

Saúde intestinal na primeira infância:

Importância da microbiota intestinal e da nutrição para o desenvolvimento e saúde futura



Editado por:
Raanan Shamir
Ruurd van Elburg
Jan Knol
Christophe Dupont



Essential
Knowledge
Briefings

WILEY

Editores:

Professor Raanan Shamir

Presidente do Instituto de Gastroenterologia, Nutrição e Doenças Hepáticas

Centro Médico Infantil Schneider de Israel

Professor de pediatria da Faculdade de Medicina Sackler

Universidade de Tel Aviv, Israel

Professor Ruurd van Elburg

Professor de nutrição na infância

Hospital Infantil Emma

Universidade de Amsterdã

Diretoria científica

Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research, Países Baixos

Professor Jan Knol

Professor de microbiologia intestinal na infância

Universidade de Wageningen

Diretor - plataforma de biologia e microbiologia intestinal

Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research, Países Baixos

Professor Christophe Dupont

Chefe do departamento de gastroenterologia pediátrica

Service d'Explorations Fonctionnelles Digestives Pédiatriques

Hôpital Necker-Enfants Malades, França

Colaboradores:

Dr Bernd Stahl

Diretor de pesquisa do leite materno

Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research, Países Baixos

Dr Rocio Martin

Microbiologista intestinal sênior

Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research, Cingapura

© 2015, Wiley Publishing Asia Pty Ltd, 42 McDougall Street, Milton, Brisbane, Australia

Ilustração da capa © Jill Enders 2015. Reproduzido com permissão.

Jill Enders é uma designer gráfica alemã especializada em comunicação científica e é bolsista da Heinrich Hertz Society.

A publicação deste Resumo Informativo de Conhecimento Essencial foi apoiada por um subsídio educacional irrestrito do Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research.

Glossário

ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica]
FOS	fruto-oligossacarídeos
GOS	galacto-oligossacarídeos
GI	gastrointestinal
HMOS	human milk oligosaccharides [oligossacarídeos do leite materno]
DII	doença inflamatória intestinal
SII	síndrome do intestino irritável
IgA	imunoglobulina A
IgE	imunoglobulina E
lcFOS	long chain fructo-oligosaccharides [fruto-oligossacarídeos de cadeia longa]
ECN	enterocolite necrosante
OS	oligossacarídeos
AGCCs	ácidos graxos de cadeia curta
scGOS	short chain galacto-oligosaccharides [galacto-oligossacarídeos de cadeia curta]
OMS	Organização Mundial da Saúde

Índice

Glossário	4
Capítulo 1: O sistema digestório infantil e suas funções dinâmicas....	6
Introdução	7
Função intestinal ideal	8
Funções dinâmicas do sistema digestório	9
Materiais-fonte e leitura adicional.....	13
Capítulo 2: O poder da microbiota intestinal.....	14
A microbiota intestinal e sua distribuição.....	15
Uma “assinatura” personalizada da microbiota.....	17
Funções benéficas da microbiota intestinal	17
O papel da microbiota intestinal na saúde e bem-estar	22
Abordagens terapêuticas	26
Materiais-fonte e leitura adicional.....	29
Capítulo 3: Colonização inicial do intestino.....	34
A importância da colonização inicial do intestino no lactente	35
Estabelecimento da microbiota intestinal na primeira infância.....	35
Fatores gerais que influenciam a colonização inicial.....	40
Efeito da gravidez na microbiota intestinal materna	41
Efeitos dos antibióticos na microbiota do lactente	42
Lactentes prematuros e de baixo peso ao nascimento.....	43
Materiais-fonte e leitura adicional.....	46
Capítulo 4: Nutrição e saúde intestinal durante o início da vida.....	51
A composição do leite materno	52
Oligossacarídeos do leite materno.....	55
Benefícios dos ácidos graxos de cadeia curta	56
Micro-organismos no leite materno	57
Intervenção alimentar com prebióticos, probióticos e simbióticos	58
Materiais-fonte e leitura adicional.....	70
Capítulo 5: Visão geral e direções futuras.....	76
Resumo	77
Direções de pesquisa futura.....	77
Materiais-fonte e leitura adicional.....	81

Capítulo 1

O sistema digestório
infantil e suas funções
dinâmicas

Introdução

O período, desde a concepção até a primeira infância, é uma fase única e fascinante de crescimento e desenvolvimento, que estabelece as bases para a saúde futura. Especialmente os primeiros 1.000 dias, desde o momento da concepção até o segundo ano de vida da criança, que são frequentemente citados como um intervalo crítico de oportunidades. Estudos epidemiológicos clínicos e não clínicos ao redor do mundo, relacionaram a influência de certos fatores ambientais na infância a diferenças na expressão de características genéticas e biológicas, o que por sua vez, influencia padrões de saúde e doença na vida futura.¹

Alterações significativas na nutrição durante a infância, desde as fontes *intrauterinas*, passando pela etapa do aleitamento materno, seguidas pela introdução de alimentos sólidos, são alguns dos mecanismos de programação metabólica mais importantes que influenciam o desenvolvimento dos órgãos e sistemas durante este período.¹ Em especial, está bem estabelecida a importância do leite materno durante a primeira infância.¹

O desenvolvimento saudável do intestino é de grande importância por uma série de motivos. O intestino contribui para a saúde geral, ao garantir a digestão e absorção de nutrientes e líquidos, de modo a prevenir a subnutrição e a desidratação; ele também oferece uma barreira contra agentes infecciosos, induz tolerância oral e sistêmica a fim de minimizar o risco de alergias e fornece sinais ao cérebro para manter a homeostase.²

Este Resumo Informativo de Conhecimento Essencial é o primeiro de uma série que examina a saúde e o desenvolvimento intestinal na primeira infância. Tem o objetivo de servir como um guia prático para profissionais de saúde que possuem interesse especial na saúde infantil. Este primeiro Resumo Informativo de Conhecimento

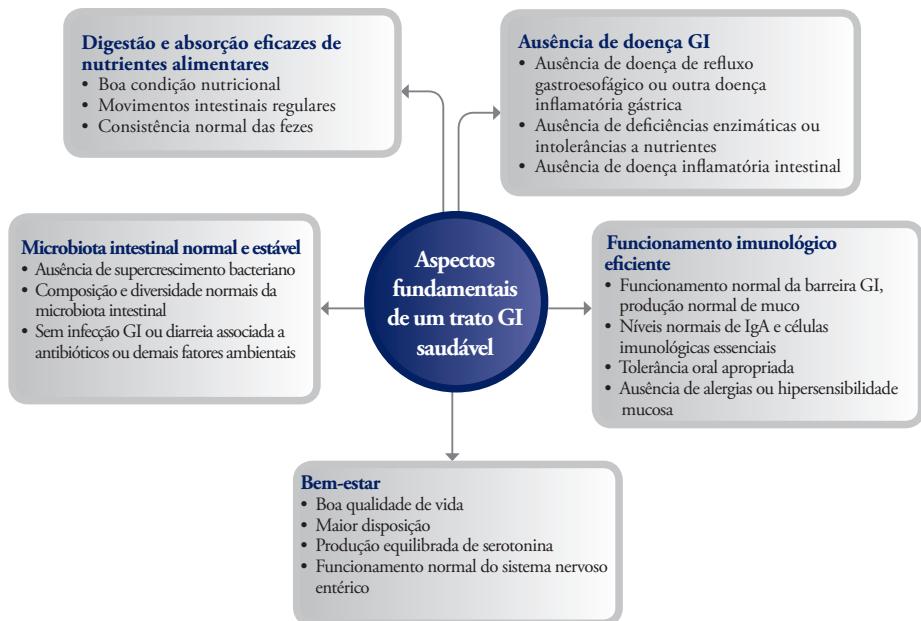
Essencial discute o papel da microbiota intestinal, no processo saúde-doença, tanto em curto quanto em longo prazo, e contém informações atualizadas sobre os tipos de micro-organismos comumente presentes no intestino, a variedade de funções que eles realizam e os fatores que afetam a colonização e moldam o desenvolvimento da microbiota intestinal durante a primeira infância. Também investiga a possibilidade de melhorar a saúde intestinal, por meio do estímulo favorável, no momento oportuno, contribuindo positivamente na composição da microbiota intestinal em crianças. O segundo Resumo Informativo de Conhecimento Essencial discute o diagnóstico e o tratamento de problemas digestivos comuns em gestantes e lactentes.

O intestino adulto em perspectiva

- **70-80% das células imunológicas do corpo** estão concentradas no intestino, criando um sistema imunológico específico ao intestino³
- Há **100 milhões de neurônios** localizados ao longo do intestino, os quais produzem vários neurotransmissores que regulam o humor e a saciedade⁴
- **95% da serotonina total do corpo** está localizada no intestino⁵
- Aproximadamente **100 trilhões de bactérias** residem no intestino⁶

Função intestinal ideal

O termo “saúde intestinal” cobre múltiplos aspectos do intestino, incluindo a digestão e absorção eficaz de nutrientes, a função da barreira intestinal ideal, uma composição da microbiota intestinal normal e estável, um estado imune eficiente e uma condição de bem-estar geral² (**Figura 1**). De uma perspectiva médica, é difícil definir e medir exatamente a saúde intestinal. A saúde intestinal é definida como uma “condição de bem-estar físico e mental na ausência de



GI, gastrointestinal; IgA, imunoglobulina A.

Figura 1. Possíveis indicadores de um intestino saudável^{*2}

* Estes são indicadores gerais que não são específicos à primeira infância

Funções dinâmicas do sistema digestório

Um sistema GI funcionando normalmente consegue, de modo eficaz, realizar a digestão dos alimentos e absorver nutrientes, fornecendo toda a energia e os nutrientes que o corpo precisa, enquanto descarta regularmente os resíduos. Após a digestão inicial no estômago, a absorção ocorre no intestino delgado e grosso, em virtude das projeções do revestimento GI, conhecidas como vilosidades (**Figura 2**), as quais aumentam a área de superfície efetiva do intestino para absorção. O

intestino delgado absorve os nutrientes liberados da matriz alimentar; o alimento que não pode ser digerido por essas enzimas, passa para o intestino grosso, onde boa parte é fermentada por micro-organismos intestinais (a microbiota intestinal - ver **Capítulo 2** e **Capítulo 3**).

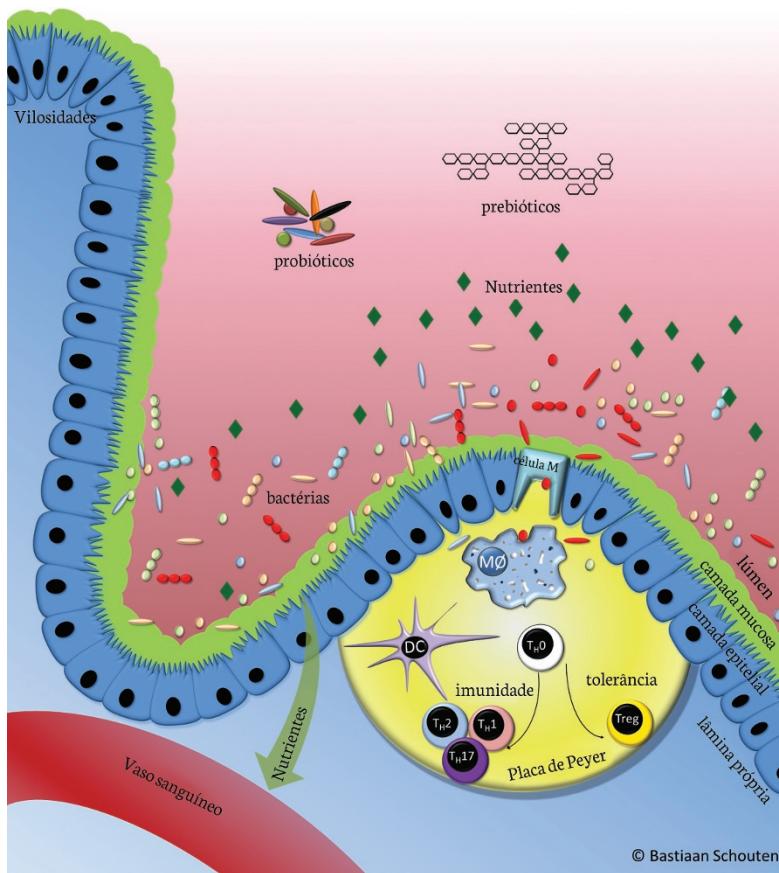


Figura 2. Representação esquemática de uma parte do intestino delgado, incluindo uma vilosidade.

Os nutrientes são digeridos e absorvidos pelo trato GI para a corrente sanguínea. Há interações com prebióticos e probióticos no lúmen do intestino delgado. Durante este processo há um monitoramento do sistema imunológico, incluindo células dendríticas (dendritic cells, DC), macrófagos (Mφ) e diversas células T auxiliares (T helper cells) (TH0, TH1, TH2, TH17 e Treg) na placa de Peyer.

Figura cortesia de Baastian Schouten, Instituto de Pesquisa Danone Nutricia Research, Holanda

A motilidade GI é um aspecto importante da função intestinal e é controlada pela presença de alimento, pelo sistema nervoso autônomo e pela ação de hormônios intestinais. A presença do alimento é o fator que inicia as contrações da parede estomacal, seguidas por esvaziamento gástrico, peristaltismo e outros padrões de motilidade.⁷ A motilidade GI também parece ser influenciada pela composição da microbiota intestinal.⁸

O intestino possui uma quantidade de funções importantes, além da digestão e da absorção. O revestimento epitelial do intestino, junto com uma camada protetora mucosa que reveste o lúmen intestinal, é coletivamente chamado de “barreira GI”. A barreira GI é mais do que uma simples barreira mecânica; é uma entidade funcional complexa, que fornece defesa através de um sistema imunológico dinâmico, executa funções metabólicas e possibilita a comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro, através de vias imunológicas, endócrinas e do sistema nervoso entérico - chamado “eixo cérebro-intestinal”.^{2,9} Assim, o sistema nervoso entérico é, por vezes, chamado de “segundo cérebro”¹⁰ (**Figura 3**). O eixo cérebro-intestinal também é mediado por quimiossensores epiteliais do lúmen, que podem responder e transmitir sinais com relação a metabólitos bacterianos presentes no espaço luminal.¹¹

A interação complexa de todos esses fatores é essencial para o desenvolvimento e funcionamento adequados do sistema imunológico, e para o desenvolvimento do próprio cérebro desde o momento do nascimento.¹¹

Um melhor entendimento do desenvolvimento intestinal durante a primeira infância, é vital tanto para as intervenções imediatas quanto em longo prazo destinadas à manutenção do bem-estar. Assim, a pesquisa clínica, especialmente com relação ao desenvolvimento dinâmico,

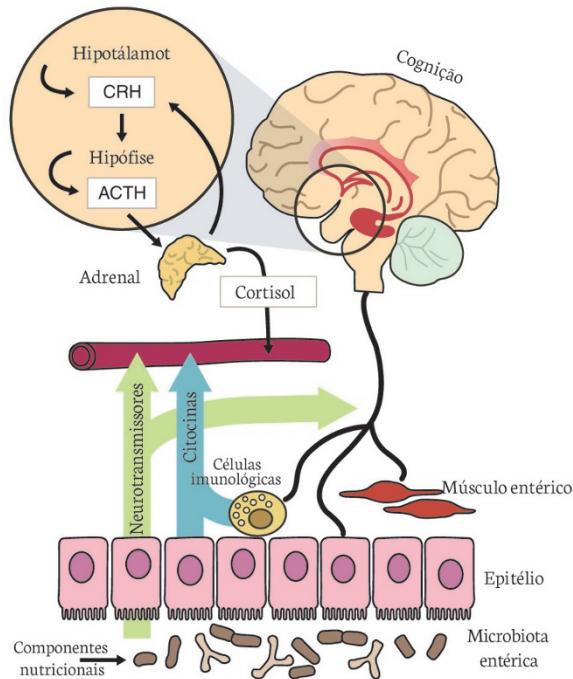


Figura 3. A interação recíproca entre a microbiota intestinal e o cérebro

A interação recíproca entre a microbiota intestinal e o cérebro. A microbiota intestinal pode modular a função e o desenvolvimento cerebrais, por meio de sinalização imunológica (p. ex., citocinas pró e anti-inflamatórias, quimiocinas e células imunológicas), e pelas vias endócrinas e neurais. Por outro lado, o cérebro pode influenciar o intestino através de neurotransmissores que têm ação na função imunológica e através de alterações nos níveis de cortisol, motilidade e permeabilidade intestinais. Componentes nutricionais podem exercer efeitos em cada uma dessas vias de comunicação. ACTH, adrenocorticotropin hormone [hormônio adrenocorticotrófico]; CRH, corticotropin-releasing hormone [hormônio liberador de corticotrofina].

Reimpresso com permissão de Macmillan Publishers Ltd: [PEDIATRIC RESEARCH] (Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Pediatr Res. 2015 Jan;77(1-2):148-155), copyright 2015.

estabelecimento e funcionamento da microbiota intestinal nos primeiros meses e anos após o nascimento, é um campo em rápida expansão com potencial de influenciar a saúde por toda a vida.

Materiais-fonte e leitura adicional

1. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:494-504.
2. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.
3. Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Nutrient tasting and signaling mechanisms in the gut. II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol*. 1999;277:G922-G928.
4. Goyal R, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996;334:1106-1115.
5. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4:48-63.
6. Mitsuoka, T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50: 438-446.
7. Olsson C, Holmgren S. The control of gut motility. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001;128:481-503.
8. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota. The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33:2277-2284.
9. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Banders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015;77:148-155.
10. Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12:453-66.
11. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog*. 2013; 9:e1003726.

Capítulo 2

O poder da microbiota
intestinal

A microbiota intestinal e sua distribuição

Micro-organismos, principalmente bactérias, colonizam todas as superfícies do corpo expostas ao ambiente externo, incluindo a pele, as cavidades oral/nasal e os tratos genitourinário e GI.¹ Além disso, descobriu-se que diversos órgãos do corpo considerados estéreis, incluindo os pulmões,² as glândulas mamárias,³ e a placenta,⁴ abrigam comunidades microbianas únicas e dinâmicas.

De todos os locais, o intestino, principalmente o cólon, é o mais densamente populoso,^{1,5} com aproximadamente 1.000 espécies diferentes de bactérias já conhecidas.^{6,7} Dentro do intestino de cada indivíduo, pode-se encontrar um grupo de aproximadamente 160 dessas espécies.⁸ Bactérias intestinais incluem tanto as “comensais” (residentes), quanto as introduzidas temporariamente, que coexistem em um estado complexo de simbiose e equilíbrio.⁹ O cólon abriga aproximadamente 10^{14} células bacterianas – dez vezes o número de células que constituem todo o corpo humano^{1,3,10} – e abriga um ecossistema microbiano diverso e dinâmico, essencial ao funcionamento intestinal.³ Este complexo arranjo de micro-organismos comensais no intestino é comumente conhecido como “microbiota intestinal”.

Os micro-organismos intestinais pertencem, predominantemente, a quatro filos principais: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. A composição da microbiota intestinal é influenciada por uma complexa variedade de fatores fisiológicos, culturais e ambientais, incluindo:^{5,9,11-13}

- Tipo de parto
- Doença
- Idade gestacional ao nascimento
- Ambiente familiar

- Alimentação
- Higiene
- Estresse
- Uso de antibióticos
- Estilo de vida

A distribuição da microbiota intestinal varia de acordo com a localização GI¹ (**Figura 4**).¹⁵ As condições que influenciam esta distribuição incluem motilidade intestinal, pH, suprimento e composição de nutrientes, e secreções GI, como ácidos, enzimas e muco.¹ A população de micro-organismos aumenta em densidade do estômago para o intestino delgado, e do intestino delgado para o intestino grosso, refletindo os aumentos progressivos do pH e as diferentes funções digestivas desses órgãos sucessivos. Por exemplo, um ecossistema denso e diversificado é encontrado no cólon, onde os micro-organismos fermentam alimentos não digeridos.^{1,14}

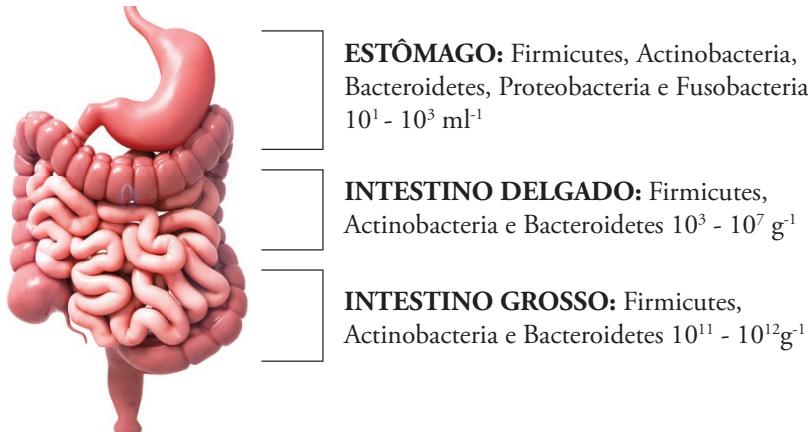


Figura 4. Distribuição de importantes filos bacterianos no sistema gastrointestinal humano¹⁵

Uma “assinatura” personalizada da microbiota

Enquanto diversos filos e gêneros bacterianos comuns compõem a microbiota intestinal, a composição por espécie varia amplamente entre os indivíduos,^{5,11} e é única para cada pessoa.^{6,16} Curiosamente, enquanto o genótipo do hospedeiro desempenha um papel importante na determinação da composição bacteriana no intestino,¹⁷ gêmeos idênticos compartilham apenas 50%-80% das espécies em sua microbiota intestinal.^{5,17} A composição da microbiota também varia no mesmo indivíduo ao longo do tempo,^{5,9} em grande parte devido a fatores ambientais.¹⁸ Porém, a composição geralmente se reverte para a sua composição original, após qualquer modificação de curto prazo causada, por exemplo, por doença ou antibióticos.¹⁹ Assim, é praticamente impossível definir um padrão universal na composição da microbiota intestinal.¹¹

Entretanto, apesar dessas grandes diferenças entre indivíduos na composição da comunidade microbiana, a funcionalidade do teor genético do “microbioma” intestinal (o genoma coletivo dos micro-organismos) é amplamente comparável em toda a população humana e constitui um microbioma central ao nível funcional.⁵ Mais do que um grupo central de espécies, o ponto atual de estudo está focado em definir as funções centrais realizadas por micro-organismos em um intestino saudável.

Funções benéficas da microbiota intestinal

A microbiota intestinal tem múltiplas funções, que incluem funções nutricionais, fisiológicas, metabólicas e imunológicas (**Figura 5**).¹

1. Digestão de nutrientes

A microbiota intestinal está envolvida coletivamente no processamento eficiente de nutrientes, incluindo diversas estruturas para os quais o intestino não possui enzimas necessárias para digerir sozinho, como amido e fibra alimentar.¹ A relação hospedeiro-

micro-organismo é simbiótica; micro-organismos no intestino, especialmente no cólon, podem utilizar esses nutrientes não digeríveis e altamente fermentáveis, como uma fonte de energia para seu próprio crescimento, enquanto que seus subprodutos, favorecem o aumento da biodisponibilidade de nutrientes e sua absorção e incorporação, condição benéfica para o hospedeiro.^{3,20,21}

Os subprodutos, provenientes da degradação de poli e oligossacarídeos (OS) não absorvidos, incluem compostos como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), tais como ácido acético, ácido lático e ácido butírico, os quais são absorvidos no cólon e usados como fonte de energia pelo hospedeiro.^{1,14,20-22} Estima-se que os AGCCs contribuem para aproximadamente 10% da necessidade energética humana.²⁰

Além disso, os micro-organismos intestinais sintetizam uma variedade de micronutrientes essenciais como vitamina B12, vitamina K e folato, que os humanos são incapazes de sintetizar sozinhos.^{1,20,23} Certos micro-organismos intestinais também são capazes de metabolizar ácidos biliares, que é uma etapa crítica na reciclagem do ácido biliar e na homeostase.²⁴

2. Defesa contra patógenos

A microbiota intestinal participa na defesa do corpo contra patógenos, limitandoativamente a colonização por patógenos no intestino. Isso é realizado de diversas maneiras, incluindo:

- Competição por nutrientes (e sítios de adesão) para inibir competitivamente o crescimento de outros micro-organismos⁶
- Produção de peptídeos antimicrobianos (bacteriocinas)^{1,3,6}

- Facilitação do crescimento e alterações na superfície epitelial,²⁰ influenciando assim o desenvolvimento, estrutura e funcionamento da barreira epitelial^{3,25}
- Estimulação do sistema imunológico (por exemplo, produção de imunoglobulina A [IgA]) para gerenciar a composição dos micro-organismos intestinais³
- Impacto na motilidade GI²⁴

Além da defesa microbiana contra patógenos, as propriedades mecânicas da barreira epitelial são importantes. O revestimento epitelial do intestino é coberto por uma camada protetora de muco, que retém patógenos e minimiza o contato microbiano direto com o epitélio,²⁵ aumenta a eliminação de patógenos do intestino,²² e proporciona um meio no qual as bactérias intestinais podem crescer, colonizar e interagir com as células do sistema imunológico.^{20,26,27} A barreira epitelial não está totalmente desenvolvida em recém-nascidos e passa por um período crítico de desenvolvimento durante a primeira infância.³

3. Desenvolvimento do sistema imunológico

A homeostase imunológica depende de uma microbiota intestinal equilibrada, associado a tempo e dosagem adequados para a introdução de e/ou a exposição aos抗ígenos alimentares. A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na promoção e orientação do desenvolvimento do sistema imunológico inato e da mucosa na primeira infância,^{3,6,9,28} o que inclui o estabelecimento e regulação da barreira da superfície intestinal.³

A microbiota intestinal também desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunológico adaptativo, especificamente:³

- na sinalização do desenvolvimento de subconjuntos de linfócitos intestinais fundamentais, como células B, células efetoras T auxiliares (Th) e células T regulatórias (Treg)
- no estabelecimento da razão de células efetoras Th1 e Th2, determinando as respostas imunes sistêmicas

Sabe-se que um intestino saudável possui uma barreira mucosa que tem o dobro da espessura da barreira de um intestino livre de micro-organismos.²⁹ Além disso, a microbiota intestinal afeta o desenvolvimento intestinal através de seu papel no desenvolvimento de uma rede capilar vilosa robusta e, por extensão, de uma rede sanguínea intestinal saudável.¹⁴

O sistema imunológico infantil é imaturo e mais inclinado a uma resposta dominada por Th2. Desta forma, os primeiros meses após o nascimento representam um período de maior suscetibilidade a infecções, antes da ocorrência de um amadurecimento do sistema imunológico, dependente da idade.³ Acredita-se que a exposição a diversos componentes microbianos ambientais desempenhe um papel importante neste processo de amadurecimento, e a literatura sugere que a exposição precoce específica do intestino a uma variedade de micro-organismos reduz o risco de desenvolvimento de doenças inflamatórias, autoimunes e atópicas, como eczema e asma na primeira infância.³

4. Outros efeitos

A microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento e na manutenção da homeostase intestinal,¹⁰ homeostase energética,²⁶ e função sensorial e motora GI.¹

Há ainda cada vez mais evidências, sugerindo uma associação entre a microbiota intestinal e o bem-estar psicológico e o comportamento, incluindo o humor e a resposta ao estresse, através do eixo cérebro-intestinal.^{26,30} Alguns estudos apontam uma possível ligação entre patologias relacionadas ao intestino e distúrbios psicológicos, como depressão.³⁰



Figura 5. Funções benéficas da microbiota intestinal^{1,3,6,9,20,26,30}

O papel da microbiota intestinal na saúde e bem-estar

A associação entre a microbiota intestinal, saúde e doença é aparente desde os estágios mais iniciais da vida e continua, a medida que o lactente cresce e se desenvolve.^{3,20}

Um intestino saudável está associado à presença de um ecossistema diverso e equilibrado, estável e em bom funcionamento (**Figura 6**), e vem-se estabelecendo bem que qualquer alteração do complexo equilíbrio da microbiota intestinal está associada ao desenvolvimento de várias doenças, incluindo os de ordem metabólica, imunológica e até mesmo psicológica/comportamental.²⁰

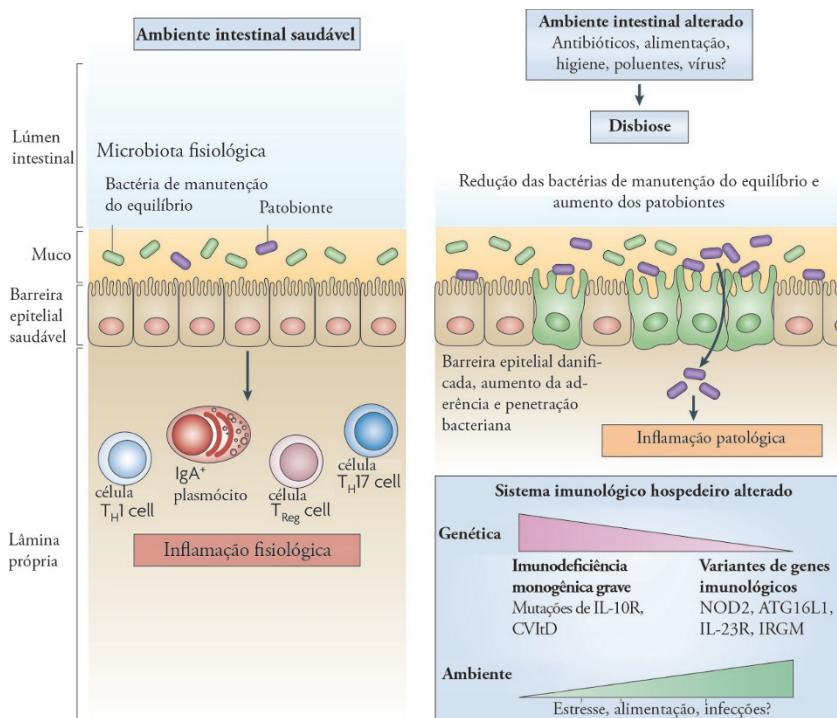


Figura 6. Comparação de um microambiente intestinal saudável com um alterado

Reimpresso com permissão de Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS IMMUNOLOGY] (Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. Nat Rev Immunol. 2010;10:735-744, copyright 2010.

Alterações ou desequilíbrios nas comunidades de micro-organismos intestinais são frequentemente chamados de “disbioses” - um termo antigo, mas que está ganhando novos interesses com o advento das pesquisas sobre a influência da microbiota intestinal na saúde e na doença.

Acredita-se que, em lactentes, a presença de disbiose pode estar associada a queixas de infecções, cólica e desconfortos digestivos gerais. Entretanto, a disbiose pode também aumentar o risco de desenvolvimento de uma série de outras doenças e quadros clínicos, incluindo alergias, doenças imunomedidas, intolerância alimentar, distúrbios digestivos como síndrome do intestino irritável (SII), autismo e, em longo prazo, quadros como obesidade, diabetes e distúrbios psicológicos, incluindo ansiedade e depressão.^{1,7,12,20,22,24,31-33} Esses efeitos de grande alcance refletem o amplo espectro de funções da microbiota intestinal.

Na maioria dos casos, a natureza exata da associação entre disbiose e a ocorrência de quadros patológicos, e se a disbiose é uma causa ou consequência, ainda precisam ser elucidados.^{3,24} Entretanto, cada vez mais publicações apoiam uma associação direta, enfatizando a importância do desenvolvimento e manutenção de um intestino saudável durante a primeira infância, para ajudar a garantir a saúde e bem-estar gerais.

1. Alergia

A prevalência de alergia em crianças sem histórico familiar de alergia é de aproximadamente 10%, crescendo para 20%-30% entre aquelas com um parente de primeiro grau, que apresenta algum tipo de manifestação alérgica.³⁴ Recém-nascidos, com seus sistemas imunológicos inatos e adaptativos imaturos, podem ser incapazes de apresentar respostas imunes apropriadas. Nos primeiros meses de vida, ocorre gradualmente e de forma concomitante

o amadurecimento tanto do sistema imunológico quanto o desenvolvimento da microbiota intestinal da criança,²⁰ o que parece modular as respostas imunológicas sistêmicas e inflamatórias,³⁴ fornecendo, uma crescente proteção contra diversos抗ígenos presentes no ambiente.²⁰

Um sistema imunológico hipersensível, pode favorecer a origem de reações alérgicas, definidas como uma reação exagerada do sistema imune, a substâncias normalmente inofensivas, de base proteica, presentes no ambiente, que são denominadas alérgenos. Essas reações são adquiridas e podem levar a ativação excessiva de mastócitos e basófilos pela imunoglobulina E (IgE).³

Estudos mostram que lactentes e crianças pequenas com alergia possuem um perfil de microbiota intestinal diferente daqueles sem alergias, especialmente níveis diferentes da espécie *Bifidobacterium*.^{6,28} De acordo recentes publicações, como consequência de uma série de modificações no estilo de vida (tais como, o uso excessivo de antibióticos, aumento do número de cesareanas, modificações de hábitos alimentares, urbanização e melhora do saneamento básico), o processo de colonização da microbiota, pode sofrer impactos negativos; condição que pode refletir no equilíbrio imunológico. Logo, este novo cenário, tem sido apontado como uma das possíveis justificativas para o aumento da prevalência de doenças alérgicas nos últimos anos,³⁵ apoiando ainda mais a importância da microbiota intestinal no desenvolvimento do sistema imunológico.

2. Desenvolvimento de distúrbios metabólicos

Conforme apresentado acima, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na digestão dos alimentos e no processamento de nutrientes. Quando a microbiota é ou está alterada, as vias

metabólicas, incluindo as envolvidas na absorção de nutrientes, também demonstram modificações, e foi mostrado que isto pode estar associado à obesidade e resistência à insulina.^{1,36,37} Alguns estudos sugerem que uma composição microbiana alterada no intestino pode aumentar a eficácia da conversão de alimentos, fornecendo ao hospedeiro maiores quantidades de energia, na forma de AGCCs, que são armazenados eficientemente na forma de gordura.¹ Um estudo de transplante de microbiota intestinal de indivíduos com peso normal (doadores) para indivíduos com síndrome metabólica (receptores), mostrou uma melhora significativa na sensibilidade à insulina, seis semanas após a infusão.³⁷ Entretanto, ainda não foi esclarecido se uma composição microbiana alterada é uma causa direta de obesidade e resistência à insulina, ou se resulta de alterações alimentares não saudáveis.¹

Também foi demonstrada, uma associação entre a falta de diversidade na microbiota intestinal e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos como obesidade e diabetes tipo II e resistência à insulina.³⁶ Além disso, foi mostrado recentemente que, certos medicamentos, usados em pacientes com diabetes tipo II funcionam através de seus efeitos na microbiota intestinal.³⁸ A disbiose também foi associada à doença hepática não-alcoólica / esteatose hepática não alcoólica e síndrome metabólica; estudos em animais e estudos clínicos em humanos, usando probióticos para modular a microbiota intestinal, tem se mostrado como uma ferramenta terapêutica adicional promissora.³⁹

3. Desenvolvimento cerebral, comportamento e humor

Foi mostrado que a colonização microbiana na criança coincide com períodos de neurodesenvolvimento importantes, e algumas evidências sugerem uma associação entre alterações deste processo de colonização e disfunção do sistema nervoso central, com o potencial de levar a resultados adversos na saúde psicológica mais tarde na vida.³²

Além disso, cada vez mais evidências indicam que os micro-organismos intestinais podem interagir diretamente com elementos do sistema neurofisiológico do hospedeiro (através do eixo cérebro-intestinal), de modo a influenciar o comportamento, humor, resposta ao estresse e saúde psicológica, incluindo quadros de ansiedade e depressão. Isso parece envolver uma complexa interação de efeitos imunes e não imunes.³⁰

Foi sugerido que a microbiota intestinal pode influenciar a probabilidade de desenvolvimento de autismo em crianças. Embora esta ligação, ainda necessite de uma base mais sólida de evidências para elucidação dos possíveis mecanismos envolvidos, queixas GI são comuns em crianças com sintomas de autismo, e crianças autistas mostram uma composição bacteriana intestinal significativamente alterada em comparação a crianças não autistas.³³ É comum um histórico de múltiplos tratamentos com antibióticos, o que afeta o equilíbrio das bactérias intestinais comensais, em crianças com transtornos do espectro do autismo.³³

Abordagens terapêuticas

Um maior entendimento do papel da microbiota intestinal na saúde e doença oferece uma nova perspectiva e um alvo terapêutico diferenciado, em relação a intervenção.²⁰ Evidências sugerem que o foco da pesquisa clínica não deve ser apenas no tratamento dos distúrbios intestinais, mas também voltado para a manutenção da saúde intestinal, seja por etapas preventivas primárias ou secundárias.¹ Assim, uma abordagem cada vez mais comum no tratamento dos quadros acima envolve a modulação da composição da microbiota intestinal usando probióticos, prebióticos, antimicrobianos ou procedimentos de transplante fecal para estimular uma composição de microbiota mais saudável^{5,12,40} (ver **Capítulo 4**).

Quadros clínicos que podem estar associados com uma microbiota intestinal desequilibrada^{1,7,12,20,22,24,31-33}

Infância:

- Enterocolite necrosante (ECN)
- Cólica
- Infecções GI
- Constipação/diarreia
- Doença celíaca
- Diarreia associada a antibióticos
- Alergia

Após a primeira infância e início da vida adulta:

- Atopia (alergia) e asma
- Doença celíaca
- Câncer de cólon
- Diabetes (tipo I e tipo II)
- Infecções GI
- Doença hepática não-alcoólica / esteatose hepática não alcoólica
- Obesidade
- Distúrbios psicológicos
- Artrite reumatoide
- Doença intestinal inflamatória (DII)
- Síndrome do intestino irritável (SII)

Destaques do capítulo

1. Micro-organismos colonizam praticamente todas as superfícies corporais. O intestino é o mais densamente populoso.
2. Uma das principais funções da microbiota intestinal é melhorar a digestão de alimentos, auxiliada pela produção de nutrientes importantes, como AGCCs e uma variedade de vitaminas.
3. A microbiota intestinal realiza funções nutricionais, metabólicas, fisiológicas, imunológicas e outras, e está envolvida no desenvolvimento e manutenção da barreira intestinal.
4. Uma diversidade e composição apropriadas da microbiota intestinal são essenciais para a manutenção da saúde e bem-estar.
5. A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental no desenvolvimento inicial do sistema imunológico intestinal, treinando-o para distinguir entre micro-organismos comensais e patogênicos.
6. Uma microbiota intestinal anormal afeta o desenvolvimento inicial da resposta imune e aumenta o risco de manifestações alérgicas.
7. A disbiose também pode estar associada com distúrbios no lactente, como cólicas, infecções GI, obstipação, diarreia e ECN.
8. Consequências da disbiose no lactente para a vida futura podem incluir transtornos atópicos, doença celíaca, obesidade, diabetes e transtornos autoimunes.

Materiais-fonte e leitura adicional

1. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209–240.
2. Beck JM. ABCs of the lung microbiome. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 1:S3–S6.
3. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes.* 2010;1:367–382.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6:237ra65.
5. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8–11.
6. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539–1544.
7. Lee KN, Lee, OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8886–8897.
8. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464:59–65.
9. Purchiaroni F, Tortora A, Gabrielli M, et al. The role of intestinal microbiota and the immune system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:323–333.
10. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Frontiers in Pediatrics.* 2014;2:109.

11. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-73.
12. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6:295-308.
13. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
14. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
15. Marchesi JR. Human distal gut microbiome. *Environ Microbiol.* 2011;13:3088-3102.
16. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111:E2329-E2338.
17. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, et al. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis.* 2001;13:129-134.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5:e177.

19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014;5:494.
20. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:428-438.
21. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
22. Binns N. International Life Sciences Institute (ILSI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ILSI_(ing).pdf).
23. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol*. 2013;24:160-168.
24. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489:242-9.
25. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
26. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;14:9:24.
27. Aramugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473:174-180.

28. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
29. Deplancke B, Gaskins HR. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:1131S-1141S.
30. Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: How bacterial production and utilization of neurochemicals influence behaviour. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003726.
31. Foster J, Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* 2013;36:305-12.
32. Borre Y, O'Keefe GW, Clarke G, et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509-518.
33. Parracho H, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54:987-991.
34. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J.* 2015;8:4.
35. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007;56:661-667.

36. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500:541-546.
37. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterol*. 2012;143:913-916.e7.
38. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*. 2014;63:1513-1521.
39. Paoletta G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15518-15531.
40. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:1098-1105.

Capítulo 3

Colonização inicial do
intestino

A importância da colonização inicial do intestino no lactente

A influência dos padrões de colonização inicial, na composição da microbiota adulta subsequente, ainda não é totalmente compreendida. Entretanto, cada vez mais evidências sugerem que o processo de colonização microbiana e o estabelecimento da simbiose hospedeiro-micro-organismo ideal durante a primeira infância, parece impactar, profundamente, tanto a saúde no início quanto ao longo da vida, através da influência positiva do amadurecimento intestinal, desenvolvimento imunológico, função fisiológica e metabolismo.¹

Por outro lado, como descrito no **Capítulo 2**, cada vez mais evidências sugerem que um desequilíbrio ou alteração na quantidade e diversidade da microbiota intestinal do lactente, por diversos motivos, pode estar associado a uma ampla variedade de doenças em curto e longo prazo, incluindo distúrbios imunes e metabólicos e doenças atópicas.² Assim, um melhor entendimento do processo de colonização intestinal e formação da microbiota não é meramente um exercício acadêmico, mas é potencialmente, de grande importância prática,³ e destaca a necessidade de estabelecer e manter uma microbiota intestinal saudável na primeira infância.

Estabelecimento da microbiota intestinal na primeira infância

1. Gravidez

O intestino passa por um intenso período de desenvolvimento *antes do nascimento*, influenciado por fatores genéticos, assim como fatores maternos, incluindo as condições de saúde e nutricionais.^{1,4}

Até recentemente, o sistema GI do feto era considerado estéril. Entretanto, na última década, diversas espécies de bactérias comensais foram detectadas, em níveis baixos, no sangue do cordão umbilical, líquido amniótico, placenta e mecônio do lactente,^{5,6} sugerindo uma pequena quantidade de exposição microbiana *intrauterina*.^{5,7} No entanto, diversos estudos mostraram, em especial, maior colonização microbiana entre mulheres que entraram em trabalho de parto, sugerindo que há uma relação entre a abundância de bactérias amnióticas e a idade gestacional no parto.⁸

Fatores maternos pré-natais que podem influenciar o desenvolvimento pós-natal da microbiota intestinal e do sistema imunológico do lactente incluem estresse, alimentação (incluindo suplementação dietética) durante o final da gravidez, índice de massa corporal materno, tabagismo e condição socioeconômica.^{2,7}

2. Nascimento

Durante e imediatamente após o nascimento, são introduzidas bactérias pioneiras no corpo do lactente e um novo ecossistema microbiano começa a ser estabelecido dentro do intestino⁴ (**Figura 7** e **Figura 8**). Aparentemente, a colonização inicial do intestino do lactente é em grande parte, um resultado da exposição a micro-organismos no ambiente, incluindo as microbiotas maternais vaginal, fecal e cutânea.^{1,7,9,10}

O modo de nascimento afeta a composição da microbiota intestinal do lactente; em lactentes nascidos por parto normal, pode-se observar uma composição de microbiota semelhante àquela encontrada no canal vaginal e intestinal materno, ao passo que nos nascidos por cesariana, a composição microbiana tende a parecer mais com a da pele da mãe e com o ambiente hospitalar, refletindo o contato com a equipe e outros recém-nascidos.^{2,9-12} Lactentes

nascidos de cesariana têm uma contagem bacteriana total mais baixa e menos diversa do que lactentes nascidos de parto normal, com maiores níveis de espécies *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* e contagens baixas ou ausentes de *Bifidobacterium*.¹¹

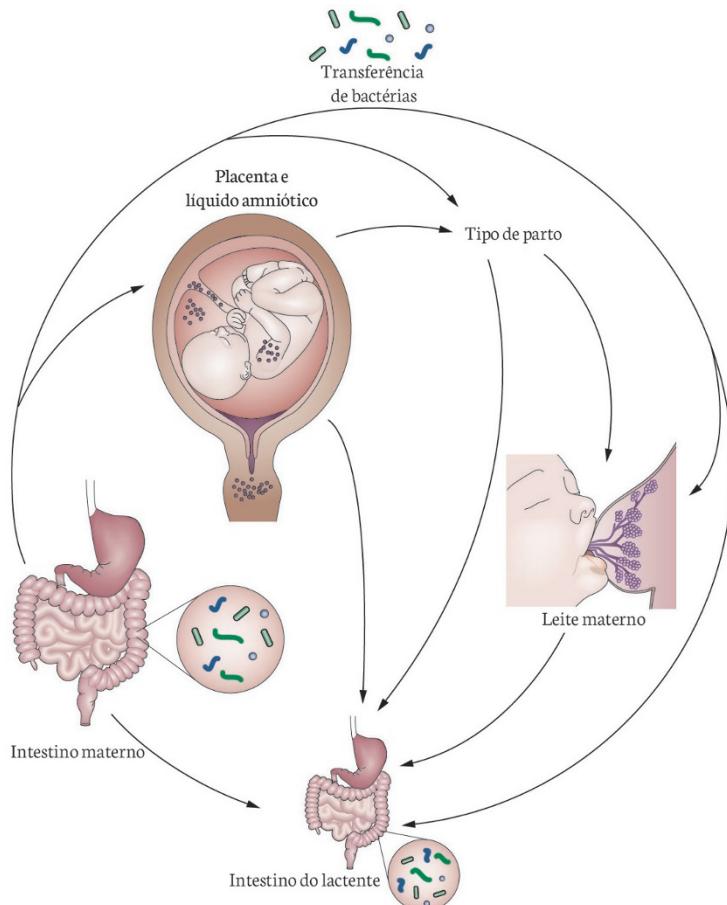


Figura 7. O legado microbiano materno é transmitido durante a gestação, no nascimento e durante a amamentação

Reimpresso com permissão de Macmillan Publishers Ltd: [NATURE REVIEWS GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY] (Rautava S, Luoto R, Salminen S, Isolauri E. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012;9:565-576.

Antibióticos profiláticos, padrão de cuidado em muitos países ao redor do mundo e em muitas diretrizes para partos cesarianos, assim como uma baixa probabilidade de ser amamentado, também podem desempenhar um papel na composição microbiana alterada de lactentes nascidos por cesariana,⁶ contribuindo para os níveis mais baixos de *Bifidobacteria*. A amamentação iniciada tarde também pode contribuir para padrões de colonização pouco diversificado.⁶

Foi mostrado que a microbiota intestinal de lactentes nascidos por parto cesariano, tende a se aproximar, em termos de estabilidade e diversidade, a dos lactentes nascidos por parto normal.¹¹ Entretanto, esses padrões de colonização ocorrem, de forma distinta, durante um período crítico do desenvolvimento imunológico e metabólico. Sendo assim, pode haver consequências de longo prazo para lactentes nascidos de parto cesariano. Diversos estudos enfatizaram que, as alterações microbianas observadas em lactentes nascidos de cesariana estão associadas com um risco aumentado - subsequente - de desenvolvimento de diversas doenças, incluindo asma, eczema, alergias, obesidade, doenças inflamatórias crônicas imunomediadas e diabetes tipo I.^{2,13}

3. Primeira infância: 0-12 meses

Imediatamente após o nascimento, o lactente é exposto à microbiota oral e cutânea da mãe durante os primeiros contatos.² Também foi mostrado que patógenos ambientais, proveidentes do meio hospitalar, influenciam a colonização intestinal,¹⁴ e até mesmo micro-organismos inalados, que são conduzidos para o intestino através da cavidade nasofaríngea e vias aéreas superiores, contribuem para a composição da microbiota intestinal.¹⁵

A exposição precoce através do leite materno ou fórmula infantil para lactentes é um fator determinante que influencia a

composição da microbiota intestinal^{1,6,9} (ver **Capítulo 4**). O leite materno contém OS “prebióticos” - carboidratos solúveis, mas não digeríveis, que chegam ao cólon intactos e são conhecidos por estimular, de forma seletiva, o crescimento de bactérias intestinais que podem impactar positivamente a saúde do lactente.⁶

Bactérias encontradas no leite materno também desempenham um papel significativo, incluindo *Bifidobacterium*, estafilococos, estreptococos e bactérias ácido-láticas.^{6,16} Acredita-se que micro-organismos chegam ao leite materno através de rotas endógenas e/ou através da introdução do mamilo ao lactente, após a sua exposição ao canal vaginal e microbiota fecal durante o nascimento.⁶ Ao comparar lactentes amamentados exclusivamente com aqueles que recebem fórmula infantil, é possível detectar que, a microbiota fecal de lactentes em uso fórmula é caracterizada por populações de *Bifidobacterium* menos diversas.¹⁷

Após a inoculação e colonização bacteriana inicial, alterações rápidas e significativas na abundância e diversidade microbiana começam a ocorrer, conforme o lactente adquire uma variedade mais ampla de espécies microbianas de seu próprio ambiente, criando, por fim, um ecossistema único e estável dentro do intestino^{1,18} (ver **Capítulo 4**).

O próximo estágio importante no desenvolvimento da microbiota intestinal do lactente é a introdução de alimentos sólidos.¹¹ Normalmente, após 4 a 6 meses recebendo uma alimentação exclusivamente láctea, alimentos sólidos como frutas, hortaliças e cereais, são gradualmente introduzidos na alimentação de lactentes, sendo que todos apresentam carboidratos não digeríveis e insolúveis.⁶ A introdução de alimentos, promove a colonização do intestino do lactente com um número e variedade cada vez maiores de bactérias.⁶

4. Primeira infância: 1-3 anos

A microbiota intestinal continua a se estabilizar durante este período, em coerência com o estabelecimento de uma alimentação variada.¹⁹ Por volta dos 3 anos de idade, a diversidade e complexidade da microbiota intestinal se consolidou e se assemelha mais a de um adulto.^{4,6,9,20,21} Depois disso, a microbiota intestinal ainda pode sofrer algumas alterações temporárias, devido a alimentação, doenças ou medicações.¹⁹

Fatores gerais que influenciam a colonização inicial

Durante os estágios de desenvolvimento descritos acima, uma gama de outros fatores fisiológicos, ambientais e culturais foram implicados na colonização e desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida (**Figura 8**).^{1,18} Estes podem incluir disposição genética, tamanho da família (presença de outros irmãos e/ou famílias numerosas), cultura (relaciona aos cuidados com a gestante e o lactente, assim como o incentivo e valorização do aleitamento materno e as práticas alimentares no primeiro ano de vida), localização geográfica (países desenvolvidos vs. em desenvolvimento; zona rural vs. urbana), exposição precoce a animais, padrão de saneamento, infecções e uso de antibióticos e idade gestacional.^{2,6,7,11,19,22}

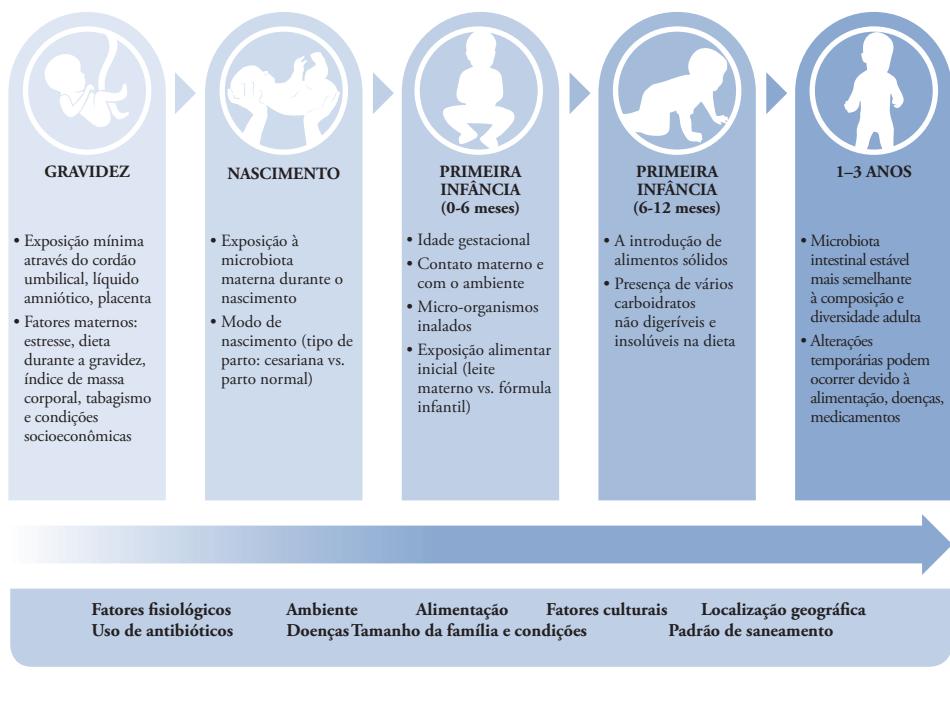


Figura 8: Fontes de colonização microbiana e fatores que afetam o desenvolvimento da microbiota intestinal na primeira infância

Efeito da gravidez na microbiota intestinal materna

Durante o curso da gravidez, o organismo materno passa por significativas alterações hormonais, imunológicas e metabólicas. Um aumento na gordura corporal materna é observado no primeiro trimestre, supostamente, para preparar a mãe para as maiores demandas energéticas da gravidez e lactação. Além disso, observa-se reduzida sensibilidade à insulina, principalmente, durante os estágios tardios da gestação, o que pode estar associado às alterações na situação imunológica.²³ Em paralelo, a carga bacteriana materna no intestino aumenta entre o primeiro e o terceiro trimestre de gravidez, com uma remodelação drástica da composição da microbiota, o que resulta em uma redução na diversidade microbiana no intestino da mulher. No terceiro

trimestre, há uma ampla variação entre mulheres gestantes com respeito a suas composições da microbiota intestinal.²³

Em mulheres não gestantes, evidências recentes sugerem que, alterações na microbiota intestinal desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de doenças metabólicas, incluindo indução de mediadores inflamatórios, ganho de peso e sensibilidade reduzida à insulina. No contexto da gravidez, algumas evidências sugerem uma associação entre as alterações na microbiota intestinal materna e a condição metabólica/imunológica, contudo, a relação e os mecanismos precisos ainda não estão muito claros.²³

Efeitos dos antibióticos na microbiota do lactente

O uso de antibióticos em lactentes foi intensamente associado a modificações da microbiota intestinal.^{2,6,24} Entretanto, diferenças na especificidade, dosagem, duração do curso de tratamento e via de administração dos antibióticos, tornam tais alterações difíceis de prever ou interpretar.⁶

Estudos mostraram que, cerca de um terço das espécies de bactérias na microbiota pode ser afetado pelo curso de certos antibióticos, e que essas mudanças profundas podem persistir por semanas ou meses em lactentes.^{24,25} Em geral, o tratamento com antibióticos parece causar atrasos e alterações nos padrões esperados de colonização inicial de espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e permitir um supercrescimento de outras espécies, como *Proteobacteria*.^{2,6,26} Evidências recentes sugerem que, não há recuperação da composição da microbiota dentro de 4 semanas, e apenas recuperação parcial dentro de 8 semanas, enquanto os efeitos em longo prazo são desconhecidos.²⁶

Atrasos na colonização intestinal e uma alteração na composição da microbiota também foram observados em lactentes cujas

mães recebem tratamento antibiótico perinatal e/ou durante a amamentação,^{2,6} embora, em geral, essas alterações não pareçam persistir após a introdução de alimentos sólidos.⁶

Entretanto, conforme abordado no **Capítulo 2**, embora as alterações da microbiota induzidas por antibióticos tendam a ser transitórias, ainda assim, há evidências sugerindo que mesmo estas alterações transitórias estão associadas ao desenvolvimento de distúrbios relacionados à imunidade e outros distúrbios em longo prazo.⁶

Lactentes prematuros e de baixo peso ao nascimento

A duração gestacional mais curta parece estar associada com atraso na colonização intestinal e baixa diversidade microbiana após o nascimento, especialmente, proporções mais baixas de *Bifidobacteria*, em comparação as de lactentes nascidos a termo. Isso pode ser tanto uma causa quanto uma consequência do parto prematuro.^{2,6,11,27,28}

Em combinação com a estrutura intestinal e função imunológica imaturas,²⁷ os fatores que podem resultar em colonização bacteriana atrasada ou alterada em lactentes prematuros incluem o uso frequente de nutrição parenteral total,²⁷ alimentação enteral tardia,²⁹ ambiente neonatal asséptico,^{6,27,30} administração pós-natal de antibióticos,^{6,29,30} e outros fatores, como exposição a patógenos do ambiente.²⁹ Além disso, o uso de antibióticos durante o parto normal e cesariana é mais comum em mães de lactentes prematuros, o que pode influenciar a colonização ao nascimento.^{3,31} Foi demonstrado que, o efeito de uma única dose de antibiótico, administrada à mãe durante o parto, parece ser igual ao efeito de múltiplas doses pós-parto de antibióticos, administradas ao lactente em termos de alteração da colonização microbiana no intestino.^{3,31}

Uma microbiota intestinal anormal, parece estar associada ao desenvolvimento de sepse neonatal, junto com uma gama de distúrbios GI, incluindo ECN.^{6,32-38} Entre os diversos agentes, potencialmente associados a este quadro, destaca-se o uso empírico de antibióticos, que resulta em supressão da diversidade microbiana e um risco aumentado, de supercrescimento rebote, de patogênico, associada as respostas exageradas e não controladas do sistema imunológico imaturo.^{27,33,34} Além disso, uma duração mais longa do tratamento com antibiótico pós-natal foi associada a um risco aumentado de ECN.³⁹ Uma prevalência mais alta de certos patógenos foi observada em lactentes prematuros que desenvolvem sepse ou ECN.^{27,34,37,38}

Além de contribuir, de forma expressiva para a morbi-mortalidade de lactentes prematuros,³⁶ um atraso no estabelecimento da microbiota intestinal, pode estar relacionado a efeitos de longo prazo (como alterações imunológicas e alergias, e atraso no neurodesenvolvimento).²¹ É importante destacar também, que lactentes de baixo peso ao nascer, podem apresentar maior risco de obesidade e distúrbios metabólicos no futuro; fato que parece estar relacionado à microbiota intestinal na primeira infância.²¹

Uma metanálise com lactentes prematuros mostrou que, o uso de probióticos, como apoio auxiliar ao estabelecimento da microbiota intestinal, reduziu o risco de intolerância alimentar, ECN, hospitalização prolongada e mortalidade por todas as causas.²⁹ Estudos mostraram uma associação positiva entre a diversidade da microbiota intestinal e o ganho de peso saudável em lactentes, sugerindo e apoiando que, o desenvolvimento da microbiota intestinal pode ajudar a recuperar o crescimento em lactentes prematuros, mas isso ainda deve ser demonstrado definitivamente, com demais estudos clínicos.⁶

Destaques do capítulo

1. O modo como a microbiota do lactente se desenvolve durante o início da vida pode ter um impacto significativo na saúde e bem-estar do lactente. A disbiose na infância, foi associada a uma variedade de distúrbios de curto prazo, incluindo infecções GI, cólica, obstipação e desconforto digestivo geral.
2. Evidências sugerem que uma pequena quantidade de exposição bacteriana pode ocorrer antes do nascimento, através do líquido amniótico e placenta, mas a maior parte do processo de colonização ocorre durante e após o nascimento através de contato com a mãe e o ambiente.
3. A amamentação desempenha um importante papel no desenvolvimento da microbiota intestinal.
4. A *Bifidobacterium* é uma espécie de fundamental importância em lactentes amamentados. Na maioria dos casos, as alterações no padrão da microbiota intestinal normal e estável, envolvem uma queda dos níveis de *Bifidobacterium*.
5. A introdução de alimentos sólidos em torno dos 4 a 6 meses é o segundo maior marco no desenvolvimento da microbiota intestinal, e resulta em um aumento no número e diversidade de várias espécies microbianas.
6. Muitos fatores influenciam o desenvolvimento da microbiota intestinal de um lactente: fatores pré-natais, como o índice de massa corporal da mãe e a duração da gestação; fatores do nascimento, como o tipo de parto; e fatores pós-natais, como tipos de alimentação, uso de antibióticos e o ambiente familiar do lactente.

Materiais-fonte e leitura adicional

1. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25:428-438.
2. Munyaka P, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014;2:109.
3. DiGiulio DB. Prematurity and perinatal antibiotics: a tale of two factors influencing development of the neonatal gut microbiota. *J Pediatr*. 2015;166:515-517.
4. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:e177.
5. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutr*. 2012;142:1921-1928.
6. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
7. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garsseen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1(4):367-382.
8. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:435-454.
9. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 Suppl 4:8-11.

10. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Transmission of intestinal *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* strains from mother to infant, determined by multilocus sequencing typing and amplified fragment length polymorphism. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:6788-6793.
11. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatrica*. 2014;103:812-819.
12. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal Bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013;8:e78331.
13. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
14. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Intestinal microbiota of preterm infants differ over time and between hospitals. *Microbiome*. 2014;2:36.
15. McDermott A, Huffnagle B. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology*. 2013;142:24-31.
16. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:2318-2324.
17. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.

18. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol.* 2013;21:167-173.
19. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
20. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
21. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome.* 2014;2:38.
22. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
23. Koren O. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012;150:470-480.
24. Bischoff S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med.* 2011;9:24.
25. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;56:80-87.
26. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5811-5820.

27. Cilieborg MS, Boye M, Sangild PT. Bacterial colonization and gut development in preterm neonates. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 1:S41-S49.
28. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* 2010;16:362-370.
29. Unger S, Stintzi A, Shah P, Mack D, O'Connor DL. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* 2015;77:205-213.
30. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
31. Arboleya S, Sánchez B, Milani C, et al. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics. *J Pediatr.* 2015;166:538-44.
32. Aujoulat F, Roudière L, Picaud JC, et al. Temporal dynamics of the very premature infant gut dominant microbiota. *BMC Microbiol.* 2014;14:2320.
33. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr.* 2014;165:23-29.
34. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97:F456-F462.
35. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* 2011;6:e20647.

36. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome*. 2013;1:13.
37. Torrazza RM, Ukhanova M, Wang X, et al. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis. *PLoS One*. 2013;8:e83304.
38. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr*. 2012;101:1121-1127.
39. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159:720-725.

Capítulo 4

Nutrição e saúde
intestinal durante o início
da vida

Conforme abordado no **Capítulo 3**, o primeiro ano de vida, após o nascimento, é um período crucial para a programação do sistema imunológico e estabelecimento da microbiota intestinal para o resto da vida. O tipo de alimentação e outros fatores aos quais o lactente é submetido, por exemplo, doença ou antibióticos, podem ter uma influência direta na composição da microbiota intestinal e na integridade epitelial intestinal.¹

A composição do leite materno

O leite materno oferece a nutrição ideal para o crescimento e desenvolvimento saudável do lactente, visto que contém uma ampla variedade de compostos nutritivos e protetores, sob medida, especificamente adaptado para as necessidades do lactente.¹⁻³ A amamentação é um dos fatores que têm sido fortemente associados com baixa incidência de doenças infecciosas e alergias durante a primeira infância. Além de sua contribuição para o desenvolvimento de uma microbiota intestinal residente saudável e para a maturação do sistema imunológico.⁴⁻⁸ A amamentação também está associada a um desenvolvimento cerebral e visual.⁶⁻⁸

A longo prazo, a amamentação também tem importantes implicações na saúde pública. O leite materno tem um efeito benéfico na absorção de nutrientes e no metabolismo, e foi demonstrada uma associação com um menor risco obesidade, hipertensão e hipercolesterolemia posteriormente na vida.⁶⁻⁸

A composição do leite materno mostra alterações dinâmicas ao longo do período de lactação, de acordo com as necessidades nutricionais do lactente, em seus diferentes estágios,⁹ e varia de acordo com a alimentação da mãe, enfatizando a importância de uma boa nutrição materna.³ Os compostos mais abundantes no leite materno são os carboidratos (predominantemente lactose e OS)

e ácidos graxos, refletindo o papel nutricional primário do leite materno (**Figura 9**). Outros componentes incluem oligossacarídeos do leite materno (HMOS), micro-organismos, nucleotídeos, imunoglobulinas, células imunológicas, citocinas, lisozimas, lactoferrina e outros fatores imunomoduladores.^{1,3}

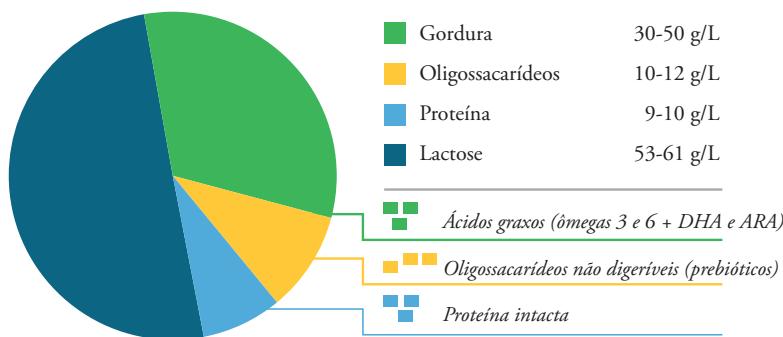


Figura 9. A composição do leite materno

Adaptado de Newburg DS, Neubauer SH. Em: Jensen RG (ed): *Human milk composition*, Academic Press 1995;273-349.

Lactoferrina é uma glicoproteína, com concentrações mais elevadas no colostrum, que apresenta um efeito bacteriostático relacionado à afinidade da ligação da proteína com moléculas de ferro, inibindo o crescimento das bactérias que necessitam deste nutriente, e pode ainda impedir que patógenos se liguem à barreira intestinal.¹⁰ Citocinas, anticorpos e lisozimas são componentes do sistema imunológico maduro. Assim como a lactoferrina, os anticorpos no leite materno impedem que patógenos se liguem à barreira intestinal, enquanto a lisozima pode interferir diretamente paredes celulares bacterianas e as citocinas podem reduzir a inflamação no intestino (**Tabela 1**). Como o sistema imune adaptativo leva tempo para se desenvolver, os recém-nascidos são inicialmente dependentes do sistema imune inato do intestino, que recebe contribuição parcial desses compostos bioativos no leite materno.¹⁰

Tabela 1. Compostos com propriedades imunológicas no leite materno¹¹

Compostos antimicrobianos		
Imunoglobulinas: sIgA, sIgG, sIgM	Haptocorrina	Leucócitos e citocinas maternas
Lactoferrina, lactoferricina B e H	Mucinas	sCD14
Lisozima	Lactaderina	Complemento e receptores do complemento
Lactoperoxidase	Componente secretor livre	β-Defensina-1
Anticorpos hidrolisantes de nucleotídeos	OS e prebióticos	Receptores do tipo Toll
K-caseína e α-lactalbumina	Ácidos graxos	Fator bífido
Compostos de indução/tolerância		
Citocinas: IL-10 e TGF-β	Anticorpos anti-idiotípicos	
Compostos de desenvolvimento imunológico		
Macrófagos	Fatores de crescimento	Nucleotídeos
Neutrófilos	Hormônios	Moléculas de adesão
Linfócitos	Peptídeos do leite	
Citocinas	Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa	
Compostos anti-inflamatórios		
Citocinas: IL-10 e TGF-β	Moléculas de adesão	Lactoferrina
Antagonista de receptor IL-10	Ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa	sCD14
Receptores TGF-α e IL-6	Hormônios e fatores do crescimento	Osteoprotegerina

IL, interleucina; OS, oligossacarídeos; sCD14, cluster de diferenciação solúvel 14; sIg, imunoglobulina sérica; TGF (Tumor Growth Factor [fator de crescimento tumoral])

O leite materno também contém células do sistema imunológico, como macrófagos.¹⁰ Além dos outros componentes do sistema imunológico, nos primeiros dias após o parto, é produzido o colostro, rico em fatores de defesa, como imunoglobulinas e outros agentes antimicrobianos, imunomoduladores e anti-inflamatórios.¹⁰ Além de fornecer importantes nutrientes, o leite materno oferta também, proteção contra patógenos ao lactente, por meio da presença de compostos bioativos que estimulam diretamente o desenvolvimento e a maturação sistema imunológico.¹

Oligossacarídeos do leite materno

Uma ampla pesquisa foi conduzida sobre o papel benéfico dos HMOS na saúde do lactente.² Os HMOS presentes no leite materno são um exemplo de prebióticos - que ocorrem naturalmente - sob a forma de ingrediente alimentar não digerível, e que promoveativamente o crescimento de micro-organismos benéficos e importantes no intestino. Os HMOS são um grupo de mais de 1.000 moléculas de carboidratos, estruturalmente diversos, que promovem o crescimento de bactérias específicas, principalmente *Bifidobacteria*.⁵ Conforme mencionado no **Capítulo 2**, essas bactérias podem usar os HMOS como uma fonte de energia, e a fermentação de HMOS no cólon por bactérias comensais produz subprodutos úteis para o hospedeiro, incluindo AGCCs.¹²⁻¹⁵ Esse efeito prebiótico é considerado de grande relevância aos lactentes, de forma a contribuir para uma microbiota intestinal saudável e favorecer o desenvolvimento do sistema imunológico e metabólico.¹⁶ Além disso, os HMOS limitam o número de patógenos (pela aumento da contagem de bifidobactérias), impedindo sua adesão à superfície mucosa.^{1,4,12}

Os padrões de HMOS mostram diferenças individuais entre as mães, ligadas a enzimas específicas, que são codificadas por um pequeno número de genes conhecidos.¹⁷ Há quatro grupos conhecidos de

HMOS, que se correlacionam com a base genética, pautada nos grupos sanguíneos.¹⁷ Os padrões de HMOS também variam ao longo do período de lactação, em uma mesma mãe.^{17,18} Assim, o nível de proteção associada a HMOS contra patógenos é influenciado por uma complexa interação entre fatores como genótipo materno, genótipo do lactente e exposição do lactente a um determinado conjunto de patógenos.¹⁹

O leite materno contém 20-23 g/l (colostro) e 12-13 g/l (leite maduro) de HMOS livres.²⁰ Isso corresponde a 10 a 100 vezes a concentração de OS encontradas no leite de vaca. Ademais, a diversidade estrutural na fração de OS no leite materno excede a encontrada no leite de vaca. Com múltiplas estruturas e sítios de ligação, existem distintas formas isoméricas dos HMOS. Essas possibilidades combinatórias poderiam produzir, teoricamente, 1.000 HMOS diferentes.¹⁹

Benefícios dos ácidos graxos de cadeia curta

Os AGCCs oferecem diversos benefícios fundamentais aos lactentes, incluindo:

- Fonte de energia para as células do cólon¹³⁻¹⁵
- Redução do pH intestinal, estimulando desse modo, o crescimento de diversas bactérias comensais que preferem condições mais ácidas (como as bifidobactérias, por exemplo) e inibindo a colonização e o crescimento de certos patógenos¹³
- Redução ativa da inflamação no intestino²¹
- Intereração direta com células imunológicas, ajudando a regular suas atividades⁴
- Estimulação da motilidade intestinal,²¹ ajudando a prevenir cólicas e constipação
- Estimulação do crescimento e diferenciação de células epiteliais intestinais²¹
- Favorece a absorção de nutrientes como cálcio e ferro²¹

Micro-organismos no leite materno

Ao todo, mais de 200 espécies bacterianas diferentes foram isoladas do leite materno, embora o número de espécies cultiváveis encontrado em um único indivíduo seja muito menor, variando de duas a dezoito espécies diferentes.² A microbiota do leite materno parece conter uma população “principal” de micro-organismos, que é comum a todas as mulheres, e uma parcela (população variável) que difere entre os indivíduos; os gêneros comuns incluem *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Lactococcus*.² Assim como em uma microbiota intestinal madura, foi mostrado que, a comunidade microbiana no leite de uma determinada mãe, é relativamente estável ao longo do tempo.² A composição particular da microbiota do leite materno pode ser influenciada por uma variedade de fatores ambientais, incluindo socioeconômicos, culturais, genéticos, alimentares e associados ao uso de antibióticos.²

O exato mecanismo de como essas bactérias vêm a residir no leite materno, permanece (ainda) desconhecido. Hipoteticamente, acreditava-se que, a simples contaminação da cavidade oral do lactente com a pele da mãe durante a amamentação, resultasse em movimentação bacteriana através do mamilo para o leite por via reversa.^{2,16} Entretanto, estudos comparando várias cepas de bactérias na pele e na cavidade oral dos lactentes com as do leite materno, indicam que deve haver outros mecanismos envolvidos na colonização do leite materno.² Parece que, algumas bactérias do intestino materno migram para a glândula mamária através de rotas sistêmicas (**Figura 10**), embora os mecanismos exatos da captação seletiva e migração ainda precisem ser totalmente elucidados.²

Há uma hipótese de que alterações fisiológicas e hormonais durante e após a gravidez possam influenciar a permeabilidade

intestinal, permitindo a captação de certas bactérias por diversas células imunológicas, e o transporte através de migração em massa das células imunológicas para a glândula mamária durante e após a gravidez através do sistema linfoide ou do sangue.²



Figura 10. Possíveis mecanismos de colonização do leite materno²

O que está claro, no entanto, é que o leite materno é uma fonte importante de bactérias benéficas, que também ajudam a colonizar o intestino do lactente e contribuem para a composição de uma microbiota intestinal saudável.²

Intervenção alimentar com prebióticos, probióticos e simbióticos

Quando o processo de colonização intestinal é atrasado ou prejudicado devido aos diferentes fatores abordados no **Capítulo 3**, incluindo parto prematuro, parto por cesariana, condições de cuidados pós-natal assépticas, uso de antibióticos ou uso de fórmulas (sem prebióticos), na impossibilidade do aleitamento materno, há um crescente apoio clínico e científico, a respeito das possibilidades de intervenções nutricionais, que podem ajudar a modular a composição da microbiota.²²⁻²⁵

A composição da microbiota intestinal depende, ao longo de toda a vida, da alimentação e tem a possibilidade de ser influenciada por diversos componentes específicos, incluindo administração de prebióticos, probióticos e simbióticos.⁵

1. Prebióticos

Prebióticos são carboidratos não digeríveis (resistentes a hidrólise enzimática), principalmente os OS, com efeito benéfico ao hospedeiro, capaz de chegar intacto no cólon e estimular, seletivamente, o crescimento e atividade de um ou mais números limitados de bactérias comensais benéficas.¹ A ISAPP (*International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics* [Associação Científica Internacional sobre Probióticos e Prebióticos]) define prebióticos como um ingrediente alimentar, passível de ser fermentado, de modo seletivo, por um grupo característico de micro-organismo, o que resulta em alterações específicas na composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo assim benefício(s) à saúde do hospedeiro. Devido à sua complexidade e variedade, prebióticos OS usados como ingredientes alimentares em fórmulas infantis para lactentes não são idênticos aos HMOS, e estudos clínicos e demais pesquisas continuam buscando os tipos de OS que podem ser usados como prebióticos eficazes na alimentação do lactente.⁴

Até o momento, a maior parte das publicações sobre os efeitos clínicos de prebióticos foi obtida utilizando fruto-oligossacarídeos (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS) como ingredientes adicionados.²⁶ Atualmente, a Diretiva 2006/141/EC sobre fórmulas infantis de partida (0 a 6 meses) e de seguimento (a partir de 6 meses) permitem, especificamente, a adição de GOS-FOS em uma proporção de 9:1 e em uma concentração de 0,8 g/100 ml do produto preparado.²⁷ A Diretiva também determina que outras combinações de GOS-FOS podem ser consideradas, se essas variações atenderem

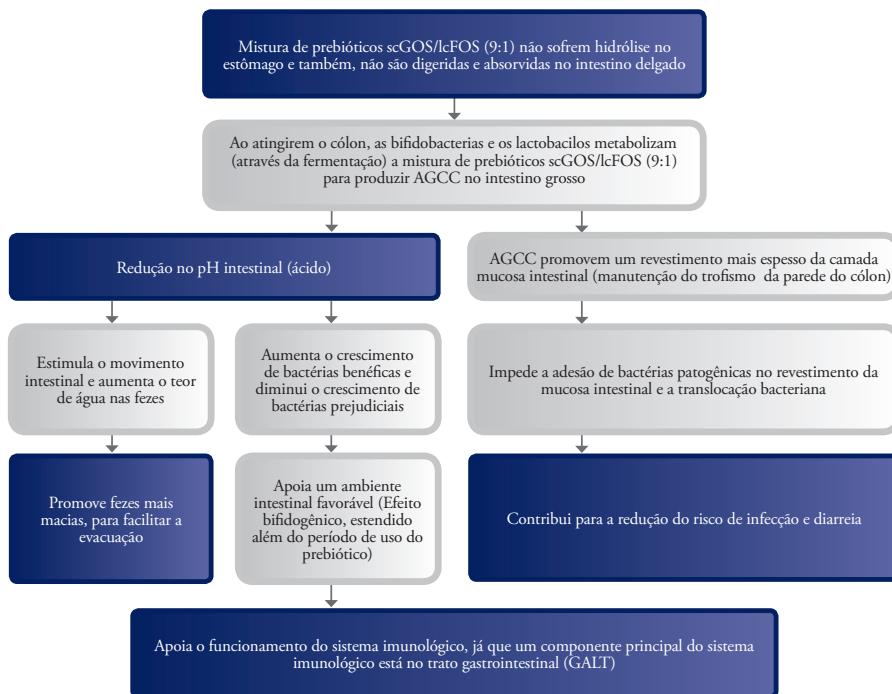
as exigências nutricionais de lactentes saudáveis, como estabelecido pelos dados científicos disponíveis e consolidados na literatura. O efeito clínico benéfico e comprovado, depende da estrutura específica e da quantidade ofertada de prebiótico, frente a um público-alvo. Os achados de um tipo de mistura de prebiótico não podem simplesmente ser extrapolados para outros compostos prebióticos, sem a devida comprovação com ensaios clínicos.²⁸

Vários estudos mostraram que, quando a amamentação não é possível, a adição de misturas de OS específicos à fórmula infantis, tem a possibilidade de modular a microbiota intestinal do lactente.³ Isto inclui a estimulação do crescimento de bifidobactérias e lactobacilos, condição que limita os níveis de bactérias potencialmente patogênicas, em função da redução do pH intestinal e a presença de um perfil de AGCC, no qual o acetato (>80%) é o principal AGCC, seguido pelo propionato.¹⁶

Foi demonstrado que a adição de prebióticos, principalmente scGOS e lcFOS, em fórmulas infantis, aumenta os níveis de *Bifidobacteria* fecal, produzindo uma diversidade semelhante a dos lactentes em aleitamento materno. Outro destaque é a produção de AGCC fecais derivados da atividade metabólica de *Bifidobacteria*.^{13,29-31} Por outro lado, a fórmula padrão produz uma composição de Bifidobacteria mais semelhante à distribuição típica do adulto.^{29,30} A adição de prebióticos (scGOS e lcFOS) também parece influenciar positivamente a atividade metabólica de toda a microbiota intestinal.³⁰

Os prebióticos também aumentam a massa bacteriana e a capacidade osmótica de ligação à água no lúmen intestinal. Este mecanismo fisiológico, tem efeitos benéficos quanto a frequência das evacuações e à consistência das fezes, levando à menor incidência de fezes endurecidas e redução de constipação e cólicas.¹³

O papel da mistura oligossacarídea de prebióticos



lcFOS, fruto-oligossacarídeos de cadeia longa; scGOS, galacto-oligossacarídeos de cadeia curta; AGCC, ácidos graxos de cadeia curta

Figura 11. Foi clinicamente provado que a suplementação da mistura de prebióticos scGOS /lcFOS (9:1) mantém um ambiente intestinal favorável e apoia o funcionamento dos sistemas digestivo e imunológico^{31,32,33,34}

Com relação aos benefícios da combinação exclusiva de prebióticos scGOS/lcFOS, a literatura demonstra efeitos imunomodulatórios favoráveis, principalmente em lactentes com quadros de dermatite atópica e infecções.^{3,20} Alguns estudos também relataram que, a administração de OS prebióticos em fórmulas infantis pode reduzir episódios de choro em lactentes com cólica.³⁶

A associação entre uma microbiota intestinal saudável e o desenvolvimento adequado do sistema imunológico, tem como

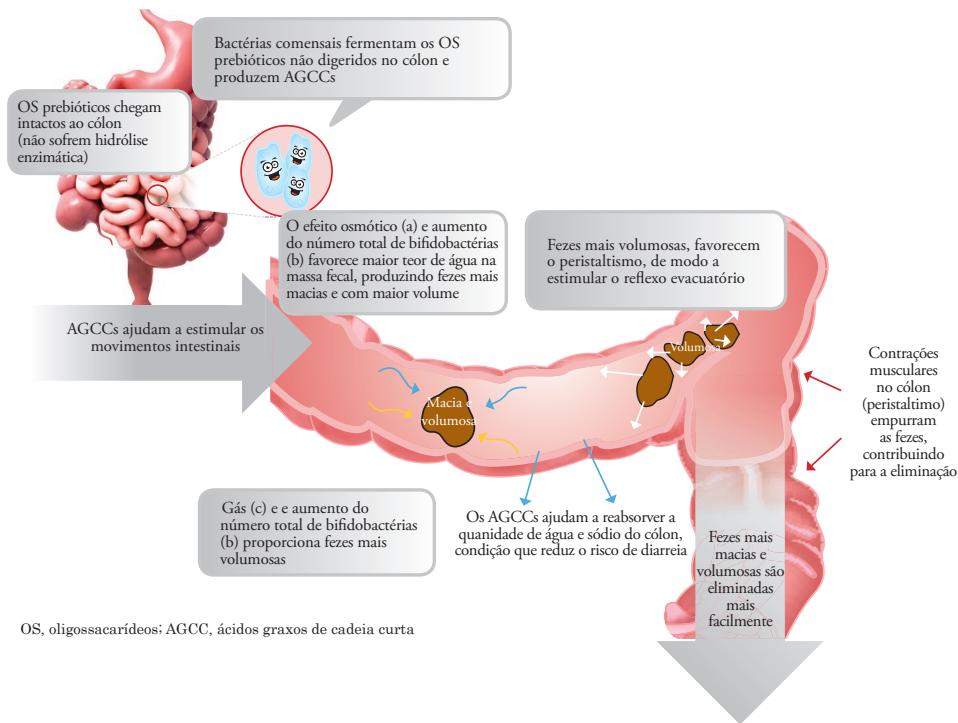


Figura 12. Prebióticos oligossacarídeos estimulam a consistência e o trânsito fecal

- a Efeito osmótico causado pela degradação (fermentação) de oligossacarídeos em moléculas menores.
- b A presença mais expressiva de bifidocatérias, aumenta a biomassa fecal.
- c O gás produzido pela fermentação, além de aumentar a massa fecal, é um fator de estímulo a motilidade intestinal.

elemento em comum os prebióticos.³⁷ A capacidade dos OS de interagir e modular o sistema imunológico estão associados a indução da tolerância oral.¹

O documento de posicionamento do ESPGHAN, sobre prebióticos³⁸ concluiu que, a mistura de scGOS/lcFOS (9:1) é uma das mais estudadas para a faixa etária pediátrica e os principais achados são maiores contagens de colônias de *Bifidobacteria* nas fezes e melhora do trânsito intestinal (frequência e consistência das fezes).

É crescente o consenso, pautado em evidências científicas, sobre a importância em adotar estratégias em minimizar o risco da disbiose e estimular adequada colonização intestinal por bifidobactérias, de forma a modular a microbiota intestinal, permitindo que se torne similar àquela dos lactentes em aleitamento materno.

A relevância clínica de uma microbiota intestinal saudável está se tornando mais clara. Por exemplo, estudos clínicos recentes demonstraram que a adição de scGOS/lcFOS em fórmulas infantis pode ser eficaz na redução do risco de desenvolvimento de infecções e certos quadros alérgicos como dermatite atópica.^{38,39}

2. Probióticos

Probióticos são definidos como micro-organismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, colonizam o intestino e exercem efeitos biológicos benéficos no hospedeiro.^{13,40} Nas últimas décadas, foram feitos grandes avanços na caracterização de probióticos específicos e no entendimento de seu modo de ação e efeitos sobre a saúde.¹³ O uso de probióticos no contexto pediátrico triplicou nos últimos cinco anos.³

Probióticos são adicionados a uma variedade de alimentos, principalmente produtos lácteos, e também estão disponíveis como suplementos alimentares em forma de cápsulas ou sachês.¹⁴ Os probióticos mais comumente usados em suplementos incluem espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^{3,13}

Micro-organismos probióticos podem influenciar a microbiota ao colonizar o intestino, assim como ao impedir o supercrescimento de bactérias patogênicas. Isso pode ser feito de diversas maneiras, incluindo:^{13,14}

- Competição por nutrientes
- Inibição competitiva da adesão de bactérias patogênicas às células epiteliais
- Redução do pH intestinal para desestimular o crescimento de certas bactérias patogênicas
- Secreção de compostos antimicrobianos
- Estimulação da produção de compostos antimicrobianos pelo hospedeiro.

Probióticos também podem ajudar a reduzir processos inflamatórios no intestino, estimular o sistema imunológico, produzir substratos, como vitaminas, favorecendo a absorção e contribuindo para o crescimento do hospedeiro, além de influenciar o funcionamento da barreira intestinal.¹³

O efeito benéfico dos probióticos é altamente dependente da cepa, da dose e das condições de uso. Probióticos não são atualmente recomendados para uso rotineiro na nutrição infantil, devido à falta de evidências conclusivas. Entretanto, há publicações que apoiam o uso de suplementação com probióticos na prevenção de ECN em lactentes⁴¹ e o uso de cepas específicas em lactentes e crianças com diarreia infecciosa ou associada a antibióticos.³ Outros benefícios hipotéticos da administração de probióticos, incluindo benefícios ao sistema imunológico e a alergias, ainda devem ser firmemente estabelecidos.³

3. Simbióticos

A abordagem simbiótica envolve o emprego de uma combinação de prebióticos e probióticos.¹⁶ Foi sugerido que esta abordagem pode ajudar a garantir a viabilidade das bactérias probióticas e estimular sua colonização e crescimento.¹ Diversos estudos mostraram um papel benéfico dos simbióticos na prevenção e/ou tratamento de infecções e estados febris, quadros alérgicos como dermatite atópica e asma, diarreia e deficiência de ferro em lactentes e crianças pequenas.^{1,42}

4. Pós-bióticos (fermentos ativos)

Pós-bióticos (fermentos ativos) são componentes que envolvem micro-organismos benéficos, como produtos de fermentação, mas não contêm bactérias vivas.^{1,16} A abordagem pós-biótica também vem ganhando interesse como um modo de modificar beneficamente a composição da microbiota intestinal em lactentes,¹⁶ já que se acredita que esses compostos apresentem propriedades imunomoduladoras.¹

Conforme mencionado, as prováveis inconsistências no que diz respeito aos benefícios clínicos da suplementação de prebióticos, probióticos e simbióticos, pode ser parcialmente explicado pelo fato de que os estudos usaram composições variadas destes componentes, em diferentes doses e diferentes estados de doença, tornando difícil a geração de conclusões sólidas.¹⁴ Além disso, respostas individuais podem diferir, dado que cada indivíduo tem uma microbiota única, a qual é influenciada por uma variedade de fatores genéticos e ambientais. Os esforços continuam para determinar quais probióticos e prebióticos e quais combinações dos dois são mais benéficas na manutenção da saúde de mães e lactentes, assim como na prevenção e tratamento de diversos estados de doença nas diferentes faixas etárias.

Pós-bióticos

- Produtos de fermentação microbiana (sem bactérias vivas)
- Atividades enzimáticas
- Podem ter propriedades imunomoduladoras

Probióticos

- Previnem o supercrescimento de bactérias patogênicas
 - Competem por nutrientes e prebióticos
 - Inibem competitivamente a aderência de patógenos ao epitélio
 - Reduzem o pH para desestimular o crescimento de patógenos
 - Produzem compostos antimicrobianos
 - Estimulam a produção de compostos antimicrobianos pelo hospedeiro
- Podem ajudar a reduzir a inflamação, estimular o sistema imunológico, produzir nutrientes utilizáveis para o hospedeiro

Prebióticos

- Estimulam o crescimento de micro-organismos benéficos e inibem o crescimento de patógenos potenciais
- Induzem um perfil de AGCC e um perfil de pH no intestino semelhante ao de lactentes amamentados
- Podem ter efeitos imunomoduladores em quadros como eczema, infecção, inflamação e desconforto intestinal

Simbióticos

- A abordagem envolve o uso de uma combinação de pré e probióticos
- A coadministração com prebióticos pode ajudar a garantir a viabilidade dos probióticos
- Pode ter um papel benéfico na prevenção/tratamento de infecções e quadros alérgicos e diarreia



AGCC, ácidos graxos de cadeia curta

Figura 13. Mecanismos de ação propostos de prebióticos, probióticos, simbióticos e pós-bióticos no lactente^{1,3,4,13,14,16,37,42,43}

Em resumo, o ESPGHAN afirmou que a suplementação de probióticos e prebióticos em lactentes modula positivamente a microbiota intestinal e tende ser segura (sem relatos de efeito adverso) e eficaz.³⁸ O ESPGHAN também recomenda novas investigações e estudos clínicos para consolidar e apoiar o uso rotineiro de fórmulas infantis com probióticos e/ou prebióticos, na impossibilidade do aleitamento materno. Não obstante, a Organização Mundial de Alergia determinou que há um provável benefício do uso de probióticos na primeira infância, especialmente com respeito à prevenção de eczema, e sugere o uso de probióticos em gestantes com histórico pessoal e/ou familiar de manifestações alérgicas ou que estão amamentando lactentes com alto risco de alergias.⁴⁴

Destaques do capítulo

1. O leite materno contém uma ampla variedade de compostos diferentes, incluindo carboidratos (por ex, lactose, oligossacarídeos prebióticos [HMOS]), ácidos graxos (incluindo ômegas 3 e 6, assim como DHA e ARA), nucleotídeos, proteínas (com função nutricional e imune, por ex, anticorpos, citocinas, lactoferrina), micro-organismos, macrófagos.
2. O leite materno contém pelo menos 200 HMOS diferentes caracterizados. Entretanto, mais de 1.000 estruturas podem ser estimadas, com base em recentes métodos analíticos. Estes HMOS podem promover o crescimento e proliferação de bactérias comensais no intestino do lactente, especialmente *Bifidobacteria*, enquanto ajudam a evitar o crescimento e proliferação de bactérias patogênicas.
3. O leite materno também contém bactérias de vários gêneros, incluindo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Essas bactérias parecem desempenhar um papel na colonização a microbiota intestinal do lactente.
4. Acredita-se que os micro-organismos cheguem ao leite materno através do contato com a microbiota oral do lactente durante a sucção e através do intestino materno por vias sistêmicas.
5. Prebióticos são compostos alimentares não digeríveis, que podem estimular o crescimento e proliferação de bactérias benéficas no intestino.
6. Probióticos são micro-organismos vivos conhecidos por estarem presentes em um intestino saudável, os quais, quando administrados em quantidades adequadas, podem ajudar a colonizar o intestino e exercem efeitos biológicos benéficos. Os probióticos compreendem os tipos de bactérias benéficas conhecidas por estarem presentes em um intestino saudável, especialmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.

7. Simbióticos são combinações de probióticos e prebióticos.
8. Adicionando-se bactérias benéficas e/ou promovendo seu crescimento, prebióticos, probióticos e simbióticos podem ajudar a modular a microbiota intestinal em lactentes.
9. Algumas evidências sugerem que prebióticos, probióticos e simbióticos podem ajudar a melhorar a saúde intestinal, reduzir o desconforto intestinal e ajudar a prevenir o desenvolvimento de infecções e alergias.

Materiais-fonte e leitura adicional

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
3. Nauta AJ, Garssen J. Evidence-based benefits of specific mixtures of non-digestible oligosaccharides on the immune system. *Carbohydr Polym*. 2013;93:263-265.
4. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007;137(3 Suppl 2):847S-849S.
5. Boehm G, Moro G. Structural and functional aspects of prebiotics used in infant nutrition. *J Nutr*. 2008;138:1818S-1828S.
6. Belderbos ME, Houben ML, van Bleek GM, et al. Breastfeeding modulates neonatal innate immune responses: a prospective birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:65-74.
7. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess* 2007;153:1-186.
8. Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:63-77.
9. Le Huërou-Luron I, Blat S, Boudry G. Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutr Res Rev*. 2010;23:23-36.
10. Jakaitis BM, Denning PW. Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*. 2014;41:423-35.

11. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005;135:1-4.
12. Fujimura KE, Slusher NA, Cabana MD, Lynch SV. Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:435-454.
13. Binns N. International Life Sciences Institute (ISLI) Europe: Concise Monograph Series. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Available at: [http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_\(ing\).pdf](http://www.hablemosclaro.org/Repositorio/biblioteca/b_332_Prebiotics-Probiotics_ISLI_(ing).pdf).
14. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr.* 2011;6:209-240.
15. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25:428-438.
16. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol.* 2012;3:425-427.
17. Thurl S, Henker J, Siegel M, Tovar K, Sawatzki G. Detection of four human milk groups with respect to Lewis blood group dependent oligosaccharides. *Glycoconj J.* 1997;14: 795-799.
18. Gabrielli O, Zampini L, Galeazzi T, et al. Preterm milk oligosaccharides during the first month of lactation. *Pediatrics.* 2011;128:e1520-e1531.

19. Georgi G, Bartke N, Wiens F, Stahl B. Functional glycans and glycoconjugates in human milk. *Am J Clin Nutr.* 2013;98:578S-585S.
20. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr.* 2007;137:2420-2424.
21. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr.* 2010;103:1539-1544.
22. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6: 295-308.
23. Kapel N, Thomas M, Corcos O, et al. Practical implementation of faecal transplantation. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: 1098-1105.
24. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 4:8-11.
25. Westerbeek EA, van den Berg A, Lafeber HN, Knol J, Fetter WP, van Elburg RM. The intestinal bacterial colonisation in preterm infants: a review of the literature. *Clin Nutr.* 2006;25:361-368.
26. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 201;104:Suppl 2: S1-S63.

27. Commission of the European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006L0141&from=EN>
28. Vos AP, Haarman M, Buco A, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6:1277-1286.
29. Haarman M, Knol J. Quantitative real-time PCR assays to identify and quantify fecal *Bifidobacterium* species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:2318-2324.
30. Knol J, Scholtens P, Kafka C, et al. Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:36-42.
31. Oozeer R, van Limpt K, Ludwig T, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr.* 2013 Aug;98(2):561S-71S.
32. Newburg DS. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl 2: S8-17.
33. Kunz C, Rodriguez-Palmero M, Koletzko B, Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk, Part I: General aspects, proteins, and carbohydrates. *Clin Perinatol.* 1999;26:307-333.

34. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
35. Department of Health and Social Security (1977). The Composition of Mature Human Milk. Report on Health and Social Subjects No. 12. London, HMSO.
36. Savino F, Palumeri E, Castagno E, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1304-1310.
37. Rijnierse A, Jeurink PV, van Esch BC, et al. Food-derived oligosaccharides exhibit pharmaceutical properties. *Eur J Pharmacol.* 2011;668:S117-S123.
38. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:238-225.
39. Grüber C, van Stuijvenberg M, Mosca F, et al. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:791-797.
40. Hill C, Guamer F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroentrol Hepatol.* 2014;11:506-514.
41. Robinson J. Cochrane in context: probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health.* 2014;9:672-674.

42. Thum C, Cookson AL, Otter DE, et al. Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? *J Nutrition*. 2012;142:1921-1928.
43. Van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. Effect of a new symbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40: 795-804.
44. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organ J*. 2015;8:4.

Capítulo 5

Visão geral e direções
futuras

Resumo

Conforme abordado neste livro, o desenvolvimento saudável do intestino, assim como o seu adequado funcionamento e a colonização da microbiota intestinal são muito importantes para a saúde, o crescimento e o desenvolvimento do lactente, e também parecem ser um fator fundamental para a saúde no longo prazo. Evidências atuais sinalizam que, a composição e a diversidade da microbiota intestinal são um aspecto especialmente importante da saúde intestinal, devido a sua relação com a digestão de nutrientes, defesa contra patógenos, desenvolvimento e maturação do sistema imunológico, homeostase, saúde psicológica e bem-estar geral.

As crescentes investigações sobre o papel da microbiota intestinal na saúde e doença, fornecem um novo alvo terapêutico, tanto em lactentes quanto em adultos. Foi mostrado que a modulação da microbiota intestinal, por meio de prebióticos, probióticos e simbióticos facilita uma composição mais diversa e que atende aos critérios de “microbiota mais saudável”. Atualmente, é cada vez mais consolidado na literatura e aceito pelas principais entidades científicas, a associação positiva entre a modulação da microbiota intestinal e a prevenção e o tratamento de uma variedade de distúrbios, incluindo alergias, infecções e distúrbios gastrointestinais funcionais, tais como cólicas e constipação.^{1,2}

Direções de pesquisa futura

Recentes pesquisas têm aprimorado o conhecimento e o entendimento do que constitui, especificamente, uma microbiota intestinal saudável, estável e diversa. É importante ressaltar também, os fatores ambientais envolvidos e como estes podem influenciar, de modo positivo ou não, as alterações na composição e funcionalidade da microbiota, além da interação hospedeiro-micro-organismo de forma a influenciar a saúde e a doença. Estudos longitudinais de ampla escala e em longo prazo são necessários para esclarecer ainda mais essas importantes questões.³

Estudos clínicos enfrentam diversos desafios, incluindo a variabilidade interindividual e internacional da composição da microbiota intestinal e o fato de que, enquanto a amostragem fecal é um método relativamente fácil para analisar a composição da microbiota, visto que este método pode não refletir de fato as alterações intestinais.⁴ Pesquisas futuras serão focadas nos diferentes métodos de amostragem intestinal ou na ligação da composição fecal à composição intestinal verdadeira.⁵

Muitas perguntas permanecem sem resposta e necessitam de pesquisas adicionais:

1. Fontes de micro-organismos intestinais essenciais e a importância da janela de oportunidade temporal na colonização (pré-natal, nascimento, infância e vida adulta).
2. Marcadores biológicos (biomarcadores): Assim como na maioria dos campos da medicina, pesquisas de biomarcadores estão sendo conduzidas na área de colonização microbiana intestinal e sua relação com processo saúde-doença.³ Os biomarcadores permitem aos pesquisadores, monitorar estados fisiológicos e selecionar pacientes ou indivíduos específicos para certas intervenções, ou abordagens preventivas. Pesquisas adicionais sobre as composições da comunidade microbiana, “assinaturas” de microbiota individual e interações microbianas específicas podem permitir que estes sejam usados como biomarcadores. Metabólitos de atividade microbiana também podem se mostrar úteis. A caracterização genética de organismos também pode fornecer informações importantes, que podem ser usadas como marcadores no futuro.³
3. São necessárias novas investigações sobre disbiose e os mecanismos de suscetibilidade a doenças. Adquirir micro-organismos

desfavoráveis leva a doenças ou uma perda de micro-organismos comensais favoráveis facilita a colonização de micro-organismos desfavoráveis? Quando a disbiose ocorre devido a doenças, uso de antibiótico ou outros eventos, uma microbiota intestinal saudável pode ser recuperada?

4. Enquanto que uma alta diversidade microbiana foi associada com proteção contra doenças em adultos, sua relevância na primeira infância é controversa, já que a diversidade microbiana em lactentes amamentados é baixa. As futuras pesquisas devem responder como a diversidade microbiana evolui ao longo do tempo e quando é o momento exato em que a baixa diversidade representa um risco à saúde.
5. Novos achados apontam para o microbioma intestinal como um fator causal de kwashiorkor (deficiência proteica em crianças).⁶ Entretanto, os pesquisadores também precisam investigar o papel da microbiota intestinal em qualquer outro estado de subnutrição e sua influência em deficiências nutricionais específicas.
6. Até o momento, só podem ser feitas associações entre assinaturas microbianas específicas e o estado de saúde, como obesidade, alergia ou distúrbios de humor. Relações de causa e efeito deverão ser mais bem estabelecidas.
7. Pesquisas adicionais são importantes para um melhor entendimento do papel da microbiota intestinal durante a gravidez e no desfecho da gravidez. Ainda se faz necessário, determinar os mecanismos exatos pelos quais os micro-organismos colonizam o intestino, a partir de diferentes fontes.⁷ Por exemplo, os pesquisadores ainda estão tentando estabelecer o processo pelo qual micro-organismos da microbiota intestinal de uma mãe encontram seu caminho

até o leite materno.⁸ Tais estudos ajudarão ainda a revelar como os micro-organismos se comunicam com o sistema imunológico e o sistema nervoso central,⁹ sendo considerada, uma linha de investigação promissora.¹⁰

8. Outro aspecto em grande parte inexplorado da pesquisa de microbiota intestinal envolve a avaliação de outros componentes como fungos e vírus.¹¹ Pesquisas recentes mostraram que certos vírus eucariotas no intestino, também podem desempenhar um papel na promoção da saúde e no combate a infecções.¹² Por fim, pesquisadores continuam a investigar o potencial de modulação da microbiota intestinal com prebióticos, probióticos e simbióticos. A busca continua para achar novas cepas de probióticos e outras misturas e combinações de prebióticos, que podem ser adicionados à alimentação do lactente, de modo a promover a saúde tanto em curto quanto em longo prazo, e com respaldo técnico-científico sobre segurança e eficácia.
9. O ESPGHAN sugere que há uma necessidade de estudos adicionais para definir as doses e durações de administração ideais de fórmulas infantis, com adição de pré e probióticos, assim como sua segurança em longo prazo.¹³

As evidências disponíveis no momento, permitiram um avanço representativo sobre entendimento da saúde intestinal na primeira infância e, tem contribuído para a promoção da saúde intestinal, de forma a favorecer o bem-estar geral, tanto no momento atual quanto durante os anos seguintes, que são cruciais para o pleno desenvolvimento e alcance do potencial de cada indivíduo.

Materiais-fonte e leitura adicional

1. Martin R, Nauta AJ, Amor KB, Knippels LMJ, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes*. 2010;1:367-382.
2. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15.
3. Oozeer R, Rescigno M, Ross RP, et al. Gut health: predictive biomarkers for preventive medicine and development of functional foods. *Br J Nutr*. 2010;103:1539-1544.
4. Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, de Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes Nutr*. 2011;6:209-240.
5. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:E2329-E2338.
6. Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al. Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science*. 2013;339:548-554.
7. Scholtens P, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Ann Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-427.
8. Jeurink PV, van Bergenhenegouwen J, Jimenez E, et al. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013;4:17-30.
9. Bischoff, S. Gut health: a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011;9:24.

10. Shapiro H, Thaiss CA, Levy M, Elinav E. The cross talk between microbiota and the immune system: metabolites take center stage. *Curr Opin Immunol.* 2014;30:54-62.
11. Kaiko GE, Stappenbeck TS. Host-microbe interactions shaping the gastrointestinal environment. *Trends Immunol.* 2014;35:538-548.
12. Kernbauer K, Ding Y, Cadwell K. Anenteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014;516:94-98.
13. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:238-225.

SAÚDE INTESTINAL NA PRIMEIRA INFÂNCIA é uma série educativa que enfatiza a saúde intestinal durante os primeiros 1.000 dias, um período crucial no desenvolvimento humano que fornece as bases para saúde e bem-estar por toda a vida.

IMPORTÂNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL E DA NUTRIÇÃO PARA O DESENVOLVIMENTO E SAÚDE FUTURA é o primeiro livro da série e fornece uma visão geral do desenvolvimento inicial do intestino, o papel da microbiota intestinal e como ela influencia a saúde em curto e longo prazo.

Resumos Informativos de Conhecimento Essencial da Wiley são guias científicos que fornecem perspectivas importantes sobre uma área específica de especialização. Versões eletrônicas destes livros também estão gratuitamente disponíveis em www.essentialknowledgebriefings.com

O conteúdo deste trabalho é destinado a pesquisa, entendimento e debates científicos gerais futuros e não é destinado a recomendação ou promoção de métodos, diagnósticos ou tratamentos específicos por médicos para nenhum paciente em particular, não devendo ser usado com estes fins. A editora, os editores e autores não oferecem declarações ou garantias com respeito à exatidão ou plenitude do conteúdo deste trabalho e especificamente se isentam de quaisquer garantias, incluindo, e sem limitações, quaisquer garantias implícitas de adequação a um objetivo em particular. Tendo em vista as pesquisas em andamento, modificações de equipamentos, alterações em regulamentações governamentais e o constante fluxo de informações com relação ao uso de medicamentos, equipamentos e dispositivos, solicita-se que o leitor analise e avalie as informações fornecidas nas bulas ou instruções de cada medicamento, equipamento ou dispositivo quanto a, entre outras coisas, alterações nas instruções ou indicações de uso e advertências e precauções adicionadas. Os leitores devem consultar um especialista sempre que apropriado. O fato de uma organização ou site estar mencionado neste trabalho como citação e/ou potencial fonte de informações adicionais não significa que os editores, autores ou a editora endossam as informações que a organização ou site possa fornecer ou recomendações que possa fazer. Ademais, os leitores devem estar cientes de que os sites listados neste trabalho podem ter sido alterados ou desaparecido entre o período em que este trabalho foi escrito e o período em que é lido. Nenhuma garantia pode ser criada ou estendida por nenhuma afirmação promocional neste trabalho. A editora, os editores ou os autores não serão responsáveis por quaisquer danos daqui advindos.