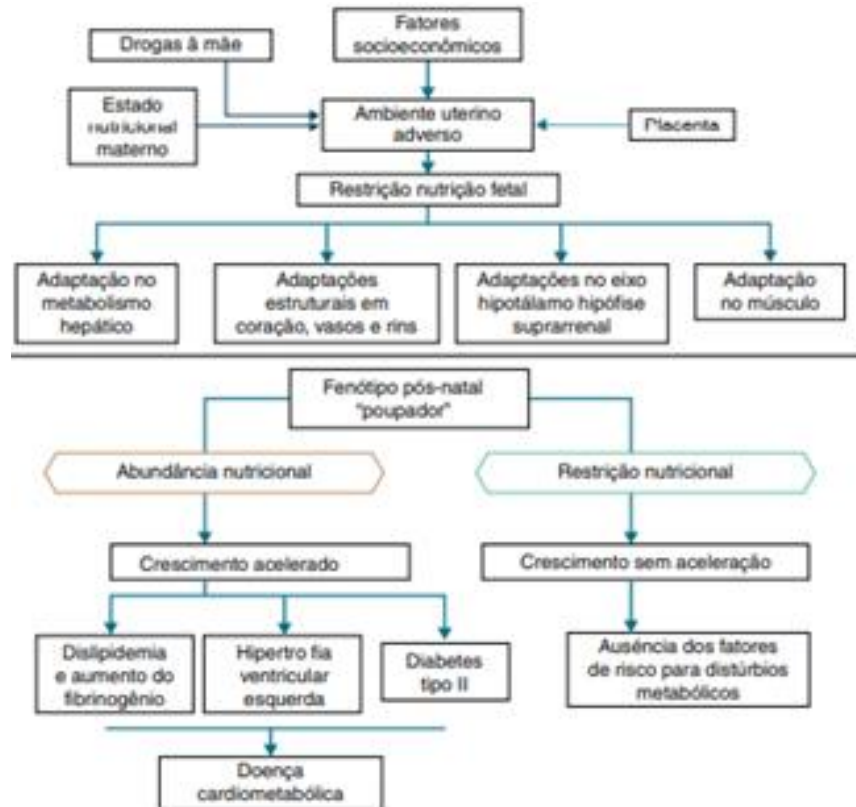
catch-up, o qual pode aumentar o risco de doenças cardiometabólicas (BAYMAN, et al., 2014).

Nesse cenário, os recém-nascidos de baixo peso, geralmente tem taxas de crescimento mais rápidas e, conseqüentemente, ganham mais massa adiposa em comparação à massa magra. Esse fenômeno é chamado de fenótipo poupador e pode ser um dos responsáveis pelo aumento do risco do sobrepeso e obesidade infantil (LAPILLONE, GRIFFIN, 2013).

5.4.3. Fenótipo poupador

O feto repercute, através da nutrição, do crescimento e da composição corporal, os suprimentos de energia que recebe da mãe (SUHAG, 2013). Além de receber mediadores químicos que levam a informações sobre a nutrição materna e, possivelmente, sobre o ambiente pós-natal (GLUCKMAN; HANSON; BEEDLE, 2007). Esse mecanismo informacional, atua moldando a composição e tamanho do corpo e os sistemas endócrinos e metabólicos (SYMONDS et al., 2013).

Estudos sobre a influência de fatores presentes no início da vida começaram a ser realizados anos atrás. Neel, em 1962, publicou apontamentos sobre os efeitos da privação nutricional materna sobre o feto. Segundo ele, a restrição alimentar materna influencia o metabolismo fetal a poupar energia e o predomínio desse genótipo poupador perduraria ao longo da vida, sendo passado para futuras gerações, podendo contribuir para o aumento do risco de obesidade nos anos seguintes. Além dessa hipótese, Barker, em 1990, apresentou uma teoria que diz que o feto apresenta um retardo no crescimento quando há restrição de nutrientes em seu meio, o qual se associa a redução da sensibilidade à insulina. Essa adaptação se mantém ao longo da vida e a oferta abundante de alimentos pode gerar doenças cardiometabólicas. Essas hipóteses deram origem ao contexto de fenótipo poupador e à resposta adaptativa.



Fonte: retirado de RIBEIRO et al., 2015.

Figura 5: Hipótese do fenótipo poupador e da resposta adaptativa preditiva.

Conforme exposto na figura 5 acima, além da restrição alimentar materna, há outros fatores que podem contribuir para o fenótipo poupador no feto, pois um ambiente intrauterino adverso necessita de alterações fisiológicas durante a gravidez. O feto que adquire o fenótipo poupador poderá apresentar condições fisiológicas desfavoráveis tanto em um ambiente de abundância, quanto de restrição nutricional.

O baixo peso ao nascer é um dos fatores que corroboram para o aparecimento do fenótipo poupador e essa condição pode ter origem constitucional ou ser secundária à privação nutricional ainda no útero, o que leva à restrição do crescimento fetal. Em recém-nascidos com baixo peso, alguns mecanismos de adaptação ao meio externo agem, dentre eles está o aumento do metabolismo de carboidratos com o consequente aumento do tecido adiposo, o que pode acarretar maiores chances para o aparecimento de doenças crônicas (DCNTs), como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (HOFMAN et al., 2004). Além disso, levam ao aumento dos níveis de leptina, e consequentemente, ao aumento de seus receptores, um hormônio associado à falta

de saciedade, o que contribui para o aparecimento de obesidade e distúrbios metabólicos nos primeiros anos de vida (ONG & DUNGER, 2004).

Nesse cenário, quando esse quadro restrito se finaliza, seja por questões hormonais ou nutricionais, pode ocorrer a recuperação acelerada do crescimento, visando alcançar o potencial geneticamente determinado. Esse mecanismo fisiológico é denominado *catch-up growth* e pode ser estabelecido como a velocidade de ganho de peso e crescimento maiores que os limiares de normalidade, estabelecidos estatisticamente (BOERSMA, 1997).

Um *catch-up growth* maior que 0,67 desvio padrão pode estar associado ao aparecimento de obesidade e resistência à insulina, situação que leva ao aumento da secreção insulínica (BERTOTTO et al., 2012). Recém-nascidos com baixo peso que apresentam esse mecanismo fisiológico, mas continuam pequenos durante a infância, apresentam hiperinsulinemia em maior grau, quando comparados a crianças sem restrições alimentares ou hiperalimentadas. Sendo assim, a hiperinsulinemia decorrente da resistência à insulina, pode ser um dos contribuintes para o aparecimento da síndrome metabólica, uma doença associada à obesidade, que descreve um conjunto de fatores de risco que podem se manifestar em um indivíduo, como doenças cardiovasculares e diabetes (YEUNG, 2006).

5.5. Obesidade

A obesidade é definida como o acúmulo de gordura corporal, anormal ou excessivo, prejudicial à saúde (ABESO, 2019), e é uma doença considerada um problema de saúde pública.

“Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é uma doença que afeta 13,2% das crianças entre 5 e 9 anos acompanhadas pelo Sistema Único de Saúde”, e ainda nessa faixa etária, 28% apresentam excesso de peso. Em crianças menores de 5 anos, 14,8% são acometidas pelo sobrepeso, sendo que 7% já apresentam obesidade (BRASIL, 2021).

Durante a infância, a obesidade está associada a um maior risco de aparecimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs), como diabetes e

doenças cardiovasculares, na idade adulta, além de maiores chances de mortalidade prematura e incapacidade na idade adulta (Instituto Nacional da Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente, 2021). Além disso, a longo prazo a obesidade pode trazer problemas no crescimento, puberdade precoce, problemas respiratórios, metabólicos e ortopédicos (SOARES E PETROSKI, 2003). Mas essa doença não traz apenas danos na parte física, também interfere na interação psicossocial da criança (BASS E BERESIN, 2009), pois crianças obesas estão sujeitas a estresse psicológicos devido ao estigma social (OLIVEIRA E FANARO, 2015).

6. CONCLUSÃO

A depender da colonização da microbiota intestinal, há grande influência na saúde ou doença do hospedeiro. Dessa forma, mostra-se significativo monitorar o início dessa colonização e sua estabilização por volta dos 3 anos de vida, desde a vida intrauterina por meio de gestação saudável, idade gestacional, parto vaginal, aleitamento materno para a manutenção completa desde a infância até a vida adulta, com o intuito de sofrer menos interferência dos fatores internos e externos que desencadeiam desarmonia da microbiota e levam a determinadas patologias.

Em bebês prematuros observou-se que o início da colonização da microbiota inicia-se de modo diverso do desejado e isso pode acarretar patologias severas no pós-parto como enterocolite necrosante e sepse.

Quando o bebê nasce, seja prematuro ou a termo, seu principal alimento é o leite, seja humano ou fórmula infantil (de forma exclusiva ou mista). Nessa fase tem-se uma baixa diversidade de microrganismos no intestino. Após os 6 meses, inicia-se a introdução alimentar e para garantir uma maior diversidade bacteriana é imprescindível aumentar a exposição dessa criança a novos alimentos. Por isso, diz-se que a formação da microbiota basal se dá nos primeiros 1000 dias e vai seguir nessa formatação ao longo da vida. Uma boa dieta alimentar, com muita variedade e maior consumo de vegetais é determinante para uma maior diversidade bacteriana na vida adulta e isso pode afastar alterações metabólicas como obesidade e predisposição para as DCNTs.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, K. A.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*. 7 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011.
- ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade [online]. ABESO; 2009-2010. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>. Acesso em: 10 ago.2023
- ALLABAND, C., MCDONALD, D., VÁSQUEZ-BAEZA, Y., MINICH, J. J., TRIPATHI, A., BRENNER, D. A., LOOMBA, R., SMARR, L., SANDBORN, W. J., SCHNABL, B., DORRESTEIN, P., ZARRINPAR, A., & KNIGHT, R. Microbiome 101: Studying, Analyzing, and Interpreting Gut Microbiome Data for Clinicians. **Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**. v. 17, n. 2, p. 218–230, Jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.09.017> Acesso em: 01 jul.2022
- ANDRADE, A. Microflora intestinal: uma barreira imunológica desconhecida. 2009/2010. Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar na Universidade do Porto, Portugal, 2009/2010. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/52784/2/Microflora%20intestinal%20%20uma%20barreira%20imunologica%20deconhecia.pdf> Acesso em: 10 jul.2023
- ARBOLEYA, S., MARTINEZ-CAMBLOR, P., SOLÍS, G., SUÁREZ, M., FERNÁNDEZ, N., DE LOS REYES-GAVILÁN, C. G., & GUEIMONDE, M. Microbiota intestinal e ganho de peso em recém-nascidos prematuros. **Fronteiras em microbiologia**. v. 8, n. 183, Fev. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00183> Acesso em: 09 jul.2022
- BARBOSA, F. et al. Microbiota indígena do trato gastrointestinal. **Revista de Biologia e Ciência da Terra, Aracaju**. v. 10, n. 1, p. 78-93, jan./jun. 2010. Disponível em: <http://joaootavio.com.br/bioterra/workspace/uploads/artigos/barbosa-51563aec23174.pdf> Acesso em:10 jul.2023
- BARKER, D. J. The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990. **Journal of the Royal College of Physicians of London**. v. 25, n. 2, p. 129–133, Jan. 1991. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5377211/pdf/jrcollphyslond90352-0051.pdf> Acesso em: 15 jul.2023
- BASS, L. M.; BERESIN, R. Qualidade de vida em crianças obesas. Trabalho realizado no Health Promotion Center of Einstein Program in Paraisópolis *Community* do Instituto Israelita de Responsabilidade Social da **Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert, SBIBAE Einstein**. São Paulo (SP), Brasil. p. 295-301, Set. 2009. Disponível em: <http://apps.einstein.br/revista/arquivos/PDF/1317-Einstein%20v7n3p295-301.pdf> Acesso em: 18 mar.2023
- BAYMAN, E, DRAKE, A.J., PIVASENA, C. Prematurity and programming of cardiovascular disease risk: a future challenge for public health? **Arch Dis Child**

- Fetal Neonatal.** ed. 99, p. 510-514, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306742> Acesso em: 10 jul.2023
- BERTOTTO, M.L., VALMÓRBIDA, J, BROILO, M.C., CAMPAGNOLO, P.D., VITOLO, M.R. Association between weight gain in the first year of life with excess weight and abdominal adiposity at preschool age. **Rev Paulista Pediatria.** v. 30, p. 507-512, Dez. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-05822012000400008> Acesso em: 15 ago.2023
- BEZIRTOGLOU, E., TSIOTSIAS, A., & WELLING, G. W. Microbiota profile in feces of breast- and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). **Anaerobe.** v. 1, ed. 6, p. 478–482, Dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.009> Acesso em: 10 jul.2023
- BIANCO-MIOTTO, T., CRAIG, J.M., GASSER, Y.P., et al. Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. **Journal of developmental origins of health and disease.** v. 8, ed. 5. p. 513-519, Set. 2017. Disponível em: <https://doi:10.1017/S2040174417000733> Acesso em: 15 jul.2023
- BOERSMA, B., WIT, J.M. Catch up growth. **Endocr Rev.** v. 18, ed. 5, p. 646–661, Out. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0313> Acesso em: 10 set.2023
- BRANDT, K. G. e SAMPAIO, M. e MIUKI, C. Importância da microflora intestinal. **Pediatria (São Paulo),** v. 28, n. 2, p. 117-127, 2006. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/001547699> Acesso em: 03 out. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao recém-nascido: Método Canguru: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 3. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 340 p.: il. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atencao_humanizada_metodo_canguru_manual_3ed.pdf Acesso em 08 set.2023
- BURDGE GC, HANSON MA, SLATER-JEFFERIES JL, et al. Epigenetic regulation of transcription: a mechanism for inducing variations in phenotype (fetal programming) by differences in nutrition during early life? **The British journal of nutrition.** v. 97, ed. 6, p. 1036-1046, Jun, 2007. Disponível em: DOI:10.1017/S0007114507682920 Acesso em: 12 ago.2023
- CHAWANPAIBOON S, VOGEL JP, MOLLER AB, LUMBIGANON P, PETZOLD M, HOGAN D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **Lancet Glob Health.** v. 7, n. 1, Jan. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0) Acesso em: 05 ago.2023
- CHEVALIER, C., STOJANOVIĆ, O., COLIN, D. J., ZAMBONE, N., HAPFELMEIER, S., & TRAJKOVSKI, M. Gut microbiota orchestrates energy homeostasis during

cold. **Cell.** v. 163, ed. 10, p. 1360–1374, Dez. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.004> Acesso em: 28 mar. 2023

CHU, DM.; MA, J., PRINCE; AL., ANTONY; KM., SEFEROVIC; MD., AAGARD, KM. Maturation of the Infant Microbiome Community Structure and Function Across Multiple Body Sites and in Relation to Mode of Delivery. **Nat. Med.** v. 23, n. 3, p. 314–326, Jul. 2017. DOI: 10.5860/choice.46-4219. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345907/> Acesso em: 28 mar.2023

COSTA, D. A. L., SALOMON, A. L. R., DO CARMO, S. G., & FORTES, R. C. Prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal em indivíduos obesos atendidos em uma instituição de ensino de Brasília-DF. **RBONE - Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento.** v. 13, n. 79, p. 488-497, Ago. 2019. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1006> Acesso em: 28 mar. 2023

DALIRY, A.; PEREIRA, E.N.G.S. Papel da Microbiota e da Nutrição Materna nos Distúrbios do Neurodesenvolvimento na Primeira Infância. **Nutrientes.** v. 13, ed. 10, Out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13103533> Acesso em: 28 mar. 2023

DIAS, B. A. S. Recorrência da cesariana e da prematuridade na pesquisa Nascer no Brasil, Tese Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/49461/barbara_almeida_soares_dias_ensp_dout_2021.pdf?sequence=2 Acesso em 05 ago.2023

DOMINGUEZ BELLO, M. G. Effects of C-section on the human microbiota. **American Journal of Human Biology**, v. 31, n. 2, p. 2–3, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.23196> Acesso em: 10 ago.2023

DOMINGUEZ-BELLO MG, COSTELLO, E. K., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., FIERER, N., & KNIGHT, R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** v. 107, n. 26, p. 11971-11975, Jun. 2010. doi:10.1073/pnas.1002601107 Disponível em: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1002601107> Acesso em: 15 jul.2022

Davidson, P.; Carvalho, G. Ecologia e Disbiose Intestinal. In: Paschoal, V.; Naves, A.; Fonseca, A.B.B.L. Nutrição Clínica Funcional: dos princípios à prática clínica. 2ª edição. São Paulo. Editora VP. 2014.

EL AILA, Nabil Abdullah et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. **Research in Microbiology.** [S. l.], v. 162, n. 5, p. 506–513, Jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.04.004> Acesso em: 20 jul.2022

- FRANCINO, M.P. Early development of the gut microbiota and immune health. **Pathogens**. v. 3, ed. 3, p. 769-790, Set. 2014. doi:10.3390/pathogens3030769. PMID: 25438024; PMCID: PMC4243441. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243441/> Acesso em: 20 jul.2022
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: 10 Passos para o Cuidado Neonatal. Rio de Janeiro, 01 out. 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-recem-nascido/10-passos-para-a-melhoria-do-cuidado-neonatal>. Acesso em 08 out.2023
- FURMAN, D., CAMPISI, J., VERDIN, E., CARRERA-BASTOS, P., TARG, S., FRANCESCHI, C., FERRUCCI, L., GILROY, D. W., FASANO, A., MILLER, G. W., MILLER, A. H., MANTOVANI, A., WEYAND, C. M., BARZILAI, N., GORONZY, J. J., RANDO, T. A., EFFROS, R. B., LUCIA, A., KLEINSTREUER, N., & SLAVICH, G. M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**. v. 25, ed. 12, p. 1822–1832, Dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0> Acesso em: 15 jul.2022
- GLUCKMAN, P.D., HANSON, M.A., BEEDLE, A.S. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective **American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council**. v. 19, ed. 1, p. 01–19, Jan/fev. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.20590> Acesso em: 15 jul.2022
- GROER, M. W., LUCIANO, A. A., DISHAW, L. J., ASHMEADE, T. L., MILLER, E., GILBERT, J. A. (2014). Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. **Microbiome**, v. 2, n. 38, Out. 2014. Disponível em: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2049-2618-2-38> <https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38> Acesso em: 10 jul.2022
- GUARALDI F, SALVATORI G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. **Front Cell Infect Microbiology**. v. 2, article 94, Out. 2012 doi:10.3389/fcimb.2012.00094. PMID: 23087909; PMCID: PMC3472256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472256/> Acesso em: 15 jul.22
- HARTWIG, F. P., LORET DE MOLA, C., DAVIES, N. M., VICTORA, C. G., & RELTON, C. L. Breastfeeding effects on DNA methylation in the offspring: A systematic literature review. **PloS one**. v. 12, ed. 3, Out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173070> Acesso em: 24 out.2022
- HENDERICKX, J.G.E., ZWITTINK, R.D., VAN LINGEN, R.A., KNOL, J., BELZER, C. The Preterm Gut Microbiota: An Inconspicuous Challenge in Nutritional Neonatal Care. **Front Cell Infect Microbiology**. v. 9, artigo 85, Abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00085> Acesso em: 24 out.2022
- HO, N.T.; LI, F.; LEE-SARWAR, K.A.; TUN, H.M.; BROWN, B.P.; PANNARAJ, P.S.; BENDER, J.M.; AZAD, M.B.; THOMPSON, A.L.; WEISS, S.T.; et al. Meta-analysis

- of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. **Nature Communications**. v. 9, n. 4169, Out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06473-x> Acesso em: 17 jul.22
- HOFMAN, P. L., REGAN, F., JACKSON, W. E., JEFFERIES, C., KNIGHT, D. B., ROBINSON, E. M., & CUTFIELD, W. S. Premature birth and later insulin resistance. **The New England journal of medicine**, v. 351, n. 21, p. 2179–2186, Nov. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042275> Acesso em: 19 jul.2022
- HOSEA BLEWETT, H. J., CICALO, M. C., HOLLAND, C. D., FIELD, C. J. The immunological components of human milk. **Advances in food and nutrition research**. v. 54, p. 45–80, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(07\)00002-2](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(07)00002-2)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043452607000022>) Acesso em: 08 ago.2023
- IYENGAR, S. R.; WALKER, W. A. Immune factors in breast milk and the development of atopic disease. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**. v. 55, n. 6, p. 641–647, Dez. 2012. Disponível em: https://journals.lww.com/jpgn/fulltext/2012/12000/immune_factors_in_breast_milk_and_the_development.1.aspx Acesso em: 08 ago.2023
- JIANG, Y., YANG, G., MENG, F., YANG, W., HU, J., YE, L., SHI, C., & WANG, C. Immunological mechanisms involved in probiotic-mediated protection against *Citrobacter rodentium*-induced colitis. **Beneficial microbes**. v. 7, n. 3, p. 397-407, Jun. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3920/BM2015.0119> Acesso em: 15 jul.2022
- KIM, C. H. Host and microbial factors in regulation of T cells in the intestine. **Frontiers in immunology**. v. 4, n. 141, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00141> Acesso em: 15 jul.2022
- KOENIG, J. E., SPOR, A., SCALFONE, N., FRICKER, A. D., STOMBAUGH, J., KNIGHT, R., ANGENENT, L. T., & LEY, R. E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, Suplemento 1, p. 4578–4585, Jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1000081107> Acesso em 15 jul.2022
- LAPILLONE, A., GRIFFIN, J. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. **J Pediatrics**. v. 162, n. 3, Mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.048> Acesso em: 15 jul.2022
- LEEMING, E.R.; JOHNSON, A.J.; SPECTOR, T.D.; LE ROY, C.I. Effect of Diet on the Gut Microbiota: Rethinking Intervention Duration. **Nutrients**. v. 11, ed. 12, p. 01-28, Nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11122862> Acesso em: 15 jul.2022

- LEITE, A. G. Z.; SANTOS, P. Z.; FEFERBAUM, R. Fórmulas. In: FEFERBAUM, R.; FALCÃO, M. C. *Nutrição do Recém-Nascido*. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 283-289
- LEY, R. E., HAMADY, M., LOZUPONE, C., TURNBAUGH, P. J., RAMEY, R. R., BIRCHER, J. S., SCHLEGEL, M. L., TUCKER, T. A., SCHRENZEL, M. D., KNIGHT, R., & GORDON, J. I. Evolution of mammals and their gut microbes. **Science**. **New York, N.Y.** v. 320, ed. 5883, p. 1647–1651, Jun. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.1155725> Acesso em: 12 jul.2022
- LI, H.; WANG, J.; WU, L.; LUO, J.; LIANG, X.; XIAO, B.; ZHU, Y. The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. **Scientific Reports**. v. 8, ed. 11938, Ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30397-7> Acesso em: 17 jul.2022
- LIU Y, QIN S, SONG Y, FENG Y, LV N, XUE Y, LIU F, WANG S, ZHU B, MA J, YANG H. The Perturbation of Infant Gut Microbiota Caused by Cesarean Delivery Is Partially Restored by Exclusive Breastfeeding. **Frontiers in Microbiology**. v. 10, ed. 598, p. 01-11, Mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00598> Acesso em: 14 jul.2022
- LOPETUSO, L.R., SCALDAFERRI, F., PETITO, V. et al. Commensal Clostridia: leading players in the maintenance of gut homeostasis. **Gut Pathogens**. v. 5, n. 23, p. 01-08, Ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-23> Acesso em: 15 jul.2022
- MAIER, L., & TYPAS, A. Systematically investigating the impact of medication on the gut microbiome. **Current opinion in microbiology**. v. 39, p. 128–135, Out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.11.001> Acesso em: 15 jul.22
- MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, CASEY E, TURRONI F, MAHONY J, BELZER C, DELGADO PALACIO S, ARBOLEYA MONTES S, MANCABELLI L, LUGLI GA, RODRIGUEZ JM, BODE L, DE VOS W, GUEIMONDE M, MARGOLLES A, VAN SINDEREN D, VENTURA M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. v. 81, ed. 4, Dez. 2017. Doi: 10.1128/MMBR.00036-17. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17> Acesso em: 13 jul.2022
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Atenção Primária à Saúde do Recém-nascido*. 1ª ed, 2011. Acesso em: 01 abr. 2023.
- MUELLER, N. T.; DIFFERDING, M. K.; ØSTBYE, T.; HOYO, C.; BENJAMIN-NEELON, S. E. Association of birth mode of delivery with infant faecal microbiota, potential pathobionts, and short chain fatty acids: a longitudinal study over the first year of life. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**. [S. l.]. v. 128, n. 8, p. 1293–1303, Jul. 2021. DOI: 10.1111/1471-0528.16633. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16633> Acesso em: 08 set.2023

- NANTHAKUMAR, N. N., FUSUNYAN, R. D., SANDERSON, I., & WALKER, W. A. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 97 ed. 11, p. 6043–6048. 2000 Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.11.6043> Acesso em: 15 jul.2022
- NATHAN, Victor. Obesidade infantil afeta 3,1 milhões de crianças menores de 10 anos no Brasil. [Brasília]: Ministério da Saúde, 03 jun. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/junho/obesidade-infantil-afeta-3-1-milhoes-de-criancas-menores-de-10-anos-no-brasil>. Acesso em: 08 out. 2023.
- NEEL, J.V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? **American journal of human genetics**. v. 14, n. 4, p. 353-362, Dez. 1962. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13937884/> Acesso em: 15 jul.2022
- NIEMARKT HJ, DE MEIJ TG, VAN GANZEWINKEL CJ, DE BOER NKH, ANDRIESSEN P, HÜTTEN MC, KRAMER BW. Necrotizing Enterocolitis, Gut Microbiota and Brain Development: Role of the Brain-Gut Axis. **Neonatology**. v. 115, ed. 4, p. 423-431, Jun. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604259/> Acesso em: 23 out.2022
- OLIVEIRA. M. F.; FANARO G. B. Aleitamento materno na prevenção de sobrepeso, obesidade infantil e alergias. **Revista Brasileira Nutrição Clínica**. v. 30, ed. 4, p. 328-337, Nov. 2015. Disponível em: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/11/12-Aleitamento-Materno.pdf> Acesso em: 08 out.2023.
- ONG, K.K, DUNGER, D.B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. **European journal of endocrinology**. v. 151, ed. 3, p. U131-139, Nov. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u131> Acesso em: 08 ago.2023
- OTTMAN N, SMIDT H, DE VOS WM, BELZER C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? **Frontiers in Cellular Infection Microbiology**. v. 2, n. 104, Ago. 2012. doi: 10.3389/fcimb.2012.00104. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3417542/pdf/fcimb-02-00104.pdf> Acesso em 15 jul.2022
- PAIXÃO, L. A., CASTRO F. F. S. A Colonização da Microbiota Intestinal e sua Influência na Saúde do Hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**. Brasília (DF), v. 14, n. 1, p. 85-96, Jan/jun.2016. Disponível em: <https://www.publicacoes.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3629/3073> Acesso em: 28 mar.2023.
- PENDERS, J., THIJIS, C., VINK, C., STELMA, F. F., SNIJDERS, B., KUMMELING, I., VAN DEN BRANDT, P. A., STOBBERINGH, E. E. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, v. 118, n. 2, p. 511–521, Ago. 2006. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/118/2/511/68933/Factors-Influencing-the-Composition-of-the?redirectedFrom=fulltext> <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2824> Acesso em: 02 jul. 2022

- QUARANTA, G.; SANGUINETTI, M.; MASUCCI, L. Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases. **Frontiers in Immunology**. [S. l.], v. 10, n. 2653, p. 01-10, Nov. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02653. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02653> Acesso em: 15 ago.2023
- RASPINI, B., VACCA, M., PORRI, D., DE GIUSEPPE, R., CALABRESE, F. M., CHIEPPA, M., LISO, M., CERBO, R. M., CIVARDI, E., GAROFOLI, F., DE ANGELIS, M., & CENA, H. Early Life Microbiota Colonization at Six Months of Age: A Transitional Time Point. **Frontiers in cellular and infection microbiology**. v. 11, n. 590202, Mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.590202> Acesso em: 28 mar.2023.
- RAUSCHERT, S., KIRCHBERG, F. F., MARCHIORO, L., KOLETZKO, B., HELLMUTH, C., & UHL, O. Early Programming of Obesity Throughout the Life Course: A Metabolomics Perspective. **Annals of nutrition & metabolismo**. v. 70, n. 3, p. 201–209, Jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000459635> Acesso em: 28 mar.2023
- REYMAN, M., VAN HOUTEN, M. A., VAN BAARLE, D., BOSCH, A. A. T. M., MAN, W. H., CHU, M. L. J. N., ARP, K., WATSON, R. L., SANDERS, E. A. M., FUENTES, S., BOGAERT, D. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. **Nature communications**. v. 10, n. 4997, Nov. 2019. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13014-7#citeas> <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7> Acesso em: 28 mar.2023
- ROTHSCHILD, D., WEISSBROD, O., BARKAN, E. et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. **Nature**, v. 555 n. 7695, p. 210–215, mar.2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature25973> Acesso em 12 jul.2022
- SAMMALLAHTI S, KAJANTIE E, MATINOLLI HM, PYHÄLÄ R, LAHTI J, HEINONEN K, LAHTI M, PESONEN AK, ERIKSSON JG, HOVI P, JÄRVENPÄÄ AL, ANDERSSON S, RAIKKONEN K. Nutrition after preterm birth and adult neurocognitive outcomes. **PLoS One**, v. 12 ed. 9, e0185632, Set. 2017. Disponível em: <https://doi: 10.1371/journal.pone.0185632> Acesso em: 10 mar.2022
- SANTIAGO, M. influência da via de parto sobre a microbiota intestinal de ratos e potencial impacto sobre a microbiota e a morfofisiologia reprodutiva e hepática. Orientadora Juliana Perobelli; Co-orientadora Maria Christina Avellar, Santos, 2021, 148p. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/62563/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Marcella%20da%20Silva%20Araujo%20Santiago.pdf> Acesso em: 18 mar.2023
- SBP – Sociedade Brasileira de Pediatria. O que o leite materno tem que a fórmula não tem? Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/nutricao/o-que-o-leite-materno-tem-que-a-formula-nao-tem/>

- SENDER, R., FUCHS, S., & MILO, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. **Cell**. v. 164, n. 3, p. 337–340, Jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013> Acesso em: 10 jul.2022 Acesso em: 18 mar.2023
- SILVA, R. V. DA.; SILVA, I. A. A vivência de mães de recém-nascidos prematuros no processo de lactação e amamentação. **Escola Anna Nery**. v. 13, n. 1, p. 108–115, Jan. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ean/a/y8WMgpnvppqwTLZwCPyNbw7C/#> Acesso em: 15 jul.2023
- SILVEIRA, Patrícia P. et al. Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD). **Jornal de Pediatria** [online], v. 83, n. 6, p. 494-504, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.2223/JPED.1728>. Acesso em: 27 out.2022
- SJÖGREN, Y. M., JENMALM, M. C., BÖTTCHER, M. F., BJÖRKSTÉN, B., & SVERREMARK-EKSTRÖM, E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, v. 39 ed. 4, p. 518–526, Abr. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03156.x> Acesso em: 15 jul.2022
- SOARES. L. D.; PETROSKI. E. L. Prevalência, fatores etiológicos e tratamento da obesidade infantil. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**. v. 5, n. 1, Jan. 2003. Disponível em: <https://periodicos.ufsc.br/index.php/rbcdh/article/view/4008> Acesso em: 28 mar.2023
- SUHAG A, BERGHELLA V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. **Curr Obstet Gynecol Rep**. v. 2, p. 102-111, Jun. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13669-013-0041-z> Acesso em: 15 jul.2022
- SYMONDS, M. E., MENDEZ, M. A., MELTZER, H. M., KOLETZKO, B., GODFREY, K., FORSYTH, S., VAN DER BEEK, E. M. Early life nutritional programming of obesity: mother-child cohort studies. **Annals of nutrition & metabolism**., v. 62, n. 2, p. 137–145, mar.2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000345598> Acesso em: 18 ago.2022
- TANAKA, M.; NAKAYAMA, J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. **Allergology international: official journal of the Japanese Society of Allergology**. v. 66, n. 4, p. 515–522, Out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010> Acesso em: 18 ago.2022
- TORRAZZA, R. M., & NEU, J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis. *Clinics in perinatology*, v. 40, n. 1, p. 93–108, Mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.009> Acesso em: 10 jul.2022
- VATANEN, T., KOSTIC, A. D., D'HENNEZEL, E., SILJANDER, H., FRANZOSA, E. A., YASSOUR, M., KOLDE, R., VLAMAKIS, H., ARTHUR, T. D., HÄMÄLÄINEN, A. M., PEET, A., TILLMANN, V., UIBO, R., MOKUROV, S., DORSHAKOVA, N., ILONEN, J., VIRTANEN, S. M., SZABO, S. J., PORTER, J. A., LÄHDESMÄKI, H., ... XAVIER,

- R. J. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. **Cell**. v. 165, n. 4, p. 842–853, Maio. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.007> . Acesso em: 13 jul.2022
- VOREADES, N., KOZIL, A., WEIR, T. L. Diet and the development of the human intestinal microbiome. **Frontiers in microbiolog.** v. 5, n. 494, Set. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00494> Acesso em: 15 ago.2023
- YATSUNENKO, T., REY, F. E., MANARY, M. J., TREHAN, I., DOMINGUEZ-BELLO, M. G., CONTRERAS, M., MAGRIS, M., HIDALGO, G., BALDASSANO, R. N., ANOKHIN, A. P., HEATH, A. C., WARNER, B., REEDER, J., KUCZYNSKI, J., CAPORASO, J. G., LOZUPONE, C. A., LAUBER, C., CLEMENTE, J. C., KNIGHTS, D., KNIGHT, R., GORDON, J. I. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222–227, Jun. 2012. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature11053> <https://doi.org/10.1038/nature11053> Acesso em: 15 ago.2023
- YEUNG, M. Y. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth--from a clinical nutrition perspective. **Acta paediatrica**. v. 95, ed. 8, p. 909–917, Ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08035250600724507> Acesso em: 15 jul.2022
- ZAKARIA ZZ, AL-RUMAIHI S, AL-ABSI RS, FARAH H, ELAMIN M, NADER R, BOUABIDI S, SULEIMAN SE, NASR S, AL-ASMAKH M. Physiological Changes and Interactions Between Microbiome and the Host During Pregnancy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. v. 12, n. 824925, Fev. 2022 doi: 10.3389/fcimb.2022.824925. PMID: 35265534; PMCID: PMC8899668. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8899668/> Acesso em: 12 jul.2022