

## O IMPACTO DA PANDEMIA DA COVID-19 NA MICROBIOTA INTESTINAL DO LACTENTE

Recebido em: 18/09/2023

Aceito em: 20/10/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i10.2023-014

Nathália Salvi Merlotti <sup>1</sup>

Mônica Zwan <sup>2</sup>

Gabriela Pierin Firmino de Souza <sup>3</sup>

Lígia Maria Molinari Capel <sup>4</sup>

Pâmela Guimarães Reis <sup>5</sup>

**RESUMO:** A COVID-19 resultou em milhares de óbitos e até o presente momento assola diversos pacientes com as suas implicações. Uma das consequências da doença foi o isolamento social, realizado por quase todos os países, o que configurou a alteração de diversos padrões de convivência e principalmente de exposição a outros agentes não patogênicos e patogênicos essenciais para o desenvolvimento da microbiota. Com isso, o seguinte projeto tem como objetivo a descrição dos impactos da pandemia da COVID-19 na microbiota intestinal de lactentes do período pandêmico e as consequências geradas no sistema imunológico imaturo, prejudicando seu desenvolvimento e maturação. A metodologia consiste na análise e seleção de artigos científicos publicados nos últimos 10 anos com auxílio de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) específicos nas línguas inglesa e portuguesa para o tema da pesquisa, sendo a combinação dos descritores feita por meio de operadores booleanos. Conclui-se que a composição da microbiota intestinal é iniciada intraútero e influenciada pela via de parto, contato pele a pele após o nascimento e pela presença da amamentação materna. A modificação das práticas durante a pandemia da COVID-19, pode alterar a microbiologia neonatal, assim como impactar na maturação do sistema imunológico do lactente, predispondo futuramente à doenças gastrointestinais, metabólicas e atópicas, como asma.

**PALAVRAS-CHAVE:** SARS-CoV-2; Microbioma Gastrointestinal; Hipótese da Higiene; Disbiose.

### THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE INFANT GUT MICROBIOTA

**ABSTRACT:** COVID-19 has resulted in thousands of deaths and until now is affecting many patients with its implications. One of the consequences of the disease was social isolation, carried out by almost all countries, which resulted in changes in different patterns of coexistence and mainly exposure to other non-pathogenic and pathogenic agents essential for the development of the microbiota. Therefore, the following project

<sup>1</sup> Graduanda em Medicina. Universidade Cesumar (UNICESUMAR).

E-mail: [natysmerlotti@hotmail.com](mailto:natysmerlotti@hotmail.com)

<sup>2</sup> Graduanda em Medicina. Universidade Cesumar (UNICESUMAR).

E-mail: [ra-20014971-2@alunos.unicesumar.edu.br](mailto:ra-20014971-2@alunos.unicesumar.edu.br)

<sup>3</sup> Graduanda em Medicina. Universidade Cesumar (UNICESUMAR).

E-mail: [gabrielaa.pierin@gmail.com](mailto:gabrielaa.pierin@gmail.com)

<sup>4</sup> Mestre em Microbiologia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL). Universidade Cesumar (UNICESUMAR). E-mail: [ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br](mailto:ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br)

<sup>5</sup> Doutora em Biociências e Fisiopatologia pela Universidade Estadual de Maringá (UEM).

E-mail: [pamguimar@gmail.com](mailto:pamguimar@gmail.com)

aims to describe the impacts of the COVID-19 pandemic on the microbiota of infants during the pandemic period and the consequences generated on the immature immune system, damaging its development and maturation and relating microbiology, essentially intestinal, throughout the project. The methodology consists of the analysis and selection of scientific articles published in the last 10 years with the help of specific Health Sciences Descriptors in English and Portuguese for the research topic, with the combination of descriptors made using Boolean operators. It is concluded that the composition of the intestinal microbiota begins in utero and is influenced by the mode of delivery, skin-to-skin contact after birth, and the presence of maternal breastfeeding. Modifying practices during the COVID-19 pandemic may alter neonatal microbiology and impact the maturation of the infant's immune system, potentially predisposing them to future gastrointestinal, metabolic, and atopic diseases such as asthma.

**KEYWORDS:** SARS-CoV-2; Gastrointestinal Microbiome; Hygiene Hypothesis; Dysbiosis.

## EL IMPACTO DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN LA MICROBIOTA INTESTINAL DEL LACTANTE

**RESUMEN:** El COVID-19 ha provocado miles de muertes y todavía afecta a muchos pacientes con sus implicaciones. Una de las consecuencias de la enfermedad fue el aislamiento social, llevado a cabo por casi todos los países, que resultó en cambios en diferentes patrones de convivencia y principalmente exposición a otros agentes patógenos y no patógenos esenciales para el desarrollo de la microbiota. Com eso, el siguiente proyecto tiene como objetivo describir los impactos de la pandemia de COVID-19 en la microbiota de los lactantes durante el periodo pandémico y las consecuencias generadas sobre el sistema inmunológico inmaduro, perjudicando su desarrollo y maduración y relacionando la microbiología, fundamentalmente intestinal, a lo largo del proyecto. La metodología consiste en el análisis y selección de artículos científicos publicados en los últimos 10 años con la ayuda de Descriptores en Ciencias de la Salud específicos en inglés y portugués para el tema de investigación, con la combinación de descriptores realizada mediante operadores booleanos. Se concluye que la composición de la microbiota intestinal comienza intraútero y está influenciada por la vía de parto, el contacto piel a piel después del nacimiento y la presencia de la lactancia materna. La modificación de las prácticas durante la pandemia de COVID-19 puede alterar la microbiología neonatal y afectar la maduración del sistema inmunológico del lactante, predisponiéndolo potencialmente a enfermedades gastrointestinales, metabólicas y atópicas en el futuro, como la asma.

**PALABRAS CLAVE:** SARS-CoV-2; Microbioma Gastrointestinal; Hipótesis de la Higiene; Disbiosis.

### 1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, os primeiros casos da doença foram registrados na China, em 2019 e logo se espalhou pelo mundo (Bhardwaj *et al.*, 2021). Contudo, um dos maiores prejuízos foi o isolamento social e as medidas com finalidade de proteção, principalmente em recém-nascidos e crianças na primeira

infância (Romano-Keeler *et al.*, 2021). Diante de medidas relacionadas com a via de parto, amamentação, diminuição ou interrupção das visitas nos primeiros dias de vida e intensificação das práticas de higiene como um todo, é possível inferir que está ocorrendo uma tentativa de proteção em um viés de limpeza extrema. No entanto, a higiene tem sido relacionada há muitos anos às práticas de promoção de saúde e prevenção de doenças e o seu excesso nunca foi assunto de domínio público (Finlay *et al.*, 2021).

Todas as medidas propostas vão de encontro à Hipótese da Higiene, que surgiu como uma tentativa de explicar as mudanças no espectro de infecções (Ege *et al.*, 2017). Hoje, a hipótese foi ampliada para diversas áreas, porém sua base permanece a mesma: como o excesso de higiene nos primeiros anos de vida pode impactar no desenvolvimento de comorbidades no futuro? Contudo, baseado na hipótese, infere-se que as medidas de higiene e proteção contra a COVID-19 relacionam-se também a um prejuízo futuro na saúde

Frente a isso, as pandemias envolvem a transferência generalizada de patógenos e diminuição ou interrupção do contato humano e o meio externo, afetando a diversidade microbiana, especialmente nos indivíduos que estão desenvolvendo suas barreiras e proteções: lactentes. Portanto, um microbioma saudável é fundamental para a maturação do sistema imunológico infantil (Finlay *et al.*, 2021). Seu desenvolvimento e maturação começa durante a gravidez e continua durante os primeiros meses de vida. Durante e imediatamente após o nascimento, neonato já é exposto a comunidades microbianas complexas e tanto a composição quanto a função da microbiota infantil precoce são definidas pelo modo de nascimento, microbiota materna, exposição à antibióticos e práticas de alimentação (Robertson *et al.*, 2019).

Nesse sentido, a falta de contatos microbianos normais durante a pandemia pela diminuição da amamentação e aumento de cesarianas, por exemplo, poderia então dificultar a colonização intestinal por uma microbiota saudável, prejudicar o desenvolvimento do sistema imune e conseqüentemente predispor os indivíduos nascidos nesse período a alergias e doenças autoimunes no futuro? Considerando que a microbiota do recém-nascido saudável se aproxima da microbiota materna das fezes, vaginais ou da pele, dependendo do modo de parto, o aumento da busca por cesarianas pode fazer com que os neonatos adquiram outros tipos de microbiota e não àquele esperado fisiologicamente (Kallionpaa *et al.*, 2014).

Ademais, os primeiros colonizadores da microbiota intestinal infantil são anaeróbios facultativos, seguidos por anaeróbios obrigatórios, onde certas espécies podem promover o desenvolvimento de células T reguladoras da mucosa, o que pode estar relacionado à atenuação da inflamação, protegendo contra o desenvolvimento da reatividade imunológica a substâncias que possam ser potenciais alérgenos. A diversidade microbiana permanece pequena no início da infância, sendo extremamente relacionada com o leite materno no que diz respeito a uma microbiota diversificada (Robertson *et al.*, 2019). Assim como a mudança da via de parto, a amamentação foi prejudicada no período pandêmico, provavelmente interferindo na colonização bacteriana do neonato, havendo a necessidade de compreender quais classes de micróbios habitam a microbiota desses indivíduos.

A pandemia da COVID-19 deixou sequelas notáveis para a maioria dos indivíduos, principalmente relacionadas aos óbitos vivenciados e aos danos na saúde. Além disso, a caracterização dos possíveis prejuízos são de extrema relevância para a condução de quadros clínicos de doenças crônicas no futuro e possível caracterização de fatores de risco para diversas enfermidades. A importância do projeto concentra-se na disseminação de conhecimento sobre as práticas exageradas de higiene, baseado em hipóteses muito bem elucidadas no meio científico, como a Hipótese da Higiene, e com aplicação no momento histórico vivido da pandemia, pelas alterações de diversas práticas citadas ao longo do estudo. Com isso, espera-se que com a elucidação dos mecanismos que apoiam as hipóteses descritos no projeto, seja possível uma menor interferência no estabelecimento de uma microbiota intestinal fisiológica em lactentes para a prevenção de comorbidades futuras.

Diante do exposto, esta revisão terá como objetivo geral a descrição dos impactos da pandemia da COVID-19 na microbiota intestinal dos lactentes e as possíveis consequências no desenvolvimento e maturação do sistema imunológico, assim como objetivos específicos de identificar as possíveis alterações na composição microbiana e apontar as consequências de uma disbiose no desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no futuro.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com a finalidade de sintetizar o conhecimento sobre o tema escolhido. A pesquisa foi realizada a partir da

análise de artigos publicados nas bases de dados eletrônicas: Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde) e PubMed/Medline (*US National Library Of Medicine*). Os DeCS e *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizados foram SARS-CoV-2, hipótese da higiene, microbioma gastrointestinal, lactente e disbiose nas línguas inglesa e portuguesa e a combinação dos descritores foi feita por meio dos operadores booleanos AND e OR a fim de especificar a busca. As combinações feitas foram: “SARS-CoV-2” AND “Microbioma gastrointestinal” AND “Lactente”, na língua portuguesa e “Hygiene hypothesis” AND “Infant” AND “Gastrointestinal microbiome”, “SARS-Cov-2” AND “Infant” AND “Gastrointestinal microbiome”, “SARS-CoV-2” AND “Infant” OR “Infants” AND “Gastrointestinal microbiome”, “Hygiene hypothesis” AND “Infant” AND “Dysbiosis”, “Infant” OR “Infant” AND “Gastrointestinal microbiome”, “Infant” OR “Infants” AND “Hygiene Hypothesis”, na língua inglesa.

Os critérios de inclusão foram (a) artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, (b) artigos publicados entre os anos de 2013 e 2023, (c) artigos publicados nas bases de dados supracitadas. Assim, foram excluídos (a) artigos publicados antes do ano de 2013 e (b) artigos que não apresentaram conteúdos que contribuem com essa pesquisa ou pela impossibilidade de acesso ao mesmo. O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) do ano de 2020 foi editado e utilizado para detalhar a seleção dos artigos (Figura 1). A organização das referências e contabilização das duplicatas foi auxiliada pela ferramenta *Mendeley Reference Manager*, onde desde o princípio os trabalhos foram triados de maneira separada e contabilizados conforme suas próprias bases de dados. Inicialmente os artigos em sua totalidade passaram pela primeira seleção de elegibilidade, onde os artigos publicados antes de 2013 e em outros idiomas foram excluídos de imediato. A segunda etapa foi a leitura do título e do resumo dos trabalhos, onde os artigos que não contribuíram com a pesquisa foram excluídos, com exceção de alguns trabalhos que precisaram ser lidos na íntegra para a posterior exclusão. Com isso, as obras selecionadas foram lidas na íntegra pelas autoras e divididas de maneira aleatória entre as mesmas, onde foi possível a comparação dos resultados obtidos e a discussão sobre a interpretação pessoal. Finalmente, os artigos finalizaram a seleção e foram utilizados para o presente trabalho.

Os artigos selecionados foram analisados por meio de dois instrumentos de coleta, elaborado pelas autoras, com título do artigo, autores, ano de publicação, local de

execução da pesquisa e periódico publicado, o segundo instrumento foi preenchido com o nível de evidência do estudo, objetivos do trabalho, principais resultados e conclusões, onde as autoras puderam comparar diferentes interpretações do mesmo trabalho analisado. A análise dos trabalhos foi realizada de maneira descritiva.

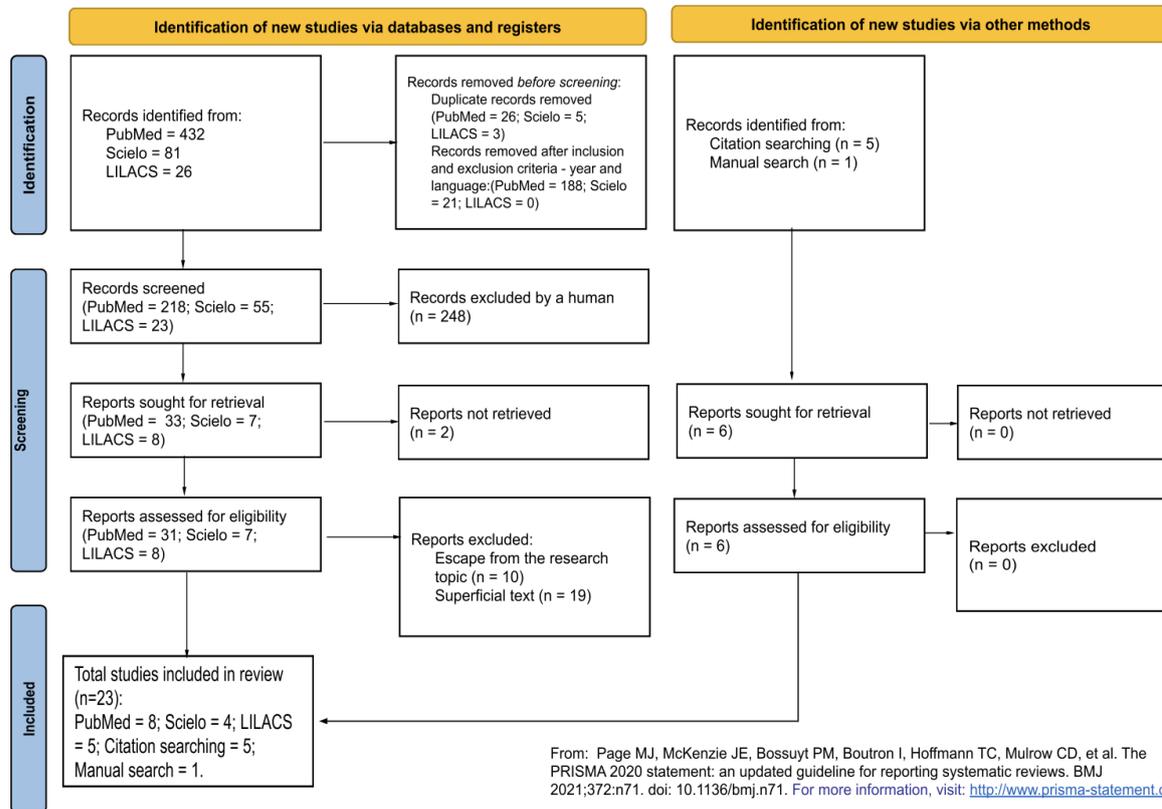
### 3. RESULTADOS

Conforme a metodologia do presente estudo, os artigos triados segundo os critérios foram selecionados de maneira independente, ou seja, conforme à base de dados de natureza, para que dessa forma fosse possível a correta contabilização das obras. Na PubMed/Medline o total de artigos encontrados de acordo com a combinação dos operadores booleanos foi de quatrocentos e trinta e dois (432), onde dezesseis (16) estavam duplicados e cinco (5) triplicados, totalizando vinte e seis (26) artigos repetidos e quatrocentos e seis (406) trabalhos tiveram os critérios de inclusão por ano e idioma aplicados, totalizando duzentos e dezoito (218), após a exclusão de cento e oitenta e oito (188) artigos. Desse número, somente trinta e três (33) foram selecionados após a leitura do título e resumo e posteriormente dezesseis (16) para leitura. A leitura de dois (2) artigos foi impossibilitada por não ser possível o acesso ao trabalho e os demais não selecionados apenas citavam o tema ou abordavam o assunto de maneira superficial. Na base de dados eletrônica Pubmed, oito (8) estudos foram utilizados para a escrita do presente trabalho. A busca inicial na Scielo resultou em oitenta e um (81) artigos, onde cinco (5) deles eram duplicados, totalizando setenta e seis (76) trabalhos selecionados. Após a aplicação dos critérios, cinquenta e cinco (55) artigos foram selecionados, vinte e um (21) foram excluídos pelos critérios e somente sete (7) após a leitura do título e do resumo. O total de artigos selecionados da base de dados Scielo para o desenvolvimento foi de quatro (4), visto que três (3) dos artigos somente citavam o tema ou o abordavam de maneira muito superficial. Por fim, o total de artigos encontrados na LILACS foi de vinte e seis (26) onde três (3) eram duplicados, totalizando vinte e três (23) para seleção conforme o ano e os idiomas, resultando em vinte e três (23) obras para a leitura do título e do resumo, finalizando essa etapa com oito (8) trabalhos e somente cinco (5) utilizados para o desenvolvimento do projeto. Cinco (5) artigos foram pesquisados na busca livre, uma vez que eram referências de outros artigos encontrados nas bases de dados, sendo um dos artigos do ano de 2012, incluído na pesquisa por sua relevância. A pesquisa de um (1) único

artigo foi manual, pela busca nos Arquivos de Ciência da Saúde Unipar. Totalizando o uso de vinte e três (23) artigos para o presente trabalho.

Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020

PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources



Fonte: Adaptado pelas autoras (2023)

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 Microbiota Intestinal

O trato gastrointestinal é o sistema mais rico e colonizado, com cerca de trilhões de microrganismos praticantes de relações simbióticas. O termo microbiota é descrito como a população de microrganismos, composta por archaeas, bactérias, fungos, vírus e protozoários que vivem no corpo humano, sendo associadas a genomas e formando o microbioma humano (Ortigão *et al.*, 2020).

A microbiota intestinal, em geral, é dominada por inúmeros microrganismos do reino Bacteria, sendo que a grande maioria é pertencente aos filós Firmicutes e Bacteroidetes, com os gêneros *Bacteroides*, *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* sendo os mais abundantes (Oliveira *et al.*, 2018). Conforme Mendoza *et al.* (2018), uma maior quantidade de bactérias aeróbias e anaeróbias facultativas concentram-se nos segmentos mais proximais, sendo elas: *Firmicutes*, *Lactobacillaceae* e proteobactérias, como

*Helicobacter spp.* Já o cólon é dominado por anaeróbios fermentativos obrigatórios das famílias *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* e *Firmicutes*.

Essa vasta microbiota interage com o ser humano, seu hospedeiro, à nível local, conforme sua principal localização, mas também amplamente, conseguindo participar do sistema imunológico, da fisiologia de diversos órgãos e sistemas e do metabolismo humano. Além disso, sofre influências externas por microrganismos patogênicos, medicações e alterações próprias de seu hospedeiro, que podem resultar em inflamação, síndrome metabólica e consequências diversas (Mendoza *et al.*, 2018). Segundo Ortigão *et al.* (2020), a disbiose normalmente consiste em uma ou mais das características: perda de comensais, crescimento excessivo de microrganismos patogênicos e redução da diversidade.

#### **4.2 A Hipótese da Higiene**

A Hipótese da Higiene foi uma observação feita primeiramente por Strachan, em 1989, que relatou a relação inversamente proporcional entre o número de familiares e a ocorrência de doenças alérgicas, hipotetizando que o aumento da incidência dessas enfermidades poderia estar relacionado à esse fator (Ponsonby *et al.*, 2022). Além dessa relação, a própria exposição precoce nos primeiros anos de vida estaria relacionada com a maturação do sistema imunológico em desenvolvimento, para que futuramente seja possível sua atuação de maneira ideal. Essa exposição estaria relacionada a um maior contato com bactérias, vírus e fungos, o que era muito mais frequente antes da modernização das sociedades e o processo de urbanização (Pierau *et al.*, 2021). O termo “higiene”, nomeador da hipótese em questão, é comumente associado às práticas de promoção da saúde e prevenção de doenças, dito como benéfico. Contudo, em relação à hipótese propriamente dita, a higiene seria falta de exposições ambientais benéficas para a composição do microbioma, visto que sua aquisição consiste em um momento delicado, então, perturbações no processo, quando somadas a outros fatores, podem resultar em doenças imunológicas futuras (Romano-Keeler *et al.*, 2021). Oliveira *et al.* (2018) também propõe que o nível de higiene determina fundamentalmente a exposição microbiana e pode influenciar o desenvolvimento inicial e a própria diversidade da microbiota intestinal.

Posteriormente, a hipótese da higiene pôde ser amadurecida e os estudos foram ampliados para englobar a microbiologia intestinal. Um grande estudo de Vatanen *et al.* (2016) acompanhou recém-nascidos desde o seu nascimento até os três anos de idade com

uma amostragem de 222 crianças no norte da Europa, onde as doenças autoimunes com manifestação precoce são mais comuns na Finlândia e Estônia, mas ocorrem com menor frequência na Rússia. Com isso, foi descoberto que as espécies do gênero *Bacteroides* não são tão abundantes nas crianças russas, contrária à sua riqueza nas finlandesas e estonianas. As *Bacteroides* são propostas como inibidoras da sinalização imunológica inata e a tolerância às endotoxinas, então, essa colonização precoce pode ter impedido a ação imunológica nas crianças da Finlândia e Estônia, que possuem abundância desses microrganismos (Masaru *et al.*, 2017).

### **4.3 O Impacto da Pandemia da COVID-19 na Aquisição da Microbiota Intestinal pelo Lactente**

Independentemente à situação resultante gerada pela pandemia da COVID-19, o ser humano já está sendo constantemente prejudicado com as mudanças sociais, que impactam a alta prevalência atual de DCNT. Somando isso ao presente contexto, as pandemias afetam a diversidade microbiana dos indivíduos, pela própria infecção, mas principalmente, pela mudança dos padrões sociais. Pela propagação do vírus pelo mundo, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia, com implementação de medidas sociais, como o isolamento. Com isso, entende-se que as pandemias resultam em dois principais acontecimentos: a transferência de novos patógenos e a diminuição do contato humano, pelo isolamento social necessário para controle da doença. Consequente a isso, ocorre um remodelamento e uma perda na diversidade microbiana essencial do ser humano, pelos novos microrganismos colonizadores e o isolamento social, associado a outros fatores, que induz o indivíduo ao aumento ou mesmo excesso da higiene com finalidade de proteção.

A interação de diversos fatores benéficos como a alimentação, relação interfamiliar e com animais domésticos além da exposição ao ambiente são protetores para a aquisição de uma microbiota saudável. Contudo, mesmo entre os fatores benéficos, é possível verificar situações que foram modificadas ou excluídas durante a pandemia da COVID-19 relacionada com os lactentes, sendo elas a amamentação com leite materno, a relação com a comunidade e principalmente o deslocamento, pelo isolamento social. Somado a isso, os fatores que não são benéficos para a microbiota, como a inflamação, estilo de vida relacionado ao sedentarismo, alimentação desbalanceada e a medicação em excesso, sempre estiveram presentes na sociedade contemporânea, contudo, associado ao

isolamento social necessário para a pandemia, diversos hábitos foram exacerbados e outros implementados, como o excesso de higiene. Dessa forma, as medidas contra o SARS-CoV-2 impedem a aquisição de uma diversidade microbiana necessária e aceleram a perda da microbiota.

A diminuição da diversidade microbiana e as alterações sociais independentes à pandemia, como estilo de vida sedentário, são associadas ao aumento das DCNT como obesidade, diabetes, asma e doenças autoimunes, inferindo que a partir de 2019, os indivíduos possam sofrer o impacto dessas comorbidades com uma frequência muito maior, essencialmente os indivíduos em processo de aquisição da microbiota, ou seja, os recém nascidos na era da COVID-19 (Finlay *et al.*, 2021).

Por mais que as pandemias e a própria COVID-19 influenciam drasticamente na aquisição da microbiota do lactente, pelas alterações vivenciadas no período que levam a disbiose, parte da composição microbiana já é iniciada no período intrauterino. Conforme Chong-Neto *et al.* (2019), a hipótese de Henry Tissier afirmava que a placenta, o feto e seu ambiente eram estéreis. Contudo, pesquisas atuais hipotetizaram que há presença de bactérias colonizadoras no intestino fetal antes do nascimento, quando por exemplo, em 2014, uma equipe de investigação identificou DNA bacteriano no tecido placentário e quando o neonatologista Josef Neu, identificou DNA bacteriano no mecônio de recém nascidos. Estes estudos demonstraram que a identificação de DNA bacteriano não está necessariamente associada a uma resposta inflamatória, contribuindo para a hipótese de que essa presença se trata de uma colonização bacteriana intestinal. Até então, o isolamento de qualquer tipo de bactéria na placenta ou no líquido amniótico era considerado uma infecção intrauterina e, portanto, esperava-se identificar os processos inflamatórios associados, como o desenvolvimento de corioamnionite (Uberos *et al.*, 2020). Atualmente, os estudos identificaram a presença de microorganismos no mecônio, líquido amniótico e cordão umbilical (Tanaka *et al.*, 2017).

Alguns mecanismos foram propostos para explicar a translocação de microrganismos da mãe para o feto, como migração ascendente de bactérias da vagina e disseminação hematogênica da microbiota oral ou intestinal. Certos estudos observaram a semelhança entre a microbiota oral materna e as microbiotas placentária e oral infantil, sugerindo fortemente a transmissão materno-fetal de microrganismos (Robertson *et al.*, 2019). Outros estudos postulam que pode ocorrer transporte de bactérias no interior de células mononucleares do sangue periférico, como células dendríticas, que podem penetrar

ativamente no epitélio intestinal e carregar as bactérias até a placenta ou líquido amniótico, e após isso seriam deglutidas pelo feto e iniciariam a colonização intestinal (Chong-Neto *et al.*, 2019).

No entanto, alterações durante a pandemia da COVID-19 podem interferir nesse processo, por exemplo, as placentas de mulheres com síndrome de desconforto respiratório agudo grave secundária à COVID-19 têm taxas aumentadas de arteriopatia decidual e características de má perfusão vascular materna que podem interferir na troca bacteriana normal. Além disso, uma disbiose intestinal associada à COVID-19, incluindo mulheres grávidas infectadas, pode afetar a composição da microbiota intestinal pioneira de um recém-nascido (Oliveira *et al.*, 2018). Além disso, todas essas situações envolvendo a infecção e conseqüentemente um declínio na saúde materna, podem acarretar em uma possível cesariana, pela impossibilidade de um parto vaginal, assim como a necessidade de aleitamento artificial pelo lactente, impactando mais ainda no desenvolvimento da microbiota nos primeiros meses de vida.

Nos primeiros momentos da pandemia, a falta de estudos sobre a possibilidade de transmissão do SARS-CoV-2 de mães infectadas para recém-nascidos fez com que houvesse um aumento nas taxas de cesariana (Romano-Keeler *et al.*, 2021). Já é bem estabelecido que a cesariana apresenta risco aumentado de comorbidades por si só, que é relacionada a uma ausência de trabalho de parto ativo. Além disso, as demais diferenças sobre as vias de parto estão relacionadas à microbiota e sua aquisição, pelas discrepâncias encontradas nas colonizações e no desenvolvimento do sistema imunológico, de certa forma que os neonatos nascidos de cesariana possuem respostas imunes humorais mais pronunciadas e redução das respostas T *Helper* 1 (TH1) durante os dois primeiros anos de vida (Collado *et al.*, 2014).

Essa diferença na resposta imune está relacionada a transferência de parte da microbiota materna para o recém-nascido por parto vaginal, que é colonizado primeiramente com micróbios provenientes do cólon e da pele, ricos em *Lactobacillus* e *Prevotella* (Oliveira *et al.*, 2018). A microbiota nos primeiros dias de vida, composta por *Firmicutes* (*Lactobacillus*) e as *Actinobacterias* (*Bifidobacterium*), permitem as condições ideais para a expansão do filo *Bacteroidetes*, considerando que o filo *Firmicutes* predominante está relacionado com a produção de butirato durante a fermentação de carboidratos complexos e o filo *Bacteroidetes* com o propionato. Ademais, ainda segundo Uberos *et al.* (2020), o tipo de parto afeta predominantemente o desenvolvimento do microbioma,

conforme foi observado que bactérias *Firmicutes* e *Actinobacteria*, que são transferidas pelo parto vaginal, são menos frequentes em nascimentos por cesariana, pela colonização ocorrer pelo contato com a flora da pele materna. As vias de biossíntese funcional dos lipopolissacarídeos são presentes na microbiota intestinal dos nascidos de maneira natural, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, relacionadas com o sistema imunológico neonatal, ou seja, recém-nascidos por cesariana com um menor conteúdo lipopolissacarídeo, terão um menor potencial imunoestimulante. Mesmo com as possíveis alterações microbianas em relação à via de parto, as diferenças iniciais na colonização tendem a desaparecer com o início da amamentação.

O contato pele a pele e as medidas relacionadas à relação mãe e filho vão muito além da formação da criação de vínculos. Estudos em prematuros, que não podem receber o contato pele a pele por intercorrências clínicas e necessidade de suporte imediato, demonstram uma clara ruptura na transferência da microbiota proveniente da pele e boca materna pode comprometer a saúde do trato gastrointestinal e do sistema imune dessas crianças. Durante os momentos mais críticos do isolamento social evidenciados pela COVID-19, as recomendações iniciais basearam-se na suspensão do contato pele a pele e na separação do binômio mãe e recém-nascido, para minimizar a transmissão da doença (Romano-Keeler *et al.*, 2021). Alguns hospitais adotaram políticas próprias, separando as mães dos neonatos, além de desencorajar e até mesmo proibir a amamentação, além da suspensão de visitas domiciliares no puerpério, momento onde deve ter incentivada e auxiliada a amamentação. A OMS apoiou o contato entre mãe e recém-nascido, imediatamente após o nascimento e a amamentação, inclusive para parturientes diagnosticadas com a COVID-19, desde que em uso de máscaras e após higienização adequada (Finlay *et al.*, 2021). Por mais que os efeitos a longo prazo da limitação da exposição do lactente aos micróbios maternos durante as primeiras semanas de vida não estejam completamente elucidados, podemos verificar outro padrão de possível diferenciação da microbiota, podendo ter consequências futuras (Romano-Keeler *et al.*, 2021).

A pandemia da COVID-19 também afetou a promoção do aleitamento materno exclusivo. O risco de contágio reforçou políticas de isolamento das genitoras de seus neonatos no início da pandemia, e fez com que suspendessem ou não iniciassem a amamentação (Galindo-Sevilla *et al.*, 2021). Visto que, o processo natural de amamentação já denota uma dificuldade, pela falta de conhecimento e a ausência de explicação, durante a pandemia da COVID-19, as informações sobre a prática foram quase cessadas e a

amamentação como um todo, desestimulada (Takemoto *et al.*, 2023). A amamentação representa o principal elo entre mãe e bebê no período pós natal, e é responsável pela transferência da microbiota, por nutrientes e várias substâncias importantes para o desenvolvimento do bebê (Collado *et al.*, 2014).

O leite materno contém vários componentes, como aminoácidos, hormônios, anticorpos, enzimas, nucleotídeos, imunomoduladores, microRNA, biomoléculas e vários componentes da microbiota. Cada um destes componentes tem funções específicas e essenciais, como os fatores de crescimento, por exemplo, que promovem a colonização intestinal por *Lactobacillus*. Outros componentes imunes como lisozimas, lactoferrina, interleucina-10 e Imunoglobulinas como IgG, IgM, IgD, IgE e IgA, sendo a última a de maior concentração, pela proteção contra a proliferação de bactérias enteropatogênicas. Além disso, células como macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e linfócitos T, são essenciais para fornecer defesa imunológica para os neonatos, sendo que nenhum outro alimento artificial pode substituir ou exercer as suas funções (Galindo-Sevilla *et al.*, 2021).

Oligossacarídeos do leite materno (HMO) são fornecidos pela amamentação e têm papel importante na estimulação do desenvolvimento do trato gastrointestinal e da microbiota dos lactentes. Essas substâncias são apenas parcialmente digeridos no intestino delgado e atingem principalmente o cólon, onde são fermentados, principalmente por *Bifidobacterium*, para produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), por isso possuem efeito probiótico, selecionando uma microbiota rica em *Bifidobactérias*. Lactentes alimentados com fórmulas artificiais apresentam características microbianas distintas, com elevada presença de *Clostridium difficile* e *Bifidobacterium*, cujo crescimento é promovido por HMOs, especialmente *Bifidobacterium infantis*, que foi relatado como relacionado diretamente com a quantidade de IgA secretada e efeitos anti-inflamatórios (Tanaka *et al.*, 2017). *Bifidobacterium* e *Bacteroides* são capazes de crescer e proliferar usando HMOs como o único substrato, uma vantagem adaptativa. Os filhos de mães portadoras do caráter secretor, cujo leite contém altos níveis de oligossacarídeos fucosilados, foram colonizados por bifidobactérias mais cedo e com maior frequência do que os filhos de mães não-secretoras, cujo leite não contém 2'-FL, um tipo de oligossacarídeo. Em outro estudo, os lactentes amamentados por mães portadoras do caráter secretor tinham em suas fezes populações relativamente maiores de *Bifidobacterium* e *Bacteroides* e níveis mais baixos de enterobactérias, clostrídios e estreptococos. (Tesarschü *et al.*, 2019).

Recentemente, a presença de bactérias foi relatada no tecido mamário humano, sugerindo que bactérias específicas são habitantes do epitélio do ducto mamário e do leite. Esta comunidade era distinta daquelas encontradas na pele, intestino, vagina ou boca (Collado *et al.*, 2014). Gêneros de bactérias isoladas do leite materno incluem principalmente bactérias do ácido láctico, como *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* e *Weissella*, bem como algumas espécies benéficas de *Bifidobacterium* (Tanaka *et al.*, 2017). A microbiota intestinal de lactentes alimentando-se com leite materno constitui-se de *Proteobacterias* e *Firmicutes*, seguido pela colonização de *Actinobactérias*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* e *Estreptococos*, enquanto os alimentados com fórmulas têm uma colonização intestinal diferentes, predominantemente por *Enterococos* e *Enterobacterias* (Harris *et al.*, 2019). Durante a lactação a microbiota intestinal dos bebês é composta principalmente por *Bifidobacterias* (Chong-Neto *et al.*, 2019).

Em suma, o aleitamento materno fornece nutrientes essenciais, protege contra diarreia, diminui morbidade e mortalidade neonatal e reduz a prevalência de DCNT. Hoje sabe-se que a amamentação diretamente do seio materno constitui uma fonte improvável de transmissão do vírus SARS-CoV-2 e que os benefícios imunológicos da amamentação superam os riscos de transmissão do vírus (Romano-Keeler *et al.*, 2021), sendo que, a interrupção e diminuição do aleitamento materno que ocorreu durante o período da pandemia da COVID-19 pode causar consequências para a nutrição e desenvolvimentos dos lactentes (Galindo-Sevilla *et al.*, 2021).

#### **4.4 A Influência da Microbiota Intestinal na Maturação do Sistema Imunológico no Lactente**

A microbiota intestinal apresenta importância considerável no que diz respeito à estimulação da maturação do sistema imune e da tolerância imunológica. Tolerância imunológica consiste no estabelecimento de uma falta de resposta imune a alérgenos específicos, assim como supressão de resposta adversa e exacerbada. Reforçar a tolerância é um mecanismo importante para prevenir doenças, principalmente doenças alérgicas (Pierau *et al.*, 2021).

A hipótese da higiene afirma que a aquisição de uma microbiota precoce saudável contribui com a modulação do sistema imune, prevenindo respostas adversas e estimulando sua maturação (Pierau *et al.*, 2021). Além disso, uma das extensões da Hipótese da Higiene é a Teoria dos Velhos amigos, onde é postulado que os microrganismos

comensais treinam o sistema imune para um próprio desenvolvimento de mecanismos tolerantes, uma estratégia para sua sobrevivência no humano, de forma que é possível a eliminação de bactérias nocivas, mas a preservação das comensais. Ademais, essas bactérias “velhas amigas” podem ativar as citocinas anti-inflamação, sendo totalmente diferentes das bactérias patogênicas que estimulam a pró-inflamação (Coelho *et al.*, 2021).

O papel importante da microbiota intestinal no desenvolvimento do sistema imune é reforçado pelo fato dos camundongos livres de germes terem perda de função imune (Tanaka *et al.*, 2017). A resposta adversa ocorre quando há um desequilíbrio para a resposta imune em direção ao tipo 2 (Th2) em relação ao tipo 1 (Th1) após apresentação de antígeno às células T auxiliares. A resposta Th2 é associada às citocinas Interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 e leva à produção de anticorpos IgE pelas células B, que se ligam aos receptores IgE de alta afinidade (FcεR1) de mastócitos ou basófilos e assim, quando há contato novamente com o mesmo antígeno causa reticulação do complexo IgE/FcεR1 e uma produção excessiva de anticorpos IgE, característica de respostas alérgicas (Pierau *et al.*, 2021).

A indução de células T regulatórias (Treg) é essencial para prevenir respostas exageradas que podem desencadear doenças alérgicas e esse processo pode ser influenciado pela microbiota (Passos *et al.*, 2017). Células Treg são um subconjunto de células TCD4+ que expressam o fator de transcrição FOXP3, que suprime genes relacionados a processos inflamatórios, e a cadeia IL-2Rα (CD25), essenciais para a homeostase imune. Estas células estão presentes em maior proporção em tecidos periféricos de crianças e em menor proporção em tecidos periféricos de adultos jovens, além disso as células em lactentes apresentam ainda mais FOXP3+ nos tecidos linfóides que as Treg de adultos. Isso sugere que essas células possam estar suprimindo respostas imunes teciduais de maneira mais predominante no início da vida do que mais tarde da vida (Thome *et al.*, 2015). As células T reguladoras exercem efeitos anti inflamatórios, como supressão de mastócitos, basófilos, eosinófilos e de IgE. Estas células podem ser geradas no timo ou na periferia, e foi demonstrado que as células geradas na periferia controlam a inflamação gerada por células Th2 na mucosa do intestino e pulmão (Tanaka *et al.*, 2017), ademais, podem suprimir linfócitos Th1, Th2 e Th17 (Ohkura *et al.*, 2013). Células dendríticas CD103+ na mucosa convertem Treg via TGF-Beta, conversão impulsionada por um grande número de bactérias comensais, apesar de ser improvável que *in vivo* toda a microbiota comensal seja capaz de fazer a conversão, estudos comparando microrganismos comensais mostrou que

*Bifidobacterium longum*, uma bactéria comensal presente nos lactentes, foi capaz de induzir essas células, protegendo contra a inflamação (Frei *et al.*, 2012). *Bacteroides fragilis* é outro exemplo de bactéria presentes no intestino de lactentes que são capazes de induzir a diferenciação de células T CD4+ em células Treg, o que favorece a produção de células anti-inflamatórias (Passos *et al.*, 2017). Outras bactérias, principalmente *Lactobacillus* e *Clostridium*, também estimulam a diferenciação de células T *naïve* para células T reg, como mostrados em modelos animais (Tanaka *et al.*, 2017).

Outra função importante da microbiota é a de manutenção da integridade da barreira de células epiteliais intestinal. Existem hipóteses de que a disfunção dessa barreira permitiria a translocação de microrganismos e seus produtos para a circulação sistêmica e assim, estimularia receptores de reconhecimento padrão das células da imunidade inata e causaria inflamação crônica (Mendoza *et al.*, 2018). Ademais, as células epiteliais do intestino regulam funções de células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B, por meio da secreção de moléculas como quimiocinas, ácido retinóico, linfopoetina estromal tímica e TGF-Beta, que são moléculas imunorreguladoras, e a presença de certas certas bactérias podem influenciar esse processo. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, por exemplo, inibem a ativação dessas células epiteliais e a secreção dessas quimiocinas, impedindo um processo pró-inflamatório (Frei *et al.*, 2012).

Os produtos de fermentação realizada por essas bactérias também exercem efeitos imunorregulatórios e de tolerância, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são produzidos após metabolização dos oligossacarídeos do leite humano e dentre eles estão o acetato, butirato e propionato, produzidos pelas bactérias do neonato, como as do filo *Bacteroidetes*. Estes AGCC podem inibir parcialmente a histona desacetilase (Mendoza *et al.*, 2018) diminuindo a diferenciação de células-tronco da medula óssea em células dendríticas ativadas (Frei *et al.*, 2012), aumentando a tolerância imunológica e a resposta anti inflamatória (Mendoza *et al.*, 2018). Além disso, os AGCC são fontes de energia para os colonócitos, preservando a barreira intestinal (Ortigão *et al.*, 2020). Por fim, o butirato, inibe a degranulação de mastócitos e a produção de TNF-alfa inibindo c-Jun N Terminal quinase (JNK) e a fosfolipase D113.

Além do mais, os efeitos benéficos da microbiota para o sistema imune vão além, a microbiota também exerce influência sobre a maturação do tecido linfóide associado ao intestino (GALT), resultado demonstrado por estudos com camundongos livres de germes. Observou-se que a mucosa intestinal desses animais não colonizados tinha um

número menor de células B, T e dendríticas, bem como linfonodos mesentéricos imaturos, e depois de serem colonizados por microrganismos comensais, o sistema imunológico desses camundongos se desenvolve e se normaliza (Passos *et al.*, 2017).

Contudo todo esse processo de maturação e indução de tolerância necessita ocorrer em uma pequena janela de tempo, chamada janela crítica do desenvolvimento. Perturbações nessa colonização bacteriana durante essa janela, podem prejudicar esses processos supracitados, e conseqüentemente a indução de tolerância imunológica, e estão associadas a doenças crônicas, como síndromes cardiometabólicas, além de doenças alérgicas (Romano-Keeler *et al.*, 2021).

#### **4.5 Possível Disbiose Adquirida Durante a COVID-19 em Lactentes e Impacto Posterior na Saúde Infantil e Adulta**

O período neonatal é uma janela crítica para o desenvolvimento do sistema imunológico e a disbiose sofrida nesse período pode prolongar a imaturidade desse sistema e com isso aumentar o risco de doenças relacionadas à tolerância imunológica (Coelho *et al.*, 2021). Diversos estudos buscam a relação entre a disbiose da microbiota intestinal na primeira infância com o desenvolvimento de DCNT em adultos ou mesmo crianças mais velhas. Uma das preocupações com o microbioma intestinal em lactentes nascidos no período pandêmico está relacionada à possibilidade das cesarianas aumentarem o risco de doenças atópicas, asma, doença celíaca e obesidade, visto que uma metanálise de 23 estudos epidemiológicos realizada por Magnus *et al.*, realizada no ano de 2011, concluiu o aumento de 20% no risco de asma em crianças nascidas por cesariana, assim como uma coorte com mais de 37.000 crianças de nacionalidade norueguesa concluiu que a cesárea possui risco aumentado de asma aos 36 meses de idade, período fora da lactência, mas com potencial de explicação sobre a relação entre os dois fatores (Collado *et al.*, 2014).

Demais estudos sugerem a associação entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) ao futuro sobrepeso e obesidade, além do aumento do risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (Collado *et al.*, 2014). Harris *et al.* (2019) cita em seu artigo a relação entre o aumento das cesarianas e o conseqüente aumento das doenças alérgicas e da obesidade infantil por meio de um estudo de coorte com 219 crianças, para avaliar o risco aumentado do desenvolvimento de asma aos 7 anos, sendo concluído que o grupo de recém-nascidos por cesariana apresentou maior risco em relação ao grupo de parto vaginal. Outro grande estudo de coorte de Huh *et al.* (2012) avaliou 1255 recém

nascidos e concluiu uma maior probabilidade de desenvolvimento de obesidade aos 3 anos no mesmo grupo que o estudo anterior. Ainda sobre a relação da disbiose com a cesariana, esse tipo de nascimento foi associado a um menor número de bactérias do gênero *Bacteroides*, microrganismos que ajudam a regular a imunidade intestinal, sendo sua diminuição associada ao rompimento da tolerância imunológica, podendo resultar no desenvolvimento de obesidade no futuro (Coelho *et al.*, 2021). Além disso, estudos demonstram as diferenças entre a microbiota intestinal de indivíduos obesos e não-obesos, onde o primeiro grupo é rico em *Firmicutes* e *Actinobacterias*, possuindo uma diminuição de *Bacteroidetes* (Harris *et al.*, 2019). Como já citado anteriormente, as *Bifidobacterium* e os *Lactobacillus* são bactérias benéficas para o funcionamento do organismo, por seu papel essencialmente comensal, de certa forma que a presença de *Bifidobacterium* entre a primeira de semana de vida aos três meses foi relacionada com um menor risco do desenvolvimento de eczema, assim como o número diminuído dessas duas bactérias parece ter relação com doenças alérgicas, visto que, baixos níveis de *Bifidobacterium* são encontrados em pacientes com asma crônica.

Conforme a obra de Ortigão *et al.* (2020), inúmeras comorbidades de alta prevalência estão relacionadas ao desequilíbrio na composição e papel da microbiota, como a doença inflamatória intestinal (DII), obesidade, diabetes, alergias, síndrome do intestino irritável (SII), câncer gástrico, pólipos colorretais, distúrbios do neurodesenvolvimento e cardiovasculares, diarreia e diversos outros. Por mais que o autor não possa afirmar se a alteração inicial na composição microbiana é etiológica ou consequência da doença, torna-se extremamente importante o estudo sobre as principais comorbidades relacionadas à microbiota, essencialmente intestinal. Segundo Harris *et al.* (2019), a disbiose gastrointestinal humana está associada ao desenvolvimento de diversas doenças descritas e caracterizadas por respostas excessivas das células T auxiliares, como Th1, Th2 e Th17 assim como uma possível resposta reduzida de células Treg, que possuem relação com a maturação do sistema imunológico na infância. A DII é uma inflamação crônica que consiste em duas principais formas: a doença de Crohn e a colite ulcerativa. Sua etiologia permanece incompreendida, contudo, acredita-se que ocorra a interação de fatores genéticos e ambientais, que causam uma diferenciação na resposta imune do paciente à sua própria microbiota intestinal. Alguns achados são a redução da diversidade e da estabilidade bacteriana, com a diminuição de Firmicutes e o aumento de Proteobacteria e Actinobacteria. Na SII, o papel da microbiota intestinal e sua interação com o eixo funcional

cérebro-intestino é baseado na hipótese da disbiose ter relação com uma gastroenterite bacteriana, provocando um desequilíbrio na flora intestinal (Ortigão *et al.*, 2020).

## 5. CONCLUSÃO

Em síntese, os hábitos comportamentais como diminuição do aleitamento materno, aumento no número de cesarianas, separação do binômio mãe e filho após o nascimento e diminuição do contato pele a pele da mãe com o neonato são responsáveis por mudança no modelo de colonização bacteriana intestinal que seria ideal, com presença de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Esses hábitos se intensificaram durante a pandemia da COVID-19, causando diminuição dessas bactérias benéficas e consequente limitação de processos induzidos por elas como manutenção da integridade da barreira intestinal, indução de Tregs e tolerância imunológica. Desse modo, há uma disfunção na maturação do sistema imunológico e dessa forma, predisposição a DCNT futuramente. Atualmente, diversos estudos buscam relacionar cada vez mais a diminuição da tolerância imunológica promovida pela disbiose com as doenças adquiridas, para assim, buscar um meio de atenuação dos efeitos dessa disbiose. Aqui revisamos os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal promove o desenvolvimento imunológico e como alterações nessa microbiota podem prejudicar a maturação imunológica, para assim, incentivar mais pesquisas futuras a explicar sobre os mecanismos específicos desse processo.

Assim, as limitações deste estudo foram relacionadas com o método de pesquisa, incluindo a pesquisa em somente três bases de dados, o prazo de 10 anos e com isso a incapacidade de esgotar a literatura sobre esse tópico, somado a isso, conhecendo a longa história natural das DCNT, precisa-se mais estudos com maior nível de evidência que permitam um acompanhamento a longo prazo dos participantes, o que acaba sendo complicado pela possibilidade de perda de amostragem e fatores de confusão. Sendo assim, ainda há muitas lacunas a serem elucidadas, consequentemente mais estudos são necessários para compreender melhor as interações complexas entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico, assim como os efeitos a longo prazo da pandemia da COVID-19 nesse processo, para desse modo, serem estabelecidas intervenções futuras que busquem promover a eubiose, reduzindo a incidência de doenças relacionadas com a disbiose em lactentes.

## REFERÊNCIAS

CHONG-NETO, Herberto J.; PASTORINO, Antonio Carlos; MELO, Ana C. C. della Bianca; MEDEIROS, Décio; KUSCHNIR, Fábio Chigres; ALONSO, Maria Luiza Oliva; WANDALSEN, Neusa Falbo; ROSÁRIO, Cristine Secco; SOLÉ, Dirceu; BARRETO, Bruno A. Paes. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. **Brazilian Journal Of Allergy And Immunology (Bjai)**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 1-15, 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20190055>.

COELHO, Gabriela Diniz Pinto; AYRES, Lilian Fernandes Arial; BARRETO, Daniela Sezilio; HENRIQUES, Bruno David; PRADO, Mara Rúbia Maciel Cardoso; PASSOS, Camila Mendes dos. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [S.L.], v. 29, p. 1-11, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1518.8345.4466.3446>.

COLLADO, Maria Carmen; RAUTAVA, Samuli; ISOLAURI, Erika; SALMINEN, Seppo. Gut microbiota: a source of novel tools to reduce the risk of human disease?. **Pediatric Research**, [S.L.], v. 77, n. 1-2, p. 182-188, 21 out. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/pr.2014.173>.

EGE, Markus J.. The Hygiene Hypothesis in the Age of the Microbiome. **Annals Of The American Thoracic Society**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 348-353, nov. 2017. American Thoracic Society. <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201702-139aw>.

FINLAY, B. Brett; AMATO, Katherine R.; AZAD, Meghan; BLASER, Martin J.; BOSCH, Thomas C. G.; CHU, Hiutung; DOMINGUEZ-BELLO, Maria Gloria; EHRLICH, Stanislav Dusko; ELINAV, Eran; GEVA-ZATORSKY, Naama. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 118, n. 6, p. 1-9, 20 jan. 2021. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2010217118>.

FREI, R.; LAUENER, R. P.; CRAMERI, R.; O'MAHONY, L.. Microbiota and dietary interactions - an update to the hygiene hypothesis? **Allergy**, [S.L.], v. 67, n. 4, p. 451-461, 19 jan. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02783.x>.

GALINDO-SEVILLA, Norma del C.; CONTRERAS-CARRETO, Nilson A.; ROJAS-BERNABÉ, Araceli; MANCILLA-RAMÍREZ, Javier. Breastfeeding and COVID-19. **Gaceta Médica de México**, [S.L.], v. 157, n. 2, p. 1-7, 25 fev. 2021. Publicidad Permany, SLU. <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.20000665>.

HARRIS, Paul *et al.* ¿Qué sabemos de la importancia de la microbiota intestinal a lo largo de la vida? **Gastroenterologia Latinoamericana**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 13-17, maio 2019.

KALLIONPÄÄ, Henna; LAAJALA, Essi; ÖLING, Viveka; HÄRKÖNEN, Taina; TILLMANN, Vallo; DORSHAKOVA, Natalya V.; ILONEN, Jorma; LÄHDESMÄKI, Harri; KNIP, Mikael; LAHESMAA, Riitta. Standard of hygiene and immune adaptation in newborn infants. **Clinical Immunology**, [S.L.], v. 155, n. 1, p. 136-147, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2014.09.009>.

MENDOZA, Carlos Augusto Cuadros; ARELLANO, Karen Rubi Ignorosa; MONDRAGÓN, Flora Elva Zárate; MONJARAZ, Erik Toro; BUSTAMANTE, Roberto Cervantes; BARRIOS, Ericka Montijo; LEÓN, José Cadena; SIERRA, Alejandro Serrano;

MAYANS, Jaime Ramírez. La influencia del exposoma en los primeros 1,000 días de vida y la salud gastrointestinal. **Acta Pediátrica de México**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 265, 25 maio 2018. *Acta Pediatrica de Mexico*. <http://dx.doi.org/10.18233/apm39no3pp265-2771611>.

OHKURA, Naganari; KITAGAWA, Yohko; SAKAGUCHI, Shimon. Development and Maintenance of Regulatory T cells. **Immunity**, [S.L.], v. 38, n. 3, p. 414-423, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.03.002>.

OLIVEIRA, Rita Cristina Sanches; COELHO, Pedro Miguel Barata de Silva; ESTEVAN, María del Carmen Lozano. Does microbiota influence the risk of childhood obesity? **Revista Española de Nutrición Humana y Dietética**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 157-168, 12 jul. 2018. Fundacion Espanola de Dietistas-Nutricionistas (FEDN). <http://dx.doi.org/10.14306/renhyd.22.2.389>.

ORTIGÃO, Raquel; PIMENTEL-NUNES, Pedro; DINIS-RIBEIRO, Mário; LIBÂNIO, Diogo. Gastrointestinal Microbiome – What We Need to Know in Clinical Practice. **Ge - Portuguese Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 336-351, 2020. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000505036>.

PASSOS, Maria do Carmo Friche; MORAES-FILHO, Joaquim Prado. INTESTINAL MICROBIOTA IN DIGESTIVE DISEASES. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 255-262, 6 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-31>.

PIERAU, Mandy; ARRA, Aditya; BRUNNER-WEINZIERL, Monika C.. Preventing Atopic Diseases During Childhood – Early Exposure Matters. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 12, p. 1-14, 25 fev. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.617731>.

PONSONBY, Anne-Louise; COLLIER, Fiona; O'HELY, Martin; TANG, Mimi L. K.; RANGANATHAN, Sarath; GRAY, Lawrence; MORWITCH, Ellen; SAFFERY, Richard; BURGNER, David; DWYER, Terence. Household size, T regulatory cell development, and early allergic disease: a birth cohort study. **Pediatric Allergy And Immunology**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 1-16, jun. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/pai.13810>.

ROBERTSON, Ruairi C.; MANGES, Ameer R.; FINLAY, B. Brett; PRENDERGAST, Andrew J.. The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. **Trends In Microbiology**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 131-147, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2018.09.008>.

ROMANO-KEELER, Joann; ZHANG, Jilei; SUN, Jun. COVID-19 and the neonatal microbiome: will the pandemic cost infants their microbes?. **Gut Microbes**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-7, 1 jan. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2021.1912562>.

TAKEMOTO, Angélica Yukari; SOARES, Simone Balduino; BIROLIM, Marcela Maria; PRADO, Eleandro; ROSSA, Roberta; MICHALCZYSZYN, Kelly Cristina; ICHISATO, Sueli Mutsumi Tsukuda. PRÁTICA DO ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO: conhecimento de gestantes. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 4170-4182, 1 ago. 2023. Universidade Paranaense. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsau.v27i8.2023-003>.

TANAKA, Masaru; NAKAYAMA, Jiro. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. **Allergology International**, [S.L.], v. 66, n. 4, p. 515-522, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2017.07.010>.

TESARSCHÜ, Oscar Brunser. Leche Materna: características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna (parte 2). **Revista Chilena de Nutrición**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 633-643, out. 2019. SciELO Agencia Nacional de Investigacion y Desarrollo (ANID). <http://dx.doi.org/10.4067/s0717-75182019000500633>.

THOME, Joseph J C; BICKHAM, Kara L; OHMURA, Yoshiaki; KUBOTA, Masaru; MATSUOKA, Nobuhide; GORDON, Claire; GRANOT, Tomer; GRIESEMER, Adam; LERNER, Harvey; KATO, Tomoaki. Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 72-77, 14 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4008>.

UBEROS, José. Perinatal microbiota: review of its importance in newborn health. **Archivos Argentinos de Pediatría**, [S.L.], v. 118, n. 3, p. 1-6, 1 jun. 2020. Sociedad Argentina de Pediatría. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e265>.