

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Nutrição

Aline Borlenghi de Freitas

Beatriz Picoli de Azevedo

Gabriela Garcia Ferreira

Gabriela Possarli Oliveira

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO INFANTIL NO
DESENVOLVIMENTO DE AUTOIMUNIDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

São Paulo

2018

Aline Borlenghi de Freitas
Beatriz Picoli de Azevedo
Gabriela Garcia Ferreira
Gabriela Possarli Oliveira

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO INFANTIL NO
DESENVOLVIMENTO DE AUTOIMUNIDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profª Dra. Deborah Cristina Landi Masquio de Jesus, como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel em Nutrição.

São Paulo
2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

A influência da alimentação infantil no desenvolvimento de autoimunidade em crianças e adolescentes / Aline Borlenghi de Freitas...[et al.]. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2018.

73 p.

Orientação de Deborah Cristina Landi Masquio Jesus

Trabalho de Conclusão do Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2018.

1. Aleitamento materno 2. Autoimunidade 3. Criança 4. Lactente 5. Microbioma gastrointestinal 6. Suplementação complementar I. Freitas, Aline Borlenghi de II. Azevedo, Beatriz Picoli de III. Ferreira, Gabriela Garcia IV. Oliveira, Gabriela Possarli V. Jesus, Deborah Cristina Landi Masquio de VI. Centro Universitário São Camilo VII. Título

CDD: 613.28

Aline Borlenghi de Freitas
Beatriz Picoli de Azevedo
Gabriela Garcia Ferreira
Gabriela Possarli Oliveira

**A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO INFANTIL NO
DESENVOLVIMENTO DE AUTOIMUNIDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES**

São Paulo, 30 de novembro de 2018

Deborah Cristina Landi Masquio de Jesus
Professora orientadora

Mônica Santiago Galisa
Professor examinador

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela oportunidade da vida, por ter nos dado saúde e força para superar as dificuldades e pela capacidade de aprendizado e crescimento constantes.

Ao Centro Universidade São Camilo, por possibilitar avanços em nossas formações pessoais e profissionais.

A todos os professores do curso, pela dedicação e comprometimento em dividir seus conhecimentos.

Às amizades feitas ao longo do curso, pelas experiências compartilhadas.

A nossos pais, pelos ensinamentos, pela educação que nos foi dada e pela formação de nosso caráter, além do incentivo, apoio e paciência conosco ao longo desses quatro anos de faculdade.

A nossos irmãos, pelo companheirismo, cumplicidade e por sempre torcerem por nosso sucesso.

A nossos familiares e amigos por participarem dessa nossa jornada, chamada vida.

RESUMO

AZEVEDO, B.P.; DE FREITAS, A.B.; FERREIRA, G.G.; OLIVEIRA, G.P.; DE JESUS, D.C.L.M. **A influência da alimentação infantil no desenvolvimento de autoimunidade em crianças e adolescentes.** 2018. 73f. Dissertação (Bacharel em Nutrição) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Introdução: Os primeiros anos de vida são extremamente importantes para a criação dos hábitos alimentares, com repercussões na saúde do indivíduo em etapas futuras. O sistema imunológico é considerado imaturo ao nascimento, sendo desenvolvido e fortalecido a partir da ingestão de nutrientes e fatores imunológicos provenientes da alimentação nos primeiros mil dias de vida, sendo que o aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido. O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma das doenças auto-imunes mais comuns, sendo caracterizada pela destruição da célula β pancreáticas, que leva ao estágio de deficiência absoluta na produção de insulina. É considerada a segunda doença crônica mais frequente observada na infância, sendo responsável por 90% dos casos de diabetes nesta faixa etária. **Objetivo:** Investigar aspectos nutricionais relacionados ao desenvolvimento da autoimunidade em crianças e adolescentes.

Métodos: Foi realizado uma revisão bibliográfica com pesquisa de artigos científicos publicados a partir de 2006 nas bases de dados LILACS, SCIELO e MEDLINE, nos idiomas em português e inglês. Utilizou-se a técnica booleana (AND, OR, NOT).

Desenvolvimento: O sistema imunológico neonatal é um sistema imaturo que sofre mudanças constantes, e sabe-se que existem vários fatores exógenos desencadeantes de DM1, como fatores dietéticos. Estudos recentes indicam que a autoimunidade pode ser desenvolvida por estímulos envolvidos na programação metabólica. As evidências disponíveis consideram o tempo reduzido ou ausência do aleitamento materno como possível fator de risco modificável para a manifestação de autoimunidade. Mecanismos de proteção contra o DM1 proporcionados pelo leite materno incluem imunidade passiva fornecida pela imunoglobulina A secretora, aumento da proliferação de células β em comparação a lactentes alimentados com fórmula e exposição retardada a antígenos alimentares. Estudos mostram que a exposição precoce a proteínas do leite de vaca no primeiro ano de vida pode aumentar a permeabilidade intestinal, causar inflamação da mucosa intestinal e aumentar o risco de autoimunidade de células β . Outro fator envolvido na autoimunidade é a colonização intestinal desequilibrada, que é influenciada diretamente pelo tipo de aleitamento e alimentação nos primeiros anos de vida. O consumo alimentar pode moldar a estrutura e a atividade da microbiota intestinal, que, por sua vez, produz inúmeras moléculas que são absorvidas pelo hospedeiro e estão envolvidas na regulação de processos fisiológicos e do sistema imunológico.

Conclusão: Aspectos nutricionais no início da vida, como ausência de aleitamento materno e introdução precoce de alérgenos alimentares, como o leite de vaca, podem estar envolvidos no desenvolvimento de doenças autoimunes, como DM1. O aleitamento materno é fundamental para a promoção e proteção da saúde do recém-nascido, prevenindo doenças crônico-degenerativas na vida adulta.

Palavras-chave: Aleitamento Materno. Autoimunidade. Criança. Lactente. Microbioma Gastrointestinal. Suplementação Complementar.

ABSTRACT

AZEVEDO, B.P.; DE FREITAS, A.B.; FERREIRA, G.G.; OLIVEIRA, G.P.; DE JESUS, D.C.L.M. **The influence of infant feeding on the development of autoimmunity in children and adolescents.** 2018. 73f. Dissertation (Bachelor in Nutrition) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Introduction: The first years of life are extremely important for the creation of eating habits, with repercussions on the individual's health in future stages. The immune system is considered immature at birth, being developed and strengthened from the intake of nutrients and immunological factors from the first thousand days of life. Breastfeeding represents one of the earliest nutritional experiences of the newborn. Diabetes mellitus type 1 (DM1) is one of the most common autoimmune diseases, characterized by pancreatic β cell destruction, which eventually leads to the stage of absolute deficiency in insulin production. It is considered the second most frequent chronic disease in childhood, accounting for 90% of cases in this age group.

Objective: To investigate nutritional aspects related to the development of autoimmunity in children and adolescents. **Methods:** A bibliographic review was carried out with research of scientific articles published from 2006 on the databases LILACS, SCIELO and MEDLINE, in Portuguese and English. The Boolean technique (AND, OR, NOT) was used. **Development:** The neonatal immune system is an immature system that goes through constant changes and it is known that there are several exogenous factors triggering DM1, such as dietary factors. Recent studies indicate that autoimmunity can be developed by stimulus involved in metabolic programming. The available evidence considers the reduced time or absence of breastfeeding as a possible modifiable risk factor for the manifestation of autoimmunity. Mechanisms of protection against DM1 provided by breast milk include passive immunity provided by secretory immunoglobulin A, increased β -cell proliferation compared to formula-fed infants, and delayed exposure to dietary antigens. Studies show that early exposure to cow's milk proteins in the first year of life may increase intestinal permeability, cause inflammation of the intestinal mucosa and increase the risk of β -cell autoimmunity. Another factor involved in autoimmunity is unbalanced gut colonization, which is directly influenced by the type of breastfeeding and feeding in the first years of life. Food consumption can shape the structure and activity of the intestinal microbiota, which in turn produces innumerable molecules that are absorbed by the host and are involved in the regulation of physiological processes and the immune system. **Conclusion:** Nutritional aspects in early life, such as absence of breastfeeding and early introduction of food allergens, as cow's milk, may be involved in the development of autoimmune diseases, such as DM1. Breastfeeding is essential for the promotion and newborn's health protection, preventing chronic-degenerative diseases in adult life.

Keywords: Breast Feeding. Autoimmunity. Child. Infant. Gastrointestinal Microbiome. Supplementary Feeding.

Lista de Figuras

Figura 1 – Exemplificação do mecanismo da programação metabólica.....	19
Figura 2 – Programação metabólica: relação entre a nutrição, epigenoma e microbioma.....	20
Figura 3 - Estabelecimento da tolerância imunológica e o desenvolvimento de doenças autoimunes.....	24
Figura 4 - Etiologia e fisiopatologia da DM1.....	28
Figura 5 – Consequências de curto e longo prazo do diabetes mellitus tipo 1 e alterações cognitivas de acordo com a duração da doença.....	32
Figura 6 - Domínios cognitivos prejudicados em crianças e adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1.....	34
Figura 7 - Distribuição relativa de IgG, IgA e IgM no colostro e no leite maduro no leite de vaca e no leite humano.....	40
Figura 8 – Secção transversal do intestino delgado de um feto humano no útero versus de um recém-nascido humano.....	48
Figura 9 - Fatores promotores ou perturbantes de microbiota intestinal e os efeitos ao longo da vida.....	51

Lista de Quadros

Quadro 1 - Classificação etiológica do diabetes mellitus.....	26
Quadro 2 - Fatores ambientais que influenciam no desenvolvimento de DM1.....	29
Quadro 3 - Tipos de bactérias alóctones ou autóctones predominantes no trato gastro-intestinal.....	45
Quadro 4 - Dez passos para alimentação saudável para crianças menores de dois anos.....	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição das principais proteínas de soro do leite bovino e humano.	38
Tabela 2 – Composição do leite materno.....	41
Tabela 3 – Fases da colonização bacteriana inicial.....	47
Tabela 4 – Fases de uma colonização anormal da microbiota intestinal.....	47

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 JUSTIFICATIVA.....	15
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 Objetivo geral.....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
4 MÉTODOS.....	17
5 DESENVOLVIMENTO.....	18
5.1 Programação metabólica.....	18
5.1.2 Programação metabólica e autoimunidade.....	20
5.2 Autoimunidade: conceituação e mecanismos celulares.....	22
5.3 Doenças autoimunes na infância.....	24
5.4 Diabetes mellitus.....	25
5.4.1 Definição e classificação de diabetes mellitus.....	25
5.4.2 Etiologia e fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1.....	27
5.4.3 Consequências do diabetes mellitus tipo1.....	30
5.5 Alimentação infantil e desenvolvimento de autoimunidade.....	34
5.5.1 Aleitamento materno e artificial.....	34
5.5.1.1 Composição do leite materno e do leite de vaca.....	37
5.5.1.2 Fases de produção do leite materno.....	39
5.5.2 Desmame precoce.....	42
5.6 O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da autoimunidade.....	44
5.6.1 Definição de microbiota intestinal.....	44
5.6.2 Colonização da microbiota intestinal.....	46
5.6.3 Microbiota intestinal e autoimunidade.....	48

5.6.4 Fatores que alteram a microbiota intestinal na infância.....	51
5.7 Recomendações em alimentação infantil.....	54
6 Considerações finais e conclusão.....	56
REFERÊNCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros anos de vida são extremamente importantes para a formação dos hábitos alimentares, com repercussões na saúde do indivíduo em etapas futuras (SOLDATELLI; VIGO; GIUGLIANII, 2016). Este período da vida é caracterizado por rápida velocidade de crescimento e desenvolvimento, tendo a alimentação um papel fundamental para assegurar que tais fenômenos ocorram de forma adequada (LOPES, 2018).

A alimentação inadequada na infância está relacionada ao aumento da mortalidade, doenças infecciosas, diminuição do crescimento e desenvolvimento, redução do desempenho educacional, comprometimento da funcionalidade e diferenciação do sistema imunológico (PALOMBO, 2017).

O sistema imunológico é considerado imaturo ao nascimento, sendo desenvolvido e fortalecido a partir da ingestão de nutrientes e fatores imunológicos provenientes da alimentação nos primeiros mil dias de vida (SOARES; MACHADO, 2012). O aleitamento materno representa uma das experiências nutricionais mais precoces do recém-nascido. A nutrição no início da vida afeta não apenas o desenvolvimento cerebral, crescimento e composição corporal, mas também sistemas corporais, fisiológicos e metabólicos, por meio da programação metabólica (MARTINS; HAACK, 2012).

Conceitualmente, o termo programação metabólica descreve um fenômeno pelo qual uma experiência nutricional precoce, atuando durante um período crítico e específico do desenvolvimento, pode acarretar um efeito duradouro, persistente ao longo da vida do indivíduo, tendo impacto sobre o desenvolvimento fisiológico, sobre a imunidade, capacidade para o trabalho físico, desempenho educacional e cognitivo, predispondo a determinadas doenças ao longo da vida (MARTINS; HAACK, 2012).

O leite materno proporciona proteção contra infecções bacterianas, virais, fúngicas e protozoárias, além de apresentar efeito protetor em relação a morte súbita, doenças auto-imunes, alergias e doenças crônicas não transmissíveis (NOVAES, 2009). É constituído por numerosos componentes com funções imunomoduladoras que não podem ser sintetizados industrialmente e nem incorporados nas fórmulas infantis. Entretanto, seu papel na patogênese de doenças autoimunes ainda é pouco conhecido. No entanto, a crescente investigação sugere

que existe uma grande sobreposição entre a dieta no início da vida e os mecanismos de autoimunidade (REZZI, 2016).

O Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) caracteriza-se pela destruição da célula β pancreáticas, que leva ao estágio de deficiência absoluta na produção de insulina (LEAL, 2010). Os lactentes alimentados com leite materno exclusivamente por pelo menos três meses apresentam uma diminuição de até 30% na incidência de DM1 (ROSENBAUER, 2008). Alguns estudos revelaram que a amamentação exclusiva por cinco meses ou mais é um fator protetor contra o desenvolvimento da DM1, e que a prevenção da exposição a outros tipos de leite explica a diminuição do risco de diabetes nesses lactentes (LEAL, 2010; PEREIRA, 2014).

O DM1 é considerado a segunda doença crônica mais frequente observada na infância, sendo responsável por 90% dos casos de diabetes mellitus nesta fase (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018). Além de fatores genéticos, sugere-se a influência de fatores ambientais capazes de controlar sua manifestação. Acredita-se que o consumo precoce de determinados alimentos, como o leite de vaca, e a ausência do aleitamento materno estejam relacionados ao aumento na chance de processo autoimune ao longo da vida (PEREIRA; ALFENAS; ARAÚJO, 2014).

2 JUSTIFICATIVA

A prevalência mundial de DM1 é de 0,1% a 0,3%, sendo que 78.000 novos casos surgem a cada ano, especialmente entre crianças menores de 5 anos de idade. Segundo a Federação Internacional do Diabetes (IDF), esta doença causou 4,8 milhões de mortes em 2012. Devido à magnitude do problema e ao seu impacto na saúde pública, a identificação de medidas capazes de prevenir sua ocorrência é de grande interesse (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2013; PEREIRA; ALFENAS; ARAÚJO, 2014).

Já está bem documentado que o aleitamento materno é capaz de reduzir a ocorrência de diversas doenças infecciosas nos primeiros anos de vida, gerando impacto sobre a redução de mortalidade infantil, justamente por fornecer diversos fatores imunológicos da imunidade inata ao recém-nascido (WHO, 2013). Entretanto, atualmente surgem cada vez mais evidências de que a alimentação nos primeiros mil dias de vida esteja envolvida no processo saúde e doença em longo prazo (WHO, 2013). Desta forma, torna-se relevante compreender os aspectos nutricionais envolvidos no desenvolvimento da autoimunidade e sua prevenção (ENDESFELDER, 2014; QUARNER, 2007; HAN et al., 2018).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar aspectos nutricionais no início da vida relacionados ao desenvolvimento da autoimunidade em crianças e adolescentes.

3.2 Específicos

- Relacionar o tipo de aleitamento ao desenvolvimento da autoimunidade na infância e adolescência;
- Investigar a relação entre a o padrão alimentar nos primeiros anos de vida e o desenvolvimento de doenças autoimunes na infância e adolescência;
- Investigar a relação entre a microbiota intestinal da criança e o desenvolvimento da autoimunidade.

4 MÉTODOS

Foi realizado uma revisão bibliográfica com pesquisa de artigos científicos publicados a partir de 2006 nos idiomas em português e inglês com o uso da técnica booleana (AND, OR, NOT), nas bases de dados LILACS, SCIELO e MEDLINE. As seguintes palavras-chave foram utilizadas: Autoimunidade, Lactente, Aleitamento, Alimentação Complementar, Criança, Microbioma Gastrointestinal.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Programação metabólica

Com base em seus estudos no Reino Unido, David Baker correlacionou insultos à saúde ocorridos no começo da vida a problemas cardiovasculares na vida adulta. Basicamente, postulou-se que os genes poderiam ser reprogramados em fases precoces da vida, a fim de adaptar o ser em desenvolvimento às condições ambientais. A esse conjunto de novas possibilidades de expressão gênica, denominou-se o termo “*Programming*”, ou seja, “Programação Metabólica” (BAKER et al, 1989).

A programação metabólica pode ocorrer através de potenciais mecanismos, como a indução de variações na estrutura de determinados órgãos (modificações na vascularização, inervação ou justaposição dos diferentes tipos celulares dentro do órgão), mudança no número de células, diferenciação metabólica e alterações na expressão de determinados genes, o que pode levar a variações na produção de enzimas, hormônios, receptores hormonais, transportadores transmembrana, entre outros (MARTINS; HAACK, 2012).

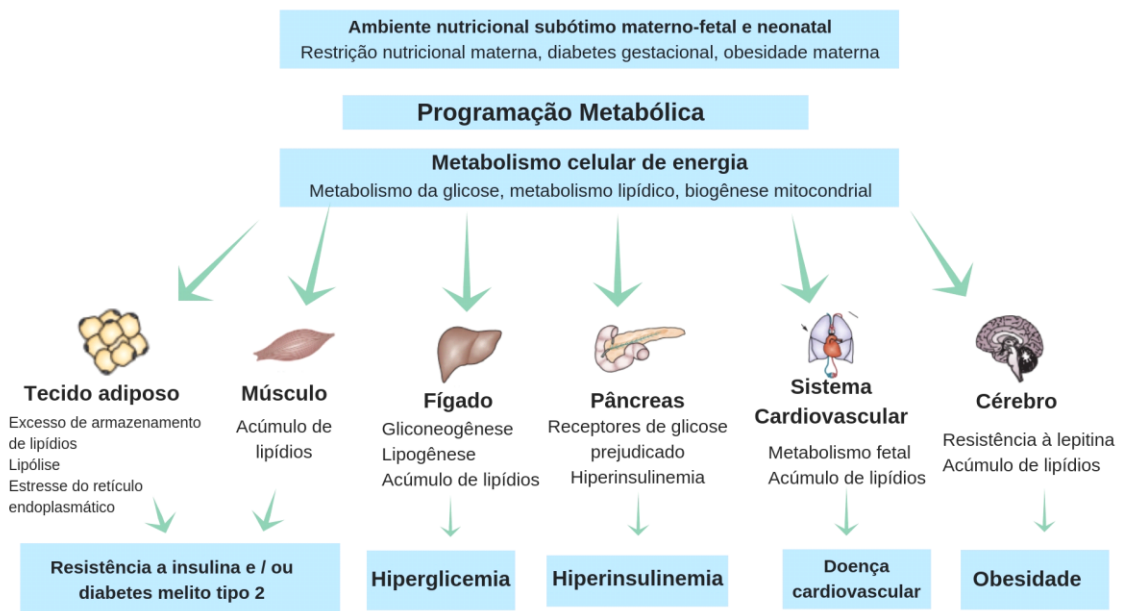
Além disso, o termo refere-se a um fenômeno pelo qual uma experiência nutricional precoce durante um período crítico e específico de desenvolvimento poderia resultar em um efeito duradouro que predispõe a diversas doenças ao longo de toda a vida (BALABAN; SILVA, 2004).

Na maioria das espécies de mamíferos, o desenvolvimento de alguns órgãos não está completo no nascimento e continua no período pós-natal imediato, ou seja, nas primeiras semanas e meses de vida. Como exemplo deste fenômeno, ocorre a maturação das células β pancreáticas e o desenvolvimento de sistemas neuronais no hipotálamo após o nascimento (ONG; MUHLHAUSLER, 2011).

Assim, um insulto ou estímulo nutricional durante esse período de desenvolvimento pode induzir efeitos duradouros na programação na fisiologia e dos sistemas corporais. A plasticidade do desenvolvimento durante os primeiros períodos da vida proporciona a capacidade de responder a um ambiente nutricional alterado para possibilitar sua sobrevivência a curto prazo. A longo prazo, tais respostas podem ser prejudiciais, pois predispõem o organismo a distúrbios metabólicos de início na idade adulta (PATEL; SRINIVASAN, 2011).

Insultos nutricionais durante o período de gestação e lactação tem demonstrado relação com as doenças em longo prazo, como obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, justificadas pelas alterações significativas nas estruturas das ilhotas pancreáticas, tecido adiposo, músculo, fígado, coração e hipotálamo (Figura 1) (TWINN; OZANNE, 2006; PATEL; SRINIVASAN; LAUCHOCK, 2009).

Figura 1 – Mecanismos envolvidos na programação metabólica.

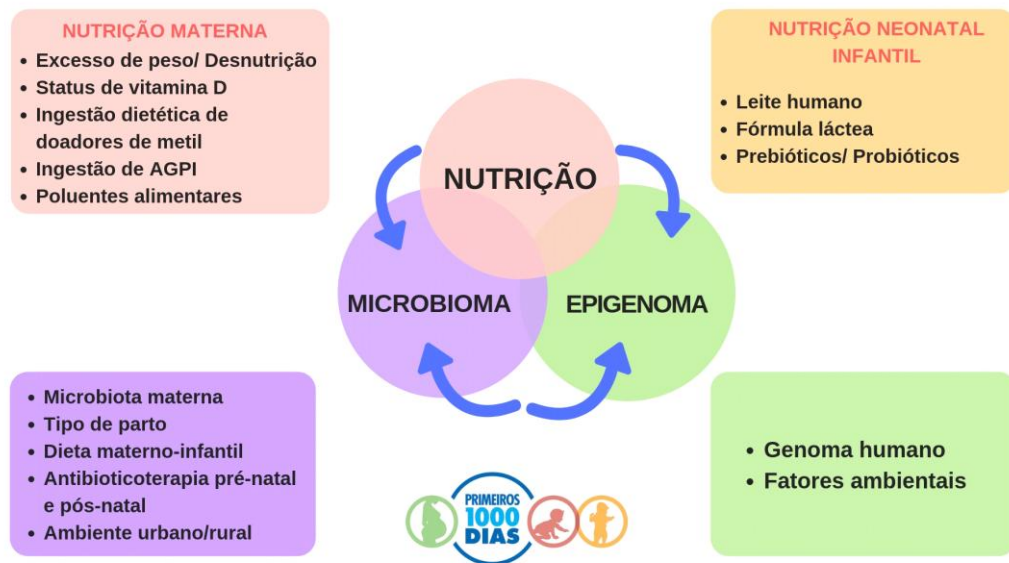


Fonte: Adaptado de (SYMONDS M.E. et al., 2009).

A modificação na estrutura e fisiologia dos sistemas corporais pode ser justificada por alterações genéticas, como mutações e mecanismos epigenéticos (acetilação de histonas e metilação de genes (LAGEMANN et al., 2008; INDRIIO et al., 2017). Sob a perspectiva da influencia ambiental, os mecanismos de influência podem ser divididos em fatores ambientais intrauterinos e pós-natais adversos (Figura 2) (EBERLE; AMENT, 2012).

Considerando-se parâmetros ambientais intrauterinos adversos, fatores como restrição alimentar materna, desnutrição, disfunção placentária, obesidade, diabetes gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia e ganho de peso gestacional desempenham um papel importante. Sob a perspectiva de ambiente pós-natal adverso, fatores como desnutrição, dieta hiperlipídica, crescimento acelerado, alteração na microbiota intestinal e envelhecimento apresentam papel adicional (EBERLE; AMENT, 2012).

Figura 2 – Programação metabólica: relação entre a nutrição, epigenoma e microbioma.



Fonte: Adaptada de (INDRIO, F. et al., 2017).

5.1.2 Programação metabólica e autoimunidade

As doenças autoimunes correspondem a um conjunto de manifestações relacionadas a alterações do sistema imunológico (linfócitos B e T), em que ocorre uma falência do mecanismo de distinção entre antígenos externos e antígenos próprios (LLEO, 2010). Apesar do papel evidente da genética, estudos de associação mostraram a influência dos fatores ambientais na perda de tolerância imunológica e nas doenças autoimunes. Dentro destes, infecções, xenobióticos e a dieta tem sido implicados em sua gênese (VOJDANI, 2014).

Nas últimas décadas, um aumento significativo na incidência de doenças autoimunes, como diabetes e esclerose múltipla em países industrializados, levou à postulação de que a dieta é um fator de risco ambiental potencial para essas doenças (VOJDANI, 2014).

Até pouco tempo acreditava-se que a autoimunidade envolvida na destruição das células β -pancreáticas fosse apenas geneticamente determinada. Entretanto, percebeu-se que nem todos os indivíduos com predisposição genética desenvolvem a doença. Este fato sugeriu então a existência de fatores ambientais, capazes de potencializar ou minimizar a sua manifestação. Acredita-se que o uso precoce do leite de vaca, um alimento altamente alergênico, e a ausência do aleitamento

materno sejam responsáveis pelo desencadeamento deste processo autoimune (PEREIRA; ALFENAS; ARAÚJO, 2012).

Além disso, há evidências que sustentam a importância da nutrição da gestante no período perinatal e da alimentação nos primeiros anos de vida na prevenção ou desenvolvimento de doenças ao longo da vida da criança. Logo, as práticas de alimentação saudável têm papel fundamental na prevenção de doenças em longo prazo, por meio da programação metabólica proveniente da ingestão alimentar (SOUZA; TARALLI, 2012).

O período da vida mais sensível aos fenômenos epigenéticos são os primeiros mil dias, ou seja, da concepção até o final do segundo ano de vida. A nutrição adequada dentro deste período promove impactos profundos sobre o crescimento e o desenvolvimento da criança, permitindo boa saúde ao longo da vida e benefícios sociais e ocupacionais do indivíduo quando adulto (ZORZO, 2015).

Estudos epidemiológicos demonstraram evidências de que as condições ambientais no início da vida influenciam profundamente a regulação do genoma e que existem mecanismos biológicos que memorizam os efeitos metabólicos das primeiras experiências nutricionais, conhecido atualmente como mecanismos epigenéticos (MELNIK, SCHMITZ, 2017).

As exposições ambientais no início da vida, principalmente a experiência nutricional precoce do lactente pode causar efeitos a longo prazo na sua suscetibilidade para desenvolver diversas doenças durante a adolescência e vida adulta (BALABAN; SILVA, 2005). O epigenoma pode ser alterado pela nutrição precoce durante períodos específicos de desenvolvimento e tais alterações tem sido encontradas em vários tecidos e órgãos de humanos expostos a uma nutrição precoce sub-ótima (MARTIN-GRONET; OZANNE, 2013).

A amamentação, por exemplo, representa uma das primeiras experiências nutricionais, dando continuidade à nutrição intrauterina. Hipotetiza-se que a composição única do leite materno poderia estar implicada na programação metabólica, alterando o número e/ou o tamanho dos adipócitos ou induzindo a diferenciação metabólica. A complexidade da rede neuroendócrina que regula o balanço energético, com seus múltiplos componentes e um grande número de fatores bioativos no leite humano, sugere uma infinidade de possíveis efeitos do leite humano nesse processo (MOZETIC; SILVA; GANEN, 2016).

No início do desenvolvimento, a exposição a antígenos próprios resulta em autotolerância imunológica. O feto possui uma capacidade excepcional de indução de tolerância e essa capacidade é reduzida drasticamente com a idade, sugerindo um período crítico que pode se estender até a idade adulta. Portanto, a memória imunológica que transmite a tolerância a antígenos próprios e não-próprios compartilha muitas das marcas registradas dos fenômenos da programação metabólica (BALABAN; SILVA, 2005).

A partir da discussão acima, sugere-se que aspectos nutricionais durante o período de programação metabólica podem aumentar significativamente o risco para o desenvolvimento de desordens metabólicas e imunes. Esta observação tem um impacto direto nas práticas de alimentação infantil, com referência específica às taxas reduzidas de amamentação e introdução precoce de alimentos complementares (STANLEY et al., 2014).

5.2 Autoimunidade: conceituação e mecanismos celulares

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas, e tem por finalidade manter a homeostase do organismo, combatendo as agressões em geral (CRUVINEL et al., 2010).

A autoimunidade é o resultado de um sistema imunológico que se tornou excessivamente reativo, com diferentes componentes humorais e celulares do sistema imunológico respondendo aos tecidos próprios, causando inflamação e destruição do tecido. Assim, a autoimunidade é caracterizada pela perda da autotolerância, ou seja, perda de capacidade do sistema imunológico de distinguir o que é uma estrutura própria daquilo que não é próprio (CHANG, 2012).

A autotolerância é regulada por células imunocompetentes B e T tanto por mecanismos centrais quanto por periféricos (SOUZA et al., 2010). A tolerância central ocorre no timo para as células T e na medula óssea para as células B, e é a principal maneira pela qual o sistema imunológico discrimina componentes celulares próprios do não-próprios. A tolerância periférica, que ocorre nos tecidos e nos gânglios linfáticos controla as células imunitárias auto-reativas e evita respostas imunitárias exacerbada aos vários antígenos ambientais (ZHANG; LU, 2018).

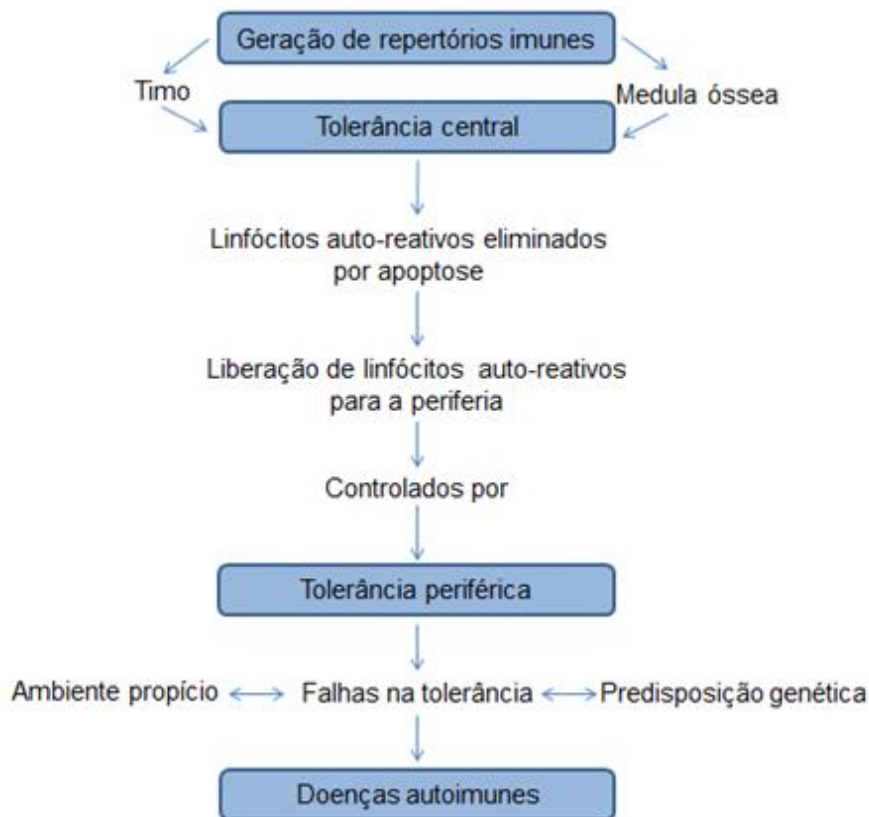
A perda da tolerância imunológica é um processo multifatorial do qual participam tanto fatores intrínsecos quanto extrínsecos. As causas intrínsecas, isto é, relacionadas a características do próprio indivíduo, estão em geral associadas a

polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade; hiperativação de componentes da imunidade inata, como o sistema complemento e receptores *Toll-like receptors* (TLR); componentes da imunidade adquirida, como linfócitos com atividade regulatória e citocinas, além de fatores hormonais, que estão sob controle genético. Fatores ambientais como infecções bacterianas e virais, exposição a agentes físicos e químicos como radiação ultra-violeta (UV), pesticidas e drogas são exemplos de causas extrínsecas (SOUZA et al., 2010). Tanto a predisposição genética quanto as modificações epigenéticas desenvolvidas pela exposição ambiental estão implicadas na perda de tolerância e autoimunidade (ZHANG; LU, 2018).

A figura 3 ilustra os sítios de atuação da tolerância imunológica e sua relação com a auto-imunidade. A geração de repertórios imunes em órgãos linfóides centrais, o timo e a medula óssea, é acompanhada por uma deleção de linfócitos auto-reativos por meio do processo de apoptose (seleção negativa). Em alguns casos, nem todos os auto-antígenos passam pelo processo de seleção negativa eficiente, de modo que ocorre a liberação de linfócitos auto-reativos para a periferia. A falha na tolerância a auto-antígenos ocorre devido à interação entre ambientes propícios e genes específicos, a qual gera como impacto final a doença autoimune (MACKAY, 2001).

As doenças autoimunes são mediadas pela produção de auto-anticorpos e podem ser categorizadas com base na extensão dos tecidos envolvidos, como doenças específicas de órgãos, como por exemplo, diabetes mellitus do tipo I (DM1), esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, e doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide (THEOFILOPOULOS; KONO; BACCALA, 2017).

Figura 3 - Estabelecimento da tolerância imunológica e o desenvolvimento de doenças autoimunes.



Fonte: Adaptada de (MACKAY, 2001).

5.3 Doenças autoimunes na infância

O sistema imunológico neonatal é um sistema imaturo que sofre mudanças constantes. Seu desenvolvimento inicia-se durante a vida intrauterina, por meio da transferência passiva de anticorpos da mãe para o feto através da placenta (DINIZ; GUIMARÃES; FIGUEIREDO, 2014). A imunoglobulina G (IgG) é o único anticorpo que é transferido diretamente através da placenta no período gestacional (LOUBET; ANSELEM; LAUNAY, 2018).

O leite materno é um importante meio de transferência de imunidade passiva no período pós-natal, pois contém imunoglobulina A (IgA) secretora, a qual atua no trato gastrointestinal e respiratório do neonato, bem como células ativas de sistema imunológico (fagócitos, células natural killer e linfócitos), citocinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10), além de lisozima, lactoferrina e fatores antimicrobianos (DINIZ; GUIMARÃES; FIGUEIREDO, 2014).

A resposta imunológica a antígenos próprios ou externos é um processo evolutivo, que se inicia após o nascimento. O estabelecimento da tolerância

imunológica sofre interferência da idade, do processo de desenvolvimento do bebê e de fatores relacionados à alimentação, sendo este um dos mais importantes fatores ambientais (DINIZ; GUIMARÃES; FIGUEIREDO, 2014).

Hipotetiza-se que as doenças auto-imunes no recém-nascido e no feto são improváveis de ocorrer, porque o sistema imunológico "imaturado" naquele estágio de desenvolvimento está em estado de imunodeficiência relativa e incapaz de realizar uma resposta excessiva aos auto-tecidos. De fato, quase todas as doenças autoimunes neonatais resultam da transferência transplacentária de anticorpos maternos dirigidos contra antígenos fetais ou neonatais em vários tecidos (CHANG, 2012).

Entretanto, segundo a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018), a incidência de diabetes mellitus do tipo 1 está aumentando nas últimas décadas, particularmente entre crianças com menos de 5 anos de idade. Dentre as doenças autoimunes presentes na infância, o DM1 compreende 90% dos casos de diabetes mellitus na fase pediátrica (SILVA; MORY; DAVINI, 2008).

Outras doenças auto-imunes, menos comuns, mas que também ocorrem com frequência aumentada nos pacientes portadores de DM1, são a doença de Addison, hepatite autoimune, dermatomiosite e miastenia gravis. As doenças tireoidianas autoimunes são as principais associadas ao DM1, em uma frequência que varia de 17 a 30%. Doença celíaca pode afetar 1 a 6% dos indivíduos com diabetes e é, muitas vezes, assintomática ou pode apresentar sintomas como comprometimento de crescimento, flatulência, hipoglicemia, constipação intestinal e dor abdominal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2015).

5.4 Diabetes Mellitus

5.4.1 Definição e classificação de diabetes mellitus

O diabetes mellitus é definido como a hiperglicemia persistente, proveniente de uma deficiência na produção de insulina e/ou em sua ação, sendo classificado como um distúrbio metabólico que, em longo prazo, pode ocasionar diversas complicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

É considerada uma das principais causas de óbito por doença crônica não transmissível, quer como causa básica ou associada. A Organização Mundial da

Saúde (OMS, 2006) classifica a DM de acordo com sua etiologia em tipo 1, tipo 2 e alguns outros tipos específicos (Quadro 1).

Quadro 1 - Classificação etiológica do diabetes mellitus.

<p>Diabetes tipo 1</p> <p>Destrução das células β das ilhotas pancreáticas, levando a deficiência na secreção do hormônio insulina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipo 1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais; - Tipo 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática.
<p>Diabetes tipo 2</p> <p>Resistência ao hormônio insulina ou diminuição de sua secreção.</p>
<p>Outros tipos específicos</p> <p>Defeitos genéticos da função das células β.</p> <p>Defeitos genéticos da ação da insulina</p> <p>Doenças do pâncreas endócrino; Endocrinopatias</p> <p>Indução por drogas ou produtos químicos</p> <p>Infecções; Formas incomuns de diabetes imuno-mediado</p>
<p>Diabetes Gestacional</p> <p>Ocorre uma tolerância diminuída a carboidratos durante a gestação, podendo ou não persistir após o parto.</p>

Fonte: Adaptada de (GROSS, 2002).

O diabetes mellitus do tipo 1 é uma doença auto-imune considerada endócrina órgão-específica, resultante da destruição autoimune das células β pancreáticas, responsáveis pela produção do hormônio insulina (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Estima-se que mais de 30 mil brasileiros sejam portadores de DM1 e que o Brasil ocupe o terceiro lugar em prevalência de DM1 no mundo. Embora a prevalência de DM1 esteja aumentando, corresponde apenas a 5-10% de todos os casos de DM. É mais frequentemente diagnosticado em crianças, adolescentes e, em alguns casos, em adultos jovens, afetando igualmente homens e mulheres. Subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência

laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

Apesar do DM1 ser frequentemente observado na infância, apenas 50% dos pacientes são diagnosticados antes dos 15 anos de idade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018). Segundo estimativas, 2% a 3% das crianças com DM1 morrem nos primeiros 10 anos após o diagnóstico, e 12% a 13% morrem 20 anos após o diagnóstico, devido a complicações da doença, sendo considerada a quarta causa de morte no Brasil (MINANNI et al., 2010).

O número de casos do DM1 em todo o mundo foi estimado em 171 milhões no ano 2000 e poderá atingir 366 milhões em 2030 (TELES; FORNÉS, 2011). Dentre os países com maior número de casos novos por ano, figuram EUA (13 mil), Índia (10.900) e Brasil (5 mil) (YISAHAK et al., 2013; PATTERSON et al., 2014).

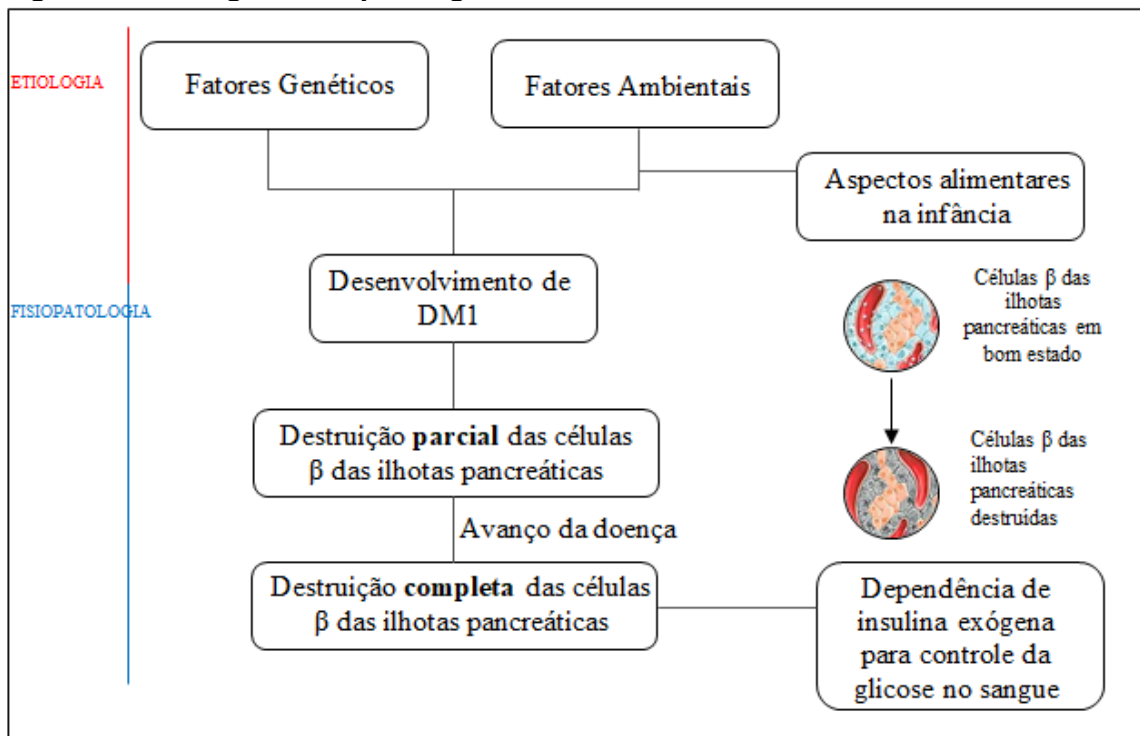
Nos países desenvolvidos, o aumento da prevalência ocorrerá principalmente pela contribuição de indivíduos com diabetes nas faixas etárias mais avançadas, em decorrência do aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional. Já nos países em desenvolvimento, indivíduos de todas as faixas etárias serão atingidos, com destaque para a faixa etária de 20 a 44 anos, em que a prevalência deverá duplicar (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

5.4.2 Etiologia e fisiopatologia do diabetes mellitus tipo 1

A etiologia do DM1 envolve fatores genéticos e ambientais, sendo caracterizado por uma condição poligênica. Os fatores genéticos conhecidos até o momento podem ser responsáveis por no máximo 65% a 70% dos casos de DM1 e não explicam o aumento de sua incidência nas últimas décadas. Esses dados sugerem a importância de fatores ambientais no processo patogênico desta doença autoimune (DIB; TSCHIEDEL; NERY, 2008).

O DM1 caracteriza-se por um processo progressivo, iniciando-se em indivíduos geneticamente susceptíveis e alcançando completa destruição das células β das ilhotas pancreáticas com o passar do tempo (Figura 4).

Figura 4 - Etiologia e fisiopatologia da DM1.



Fonte: Adaptada de (MICHELS; GOTTLIEB, 2015).

O pâncreas é composto por cerca de um milhão de ilhotas de *Langerhans*. Quatro principais tipos de células constituem as ilhotas pancreáticas: células β que secretam insulina e estão localizadas centralmente nas ilhotas; células alfa que secretam glucagon; células delta que secretam somatostatina; e células PP que secretam polipeptídeo pancreático. Durante a fase inicial do processo autoimune, algumas células β ainda produzem insulina suficiente. Com a evolução da doença, quase todas as células β são destruídas e o paciente torna-se totalmente dependente de insulina exógena para controlar as concentrações sanguíneas de glicose (HASSAN et al., 2012).

É provável, por exemplo, que os determinantes genéticos influenciem muitos dos estágios de progressão da doença e sejam importantes determinantes de indivíduos que expressam auto anticorpos anti-ilhotas. Entretanto, atualmente demonstra-se cada vez mais o papel dos fatores ambientais. O dano às células β também pode ser iniciado por toxinas virais diretas, ambientais e/ou um ataque imune primário contra antígenos específicos de células β (MICHELS; GOTTLIEB, 2015).

Vários agentes etiológicos foram apontados como desencadeantes da autoimunidade, entre eles, o vírus da rubéola, coxsackie, citomegalovírus, retrovírus, toxinas (pesticidas e nitratos) e reduzido número de infecções durante a infância (teoria da higiene). Em relação aos aspectos nutricionais envolvidos em sua etiologia, destaca-se a deficiência de vitamina D e a alimentação inadequada na infância, como a introdução precoce do leite de vaca ou tardia e repentina de cereais (Quadro 2) (AKERBLOM et al., 2002; KANTÁROVÁ; BUC, 2007; VAN BELLE; COPPIETERS; VON HERRATH, 2011; SZABLEWSKI, 2014, SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

Quadro 2 - Fatores ambientais que influenciam no desenvolvimento de DM1.

AGENTE BIOLÓGICO	FATOR AMBIENTAL	TEORIA DA HIGIENE
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Rubéola congênita</i> • <i>Vírus Enterovírus</i> <i>Rotavírus</i> <i>Coxsackie</i> <i>Citomegalovírus</i> <i>Retrovírus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dietético</i> Leite de vaca Gliadina (glúten) Cereal • <i>Toxinas</i> Pesticidas Nitratos 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>↓ infecções</i>

Fonte: Adaptada de (MICHELS; GOTTLIEB, 2015).

Os auto-anticorpos insulínicos são geralmente os primeiros tipos de auto anticorpos a se manifestarem em crianças em desenvolvimento de DM1, e podem ser observados já nos primeiros seis meses de vida. Uma vez presentes, eleva-se o risco de desenvolvimento de auto anticorpos anti-ilhotas e pode proporcionar a evolução da auto-imunidade (MICHELS; GOTTLIEB, 2015).

A histopatologia do diabetes mellitus tipo 1 é caracterizada pela diminuição da massa das células β em associação com a insulite, caracterizada por uma infiltração linfocítica limitada às ilhotas de Langerhans e proeminente na fase inicial da doença em crianças. O infiltrado consiste predominantemente de células T, nas quais os linfócitos do tipo CD8+ predominam, mas também podem conter linfócitos do tipo CD4+, linfócitos B e macrófagos (VELD, 2011).

Células dendríticas são um grupo de células apresentadoras de antígenos distribuídas em diversos tecidos humanos que são especializadas na ativação e

regulação das respostas mediadas por células T. Elas podem facilmente capturar auto-antígenos provenientes da destruição das células β das ilhotas pancreáticas, processá-los e apresentá-los para as células T antígeno-específicas a nível de órgãos linfoides secundários (linfonodos drenantes), induzindo uma resposta imune celular específica (MARLEAU; SUMMERS; SINGH, 2008).

Os linfócitos T-CD8⁺ são considerados o tipo celular mais importante envolvido na destruição autoimune. Tais linfócitos, após reconhecimento do auto antígeno pancreático realizam a destruição das células por citólise, através da liberação de perforina e granzima e, adicionalmente, induzindo a apoptose celular. Dessa maneira, macrófagos, linfócitos T-CD4⁺ e linfócitos T-CD8⁺ atuam sinergicamente na destruição das células β pancreáticas (SOUSA; ALBERNAZ; SOBRINHO, 2016).

A ativação de células T CD4⁺ pelas células dendríticas contribui para a ativação de macrófagos que secretam citocinas pró-inflamatórias, óxido nítrico (NO), enzimas proteolíticas que podem contribuir para a imunopatogenia da doença (SAXENA et al., 2007; TISCH; WANG, 2009). Esses componentes são capazes de provocar ativação vascular e aumentar a sua permeabilidade dilatando vasos sanguíneos; estimular o recrutamento de leucócitos sanguíneos; ativar vários tipos celulares que podem secretar enzimas, espécies reativas de oxigênio e outros produtos que são extremamente tóxicos para os tecidos (ESPINOZA-JIMÉNEZ; PEÓN; TERRAZAS, 2012).

Linfócitos B também participam da patogenia do DM1, apresentando auto antígenos, preferencialmente o auto antígeno ácido glutâmico descarboxilase (glutamic acid decarboxylase-antiGAD) ou, ainda, como plasmócitos, secretores de auto anticorpos (WITT et al., 2011).

5.4.3 Consequências do diabetes mellitus tipo 1

Desde os resultados do importante estudo *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), verificou-se que grande parte das comorbidades associadas ao DM está diretamente relacionada ao grau de controle metabólico da glicose sanguínea (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

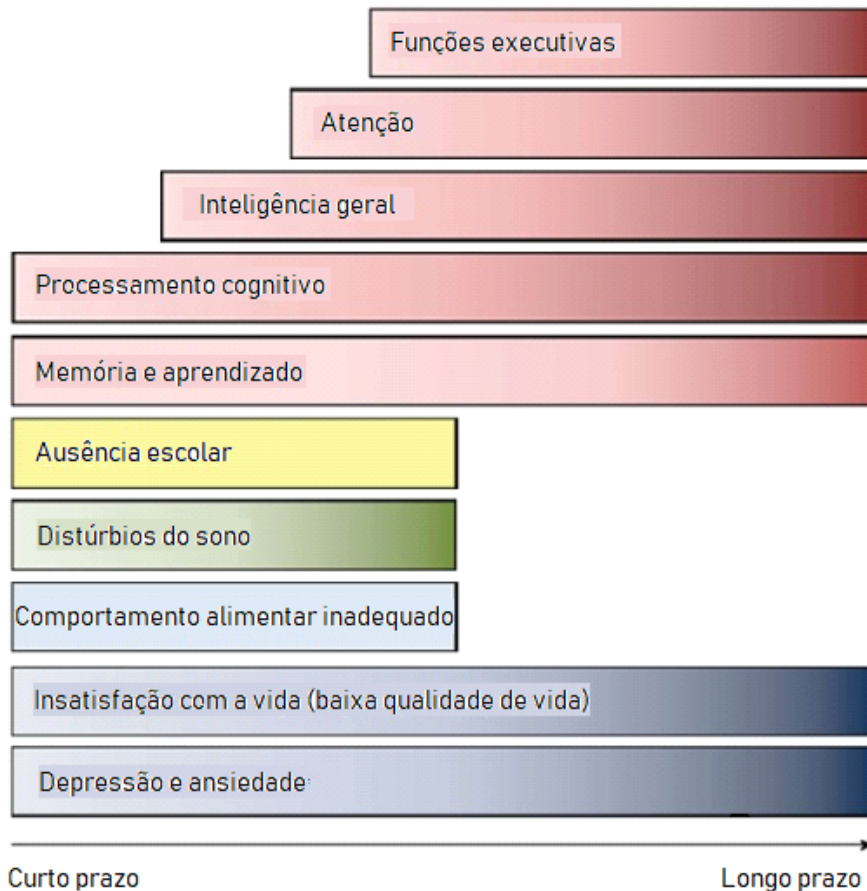
Apesar do manejo intensivo do DM1 e das intervenções tecnológicas na terapia medicamentosa, a maioria dos pacientes pediátricos não atinge metas satisfatórias de controle glicêmico (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015). Na

maioria dos casos, a meta terapêutica é difícil de ser alcançada e mantida durante os anos de evolução da doença, pelas inúmeras barreiras que a doença impõe, como a ocorrência e o medo de eventos hipoglicêmicos, a complexidade e o dia-a-dia do tratamento e, particularmente, a necessidade de monitoramento e de ajustes frequentes nas doses de insulina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2018).

A falta de controle glicêmico constitui-se um prognóstico potencial de complicações diabéticas em curto e longo prazo, e incluem alterações renais, cardíacas, oftalmológicas e neurológicas. Além disso, pode ser observado alterações comportamentais, cognitivas, na estrutura e atividade cerebral. As manifestações neurológicas, incluindo complicações neurocognitivas e comportamentais, podem se manifestar logo após o início da doença, durante a infância e na adolescência (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015). Uma linha do tempo resumindo os achados centrais da doença em curto e longo prazo é apresentada na Figura 5.

Crianças e adolescentes com DM1 apresentam menos satisfação com a vida do que populações dessa faixa etária que não possuem a doença (PERFECT; JARAMILLO, 2012). No contexto escolar, as crianças portadoras de diabetes podem ser excluídas erroneamente de atividade física, da mesma forma, em que as crianças podem usar sua doença como motivo para evitar a participação, limitando os benefícios potencialmente adquiridos pela sua prática. Consequentemente, pode-se verificar isolamento dessas crianças, gerando impactos sociais, emocionais e na aprendizagem (MACMILLAN et al., 2013).

Figura 5 – Consequências de curto e longo prazo do diabetes mellitus tipo 1 e alterações cognitivas de acordo com a duração da doença.



Fonte: Adaptada de (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015).

Observou-se que crianças com controle glicêmico regular ganham notas maiores na escola em comparação à crianças com controle glicêmico inadequado. Além dos efeitos diretos do controle glicêmico no aprendizado e na memória, efeitos indiretos no ritmo de sono-vigília também estão relacionados ao melhor desempenho escolar (DEMIREL et al., 2013).

Os jovens com DM1 apresentam mais despertares noturnos devido às flutuações da glicose e não dormem tão profundamente quanto a população saudável (PERFECT et al, 2012). Além disso, crianças com DM1 são conhecidas por apresentarem eventos de apneia (distúrbios respiratórios do sono) mais longos e mais frequentes, maior sonolência diurna, diminuição do tempo total de sono, diminuição da eficiência do sono e aumento da latência do sono. Isto porque essa população passa menos tempo no sono de ondas lentas durante a primeira metade da noite (JAUCH et al., 2008).

Em relação ao humor, é observado que jovens portadores de diabetes apresentam sintomas mais intensos de depressão e ansiedade comparado ao grupo

controle. Esses sintomas depressivos podem estar associados ao comportamento de controle de peso relacionado ao diabetes, que podem levar a um nível glicêmico ainda pior e, assim, aumentar as complicações associadas ao diabetes (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015). Adolescentes com diabetes têm três vezes maior probabilidade de desenvolver depressão, principalmente adolescentes do sexo feminino, quando comparado a adolescentes sem DM (FLORA; GAMEIRO, 2016) (LAPLACA, 2016).

Muitos estudos relataram prejuízos cognitivos em pessoas com DM1, incluindo crianças, adolescentes e adultos. Nos adultos, os déficits nas habilidades cognitivas são vistos principalmente nos domínios da inteligência geral, velocidade psicomotora e flexibilidade mental. Em crianças, menores escores globais de QI foram encontrados naqueles com DM1 em comparação às que não possuem tal doença, e diferenças mais notáveis foram encontradas em crianças com diabetes de início precoce (geralmente com menos de 7 anos de idade) (TONOLI et al., 2014).

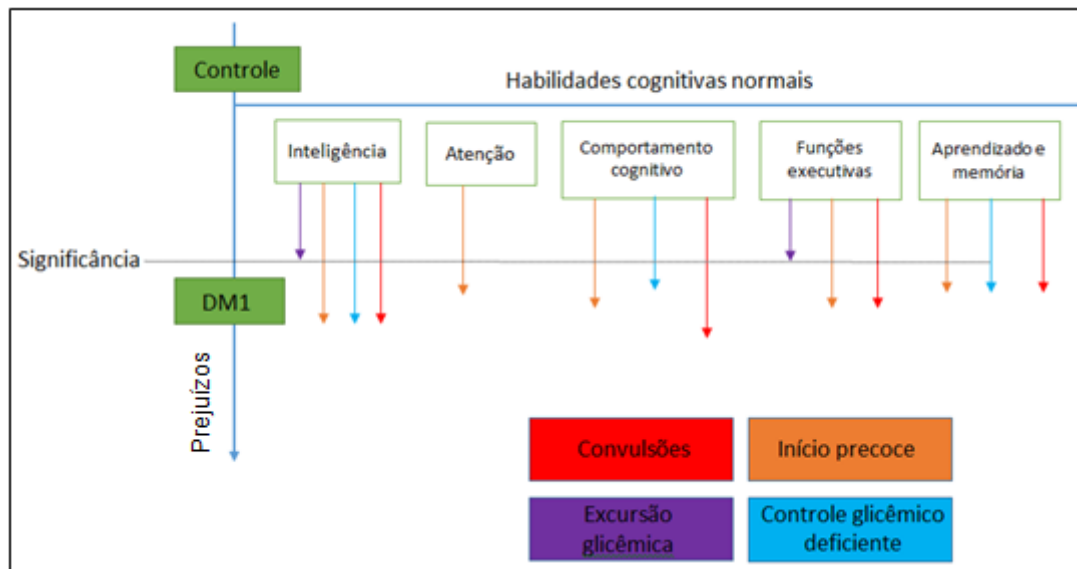
O início precoce do diabetes foi associado a menor atenção, aprendizado e eficiência mental. Acredita-se que isso esteja relacionado a eventos hipoglicêmicos e hiperglicêmicos. Os eventos hipoglicêmicos foram associados ao comprometimento da aprendizagem e da memória e velocidade mais lenta de processamento, enquanto a hiperglicemia associou-se à memória de trabalho prejudicada (LIN et al., 2010).

Meta-análise que incluiu 33 estudos revelou reduções significativas na cognição global, velocidade de processamento de informações, eficiência psicomotora, atenção visual e sustentada, flexibilidade mental e percepção visual em indivíduos com diabetes tipo 1 em comparação ao grupo controle. Não houve diferença na memória, velocidade do motor, atenção seletiva e linguagem. A cognição pior foi associada ao aumento das complicações do diabetes (KODL; SEAQUIST, 2008).

A Figura 6 resume os domínios cognitivos prejudicados em crianças e adolescentes portadores de DM1. Sabe-se que a combinação de múltiplos fatores de risco aumenta a probabilidade de prejuízos significativos no DM1. Entre eles, foram analisados: o início precoce da diabetes entre 4 e 7 anos de idade, convulsões hipoglicêmicas graves, hipoglicemia, hiperglicemia e controle glicêmico deficiente. O início precoce do diabetes, juntamente com convulsões hipoglicêmicas

graves, pode causar prejuízos mais significativos em alguns domínios cognitivos (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015).

Figura 6 - Domínios cognitivos prejudicados em crianças e adolescentes com diabetes mellitus do tipo 1.



Fonte: Adaptada de (LITMANOVITCH; GEYA; RACHMIEL, 2015).

5.5 Alimentação infantil e desenvolvimento de autoimunidade

5.5.1. Aleitamento materno e artificial

Amamentar é um processo que envolve interação profunda entre mãe e filho, que irá repercutir no estado nutricional da criança, em sua capacidade de se defender de infecções, em sua fisiologia, no desenvolvimento cognitivo e emocional, e em sua saúde no longo prazo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O leite humano é constituído por nutrientes, tais como proteínas, lipídios, carboidratos, minerais, vitaminas e oligoelementos, que são extremamente importantes para atender as necessidades nutricionais dos bebês, para que seu crescimento e desenvolvimento normais sejam alcançados. Ademais, confere inúmeros benefícios na maturação do sistema imunológico, desenvolvimento do sistema nervoso central e acuidade visual do lactente, desenvolvimento da microbiota intestinal e na redução do risco de infecções e alergias. Portanto, o leite humano é um alimento verdadeiramente funcional, fornecendo não somente nutrientes, mas também compostos bioativos que oferecem benefícios a curto e a longo prazos (ANATOLITOU, 2012).

A Sociedade Brasileira de Pediatria (2018) adota a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde de que o aleitamento materno deve ser exclusivo até os seis meses de idade. Após esse período, indica-se a introdução da alimentação complementar, devendo estimular a manutenção do aleitamento materno até os dois anos de idade ou mais, de acordo com a vontade da criança e da mãe.

Apesar das evidências favoráveis ao aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida, a prevalência dessa prática no Brasil ainda é baixa. Os resultados da *II Pesquisa Nacional de Aleitamento Materno* mostraram que apenas 41% das crianças menores de seis meses de idade são amamentadas exclusivamente, corroborando outros estudos nacionais, que apontam frequência elevada de consumo precoce de chás, água, suco, outros leites e alimentos complementares (SALDIVA et al., 2011).

Em 2013, nos Estados Unidos, 81,1% dos bebês foram amamentados ao nascer, mas apenas 22,3% foram amamentados exclusivamente aos 6 meses de idade. O mesmo ocorreu na Europa, apesar das grandes disparidades entre os países, com taxas de amamentação além de 4 a 6 meses bem abaixo dos níveis ótimos (LEMAIRE; HUËROU-LURON; BLAT, 2017).

Boccolini et al. (2016) demonstraram as prevalências dos indicadores do aleitamento materno no Brasil em três décadas, evidenciando que o aleitamento materno exclusivo em menores de seis meses de vida, o aleitamento materno em menores de dois anos e o aleitamento materno continuado com um ano de vida tiveram tendência ascendente, aumentando de 4,7%, 37,4% e 25,5% em 1986 para 37,1%, 56,3% e 47,2% em 2006, respectivamente. Seguidos de relativa estabilização em 2013, alcançando 36,6%, 52,1% e 45,4%, respectivamente. O indicador de aleitamento materno continuado aos dois anos teve prevalência relativamente estável, em torno de 25% entre 1986 e 2006, e aumento subsequente, chegando a 31,8% em 2013.

Outro estudo incluindo 34.366 crianças menores de 1 ano de todas as capitais brasileiras e Distrito Federal (DF) verificou a situação da amamentação e da alimentação complementar no Brasil no período de 1999 a 2008. Constatou-se aumento da prevalência de aleitamento materno exclusivo em menores de 4 meses, de 35,5% em 1999 para 51,2% em 2008. A comparação do percentual de crianças entre 9 e 12 meses amamentadas, entre 1999 e 2008, também mostrou aumento no

conjunto das capitais brasileiras e DF, passando de 42,4% em 1999 para 58,7% em 2008 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Verificou-se ainda no mesmo estudo introdução precoce de água, chás e outros leites em 13,8%, 15,3% e 17,8% das crianças no primeiro mês de vida, respectivamente. Ainda 20,7% das crianças entre 3 e 6 meses já consumia comida salgada e 24,4% consumia frutas. Em contrapartida, 26,8% das crianças entre 6 e 9 meses, período no qual se recomenda a introdução de alimentos sólidos/semisólidos na dieta da criança, não recebiam comida salgada. Quanto aos marcadores de alimentação não saudável, constatou-se em crianças de 9 a 12 meses consumo elevado de café, refrigerantes e especialmente de bolachas e/ou salgadinhos, sendo 8,7%, 11,6% e 71,7%, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

Em relatório divulgado pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela OMS, verificou-se que nenhum país atende inteiramente às recomendações sobre o aleitamento materno. O documento publicado em parceria com o *Global Breastfeeding Collective* apontou que apenas 40% das crianças com menos de seis meses de idade são alimentadas exclusivamente com o leite materno. Apenas 23, de 194 países analisados, demonstraram prevalência de amamentação exclusiva até os seis meses acima dos 60% (ONUBR, 2017). Em países de baixa e média renda as prevalências são abaixo de 37% em menores de 6 meses, semelhante ao encontrado na avaliação da tendência dos indicadores de aleitamento materno no Brasil nos últimos 30 anos (JAVORSKI et al., 2018).

Diante da impossibilidade do aleitamento materno, deve-se optar por fórmula infantil que satisfaça as necessidades do lactente. A grande maioria das fórmulas existentes no comércio é elaborada a base de leite de vaca, algumas são adicionadas de soro de leite, resultando em melhoria na relação proteína do soro/caseína e melhor digestibilidade. As fórmulas também apresentam acréscimo de carboidratos, visando à adequação energética, são parcialmente desnatadas, desmineralizadas e adicionadas de óleo vegetal, vitaminas e minerais (MELO; GONÇALVES, 2014).

Apesar da tentativa de adequação de nutrientes, os fatores imunológicos, anti-infecciosos e bioativos presentes no leite materno não são encontrados nas fórmulas infantis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Portanto, a ausência de oferta de leite materno no início da vida compromete a maturação do sistema imune imaturo

do recém-nascido. Adicionalmente, alguns riscos à saúde da criança alimentada com fórmulas infantis são observados, como alterações gastrintestinais, risco de contaminação na hora do preparo e alergias alimentares devido a diferença no perfil proteico presente no leite de vaca (MELO; GONÇALVES, 2014).

5.5.1.1 Composição do leite materno e do leite de vaca

A composição nutricional difere significativamente entre o leite materno e o leite de vaca. De forma que é esta diferença de componentes, o principal fator envolvido nos benefícios promovidos pelo aleitamento materno, bem como maior chance de desordens metabólicas e imunológicas pela ingestão precoce do leite de vaca em lactentes (HERNELL, 2011).

As proteínas do soro e a caseína são as principais proteínas presentes no leite materno, sendo encontrada uma proporção maior de proteína do soro do tipo lactalbumina. Tem sido demonstrado que vários produtos de hidrólise de caseína e lactoalbumina apresentam atividade antimicrobiana contra microrganismos como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *estafilococos*, *estreptococos* e *C. albicans* (PALMEIRA; CARNEIRO-SAMPAIO, 2016).

A caseína presente no leite materno ajuda a proteger contra infecções intestinais, impedindo a aderência de bactérias na mucosa intestinal. As micelas de caseína de leite humano são constituídas principalmente por β -caseína e kappa-caseína. As caseínas são as principais fontes de fosfato e cálcio no leite humano, devido à natureza altamente fosforilada da β -caseína e a necessidade de cálcio na formação dos agregados de micelas de caseína. A k-caseína é conhecida por ter atividade antioxidante, atividade inibitória da enzima conversora de angiotensina (ECA) e atividade antibacteriana (LIAO et al., 2017).

Sobre as proteínas do soro, a concentração de α -lactalbumina é duas vezes maior no leite humano que no leite bovino. Em contraste, a β -lactoglobulina, a proteína predominante no soro bovino, é completamente ausente do soro humano (Tabela 1) (HERNELL, 2011).

A proteína do leite bovino é dominada pela fração de caseína, que constitui 80% da proteína total, enquanto a fração proteica do soro constitui 20%. No leite humano, esses valores são de 40 e 60%, respectivamente. Além disso, dentro da fração de caseína, a proporção relativa das várias subclasses difere entre o leite bovino e o humano. O leite bovino possui dois subtipos de α -caseína, α -S1-caseína

e α -S2-caseína, a primeira constituindo a maior fração no leite bovino, enquanto no leite humano domina a β -caseína (HERNELL, 2011).

O leite materno ainda possui proteínas com ação imunológicas, como imunoglobulinas, lactoferrina, lisozima, células de sistema imune, fator bífido, antioxidantes, enzimas, fatores anti-inflamatórios e imunoestimuladores. Conjuntamente, estes componentes atuam na defesa e no amadurecimento do sistema imunológico do lactente. Dentre os seus mecanismos estão atividade específica contra agentes infecciosos, efeito bacteriostático e bactericida, inibição de replicação e da atividade viral, fagocitose, inibição de proteases. Está envolvido no crescimento celular da mucosa intestinal e, em parte, no trato respiratório superior, impedindo a aderência de patógenos à mucosa e, assim, protegendo o lactente amamentado contra infecções invasivas (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016).

Tabela 1. Distribuição das principais proteínas de soro do leite bovino e humano.

Proteína do soro (g/L)	Leite bovino	Leite humano
Proteínas totais	5,6	5,0
β -lactoglobulina	3,2	Desprezível
α -lactalbumina	1,2	2,8
Albumina sérica bovina (BSA)	0,4	0,6
Imunoglobulinas	0,7	1,0
Lactoferrina	0,1	0,2
Lisozima	Desprezível	0,4

Fonte: Adaptado de (SGARBIERI, 2005).

O leite humano contém as imunoglobulinas IgA, IgG, IgM, IgD e IgE, sendo a IgA secretora a principal imunoglobulina do leite humano. Sua principal característica é ser estável a pH baixo e resistente a enzimas proteolíticas, o que possibilita sua passagem intacta pelo trato gastrointestinal da criança, mantendo sua capacidade funcional. A IgA secretora fornece defesa contra infecções causadas pela invasão da mucosa por vírus e bactérias (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016). No leite bovino a IgG está presente em uma concentração 10 vezes maior do que a IgA (HERNELL, 2011)

A lactose é o principal carboidrato encontrado no leite humano. Contém ainda quantidades importantes de galactose, frutose e oligossacarídeos. Além do papel

nutricional, a lactose ainda facilita a absorção de cálcio, ferro e promove a colonização intestinal com *Lactobacillus bifidus*, que auxiliam na redução do pH intestinal, criando um meio desfavorável ao crescimento de enterobactérias patogênicas (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016). Os oligossacarídeos são carboidratos fermentáveis e não absorvidos, contidos em grandes quantidades (10-12g/L) no leite materno, e afetam diretamente a microbiota intestinal e a maturação do sistema imunológico em desenvolvimento (ANATOLITOU, 2012).

Os lipídios contidos no leite materno são a principal fonte energética para os recém-nascidos. Apresentam em sua constituição os ácidos-graxos essenciais, necessários ao metabolismo cerebral, como também para o transporte de vitaminas e hormônios lipossolúveis (SANTIAGO et al., 2018). Estão contidos em proporção ideal os ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa ômega-3 e ômega-6 (ANATOLITOU, 2012). Sua concentração no leite materno difere conforme as condições geográficas, os hábitos alimentares da mãe, período do dia, estado nutricional materno e o tempo de mamada, de tal forma que o leite final apresenta quatro a cinco vezes mais gordura que o leite do início da mamada, importante para a saciedade do bebê (SANTIAGO et al., 2018).

5.5.1.2 Fases de produção do Leite Materno

A produção de leite materno evolui em três fases, sendo a primeira representada pelo colostro, produzido nos primeiros cinco dias após o parto. A segunda fase denomina-se de transição, que ocorre do sexto dia até o final da segunda semana após o parto; e então, o leite é classificado como maduro (SANTIAGO et al., 2018).

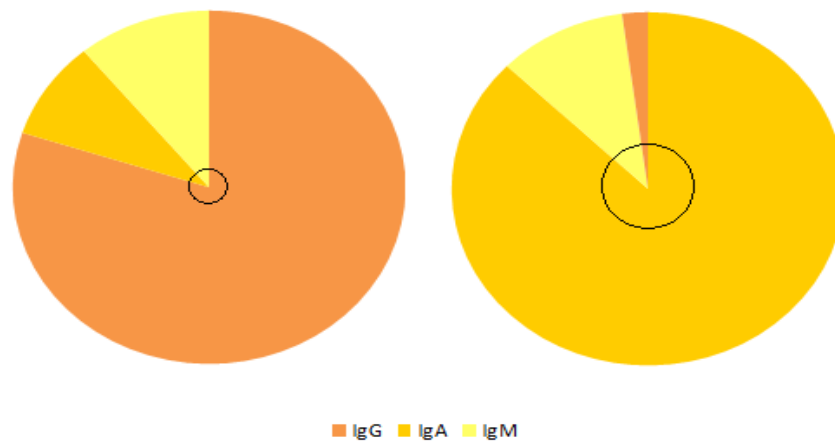
O principal papel do colostro é imunológico, promovendo proteção do bebê que sai do ambiente relativamente estéril do útero, para ser exposto a muitos patógenos ambientais após o nascimento. A concentração de oligossacarídeos do leite humano no colostro é particularmente alta, sendo aproximadamente o dobro do leite maduro, com concentrações reduzindo de cerca de 21g/L a 13g/L do 4º ao 120º pós-parto (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

Além disso, o colostro também atua como promotor de crescimento, pois contém muitos fatores de crescimento, em concentrações maiores que no leite maduro, como por exemplo, o fator de crescimento epidérmico, o fator de

crescimento transformador beta (TGF- β) e estimulador de colônia fator-1 (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

A IgA secretora apresenta-se em concentrações mais elevadas no colostro e continua sendo sintetizada durante todo o período de lactação, mesmo que em menores níveis. O colostro humano tem um baixo teor de IgG (2%), e o IgG necessário para fornecer imunidade sistêmica é transferido através da placenta antes do nascimento, enquanto em outras espécies, o conteúdo de IgG colostrado é tipicamente superior a 75% do conteúdo total de imunoglobulinas (Figura 7) (HURLEY; THEIL, 2011).

Figura 7 - Distribuição relativa de IgG, IgA e IgM no colostro (círculo externo) e no leite maduro (círculo interno) no leite de vaca e no leite humano.



Fonte: Adaptado de (HURLEY; THEIL, 2011).

O leite de transição compartilha algumas das características do colostro, mas representa um período de produção de leite aumentada para suportar as necessidades nutricionais e de desenvolvimento do bebê de rápido crescimento (BALLARD; MORROW, 2013). No período de transição e no leite maduro, as mudanças na composição são bem mais lentas e sutis do que na fase inicial (Tabela 2) (RIBEIRO; KUZUHARA, 2016).

Tabela 2 – Composição do leite materno.

	Colostro	Transição	Maduro
Água (g/dl)	87,2	86,4	87,6
Energia (kcal/dl)	58	74	71
Sólidos totais (g/dl)	12,8	13,6	12,4
Minerais	0,33	0,24	0,21
Gorduras	1,85 a 2,9	2,9 a 3,6	3,0 a 3,8
Lactose	5,3	6,6	7
Proteínas totais	2,7	1,6	1,2
Frações protéicas (g/dl)			
Caseína	1,2	0,7	0,25
Lactoalbumina	-	0,8	0,3
Lactoglobulina	-	-	-
Minerais			
Sódio (mEq/l)	21	13	7
Potássio (mEq/l)	19	16	14
Cloreto (mEq/l)	26	15	12
Cálcio (mg/dl)	31 a 32	29 a 34	28 a 33
(mEq/l)	15,5 a 16	14,5 a 17	14 a 16,5
Magnésio (mg/dl)	3 a 4	2,7 a 4	3 a 4
(mEq/l)	2,5 a 3,3	2,2 a 3,3	2,5 a 3,3
Fósforo (mg/dl)	12 a 14	15 a 17	13 a 15
Sulfato (mg/dl)	22	20	14
Ferro (mg/dl)	0,09	0,04	0,15
Iodo (mg/dl)	0,012	0,002	0,007
Cobre (mg/dl)	0,05	0,05	0,04
Zinco (mg/dl)	0,5 a 0,96	0,32 a 0,46	0,25 a 0,37

Fonte: Adaptada (CALIL; LEONE; RAMOS, 1991).

O colostro é significativamente diferente do leite maduro, contendo altas concentrações de proteína do soro, enquanto as caseínas são quase indetectáveis. O teor médio de proteína no leite materno diminui gradualmente a partir do segundo mês para o sétimo mês, após o qual a velocidade de redução do teor de proteína diminui. O colostro contém baixas concentrações de lactose e gordura em comparação com o leite maduro. A produção de lactose é maior no quarto ao sétimo

mês, após esse período há uma diminuição, enquanto um aumento gradual na concentração de lipídios ocorre ao longo da lactação (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

5.5.2 Desmame precoce

A introdução precoce de fórmulas infantis ou leite de vaca e uma curta duração da amamentação são associadas ao maior risco de DM1. Estudos mostraram que a exposição da dieta a várias proteínas do leite de vaca pode aumentar a permeabilidade intestinal, causar inflamação da mucosa intestinal e ainda aumentar o risco de autoimunidade de células β . Sugere-se, desta forma, que o efeito positivo da amamentação na redução de risco de autoimunidade se baseia no fortalecimento do sistema imunológico da criança, mas também na manutenção da integridade da barreira intestinal (PATELAROU et al., 2012).

Leal et al. (2011) mostraram elevada prevalência de desmame precoce no histórico de crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. A maior parte das crianças que participaram do estudo foram amamentadas exclusivamente por menos de 1 mês, tendo como alimento mais utilizado na dieta após o desmame o leite de vaca, na sua forma integral ou associado ao amido de milho ou de arroz, seguido de fórmula infantil.

Um estudo descritivo realizado com 200 crianças na faixa etária de 2 a 6 anos, histórico familiar de pais, mães e irmãos portadores de diabetes, demonstrou que mais da metade das crianças diabéticas entrevistadas (57%) foram alimentadas com leite de vaca, sendo que 65% dos casos receberam leite de vaca aos 2 meses de idade. O fator mais predisponente para diabetes insulino dependente foi o consumo prolongado de leite de vaca, seguido de curta duração do leite materno, consumo excessivo de leite de vaca, influência genética, idade da mãe e infecção viral. Verificou-se que as crianças alimentadas com leite de vaca apresentaram níveis aumentados de anticorpos de insulina bovina. Os anticorpos que se ligam à insulina bovina parecem reagir de forma cruzada com a insulina humana (MEGEID; BAKEIT; KARIM, 2011).

Alves et al. (2012) realizaram um estudo de caso-controle em crianças de 9 anos em que analisaram 123 crianças com DM1 e 123 controles, onde os controles foram os irmãos dos pacientes. No grupo de casos, 94,3% dos lactentes foram amamentados e, nos controles, 99,1%. A duração da amamentação exclusiva foi

significativamente menor entre os casos em comparação com os controles, de 3,3 e 4,6 meses, respectivamente, sendo o desmame de todas as crianças iniciado com a introdução do leite de vaca.

Esse estudo mostrou diferença pequena, mas estatisticamente significativa, na duração da amamentação entre os casos e os controles, demonstrando que mesmo pequenas diferenças, como as observadas no estudo (cerca de 6 semanas), podem contribuir para modificar o desenvolvimento do tecido linfóide associado ao intestino. Portanto os achados do estudo suportam a hipótese de que um curto período de amamentação de bebês geneticamente suscetíveis pode contribuir para o desenvolvimento de DM1 (ALVES et al., 2012).

O estudo *Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk* (TRIGR) é um ensaio clínico internacional, randomizado, duplo-cego e controlado, no qual participaram 230 recém-nascidos com pelo menos um parente de primeiro grau com DM1 e com risco genético para a doença aumentado. Os bebês foram aleatoriamente designados após o nascimento para receber a fórmula de intervenção ou uma fórmula controle. A fórmula recebida pelo grupo intervenção foi composta à base de caseína amplamente hidrolisada e a fórmula do grupo controle com a proteína convencional do leite de vaca. A duração média da alimentação foi de 3,3 meses no grupo intervenção e de 4,9 meses no grupo controle (KNIP et al., 2011).

Esse estudo demonstrou a oferta de fórmula amplamente hidrolisada (fórmula de intervenção) após o desmame diminuiu em torno de 50% as chances de desenvolvimento de um ou mais auto anticorpos associados ao diabetes mellitus do tipo 1, após 10 anos de acompanhamento. Dos 230 participantes, 16 evoluíram para diabetes tipo 1, sendo 7 (6%) do grupo hidrolisado de caseína e 9 (8%) do grupo controle. Portanto, o estudo revelou que a eliminação das proteínas do leite de vaca durante a infância diminuiu o desenvolvimento da autoimunidade das células β , o que sugere que a eliminação de proteínas do leite de vaca durante a primeira infância, isto é, o adiamento da exposição a ele, pode resultar em um risco reduzido de DM1 (KNIP et al., 2011).

A alimentação complementar contempla todo alimento que é oferecido a criança além do leite materno ou artificial, para suprir as necessidades nutricionais do lactente. A alimentação complementar deve ser iniciada aos 6 meses e aproxima progressivamente a criança aos hábitos alimentares dos familiares, sendo

considerada a fase de apresentação aos novos sabores, cores, aromas e texturas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, alimentos como sal, açúcares, gordurosos, industrializados e ultraprocessados devem ser evitados até 2 anos de idade, uma vez que apresentam alta carga de solutos e podem agredir o epitélio do trato digestório, aumentando a permeabilidade intestinal e a reatividade do sistema imunológico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Observa-se que as mães praticam a introdução alimentar precoce e inadequada em 66% e 61,29% dos casos, respectivamente. As razões apresentadas para o início do desmame são que a mãe não teve leite suficiente ou engravidou ou ficou doente (YADAVANNAVAR; PATIL, 2011; MUCHINA; WAITHAKA, 2010; OKAFOAGU, 2017).

Uma atenção especial deve ser dada a oferta de leite de vaca integral, o qual não deve ser introduzido antes dos 12 meses de vida, uma vez que apresenta baixos teores de ácidos graxos essenciais, quantidade insuficiente de carboidratos, alto teor proteico e de sódio, o que acarreta em sobrecarga renal, deficiências nutricionais e alergias alimentares (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

A introdução alimentar precoce e inadequada é um fator preocupante envolvido na programação metabólica do sistema imune, uma vez que a oferta de leite de vaca pode ser um dos fatores contribuintes para DM1. Esta relação é parcialmente explicada pela presença de β -lactoglobulina, proteína do soro bovino que pode modular a ação das células T e ocasionalmente promover o desenvolvimento de autoimunidade em longo prazo (GOLDFARB, 2008).

5.6O papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da autoimunidade

5.6.1 Definição de microbiota intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) humano abriga uma população complexa e dinâmica de microrganismos, a microbiota intestinal, que exerce uma influência marcante no hospedeiro na homeostase e na doença. Existem cerca de 500 a 1000 espécies de microrganismos intestinais em humanos, e o intestino adulto consiste em aproximadamente 100 trilhões de células bacterianas, o que é 10 vezes mais do

que o número de células humanas no próprio corpo (BAUMLER; SPERANDIO, 2016).

Embora o trato digestório humano de 6,5 metros consista de três órgãos - estômago, intestino delgado e intestino grosso - a maior comunidade microbiana encontra-se no intestino grosso. Esta comunidade abriga, de longe, a maior biomassa microbiana de qualquer órgão ou superfície do corpo humano (WALTER; LEY, 2011).

Apesar do grande número de espécies, a prevalência dos gêneros é bastante restrita, sendo os principais: *Bacteróides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus*. Existem sítios específicos para adesão das bactérias à mucosa do intestino e esta adesão é determinante para sua colonização (BRANDT; SAMPAIO; MIUKI, 2006). Essas espécies podem ser de dois tipos: probióticas, como os *Lactobacillus* e as *Bifidobacterium*; e as patogênicas, como as do gênero *Enterobacteriaceae* e *Clostridium ssp* (Quadro 3) (VARAVALLO; THOMÉ; TESHIMA, 2008).

A atividade microbiana no cólon produz quantidades substanciais de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) pela fermentação de compostos dietéticos que não sofrem digestão no intestino delgado, como os oligossacarídeos, fibras solúveis e prebióticos. Os AGCCs, particularmente o butirato, fornecem a maior parte da energia aos enterócitos no intestino grosso. Ademais, os AGCC também estão envolvidos indiretamente na proliferação de bactérias intestinais probióticas (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

Quadro 3 - Tipos de bactérias alóctones ou autóctones predominantes no trato gastrointestinal.

<p>Cavidade Oral: <i>Gemella</i> (e.g., <i>G. haemolysans</i>), <i>Granulicatella</i>, <i>Streptococcus</i> (e.g., <i>S. mitis</i>), <i>Veillonella</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Porphyromonas</i>, <i>Rothia</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i></p> <p>*Alóctones¹: em menor número do que as autóctones².</p>	<p>Intestino Delgado: <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterococcus</i>, <i>Bacteroides</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Dorea</i>, <i>Clostridium</i>, <i>Coprococcus</i>, <i>Weisella</i>, <i>Lactobacillus</i> (algumas espécies)</p> <p>Alóctones: <i>Granulicatella</i>, <i>Streptococcus</i> (e.g., <i>S. mitis</i>), <i>Vellonella</i>, <i>Lactobacillus</i></p>
<p>Estômago:</p>	<p>Intestino Grosso:</p>

<p><i>Helicobacter pylori</i></p> <p>Alóctones: <i>Gemella</i> (e.g., <i>G. haemolysans</i>), <i>Granulicatella</i>, <i>Streptococcus</i> (e.g., <i>S. mitis</i>), <i>Veillonella</i>, <i>Prevotella</i>, <i>Porphyromonas</i>, <i>Rothia</i>, <i>Neisseria</i>, <i>Fusobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i></p>	<p>Possui centenas de espécies, os cinco maiores filos são: <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Actinobacteria</i>, <i>Verrucomicrobia</i> e <i>Proteobacteria</i>.</p> <p>Alóctones: em menor número do que as autóctones.</p>
---	---

Fonte: Adaptado de (WALTER; LEY, 2011).

¹Alóctones: não é originário da região onde habita (FERREIRA, 2010).

²Autóctones: tem origem ou se formou na região onde foi encontrada (FERREIRA, 2010).

Assim como no intestino delgado, a maior parte da população associada à mucosa do intestino grosso pertence aos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (CALLAHAN et al., 2016). Outros filos representados incluem as *Actinobactérias*, que podem ser comuns nas fezes de alguns indivíduos, da *Verrucomicrobia* e filos menos abundantes como *Proteobacteria* e *Fusobacteria* (KNIGHT et al., 2017).

5.6.2 Colonização da microbiota intestinal

Vários fatores influenciam na colonização intestinal inicial. Estes incluem a herança genética da criança, o tipo de parto, o tipo de aleitamento, a alimentação na infância e o uso de medicamentos nos primeiros mil dias de vida (WALKER, 2013).

A primeira fonte de microrganismos para a colonização do trato gastrointestinal (TGI) é o parto, seguido então pela exposição ambiental e a amamentação. Esta por sua vez sofre grande influência pelo uso de leite humano ou leite artificial (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A colonização normal é mais provável de ocorrer quando a criança nasce a termo por um parto vaginal e é amamentada exclusivamente durante os primeiros seis meses de vida. As fases da colonização intestinal inicial estão descritas na Tabela 3 (PENDERS et al., 2006). Em comparação, a Tabela 4 demonstra as fases de uma colonização anormal que pode resultar em doenças autoimunes e alergias em longo prazo.

Tabela 3 - Fases da colonização bacteriana inicial

Colonização bacteriana normal

- Ambiente intrauterino 'livre de germes'
 - Fase 1: Contato com a microbiota vaginal materna (parto normal a termo)
 - Fase 2: Introdução alimentar oral (leite materno vs. fórmula)
 - Fase 3: Desmame
 - Fase 4: Colonização adulta completa (12 a 18 meses, mais de 1000 espécies)
-

Fonte: Fonte: Adaptada de (WALKER, 2013).

Tabela 4 – Fases de uma colonização anormal da microbiota intestinal

Colonização bacteriana anormal inicial

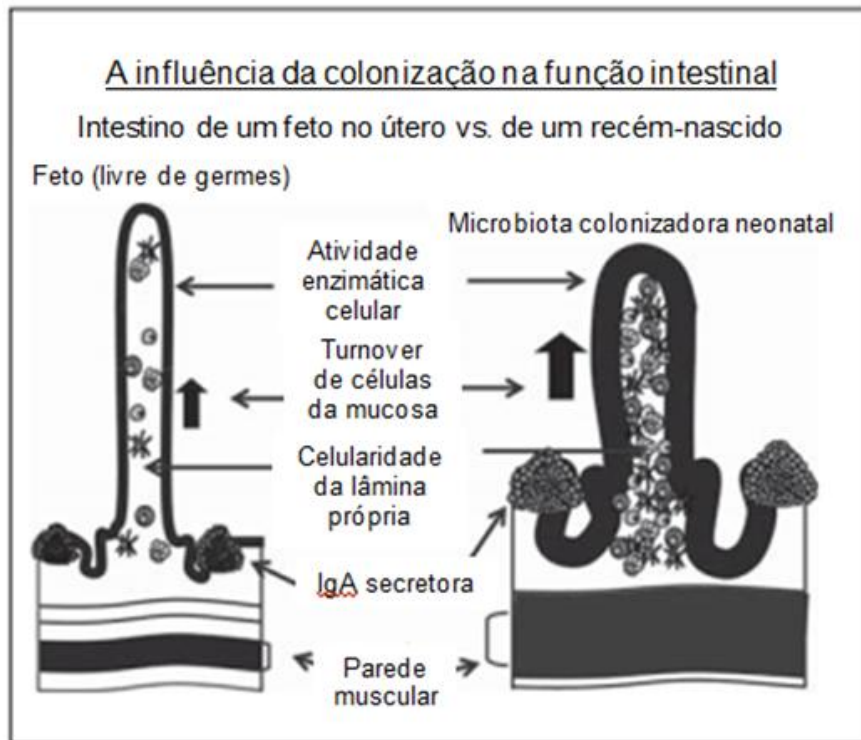
- Fase 1: Escassa, inadequada, prematura
 - Cesária
 - Uso de anticorpos profiláticos
 - Fase 2 e 3: Introdução alimentar resultando em sua ligeira modificação
 - Fase 4*: Colonização incompleta até 4-6 anos
-

* Mais suscetível a patógenos, doenças autoimunes e alergias.

Fonte: Fonte: Adaptada de (WALKER, 2013).

A figura 8 ilustra uma secção transversal do intestino delgado de um feto humano no útero versus o de um recém-nascido. O intestino fetal parece fino e exibe uma taxa de proliferação epitelial lenta com escassez de tecido linfóide associado ao intestino, enquanto o intestino infantil manifesta um epitélio robusto e diverso com uma taxa de renovação rápida e abundante de tecido linfóide associado ao intestino (WALKER, 2013).

Figura 8 – Secção transversal do intestino delgado de um feto humano no útero versus de um recém-nascido humano.



Fonte: Adaptada de (WALKER, 2013).

5.6.3 Microbiota intestinal e autoimunidade

Entres as principais funções da microbiota destacam-se a função antibacteriana, imunomoduladora e metabólica. Ao longo do TGI, as bactérias formam uma barreira de proteção natural, que acontece pela ocupação dos sítios de adesão celular da mucosa com bactérias autóctones (ROUND; MAZMANIAN, 2009).

A homeostase entre as bactérias residentes da microbiota oferece estabilidade para a população microbiana do TGI. O efeito barreira das bactérias deve-se à facilidade que algumas delas têm de bloquear a proliferação de bactérias patogênicas e de se destacarem na competição por nutrientes e espaço ecológico, ganhando, dessa forma, maior estabilidade na mucosa intestinal (GUARNER, 2007).

Uma vez que uma colonização normal foi alcançada com diversas espécies bacterianas, esses microrganismos estabelecem uma relação simbiótica com os tecidos epiteliais intestinal e linfoide. A composição da microbiota no intestino é crucial para o desenvolvimento de um sistema imunológico saudável uma vez que interagem diretamente com as células do sistema imune, reduzindo o desenvolvimento de doenças imunomediadas (WALKER, 2013).

Um componente importante da homeostase imune intestinal madura é o desenvolvimento de tolerância oral às bactérias comensais benígnas e aos antígenos não nocivos (PETTERSON et al., 2015). O tecido linfoide associado a mucosa intestinal reconhece as espécies e antígenos que são benéficas ao hospedeiro, procedendo, assim, uma resposta de tolerância imunológica. Cerca de 80% de todas as células imunológicas ativas do corpo humano estão localizadas no TGI (WALL et al., 2009).

As células epiteliais da mucosa intestinal são as grandes responsáveis pelo reconhecimento inicial de um patógeno pelo sistema imunológico. A ativação dos mecanismos de defesa se inicia após a rápida detecção deste por meio dos receptores inatos que identificam componentes estruturais de fungos, leveduras e bactérias (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Após reconhecimento e ativação dos mecanismos de defesas, a imunoglobulina IgA secretora presente na mucosa intestinal neutraliza as bactérias potencialmente patogênicas impedindo que se liguem à parede da mucosa intestinal, seguindo então da atuação dos macrófagos e neutrófilos que as fagocitam. Os anticorpos são coadjuvantes na destruição das bactérias e em determinados momentos ligam-se a toxinas por elas produzidas, para neutralizar os efeitos tóxicos (MURPHY, 2014).

A composição bacteriana alterada do intestino (disbiose) tem sido associada à patogênese de muitas doenças, incluindo as doenças inflamatórias, infecciosas e imunomediadas. Além disso, em circunstâncias em que ocorre colonização inadequada do intestino, ocorre aumento de chance de doenças imunomediadas e alérgicas. Assim, a alteração da microbiota intestinal ao longo da vida pode estar relacionada às doenças autoimunes, como DM1 (WALKER, 2013).

A autoimunidade das células anti-ilhotas antecede a manifestação clínica do DM1 e muitas vezes se desenvolve nos primeiros anos de vida. Isso sugere que a formação precoce do sistema imunológico em crianças é fundamental para prevenir a autoimunidade (ENDESFELDER, 2014).

Em um estudo de caso-controle que incluiu 16 crianças com DM1 e 16 crianças saudáveis, demonstrou diferenças marcantes na composição da microbiota intestinal entre os dois grupos. No nível do filo, abundância de *Actinobacteria* e *Firmicutes*, e proporção de *Firmicutes/ Bacteroidetes* foram menores nas crianças com DM1 do que nas crianças saudáveis. No nível do gênero, as crianças saudáveis

apresentaram maior número de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Blautia coccooides* / *Eubacterium rectale* e *Prevotella* no intestino, enquanto que as crianças com DM1 continham maior número de *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella* (MURRI et al., 2013).

Além da abundância microbiana, a diversidade e estabilidade da microbiota intestinal também estão associadas ao desenvolvimento de DM1. Em um estudo de caso-controle, o microbioma de crianças saudáveis era mais diversificado e estável quando comparado ao de crianças que desenvolveram DM1. Enquanto isso, os níveis de *Firmicutes* diminuíam e os níveis de *Bacteroidetes* aumentavam à medida que as crianças desenvolviam alguma doença autoimune (GIONGO et al., 2011).

Assim, a instabilidade do microbioma e a elevada proporção de *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes* podem ser considerados marcadores precoce de doenças autoimunes (GIONGO et al., 2011). Um estudo recente mostrou que a suplementação diária de *Lactobacillus reuteri* aumentou a secreção de insulina e incretina em humanos tolerantes à glicose (SIMON et al., 2015).

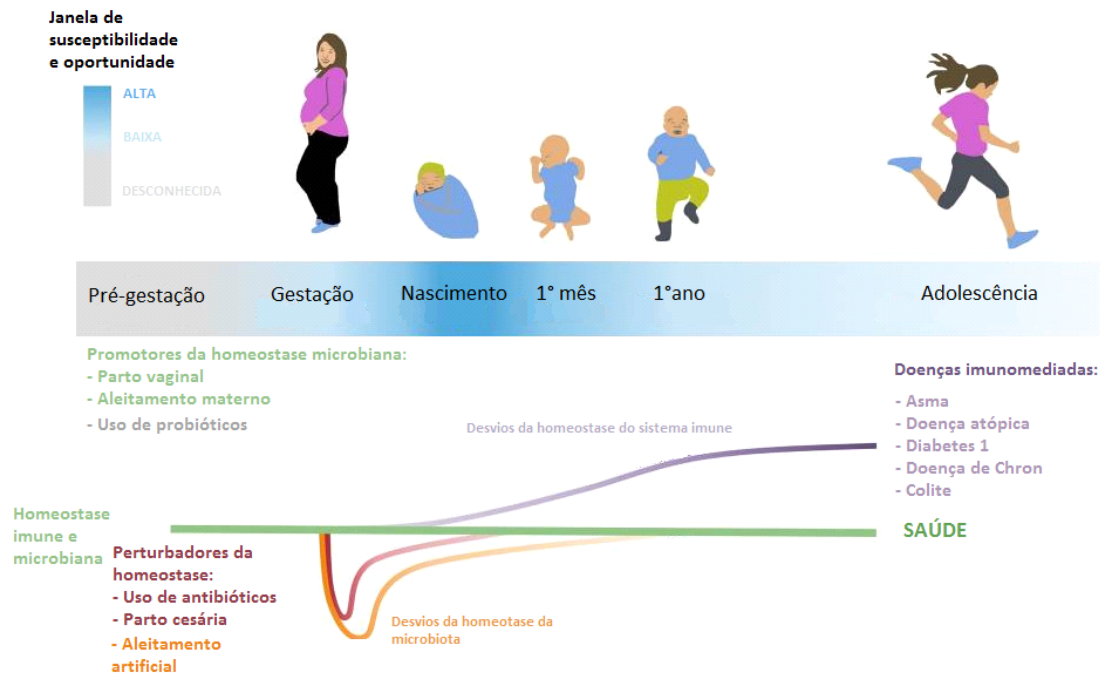
A endotoxina, também conhecida como lipopolissacarídeo (LPS), é um componente importante das membranas externas de espécies bacterianas Gram-negativas. A alteração da microbiota intestinal pode induzir a translocação de LPS por meio da destruição da barreira da mucosa intestinal, o que ativa o receptor celular TLR4 presentes em células imunes, como macrófagos (VELLOSO; FOLLI; SAAD, 2015).

Assim, a LPS desempenha um papel importante no aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias e no comprometimento da função das células β pancreáticas, o que também pode levar ao desenvolvimento de diabetes mellitus (ALLIN; NIELSEN; PEDERSEN, 2015). Confirmando esta hipótese, estudo de caso-controle mostrou que indivíduos com DM1 apresentaram maior LPS circulante no sangue do que indivíduos não diabéticos. Assim, o LPS pode atuar como um elo molecular entre a microbiota intestinal, inflamação e DM1 (FROTA et al., 2015).

A figura 9 ilustra como os fatores determinantes da microbiota intestinal podem estar envolvidos na programação metabólica, via sistema imunológico. Alguns fatores que interferem negativamente no início da vida, como antibióticos, parto cesárea e alimentação por fórmula, estão associados a diferenças na colonização da microbiota intestinal que são mais evidentes nas primeiras semanas ou meses de vida- com exceção da alimentação, que está associada com uma

microbiota única até o fim da amamentação. Esses fatores perturbadores também estão associados a disfunções imunes e doenças imunomediadas que se manifestam ao longo da vida (AMENYOGBE; KOLLMAN; BEN-OTHTMAN, 2017).

Figura 9 - Fatores promotores ou perturbantes de microbiota intestinal e os efeitos ao longo da vida.



Fonte: Adaptada de (AMENYOGBE; KOLLMAN; BEN-OTHTMAN, 2017).

5.6.4 Fatores que alteram a microbiota intestinal na infância

Alguns fatores internos e ambientais podem influenciar no equilíbrio da microbiota intestinal (PAIXÃO; CASTRO, 2016). Dentre esses fatores, é importante citar a má digestão, em que o estômago produz ácido insuficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos. Além disso, outros fatores que também têm importância clínica são o abuso do laxante, o consumo de alimentos crus, exposição a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro (ALMEIDA et al., 2009).

O uso de antibiótico em excesso ou administrados de forma incorreta induzem a uma seleção dos microrganismos, proporcionando a perda da microbiota comensal e a propagação de bactérias mais adaptadas. Esse efeito do antibiótico depende do modo de ação do medicamento e o grau de resistência das bactérias. Tratamentos por longos períodos a base de antibióticos promovem a seleção de bactérias que contêm genes de alta resistência a antibióticos, o que leva uma maior

preocupação a respeito da propagação dessas bactérias que são mais agressivas ao hospedeiro (JERNBERG et al., 2010).

Além disso, analisando a composição da comunidade microbiana, percebeu-se que a composição precoce do microbioma está associada à duração da amamentação e à idade em que os alimentos sólidos foram introduzidos. A cesárea também foi encontrada associada à abundância bacteriana no nível do gênero (ENDESFELDER et al., 2014).

Os recém-nascidos amamentados enriquecem a microbiota comensal com *Bifidobacterium* e induzem a inibição de bactérias patogênicas por meio de fatores imunológicos encontrados no leite materno. Entretanto, crianças alimentadas com leites artificiais apresentam uma microbiota mais diversificada com *Bacteroidetes*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* e *Clostridium sp* (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

As bactérias estimuladas pela amamentação ativam mais genes imunoprotetores no hospedeiro do que a alimentação por fórmulas (O'SULLIVAN; FARVER; SMILOWITZ, 2015). Embora não seja tão marcante em seu efeito, a dieta após o desmame e na primeira infância durante longos períodos pode continuar a afetar o filo das bactérias e espécies individuais.

O consumo alimentar pode moldar a estrutura e a atividade da microbiota intestinal que, por sua vez, produz inúmeras moléculas que são absorvidas pelo hospedeiro e estão envolvidas na regulação de processos fisiológicos e do sistema imunológico (HAN et al., 2018). Dentre os nutrientes que parecem influenciar na microbiota estão a glutamina, a lisina e o glúten que, conseqüentemente, influenciam na imunidade intestinal (REN et al., 2016).

A glutamina é considerada um aminoácido condicionalmente essencial e é um composto extremamente importante no metabolismo e transporte de nutrientes, em funções imunes e na integridade intestinal. Uma dieta enriquecida com glutamina, especialmente associada a outros aminoácidos pode também aumentar as atividades de transporte de borda em escova, além de melhorar a atividade dos enterócitos (CRUZAT; PETRY; TIRAPEGUI, 2008) (PEREIRA, 2017).

Um estudo experimental revelou que a suplementação de L-glutamina por 14 dias induziu mudanças significativas na composição da microbiota intestinal em indivíduos com sobrepeso e obesidade, o que resultou em uma tendência crescente na proporção do filo *Bacteroidetes* e uma redução do filo *Firmicutes* e *Actinobacteria* (SOUZA, 2014). A suplementação de glutamina afeta a microbiota intestinal no íleo e

tem pouco efeito sobre a microbiota intestinal no jejuno, avaliados a partir da razão entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, considerados os filos mais abundantes de bactérias comensais no intestino (ECKBURG et al., 2005).

Uma possível razão para a diminuição de *Firmicutes* intestinais após a suplementação de glutamina é que esta altera o ambiente intestinal, alterando também a composição da microbiota (DAI, 2011).

Em estudos experimentais, os resultados mostraram que a administração de prebiótico poderia aumentar a abundância de *Bifidobacterium*, diminuir endotoxina intestinal, melhorar a tolerância à glicose, restaurar a secreção de insulina e aliviar a resposta inflamatória. Os autores chegaram à conclusão que administração de prebióticos poderia proteger contra os distúrbios metabólicos induzidos pela dieta rica em gordura. Assim, alterar a composição da microbiota intestinal especificamente pode ser uma estratégia para minimizar o desenvolvimento de diabetes (CANI et al., 2007).

Prebióticos são carboidratos não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon (PAIXÃO; CASTRO, 2016). As fibras prebióticas de maior importância são a inulina, a oligofrutose e o fruto-oligossacarídeos (FOS) que são quimicamente similares, com as mesmas propriedades nutricionais (RAIZEL et al., 2011).

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem efeitos benéficos ao organismo. Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os mais utilizados na elaboração de probióticos. Eles são indicados para o tratamento de diversas doenças, como inflamações, desordens alérgicas e diarreia (FROTA et al., 2015).

Os benefícios atribuídos aos probióticos com base científica fundamentada são: preservação da integridade intestinal e atenuação dos efeitos de doenças intestinais, como diarreia infantil induzida por rotavírus, a diarreia associada ao uso de antibióticos, doença intestinal inflamatória e colite; e inibição da colonização gástrica com *Helicobacter pylori* que é associado a gastrite, úlcera péptica e câncer gástrico. Há ainda evidências de que os probióticos estimulem a resposta imunológica, na modulação de reações alérgicas, na melhoria da saúde urogenital de mulheres e nos níveis sanguíneos de lipídeos promovendo a digestão da lactose

em indivíduos intolerantes à lactose e reduzindo o risco de câncer (RAIZEL et al., 2011).

Desta forma, sugere-se a relação entre dieta e colonização bacteriana, considerada um fator importante na mudança de paradigma na carga de doenças, incluindo as imunomediadas (autoimunes e alergias) (FAITH et al., 2011).

5.7 Recomendações em alimentação infantil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a criança seja alimentada exclusivamente com o leite materno até os seis meses de idade, o que tem impacto positivo na sobrevivência e na saúde nessa fase e na vida adulta (LOPES, 2018).

A partir dos 6 meses é possível iniciar a introdução de outros alimentos além do leite materno ou leite artificial. Nessa fase, a maioria das crianças atinge um estágio de maturidade do sistema digestório, imunológico e neurológico, que possibilita a ingestão de alimentos semissólidos (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). No Brasil, foram estabelecidos os dez passos para alimentação de crianças menores de 2 anos (Quadro 4) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Além da introdução de novos alimentos, é importante a oferta de água potável, uma vez que os alimentos dados ao lactente apresentam maior quantidade de sais, o que causa sobrecarga de solutos para os rins, que deve ser compensada pela maior oferta de água (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2018). De acordo com a *Dietary Reference Intakes* (DRI), dos 0 a 6 meses a quantidade de água recomendada deve ser de 700mL e dos 7 a 12 meses de 800 mL, incluindo leite materno, fórmula e alimentação complementar (PADOVANI, 2006).

Entre um e dois anos, pode ser iniciado o incentivo do consumo do leite de vaca visando adequar a quantidade de cálcio na alimentação. Recomenda-se o consumo máximo de 600 ml ao dia de leite de vaca fortificado com vitaminas e minerais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2018).

Quadro 4 - Dez passos para alimentação saudável para crianças menores de dois anos.

<p>Passo 1: Dar somente leite materno até os 6 meses, sem oferecer água, chás ou quaisquer outros alimentos.</p>
<p>Passo 2: A partir dos 6 meses, introduzir de forma lenta e gradual outros alimentos, mantendo-se o leite materno até os 2 anos de idade ou mais.</p>
<p>Passo 3: Após os 6 meses, dar alimentos complementares (cereais, tubérculos, carnes, leguminosas, frutas e legumes) três vezes ao dia se a criança receber leite materno e cinco vezes ao dia se estiver desmamada.</p>
<p>Passo 4: A alimentação complementar deverá ser oferecida sem rigidez de horários, respeitando-se sempre a vontade da criança.</p>
<p>Passo 5: A alimentação complementar deve ser espessa desde o início e oferecida com colher; começar com consistência pastosa (papas/purês) e, gradativamente, aumentar a consistência até chegar à alimentação da família.</p>
<p>Passo 6: Oferecer à criança diferentes alimentos todos os dias. Uma alimentação variada é, também, uma alimentação colorida.</p>
<p>Passo 7: Estimular o consumo diário de frutas, verduras e legumes nas refeições.</p>
<p>Passo 8: Evitar açúcar, café, enlatados, frituras, refrigerantes, balas, salgadinhos e outras guloseimas nos primeiros anos de vida. Usar sal com moderação.</p>
<p>Passo 9: Cuidar da higiene no preparo e manuseio dos alimentos; garantir armazenamento e conservação adequados.</p>
<p>Passo 10: Estimular a criança doente e convalescente a se alimentar, oferecendo a alimentação habitual e seus alimentos preferidos e respeitando sua aceitação.</p>

Fonte: Adaptado de (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

O aleitamento materno é considerado um dos pilares fundamentais para a promoção e proteção da saúde do recém-nascido. A amamentação possui benefícios especialmente do ponto de vista nutricional e imune, que o torna o melhor alimento para ser ofertado à criança nos primeiros anos de vida, além de ser considerado excelente fonte de nutrientes essenciais, prevenindo o desenvolvimento de doenças.

A autoimunidade, em especial, DM1 tem apresentado prevalência crescente e em idades cada vez mais precoces. As evidências disponíveis até o momento consideram o tempo reduzido ou ausência do aleitamento materno como possível fator de risco modificável para a manifestação de autoimunidade. Esta relação pode ser explicada pelos benefícios imunológicos do aleitamento materno, que promovem a maturação do sistema imunológico e a colonização intestinal benéfica.

Os estudos apontam a relação entre o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1 e o desmame precoce, com sua conseqüente introdução de substitutos do leite materno. Porém, é necessária ainda a realização de mais pesquisas sobre esse assunto, especialmente de estudos clínicos controlados e randomizados para estabelecer relação de causa e efeito.

REFERÊNCIAS

AKERBLOM, HK.; VAARALA, O. HYOTY, H.; IIONEN, J.; KNIP, M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. **Amerian Journal of Human Genetics**, vol. 115, n. 1, p. 18-29, mai. 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12116173>>. Acesso em 11 de jul. 2018.

ALLIN, Kristine H; NIELSEN, Trine; PEDERSEN, Oluf. Mechanisms in Endocrinology: Gut microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus. **European Journal Of Endocrinology**, v. 172, n. 4, p.167-177, abr. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25416725>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

ALMEIDA, L. et al. Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**. São Paulo, v. 24, n. 1, p. 58-65, jan. 2009. Disponível em: <www.uece.br/nutrindo/index.php/arquivos/doc_download/143-disbiose-intestinal>. Acesso em: 20 set. 2018.

ALVES, João Guilherme Bezerra et al. Breastfeeding Protects Against Type 1 Diabetes Mellitus: A Case–Sibling Study. **Breastfeeding Medicine**, v. 7, n. 1, p.25-28, fev. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21819204>>. Acesso em: 25 out. 2018.

AMENYOGBE, Nelly; KOLLMANN, Tobias R.; BEN-OTHMAN, Rym. Early-Life Host–Microbiome Interphase: The Key Frontier for Immune Development. **Frontiers In Pediatrics**, v. 5, p.1-12, mai. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596951>>. Acesso em: 13 ago. 2018.

ANATOLITOU, Fani. Human milk benefits and breastfeeding. **Journal Of Pediatric And Neonatal Individualized Medicine**, v. 1, n. 1, p.11-18, out. 2012. Disponível em: <www.jpnim.com/index.php/jpnim/article/download/010113/18>. Acesso em: 21 nov. 2018.

BALABAN, Geni; SILVA, Giselia A. P. Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 1, p.7-16, fev. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14978543>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

BAKER, D. et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. **The Lancet**, v.2, n.8663, p.577-80, set. 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570282>>. Acesso em: 5 jul. 2018.

BÄUMLER, Andreas J.; SPERANDIO, Vanessa. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. **Nature**, v. 535, n. 7610, p.85-93, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383983>>. Acesso em: 18 out. 2018.

BOCCOLINI, Cristiano Siqueira et al. Breastfeeding indicators trends in Brazil for three decades. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, p.1-9, dez. 2017. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/rsp/2017.v51/108/pt/>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

BRANDT, K. G.; SAMPAIO, M. M. S. C.; MIUKI, C. J. Importância da microflora intestinal. **Revisões e Ensaios: Pediatria**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 117-127, 2006. Acesso em: 21 nov. 2018.

BRASIL. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. **Alvos no Controle Clínico e Metabólico de Crianças e Adolescentes com Diabetes Mellitus Tipo 1**. São Paulo, 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>. Acesso em: 20 out. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dez passos para uma alimentação saudável: Guia alimentar para crianças menores de dois anos**. Brasília, 2013. 2. ed. Disponível em: <http://www.redeblh.fiocruz.br/media/10palimsa_guia13.pdf>. Acesso em: 28 de jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da Criança: Aleitamento Materno e Alimentação Complementar**. Brasília, 2015. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_crianca_aleitamento_materno_cab23.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal**. Brasília, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pesquisa_prevalencia_aleitamento_materno.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2018.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2017 - 2018**. São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/publico/images/2015/area-restrita/diretrizes-sbd-2015.pdf>> Acesso em: 14 jun. 2018.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. **Manual de Alimentação: Da Infância à Adolescência**. 4. ed. São Paulo, 2018.

CALIL, Velnise Martins Laurindo Tuma; LEONE, Cléa Rodrigues; RAMOS, José Lauro Araújo. Composição nutricional do colostro de mães de recém-nascidos de termo adequados e pequenos para a idade gestacional. II – Composição nutricional do leite humano nos diversos estágios da lactação. Vantagens em relação ao leite de vaca. **Pediatria**, São Paulo, v. 14, p.14-23, abr. 1991. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/272799505/Composicao-Nutricional-Do-Colostro-de-Maes-de-Recem-Nascidos-de-Termo-Adequados-e-Pequenos-Para-a-Idade-Gestacional>>. Acesso em: 26 out.2018.

CHANG, Christopher. Neonatal autoimmune diseases: A critical review. **Journal Of Autoimmunity**, v. 38, n. 2-3, p.223-238, mai. 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841111001314>>. Acesso em: 16 out. 2017.

CHEMIM, Sandra; MURA, Joana D'Arc. **Tratado de alimentação, nutrição e dietoterapia**. 3. ed. São Paulo: Payá Eirell, 2016.

COPPIETERS, Ken T. et al. Demonstration of islet-autoreactive CD8 T cells in insulinitic lesions from recent onset and long-term type 1 diabetes patients. **The Journal Of Experimental Medicine**, v. 209, n. 1, p.51-60, jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260877/>>. Acesso em: 19 mar. 2018.

CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p.434-447, ago. 2010. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n4/v50n4a08.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

DENIPOTE, Fabiana Gouveia; TRINDADE, Erasmo Benício Santos de Moraes; BURINI, Roberto Carlos. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n. 1, p.93-98, mar. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000100016>. Acesso em: 30 jul. 2018.

CANI, P. D. et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 7, p.1761-1772, abr. 2007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456850>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

CRUZAT, Vinicius Fernandes; PETRY, Éder Ricardo; TIRAPEGUI, Julio. Glutamina: aspectos bioquímicos, metabólicos, moleculares e suplementação. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, p.392-397, out. 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922009000600015>. Acesso em: 15 set. 2018.

DAI, Zhao-lai. Amino acid metabolism in intestinal bacteria: links between gut ecology and host health. **Frontiers In Bioscience**, v. 16, n. 1, p.1768-1786, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196263>>. Acesso em: 01 nov. 2018.

DAVENPORT, Emily R. et al. The human microbiome in evolution. **Bmc Biology**, v. 15, n. 1, p.1-12, dez. 2017. Disponível em: <<https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-017-0454-7>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

DEMIREL, Fatma et al. Individual and familial factors associated with metabolic control in children with type 1 diabetes. **Pediatrics International**, v. 55, n. 6, p.710-713, dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919500>>. Acesso em: 27 jun. 2018.

DIB, Sergio Atala; TSCHIEDEL, Balduino; NERY, Marcia. Diabetes melito tipo 1: pesquisa à clínica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p.143-145, mar. 2008. Disponível em: <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/10558/art_NERY_Diabetes_melito_tipo_1_pesquisa_a_clinica_2008.pdf?sequence=1>. Acesso em: 11 ago. 2018.

DINIZ, Lílian Martins Oliveira; FIGUEIREDO, Bruna de Campos Guimarães e. The newborn's immune system. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 2, p.233-240, abr. 2014. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/1604>>. Acesso em: 02 jun. 2018.

EBERLE, Claudia; AMENT, Christoph. Diabetic and Metabolic Programming: Mechanisms Altering the Intrauterine Milieu. **Isrn Pediatrics**, v. 2012, p.1-11, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213562>>. Acesso em: 15 set. 2018.

ECKBURG, P. B.. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. **Science**, v. 308, n. 5728, p.1635-1638, jun. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395357/>>. Acesso em: 21 nov. 2018.

ESPIÑOZA-JIMÉNEZ, Arlett; PEÓN, Alberto N.; TERRAZAS, Luis I.. Alternatively Activated Macrophages in Types 1 and 2 Diabetes. **Mediators Of Inflammation**, v. 2012, p.1-10, dez. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326021>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

ENDESFELDER, David et al. Compromised Gut Microbiota Networks in Children With Anti-Islet Cell Autoimmunity. **Diabetes**, v. 63, n. 6, p.2006-2014, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24608442>>. Acesso em: 23 mar. 2018.

FAITH, J. J. et al. Predicting a Human Gut Microbiota's Response to Diet in Gnotobiotic Mice. **Science**, v. 333, n. 6038, p.101-104, mai. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596954>>. Acesso em: 08 abr. 2018.

FERREIRA, Aurélio. **Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa**. 5 ed. Brasil: Editora Positivo; 2010. p. 2272.

FLORA, Marília; GAMEIRO, Manuel. Self-care difficulties of adolescents with type 1 diabetes. **Revista de Enfermagem Referência**, v. , n. 11, p.31-40, dez. 2016. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/3882/388249570004.pdf>>. Acesso em: 25 out. 2018.

FROTA, Karoline de Macêdo Gonçalves et al. Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. **Nutrire**, v. 40, n. 2, p.173-187, ago. 2015. Disponível em: <http://sban.cloudpaine.com.br/files/revistas_publicacoes/463.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

GIONGO, Adriana et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes. **The Isme Journal**, v. 5, n. 1, p.82-91, jul. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20613793>>. Acesso em: 17 ago. 2018.

GOLDFARB, Marcia F.. Relation of Time of Introduction of Cow Milk Protein to an Infant and Risk of Type-1 Diabetes Mellitus. **Journal Of Proteome Research**, v. 7, n. 5, p.2165-2167, mai. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410136>>. Acesso em: 25 out. 2018.

GROSS, Jorge L. et al. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 1, p.16-26, fev. 2002. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v46n1/a04v46n1.pdf>> Acesso em: 09 abr. 2018.

GUARNER, F. Papel de la flora intestinal en la salud y em la enfermedad. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n. 2, p. 14-19, mai. 2007. Disponível em: <<http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22s2/fisiologia2.pdf>>. Acesso em: 10 abr. 2018.

HAN, Hui et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p.995-1006, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979537/>>. Acesso em: 27 out. 2018.

HASSAN, Gamal Abdulrhman et al. Role of immune system modulation in prevention of type 1 diabetes mellitus. **Indian Journal Of Endocrinology And Metabolism**, v. 16, n. 6, p.904-909, nov. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23226634>>. Acesso em: 20 jul. 2018.

HERNELL, Olle. Human Milk vs. Cow's Milk and the Evolution of Infant Formulas. **Milk And Milk Products In Human Nutrition**, p.17-28, fev. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335987>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

INDRIO, Flavia; Martini, Silva; FRANCAVILLA, Ruggerio. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. **Frontiers in Pediatrics**, vol. 5, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28879172>>. Acesso em: 13 nov. 2018.

JAUCH-CHARA, K. et al. Altered neuroendocrine sleep architecture in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care**, vol. 31, jun. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299444>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

JAVORSKI, Marly et al. Efeitos de uma tecnologia educativa na autoeficácia para amamentar e na prática do aleitamento materno exclusivo. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, v. 52, p.1-8, jun. 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v52/1980-220X-reeusp-52-e03329.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

JERNBERG, C. et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. **Microbiology**, [s.l.], v. 156, n. 11, p.3216-3223, 12 ago. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20705661>>. Acesso em: 06 out. 2018.

KANTÁROVÁ, D.; BUC, M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. **Physiol Rev**, v. 56, n. 3, p. 255-266, jun. 2007. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16792463>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

KNIGHT, Rob et al. The Microbiome and Human Biology. **Annual Review Of Genomics And Human Genetics**, v. 18, n. 1, p.65-86, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28375652>>. Acesso em: 12 jul. 2018.

KNIP, Mikael et al. Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR). **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 6, p.1814-1820, jun. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653795>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

KODL, CT.; SEAQUIST, ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. **Rev Endocrinol**. v. 29, n. 4, p. 494-511, jun. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436709>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

LAPLACA, Gabriela Pereira. **Anorexia e Bulimia Nervosa no Diabetes Mellitus Tipo 1**. 2016. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências Aplicadas da Unicamp, Limeira, 2016. Disponível em : <www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?down=000977874>. Acesso em: 25 out. 2018.

LEAL, Dalila Teixeira; FIALHO, Flávia Andrade; DIAS, Iêda Maria Ávila; NASCIMENTO, Lilian; ARRUDA, Wiviam Cristiane Arruda. Diabetes na infância e adolescência: o enfrentamento da doença no cotidiano da família. **UH Revista**. Juiz de Fora, v. 35, n. 4, p. 288-295, dez. 2009. Disponível em: <<https://hurevista.ufjf.emnuvens.com.br/hurevista/article/view/831/285>>. Acesso em 04 out. 2018.

LEAL, Dalila Teixeira et al. O perfil de portadores de diabetes tipo 1 considerando seu histórico de aleitamento materno. **Escola Anna Nery**, v. 15, n. 1, p.68-74, mar. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414-81452011000100010&script=sci_arttext>. Acesso em: 15 out. 2018.

LEMAIRE, M.; HUEROU-LURON, LE; BLAT, S. Effects of infant formula composition on long-term metabolic health. **Journal of Developmental Origins Health and Disease**, v. 5, p. 1-17, fev. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29397805>>. Acesso em 22 jul. 2018.

LIAO, Yalin et al. Absolute Quantification of Human Milk Caseins and the Whey/Casein Ratio during the First Year of Lactation. **Journal Of Proteome Research**, v. 16, n. 11, p.4113-4121, out. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28925267>>. Acesso em: 19 out. 2018.

LITMANOVITCH, Edna; GEVA, Rony; RACHMIEL, Marianna. Short and long term neuro-behavioral alterations in type 1 diabetes mellitus pediatric population. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 2, p.259-270, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360419/>>. Acesso em 10 jul. 2018.

LOPES, Wanessa Casteluber et al. Alimentação de crianças nos primeiros dois anos de vida. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 2, p.164-170, jun. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822018000200164&lang=pt>. Acesso em: 17 set. 2018.

LOUBET, Paul; ANSELEM, Olivia; LAUNAY, Odile. Immunization during pregnancy. **Expert Review Of Vaccines**, v. 17, n. 5, p.383-393, mai. 2018. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2018.1471988?journalCode=ierv20>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

MACKAY, Ian R. Tolerance and autoimmunity. **Western Journal of Medicine**, v. 174, p.118-123, fev. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1127768/pdf/93.pdf>>. Acesso em: 21 out. 2017.

MACMILLAN, Freya et al. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. **Pediatric Diabetes**, v. 15, n. 3, p.175-189, jul. 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pedi.12060>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

MARLEAU, Annette ; SUMMERS, Kelly; SINGH, Bhagirath. Differential contributions of APC subsets to T cell activation in nonobese diabetic mice. **J Immunol**, v. 180, p. 5235-5249, abr. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18390704>>. Acesso em: 17 jul. 2018.

MARTIN-GRONERT, MS.; OZZANE, SE. Metabolic programming of insulin action and secretion. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 3, p. 29-39, out. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928562?dopt=Abstract>>. Acesso em: 16 nov. 2018.

MARTINS, Murielle de Lucena; HAACK, Adriana. Conhecimentos maternos influência na introdução da alimentação complementar. **Revista ESCS**, v. 23, n. 3, p. 263-270. nov. 2012. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/revista_ESCS_v23_n3_a8_conhecimentos_maternos_influencia.pdf>. Acesso em: 20 out. 2018.

MEGEID, Fadia; BAKEIT, Zubaida; KARIM, Badriah. Early Introduction of Cow's Milk and Short Duration of Breastfeeding Is Associated with Increasing Risk of Juvenile Diabetes. **World Journal of Medical Sciences**, v. 6, n. 2, p. 54-60. 2011. Disponível em: <[https://www.idosi.org/wjms/6\(2\)11/3.pdf](https://www.idosi.org/wjms/6(2)11/3.pdf)>. Acesso: 20 out. 2018.

MELNIK, Bodo; SCHMITZ, Gerd. Milk's Role as an Epigenetic Regulator in Health and Disease. **Diseases**, v. 5, n. 1, p.12-12, mar. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5456335/>>. Acesso em: 23 nov. 2018.

MELO, Camila; GONÇALVEZ, Renata. Aleitamento materno versus aleitamento artificial. **Estudos**, Goiânia, v. 41, p. 7-14, out. 2014. Disponível em: <<http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/3804>>. Acesso em: 22 nov. 2018.

MICHELS, Aaron; GOTTLIEB, Peter. Pathogenesis of Type 1A Diabetes. **Endotex**, mar. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279002/>>. Acesso em: 10 nov. 2018.

MINANNI, Carlos et al. Abordagem integral do adolescente com diabetes. **Adolescência & Saúde**. São Paulo, v. 7, n. 1, jan. 2010. Disponível em: <http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=181>. Acesso em: 29 jul. 2018.

MOZETIC, Ruana Maia; SILVA, Sarah Damazo Camargo; GANEN, Aline de Piano. A importância da nutrição nos primeiros mil dias. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 8, n. 2, p. 876-884, 2016. Disponível em: <https://www.acervosaude.com.br/doc/11_2016.pdf>. Acesso em 13 de nov. 2018.

MUCHINA, EM. WAITHAKA, PM. Relationship between Breastfeeding practices and Nutritional status of children aged 0-24 months in Nairobi, Kenya. **African Journal of Food, Agriculture, Nutrition and Development**. Nairóbi, v. 10, n. 4, p.2358-2378, abr. 2010. Disponível em: <<https://www.ajol.info/index.php/ajfand/article/view/55329/43792>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway**. 8 ed. São Paulo: ArtMed, 2014. 888 p.

MURRI, Mora et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. **Bmc Medicine**, v. 11, n. 1, p.1-12, fev. 2013.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433344>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

NOVAES, Juliana Farias et al. Efeitos a curto e longo prazo do aleitamento materno na saúde infantil. **Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr**, São Paulo, v. 34, n. 2, ago. 2009. Disponível em: <http://sban.cloudpainei.com.br/files/revistas_publicacoes/240.pdf>. Acesso em: 04 out. de 2018.

OKAFOAGU, Nneka Christina et al. Factors influencing complementary and weaning practices among women in rural communities of Sokoto state, Nigeria. **Pan African Medical Journal**, v. 28, n. 254, p.1-12, nov. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5989191/#cit0001>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

ONG, Z. Y.; MUHLHAUSLER, B. S. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. **The FASEB Journal**, v. 25, n. 7, p.2167-2179, jul. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21427213>>. Acesso em: 03 ago. 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Infant and young child nutrition**. mai. 2001. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/topics/WHA54.2_iycn_en.pdf>. Acesso em: 15 out. 2018.

O'SULLIVAN, Aifric; FARVER, Marie; SMILOWITZ, Jennifer T.. Article Commentary: The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. **Nutrition And Metabolic Insights**, v. 81, p.1-9, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686345/>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

PADOVANI, Renata Maria et al. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. **Revista de Nutrição**, v. 19, n. 6, p.741-760, dez. 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rn/v19n6/09.pdf>> Acesso em: 28 jul. 2018.

PAIXÃO, Ludmilla Araújo; CASTRO, Fabiola Fernandes dos Santos. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p.85-96, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/3629/3073>>. Acesso em: 15 nov. 2018.

PALMEIRA, Patricia; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. Immunology of breast milk. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 62, n. 6, p.584-593, set.

2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000600584#B04>. Acesso em: 20 set. 2018.

PALOMBO et al. Dificuldades no aconselhamento nutricional e acompanhamento do crescimento infantil: perspectiva de profissionais. **Rev. Bras. de Enfermagem**, v. 70, n. 5, p. 1000-1008, out. 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n5/pt_0034-7167-reben-70-05-0949.pdf>. Acesso em: 10 out. 2018.

PATEL, Mulchand; SRINIVASAN, Malathi; LAYCHOCK, S. G. Metabolic programming: Role of nutrition in the immediate postnatal life. **Journal Of Inherited Metabolic Disease**, v. 32, n. 2, p.218-228, dez. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19096914>>. Acesso em: 20 out. 2018.

PATEL, Mulchand; SRINIVASAN, Malathi. Metabolic Programming in the Immediate Postnatal Life. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, v. 58, n. 2, p.18-28, ago. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21846978>>. Acesso em: 20 out. 2018.

PATELAROU, Evidiki et al. Current evidence on the associations of breastfeeding, infant formula, and cow's milk introduction with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. **Nutrition Reviews**, v. 70, n. 9, p.509-519, set. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22946851>>. Acesso em: 15 set. 2018.

PATTERSON, Chris et al. Diabetes in the young – a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. **Diabetes Research And Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p.161-175, fev. 2014. Disponível em <[http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(13\)00388-4/abstract](http://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00388-4/abstract)>. Acesso em: 1 ago. 2018.

PENDERS, J. et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. **Pediatrics**, v. 118, n. 2, p.511-521, ago. 2006. Disponível em: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/118/2/511>>. Acesso em: 23 jul. 2018.

PEREIRA, Izabela Gelisk et al. Suplementação de glutamine no tratamento de doenças associadas a disbiose intestinal. **Rev. Bras. De Saúde Funcional**, v. 1, n.1, jun. 2017. Disponível em: <<http://www.seer-adventista.com.br/ojs/index.php/RBSF/article/view/830>>. Acesso em: 30 jul. 2018.

PEREIRA, Patrícia; ALFENAS, Rita de Cássia; ARAÚJO, Raquel Maria. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 1, p. 7-15, fev.

2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24140380>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

PERFECT, MM. et al. Sleep, glucose, and daytime functioning in youth with type 1 diabetes. **Sleep**, v. 35, n. 1, p. 81-88, jan. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215921>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

PERFECT, MM.; JARAMILLO, E. Relations between resiliency, diabetes-related quality of life, and disease markers to school-related outcomes in adolescents with diabetes. **School Psychology Quarterly**, v. 27, n. 1, p. 29-40, mar. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22582934>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

PETERSON, Daniel A. et al. IgA Response to Symbiotic Bacteria as a Mediator of Gut Homeostasis. **Cell Host & Microbe**, v. 2, n. 5, p.328-339, nov. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005754>>. Acesso em: 02 nov. 2018.

HAN, Hui et al. Gut Microbiota and Type 1 Diabetes. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, p.995-1006, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5979537/>>. Acesso em: 28 out. 2018.

RAIZEL, Raquel et al. Efeitos do consumo de próbióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, v. 4, n. 2, p. 66-74, jul./dez. 2011. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/faenfi/article/view/8352/7257>>. Acesso em: 15 set. 2018.

REN, Wenkai et al. Glutamine-Induced Secretion of Intestinal Secretory Immunoglobulin A: A Mechanistic Perspective. **Frontiers In Immunology**, v. 7, p.1-9, nov. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121228/>>. Acesso em: 20 out. 2018.

REZZI, S. et al. The Scientific Challenge of Expanding the Frontiers of Nutrition. **Nestlé Nutrition Institute Workshop**, v. 84, p. 111–119, set. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26764480>>. Acesso em: 20 out. 2018.

ROSENBAUER, J.; HERZIG, P.; GIANI, G.. Early infant feeding and risk of type 1 diabetes mellitus—a nationwide population-based case–control study in pre-school children. **Diabetes/metabolism Research And Reviews**, v. 24, n. 3, p.211-222,

mar. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968982>>. Acesso em: 20 out. 2018.

ROUND, June L.; MAZMANIAN, Sarkis K.. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 9, n. 5, p.313-323, mai. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095778/>>. Acesso em: 03 set. 2018.

RIBEIRO, Luciana Cisoto; KUZUHARA, Joana Saioko Watanabe. Lactação. In: SILVA, Sandra M. Chemim S.da; MURA, Joana D'arc Pereira. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. 3. ed. São Paulo: Payá, 2016. Cap. 15. p. 310-343.

SALDIVA, Silvia Regina Dias Medici et al. Influência regional no consumo precoce de alimentos diferentes do leite materno em menores de seis meses residentes nas capitais brasileiras e Distrito Federal. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 11, nov. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001100018>. Acesso em: 11 jul. 2018.

SANTIAGO, Luiza Tavares Carneiro et al. Conteúdo de gordura e energia no colostro: Efeito da idade gestacional e do crescimento fetal. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 36, n. 3, p.286-291, jul. 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822018005007107&lang=pt>. Acesso em: 10 out. 2018.

SAXENA, V. et al. The countervailing actions of myeloid and plasmacytoid dendritic cells control autoimmune diabetes in the nonobese diabetic mouse. **J. Immunol**, v. 179, p. 5041–5053, out. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911589>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

SGARBIERI, Valdemiro Carlos. Revisão: Propriedades Estruturais e Físico-Químicas das Proteínas do Leite. **Braz. J. Food Technol**, n.185, fev. 2005. Disponível em: <<moodle.stoa.usp.br/mod/resource/view.php?id=38848>>. Acesso em: 03 out. 2018.

SILVA, Maria Elizabeth Rossi da; MORY, Denise; DAVINI, Elaine. Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 2, p.166-180, mar. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n2/04.pdf>>. Acesso em: 17 out. 2017.

SIMON, Marie-christine et al. Intake of Lactobacillus reuteri improves Incretin and Insulin Secretion in Glucose-Tolerant Humans: A Proof of Concept. **Diabetes Care**, v. 38, n. 10, p.1827-1834, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26084343>>. Acesso em: 12 abr. 2018.

SOARES, Rita de Cássia Santos; MACHADO, João Paulo. Imunidade Conferida pelo Leite Materno. **Anais IV SIMPAC**, Minas Gerais, v. 4, n. 1, p. 205-210, dez. 2012. Disponível em: <<https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/.../380>>. Acesso em: 13 jul. 2018.

SOLDATELLI, Betina; VIGO, Alvaro; GIUGLIANI, Elsa Regina Justo. Adherence to dietary recommendations for preschoolers: clinical trial with teenage mothers. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, p. 83, nov. 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100252>. Acesso em: 11 out. 2018.

SOUSA, Aucirlei Almeida de; ALBERNAZ, Alessandro Caetano; ROCHA SOBRINHO, Hermínio Mauricio. Diabetes Mellito tipo 1 autoimune: aspectos imunológicos. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p.53-65, jul. 2016. Disponível em: <<https://publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/view/3406/3070>>. Acesso em: 09 abr. 2018.

SOUZA, Alessandra Zanin. **A Suplementação via oral com L-glutamina altera a composição da microbiota intestinal de indivíduos sobrepesos e obesos**. 2014. 92 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo) – Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2014.

SOUZA, Alexandre Wagner Silva de et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 6, p.665-679, dez. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042010000600007&script=sci_arttext>. Acesso em: 14 jun. 2018.

SOUZA, Fabíola Suano; TARALLI, Giuliana. Programação metabólica e prevenção da obesidade. **Pediatria Moderna**, v. 48, n. 6, jun. 2012. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5038>. Acesso em: 14 nov. 2018.

SYMONDS, Michael E. et al. Helen. Nutritional Programming of the metabolic syndrome. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 5, n. 11, p. 604-610, nov. 2009.

Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786987>>. Acesso em: 15 out. 2018.

SZABLEWSKI, L. Role of immune system in type 1 diabetes mellitus pathogenesis. **Int. Immunopharmacol**, v. 22, n. 1, p. 182-191, set. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993340>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

TELES, Sheylle Almeida S; FORNÉS, Nélida Schmid. Consumo alimentar e controle metabólico em crianças e adolescentes portadores de diabetes melito tipo 1. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 3, p.378-384, set. 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n3/a12v29n3>>. Acesso em: 09 abr. 2018.

THEOFILOPOULOS, Argyrios N; KONO, Dwight H; BACCALA, Roberto. The multiple pathways to autoimmunity. **Nature Immunology**, v. 18, n. 7, p.716-724, jun. 2017. Disponível em: <<https://sci-hub.tw/10.1038/ni.3731>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

TISCH, R.; WANG, B. Role of plasmacytoid dendritic cells in type 1 diabetes: friend or foe? **Diabetes**, v. 58, n. 1, p. 12-13, jan. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114722>>. Acesso em: 10 jul. 2018.

TONOLI, C. et al. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. **Journal of Diabetes**, v. 6, n. 6, p. 499-513, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042689>>. Acesso em: 9 jul. 2018.

VAN BELLE, TL.; COPPIETERS, KT. ; VON HERRATH, MG.; Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. **Physiol Rev**, vol. 91, n. 1, p. 79-118, jan. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248163>>. Acesso em: 11 jul. 2018.

VARAVALLO, Maurilio; THOMÉ, Julia; TESHIMA, Elisa. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Revista Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.29, n.1, p.83-104, jan/jun 2008. Disponível em: <http://www.uel.br/proppg/portal/pages/arquivos/pesquisa/semina/pdf/semina_29_1_20_33.pdf>. Acesso em: 23 set. 2018.

VELD, Peter In't. Insulinitis in human type 1 diabetes. **Islets**, v. 3, n. 4, p.131-138, jul. 2011. Disponível em: <<http://sci-hub.tw/10.4161/isl.3.4.15728>>. Acesso em: 26 jul. 2018.

VELLOSO, Licio A.; FOLLI, Franco; SAAD, Mario J. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation. **Endocrine Reviews**, v. 36, n. 3, p.245-271, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25811237>>. Acesso em: 18 out. 2018.

VOJDANI, Aristo. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. **Autoimmune Diseases**, v. 2014, p.1-18, dez. 2014. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/ad/2014/437231/>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

WALKER, W. Allan. Initial Intestinal Colonization in the Human Infant and Immune Homeostasis. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, v. 63, n. 2, p.8-15, nov. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24217032>>. Acesso em: 05 nov. 2018.

WALL, R. et al. Role of gut microbiota in early infant development. **Clinical Medicine: Pediatrics**, v. 3, p. 45-54, mar. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676293/>>. Acesso em: 05 out. 2018.

WALTER, Jens; LEY, Ruth. The Human Gut Microbiome: Ecology and Recent Evolutionary Changes. **Annual Review Of Microbiology**, v. 65, n. 1, p.411-429, out. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21682646>>. Acesso em: 30 jul. 2018.

WHO. **Growth of healthy infants and the timing, type, and frequency of complementary foods.** n. 76, p. 620–627. set. 2002. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/76/3/620/4677437>>. Acesso em: 28 jul. 2018.

WHO. **Long-Term Effects Of Breastfeeding:** A Systematic Review. 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 03 out. 2018.

WHO. **Short-term effects of breastfeeding:** A Systematic Review On The Benefits Of Breastfeeding On Diarrhoea And Pneumonia Mortality. 2013. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95585/9789241506120_eng.pdf;jsessionid=D06B69241583E871890D52F1674662C2?sequence=1>. Acesso em: 03 out. 2018.

WITT, Alana Rocha Schmidt et al. Marcadores Imunológicos da Diabetes Mellitus do Tipo 1. **Revista Conhecimento Online.** Rio Grande do Sul, v. 2, p. 1-15, set. 2011.

Disponível em: <<http://www.feevale.br/site/files/documentos/pdf/58653.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2018.

YADAVANNAVAR, MC.; PATIL, Shailaja. Sociocultural factors affecting breastfeeding practices and decisions in rural women. **International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences**, v. 1, n. 2, p. 46-50, ago. 2011. Disponível em: http://www.ijpaes.com/admin/php/uploads/110_pdf.pdf. Acesso em: 28 jul. 2018.

YISAHAK, Samrawit F. et al. Diabetes in North America and The Caribbean: An update. **Diabetes Research And Clinical Practice**, v. 103, n. 2, p.223-230, fev. 2014. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24321468>>. Acesso em: 20 out. 2018.

ZHANG, Peng; LU, Qianjin. Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 15, n. 6, p.575-585, mar. 2018. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/cmi2017137>>. Acesso em: 14 jun. 2018.

ZORZO, Renato Augusto. A importância de uma alimentação saudável para um desenvolvimento físico e mental adequados. **Pediatria Moderna**, São Paulo, v. 51, n. 8, p. 283-288, ago. 2015. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=6164>. Acesso em 16 de nov. 2018.