

Impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo

Tadeu Fernando Fernandes

Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Especialista em Pediatria pela SBP/AMB
Pós-Graduando em Nutrologia na Boston University School - Presidente do Departamento de Pediatria Ambulatorial da SBP
Presidente da SPSP - Regional Campinas

RESUMO

Base teórica: Há evidências suficientes que sustentam a importância da programação metabólica no período perinatal e nos primeiros anos de vida na prevenção ou desenvolvimento de doenças ao longo da vida.

Metodologia: Utilizando como referências principais as palestras proferidas no ESPGHAN 2016, fizemos uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, tendo como objetivo principal mostrar a importância dos impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo.

Achados: Documentou-se a existência de um imprinting epigenético fetal através da translocação bacteriana durante a gravidez, que fornece à prole um microbioma pioneiro intra-útero. A presença de componentes da microbiota materna no feto intra-útero é uma importante fonte de maturação do sistema imune fetal levando à indução de tolerância à alérgenos orais e respiratórios, mas pode também resultar em um desfavorável fator epigenético nos casos de obesidade materna.

Conclusão: Está clara e evidente a importância do pediatra no acompanhamento do desenvolvimento da microbiota intestinal da criança desde a vida intrauterina.

Existem várias janelas de oportunidade para intervenção na programação metabólica da criança visando minimizar as repercussões na saúde em curto e longo prazo.

Palavras-chave: Microbiota / Programação Metabólica / Epigenética

ABSTRACT

Background: There is sufficient evidence to support the importance of programming in the perinatal period and early life in the prevention or development of disease throughout life.

Methods: Using as main references the lectures in ESPGHAN 2016 we made a literature review in the databases PubMed, Scielo and Google Scholar, the main objective is to show the importance of the impacts of the intestinal microbiota in the health of infants and children in the short and long term.

Findings: It is documented from a fetal epigenetic imprinting by bacterial translocation during pregnancy, which provides the offspring one microbiome intrauterine pioneer. The presence of maternal components of the microflora of the fetus in utero is an important fetal immune system development supply leading to the induction of oral tolerance and respiratory allergens, but may also result in an unfavorable epigenetic factor in maternal obesity.

Conclusions: It is clear and evident the importance of pediatricians in monitoring the development of the intestinal microbiota of children from intrauterine life.

There are several windows of opportunity for the child's programming intervention to minimize the impact on health in the short and long term.

Keywords: Microbiota / Programming / Epigenetics

1 - INTRODUÇÃO

No 49º ESPGHAN realizado em maio de 2016, em Atenas, tivemos várias palestras e pôsteres relacionados ao tema microbiota intestinal, neste texto faremos um resumo das principais novidades apresentadas neste encontro.

Em primeiro lugar a nomenclatura, não tem mais lugar para o leigo termo “flora intestinal”, uma descrição pouco adequada para descrever o microbioma (coletivo de genomas de microorganismos) composto por quase 100 trilhões de bactérias, de aproximadamente mil espécies distintas que abrigam o corpo humano, em sua grande maioria colonizando o intestino e criando a notável microbiota intestinal¹.

Para contextualizar a importância da microbiota intestinal na saúde do homem precisamos levar em conta alguns fatos:

- 70 a 80% das células de nosso sistema imune estão concentradas no intestino, transformando esta região no maior órgão linfóide do corpo humano¹.
- Cerca de 100 milhões de neurônios estão conectados no intestino através de sinapses que produzem vários neurotransmissores que regulam várias funções intestinais como a motilidade, absorção, secreção, excreção e sensibilidade, principalmente à dor².
- 95% da serotonina total do organismo é produzida na região intestinal, fato que explica os vários estudos mostrando a influência dos circuitos intestinais no comportamento, humor e na saciedade³.

Estes dados ampliam nossa visão do sistema digestório, mostram que ele não é simplesmente um canal de trânsito alimentar, pelo contrário, é uma complexa entidade funcional do sistema imune, executa funções metabólicas e coordena uma interessante comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro através de caminhos imunológicos, endócrinos e nervosos, referido como eixo intestino-cérebro⁴.

Assim, podemos dizer que o sistema nervoso entérico é o nosso “segundo cérebro”⁴.

Diante destes dados e evidências fica clara a importância da microbiota intestinal, desde a primeira infância; sua colonização inicial e posterior diversidade é fundamental para prevenir doenças

em curto e longo prazo, promover um crescimento e desenvolvimento saudável abrindo janelas de oportunidades para intervenções na microbiota intestinal, visando a modulação e harmonização dos complexos circuitos envolvidos⁵.

2 - METODOLOGIA

Utilizando como referências principais as palestras proferidas no ESPGHAN 2016, relacionadas ao tema “impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo” fizemos uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed, Google Scholar e Scielo.

3 - DESENVOLVIMENTO

• A COLONIZAÇÃO DO INTESTINO FETAL

A influência dos padrões da primeira colonização microbiana intestinal na saúde futura é evidente, neste último ESPGHAN uma palestra da Professora Christina West da Umea University, Suécia, chamou a atenção para alguns fatos muito interessantes: o desenvolvimento do intestino na vida intrauterina sofre influência de fatores genéticos, ambientais e nutricionais, entretanto, o paradigma do “útero estéril”, postulado por Henry Tissier há mais de um século, ditando que o feto estéril adquire suas primeiras bactérias através da passagem pelo canal do parto, tem sido desafiado por relatos recentes documentando que as crianças adquirem um microbioma inicial antes do nascimento⁶.

Aagard (2014) mostrou a presença de DNA bacteriano no cordão umbilical, líquido amniótico, placenta e no mecônio do recém-nascido sugerindo uma colonização intestinal pré termo. Este DNA bacteriano também foi detectado no mecônio de prematuros nascidos entre a 23ª e a 32ª semana de gestação⁷.

Diferenças na microbiota meconial tem sido associada com partos prematuros⁸ e nos nascidos a termo têm-se relatos da associação de diferentes microbiomas com sintomas alérgicos⁹.

Um estudo com 29 gestantes mostrou que o DNA bacteriano foi detectado em todas amostras de placenta colhidas durante o parto cesariana; o gênero *Lactobacillus* predominou em 100% das amostras, seguido das *Bifidobactérias* em 43% e os *Bacteroides* em 34% das placentas¹⁰.

Recentemente estes resultados foram corroborados em um outro estudo com 320 gestantes,

utilizando uma técnica mais apurada de pesquisa de DNA bacteriano¹¹.

É interessante o modo como as bactérias atingem a placenta e glândulas mamárias, começa com o achado de material genético das bactérias entéricas maternas em células mononucleares do sangue e no leite de mulheres grávidas¹².

A translocação bacteriana a partir do intestino materno para os nódulos linfáticos mesentéricos e glândulas mamárias teve ocorrência demonstrada durante a gravidez e a lactação tardia¹³. A barreira epitelial intestinal impede a entrada no sistema circulatório de bactérias do lúmen intestinal, entretanto, as células dendríticas intestinais capturam ativamente bactérias do lúmen¹⁴, transportam via sanguínea para as glândulas mamárias e placenta¹¹ (vide a figura 1).

Podemos dizer que que existe um imprinting epigenético fetal através da translocação bacteriana durante a gravidez, que fornece à prole um microbioma pioneiro intra-útero¹³.

Especula-se que a presença de componentes da microbiota materna no feto intra-útero, seja uma importante fonte de maturação do sistema imune fetal levando à indução de tolerância à alérgenos orais e respiratórios¹⁵.

Muitas alterações imunitárias e metabólicas ocorrem durante a gravidez, entre elas a “síndrome metabólica”. Está bem documentado que a microbiota intestinal alterada pode causar síndrome metabólica em não grávidas, mas um recente estudo mostra o seu papel na gravidez¹⁶.

Foram documentados o “pool de bactérias fecais” de 91 gestantes com IMC normal na pré-gravidez e a evolução desta microbiota nos casos onde a gestação evoluiu para IMC gestacional de obesidade e status de diabetes gestacional documentada pela resistência à insulina no 3º trimestre da gravidez¹⁶.

A microbiota intestinal mudou drasticamente do 1º trimestre para o 3º trimestre gestacional, com vasta expansão da diversidade microbiana. Uma análise geral mostra o aumento global de proteobactérias e actinobactérias quando se caminha em direção do 3º trimestre obeso e resistente a insulina, gêneros que caracterizam sinais de inflamação e perda de energia.

O surpreendente aconteceu quando os pesquisadores fizeram a transferência deste “pool” microbiano do terceiro trimestre para ratos “germ free”, eles evoluíram para um quadro de maior

adiposidade e insensibilidade à insulina, bem diferente quando a transferência é realizada logo no início do primeiro trimestre gestacional e os ratinhos têm crescimento e metabolismo normal (vide figura 2).

Estes relatos mostram como são significantes os impactos das interações da microbiota com seu hospedeiro, e as consequências metabólicas sobre a gestante e seu feto¹⁶.

Estas novidades apresentadas no último ESPGHAN servem de alerta para importância do acompanhamento pediátrico do bebe desde a vida intrauterina, está claro que a programação metabólica é realizada em um tempo bem anterior ao nascimento.

• A COLONIZAÇÃO INTRA E PÓS PARTO

A composição da microbiota intestinal do recém-nascido é influenciada por uma complexa variedade de fatores fisiológicos, culturais e ambientais incluindo¹⁷:

- Tipo de parto
- Idade Gestacional (IG) na data do parto
- Ambiente familiar, estilo de vida da família e higiene ambiental
- Dieta materna e do recém-nascido
- Nível do estresse materno
- Doenças maternas e neonatais
- Uso de antibióticos durante a gravidez e/ou no período neonatal.

Imediatamente após o nascimento, bactérias pioneiras são introduzidas no corpo do bebe e um novo ecossistema microbiano começa a se estabelecido no intestino¹⁷.

O tipo de parto afeta a composição da microbiota intestinal do recém-nascido, entre aqueles nascidos de parto vaginal predominam as bactérias do gênero *Lactobacillus* adquiridas no canal do parto e *Bifidobactérias*, enquanto aqueles nascidos de parto cesariana a microbiota tende a ter altos níveis de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* com baixos níveis ou ausência de *Bifidobactérias*¹⁸.

Antibióticos utilizados profilaticamente em protocolos obstétricos para partos cesariana também alteram de modo significativo a microbiota do bebe, deixando-a pobre em *Bifidobactérias*¹⁹.

Antibióticos utilizados no período pós-natal também influenciam de modo significativo na mi-

-crobiota intestinal¹⁹. Estudos mostram que um terço (1/3) das espécies bacterianas são extinguidas durante um curso de antibioticoterapia, fato que promove grandes mudanças na homeostase colonizadora, com redução dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* com crescimento das *Proteobacterias*⁵⁻²⁰.

Esses padrões aberrantes de microbiota durante este período crítico de desenvolvimento imunológico e metabólico pode levar a consequências sérias em longo prazo como: asma, eczemas, alergias inespecíficas, obesidade, doenças autoimunes e diabetes tipo 1²⁰⁻²¹.

Recentes evidências mostram que após um ciclo de antibióticos a microbiota ainda não está recuperada em 4 semanas, ficando parcialmente recuperada somente em 8 semanas, e os efeitos em longo prazo ainda são desconhecidos²⁰.

Com relação ao tipo de alimentação, é bem conhecido que a microbiota intestinal de lactentes alimentados exclusivamente com leite materno é diferente daqueles alimentados com aleitamento artificial²². O leite materno é rico em fibras prebióticas do tipo oligossacarídeos que influenciam na composição da microbiota intestinal²³.

O leite humano contém de 20 a 23 g / L de oligossacarídeos no colostro e de 12 a 13 g / L no leite maduro 24, e o perfil destes no leite materno não é igual em todas as mães, com variáveis dependentes da carga genética, ambiente e alimentação²⁵⁻²⁶.

Os oligossacarídeos do leite materno compõem um grupo de carboidratos que superam mil diferentes estruturas moleculares, eles promovem o crescimento específico de bactérias, particularmente as *Bifidobactérias*, origem do termo muito utilizado no dia a dia: efeito bifidogênico²⁷.

As bactérias comensais intestinais utilizam estas fibras prebióticas como fonte de energia, através da fermentação colônica formam-se inúmeros produtos, com destaque para os ácidos graxos de cadeia curta (SCFA ou Short-Chain fatty acids), que conferem inúmeros benefícios para o ambiente intestinal²⁸:

- Fonte de energia para os colonócitos
- Redução do pH intestinal que estimula o crescimento de inúmeras bactérias probióticas que preferem o ambiente ácido, por outro lado, inibe o crescimento de bactérias patogênicas.
- Reduz a atividade inflamatória intestinal.

- Interage com células imunológicas auxiliando na regulação da imunidade intestinal.
- Estimulam a motilidade intestinal, ajudando na prevenção da constipação e desconforto intestinal.
- Aceleram o crescimento e diferenciação das células intestinais de revestimento, aumentando o efeito barreira.
- Ajudam na absorção de nutrientes como o cálcio e ferro por exemplo.

O colostro e o leite humano também são ricos em bactérias, estima-se que 800 ml de leite materno podem conter de 105 a 107 unidades formadoras de colônias (UFC)²⁴⁻²⁵.

As bactérias identificadas em amostras de leite materno pertencem principalmente aos gêneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium*²⁶.

A composição do leite materno é um processo muito dinâmico, e se modifica de acordo com a região onde a mãe vive, a duração do aleitamento, o momento do dia, e até mesmo durante uma única amamentação. Nunca será possível mimetizar esse processo dinâmico²⁹.

Devido a diferenças na composição entre o leite humano e a fórmula padrão para lactentes, há consenso de que a composição da microbiota intestinal também difere consideravelmente entre aqueles alimentados com leite materno e naqueles alimentados com fórmulas infantis²⁹.

As bifidobactérias são as bactérias mais prevalentes na microbiota infantil, sua quantidade é significativamente maior nos lactentes alimentados com leite materno do que nos alimentados com fórmulas. Os lactobacilos são parte da microbiota subdominante, e estão sob o controle das bifidobactérias³⁰.

Os lactobacilos e as bifidobactérias inibem o crescimento de bactérias exógenas e/ou nocivas, estimulam as funções imunológicas, auxiliam na digestão e/ou absorção dos ingredientes e minerais dos alimentos, e contribuem para a síntese de vitaminas³⁰.

Já em 1906, Tissier observou que a colonização fecal por bifidobactérias tinha ação protetora contra a possibilidade do desenvolvimento de diarreia, a quantidade de *Escherichia coli* e bacteroides é significativamente maior nos lactentes alimentados com fórmulas do que naqueles alimentados com leite materno²⁹.

Os lactentes alimentados com fórmulas apresentam uma microbiota mais semelhante à do “tipo adulto”. Depois do desmame e introdução de alimentos sólidos, a microbiota se torna mais complexa tanto nos lactentes alimentados com leite materno quanto naqueles alimentados com fórmulas²⁸.

Com a introdução de alimentos complementares ao leite materno na dieta do lactente observa-se um importante impacto sobre a microbiota intestinal, caracterizado pela diminuição da participação de bifidobactérias (que, no entanto, se mantêm predominantes) e aumento da diversidade com maior participação de bactérias dos gêneros *Bacteroides* e *Clostridium*²⁸.

Estudo feito com lactentes brasileiros em aleitamento natural exclusivo identificou seis filos na microbiota fecal: bacteroidetes, firmicutes, fusobactérias, proteobactérias, actinobactérias e verucomicrobias. Aos três meses de vida observou-se, predominantemente, *Streptococcus* e *Escherichia* e aos seis meses, predomínio de *Escherichia*³¹.

No fim dos dois anos de vida a abundância relativa dos constituintes da microbiota é semelhante tanto nos nascidos por parto normal como por cesárea³².

• IMPORTÂNCIA DA PRIMEIRA COLONIZAÇÃO APÓS OS 1.000 DIAS

A microbiota intestinal continua a se desenvolver e se estabilizar após os 1.000 dias de vida, e nesta etapa da vida a alimentação é fator primordial e sua diversidade influencia diretamente nesta fase³³.

Com aproximadamente três anos de vida a diversidade e complexidade da microbiota intestinal está estabelecida e se assemelha mais à dos adultos³³.

Durante toda vida a microbiota pode sofrer distúrbios temporários por doenças, dietas, medicamentos (principalmente os antibióticos) e pelo ambiente em que a criança está crescendo e se desenvolvendo, e neste ponto uma palestra do Professor John Cryan da University College Cork, Irlanda, no último ESPGHAN mostrou que uma microbiota bem estabelecida nos primeiros mil dias de vida tem grande poder de regeneração e recuperação³⁴.

Destacou que através da vigilância em cada passo do crescimento, desde a fecundação, é fundamental para o pediatra poder intervir no

momento adequado, para um bom desenvolvimento da microbiota da criança; como vimos fatores genéticos, nutricionais, ambientais, comportamentais influenciam no desenvolvimento da primeira colonização que servem de molde para toda a vida da criança³⁴.

O Professor John Cryan mostrou que a microbiota intestinal impacta dentro e fora de seus limites, emergem pesquisas na área do eixo cérebro-intestino, sistema imunológico-intestino, e intestino-intestino³⁴.

Outra palestra neste ESPGHAN do Professor Neil Shah da Catholic University Leuven, Belgium, discutiu sobre o impacto da nutrição na primeira infância e a tolerância alimentar, ele acredita que o estabelecimento de uma microbiota saudável inicial pode ser a chave para o combate do “tsunami” atópico que estamos enfrentando em nosso dia a dia³⁵.

Ele ressalta que recentes estudos em humanos mostram que se utilizarmos de modo correto a janela de tolerância imunológica que se abre na primeira infância podemos prevenir doenças atópicas em idades tardias³⁵.

A Professora Erika Isolauri da Turku University Central Hospital, Finland mostrou em sua palestra que as interações entre a microbiota e o intestino podem trazer benefícios em curto e longo prazo, principalmente quando se fala de doenças atópicas e obesidade, patologias nitidamente ligadas a alterações da microbiota intestinal³⁶.

Ela reafirmou tudo o que relatamos durante este artigo, destacando a importância do acompanhamento desde a fecundação e posterior desenvolvimento e início da programação metabólica fetal. Ela cita que distúrbios na composição taxonômica da microbiota intestinal durante os estágios críticos de seu desenvolvimento induzem alterações no fenótipo imune e metabólico³⁶.

De acordo com esta linha de raciocínio intervenções no ecossistema intestinal através do uso de prebióticos e/ou probióticos podem ser a chave para profilaxia e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis³⁶.

Ela advoga que acima do impacto na microbiota intestinal, o uso de intervenções com probióticos específicos podem restaurar ou incrementar a permeabilidade intestinal, reforçando as funções da barreira imunológica intestinal, aliviando a resposta inflamatória local com redução de citocinas inflamatórias e proinflamatórias³⁶.

Mostrou também outras evidências se acumulam a favor do aumento das bifidobactérias na infância, que pode levar a uma maior proteção contra as doenças alérgicas³⁶.

Recentes evidências apresentadas nesta palestra mostram que intervenções na microbiota intestinal podem também controlar o ganho de peso e o metabolismo energético, influenciando diretamente em um de nossos maiores problemas nutricionais atualmente: a obesidade³⁶.

Este foi o tema da palestra do Prof Ferdinand Haschke do Departamento de Pediatria PMU Salzburg, Áustria, que apresentou dados mostrando que a prevalência de sobrepeso e obesidade no mundo aumentou em 27,5% em adultos de 1980 para 2013 e 47,1% em crianças³⁷.

Ele revisou as principais causas desse aumento e destacou que a obesidade materna pode resultar em um desfavorável fator epigenético pré e pós-natal programando importantes genes na descendência³⁷.

Está claro e evidente que crianças filhas de mãe obesas tem maior e acelerado ganho de peso durante o período fetal e após nascimento, existe uma forte correlação entre o IMC da mãe e seus filhos aos cinco anos de idade³⁷.

Mostra também a forte correlação entre excessivo ganho de peso da criança no primeiro ano de vida e seu IMC aos cinco anos de idade³⁷.

4 - CONCLUSÃO

Apresentamos os principais tópicos atualmente discutidos pela comunidade internacional no último ESPGHAN destacando a importância do pediatra no acompanhamento do desenvolvimento da microbiota intestinal da criança desde a vida intrauterina.

Devemos aproveitar as várias janelas de oportunidade que se apresentam para intervir na programação metabólica da criança que terá repercussões em curto e longo prazo.

O aumento nas evidências indica que uma ótima composição e função da microbiota intestinal pode repercutir nos processos digestórios, absorção de nutrientes, defesa contra enteropatógenos, desenvolvimento de uma boa resposta imune, saúde biopsicossocial, controle metabólico e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis.

A modulação da microbiota intestinal com intervenções utilizando prebióticos e/ou probióticos poderão prevenir e tratar uma variedade de pato-

logias incluindo as atopias, infecções, distúrbios gastrointestinais, alterações no humor e doenças metabólicas como a obesidade.

Várias pesquisas estão em andamento e certamente outras novidades virão no próximo ESPGHAN, deste ano fica a grande mensagem dos IMPACTOS DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SAÚDE DO LACTENTE E DA CRIANÇA EM CURTO E LONGO PRAZO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 Nov;277(5 Pt 1): G922-8.
2. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Engl J Med*. 1996 Apr 25;334(17):1106-15.
3. Baganz NL, Blakely RD. A dialogue between the immune system and brain, spoken in the language of serotonin. *ACS Chem Neurosci*. 2013 Jan 16;4(1):48-63.
4. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJ. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):148-55.
5. Bischoff SC. 'Gut health': a new objective in medicine? *BMC Med*. 2011 Mar 14; 9:24.
6. West C. The gut microbiota and its role in allergic disease. [Apresentação no 49º ESPGHAN; 2016 May 26, Athens, Greece].
7. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014; 6:237-65.
8. Ardisson AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, et al. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One* 2014;9: e90784.
9. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 2013; 43:198–211.
10. Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology* 2012; 102:178–84.
11. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res*. 2015 Jan;77(1-2):214-9.
12. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period *Pediatric Research* (2015) 77, 214–219.

13. Perez PF, Doré J, Leclerc M, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: lessons from maternal cells? *Pediatrics* 2007;119: e724–32.
14. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol* 2001;2:361–7.
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11971–5.
16. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150(3):470-480.
17. Parfrey LW, Knight R. Spatial and temporal variability of the human microbiota. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jul;18 Suppl 4:8-11.
18. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, Oishi K, Martin R, Ben-Amor K, Knol J, Tanaka R. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013 Nov 14;8(11):e78331.
19. Scholtens PA1, Oozeer R, Martin R, Amor KB, Knol J. The early settlers: intestinal microbiology in early life. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2012;3:425-47.
20. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, Murphy B, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C, Cotter PD. 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 Nov;56(11):5811-20.
21. Clarke G, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Priming for health: gut microbiota acquired in early life regulates physiology, brain and behaviour. *Acta Paediatr*. 2014 Aug;103(8):812-9.
22. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr*. 2014 Oct 9;2:109
23. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:94.
24. Walker WA. Initial intestinal colonization in the human infant and immune homeostasis. *Ann Nutr Metabol*. 2013;63:S8-15.
25. Thurl S, Munzert M, Henker J, Boehm G, Müller-Werner B, Jelinek J, et al. Variation of human milk oligosaccharides in relation to milk groups and lactational periods. *Brit J Nutr*. 2010;104:1261-71.
26. Fernández L, Langa S, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Martín R, et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacol Res*. 2013;69:1-10.
27. Boehm G, Stahl B. Oligosaccharides from milk. *J Nutr*. 2007 Mar;137(3 Suppl 2):847S-9S. Review.
28. 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 Aug;25(5):428-38.
29. Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, Greef E, Peeters S, Casteels A, Mahler T et al . Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. *J. Pediatr* 2011; v. 87 (4): 292-300.
30. Satokari RM, Vaughan EE, Favier CF, Doré J, Edwards C, de Vos WM. Diversity of Bifidobacterium and Lactobacillus spp. in breast-fed and formula-fed infants as assessed by 16S rDNA sequence differences. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14:97-105.
31. Taddei CR, Oliveira FF, Duarte RT, Talarico ST, Takagi EH, Ramos Carvalho II, et al. High abundance of Escherichia during the establishment of fecal microbiota in Brazilian children. *Microb Ecol*. 2014;67:624---34.
32. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut*. 2014;63:559--66.
33. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014 Sep 22;5:494.
34. Cryan JF. Impact the gut microbiome on brain and behavior. [Apresentação no 49º ESPGHAN; 2016 May 26, Athens, Greece].
35. Shah Neil. Impacto f early nutrition on food tolerance and long-term paediatric GI disease. [Apresentação no 49º ESPGHAN; 2016 May 26, Athens, Greece].
36. Isolauri E. Host-Microbiota interactions health benefit in infancy. [Apresentação no 49º ESPGHAN; 2016 May 26, Athens, Greece].
37. Haschke F. The global childhood obesity pandemic. The reasons why and how to react. . [Apresentação no 49º ESPGHAN; 2016 May 26, Athens, Greece].

Recebido em 30/08/2016
Revisado em 20/09/2016
Aceito em 30/09/2016

Autor Correspondente:

Carlos Alberto Nogueira de Almeida
Rua São José, 2591 - Ribeirão Preto-SP - CEP 14025180
Fone: 16 3877 5034
Email: dr.nogueira@me.com

6 - FIGURAS CITADAS NO TEXTO

Figura 1 - A possível rota do DNA bacteriano do intestino para a placenta e glândulas mamárias durante a gestação. Células dendríticas ativamente captam o DNA bacteriano da microbiota intestinal materna e transportam para a placenta onde apresentam via circulação materna e líquido amniótico estes elementos ao sistema imune fetal em formação¹¹.

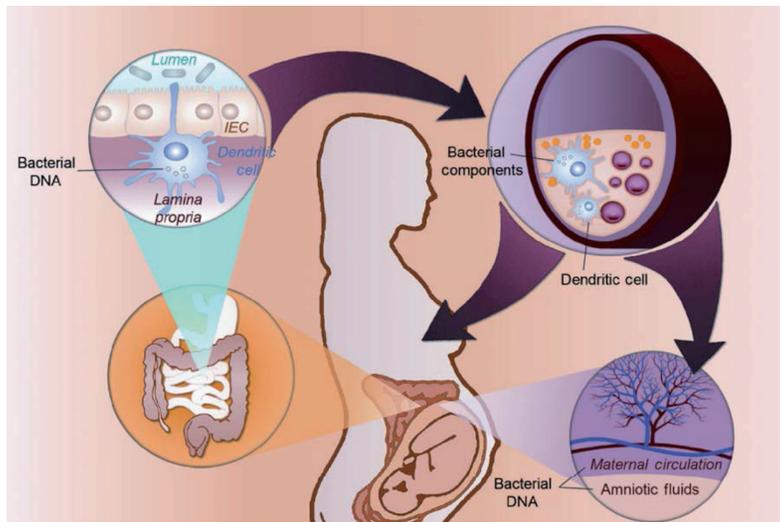
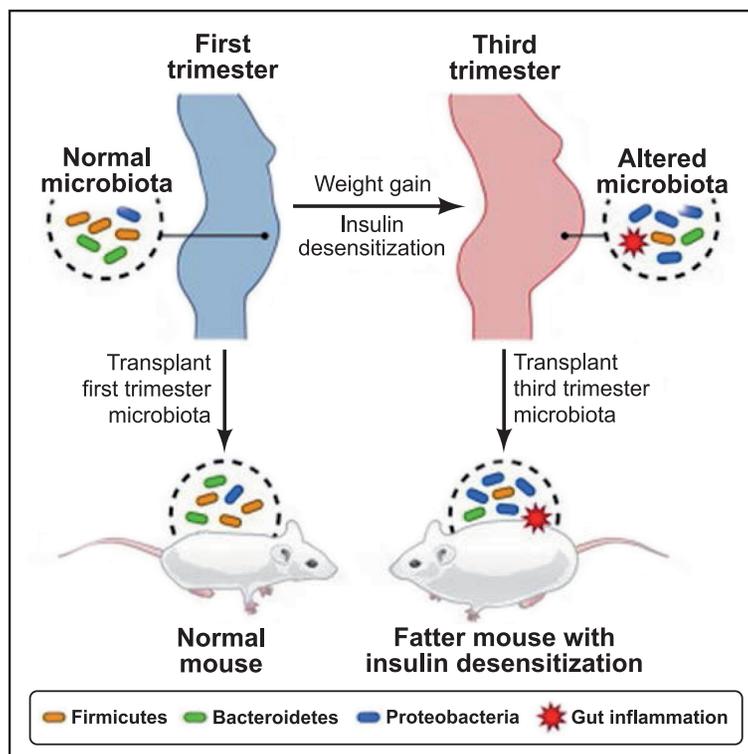


Figura 2 - Evolução da microbiota intestinal em gestantes do 1º para o 3º trimestre gestacional. A microbiota normal do 1º trimestre quando transplantada para ratos “germ free” resultavam em ratos normais, entretanto, o ganho de peso exagerado durante a gestação e o surgimento da resistência à insulina faz com que fezes destas gestantes quando transplantadas em ratos “germ free” resultem em ratos obesos e resistentes à insulina¹⁶.



Taken from the www.cell.com website