

A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico

Gut microbiota and its interface with the immune system

Herberto J. Chong-Neto^{1,10}, Antonio Carlos Pastorino^{2,10}, Ana C. C. Della Bianca Melo^{3,10}, Décio Medeiros^{3,10}, Fábio Chigres Kuschnir^{4,10}, Maria Luiza Oliva Alonso^{5,10}, Neusa Falbo Wandalsen^{6,10}, Cristine Secco Rosário^{7,10}, Dirceu Solé⁸, Bruno A. Paes Barreto^{9,10}

RESUMO

A microbiota intestinal humana influencia diversos sistemas orgânicos e há evidências de sua ação sobre o sistema imunológico. O objetivo desta revisão foi verificar a influência da microbiota intestinal humana e sua interface com o sistema imunológico. A partir das palavras-chaves *gut* (intestino) e *microbiota* (microbiota), e utilizando o operador booleano *AND* para correlacionar a palavra-chave com os diversos temas propostos para o artigo de revisão, como por exemplo, *gut microbiota AND delivery* ou *gut microbiota AND mode of delivery*, foram selecionados artigos obtidos da busca na base PubMed, sobretudo nos últimos 10 anos (2009-2019). Há evidências de que a janela de oportunidade para intervenção e prevenção primária das doenças alérgicas começa antes do nascimento e provavelmente dentro do período fetal, estendendo-se ao tipo de parto, alimentação nos primeiros meses de vida, fatores ambientais e uso de antibióticos. Compreender esta complexa interface que envolve, por um lado a microbiota (microrganismos e seus subprodutos) e, por outro, receptores e células especializadas, é fundamental para o entendimento dos mecanismos de tolerância ou desequilíbrio imunológico, os quais estão respectivamente ligados ao estado fisiológico de saúde ou aos processos patofisiológicos de diversas doenças, sobretudo aquelas de contexto imunomediado.

Descritores: Microbiota, sistema imunológico, aleitamento materno.

ABSTRACT

The human gut microbiota influences various organ systems, and there is evidence of its action on the immune system. The aim of this review was to determine the influence of the human gut microbiota and its interface with the immune system. The PubMed database was searched for articles published from 2009 to 2019 using the keywords “gut” and “microbiota”. The Boolean operator AND was used to combine terms in the search, such as “gut microbiota AND delivery” and “gut microbiota AND mode of delivery”. There is evidence that the window of opportunity for intervention and primary prevention of allergic diseases begins before birth, probably within the fetal period, and includes mode of delivery, early infant feeding, environmental factors, and antibiotic use. Understanding the complex interface that involves, on the one hand, the microbiota (microorganisms and their by-products) and, on the other hand, specialized receptors and cells is essential for understanding the mechanisms of tolerance and immune imbalance, which are respectively linked to the physiological health status and to the pathophysiological processes of various diseases, especially of immune-mediated diseases.

Keywords: Microbiota, immune system, breast feeding.

1. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brasil.
2. Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria, Hospital das Clínicas da FMUSP - São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Pernambuco - Recife, PE, Brasil.
4. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Professora de Alergia e Imunologia do Instituto de Dermatologia Rubem David Azulay da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro - RJ, Brasil.
6. Professora Adjunta do Departamento Materno Infantil da Faculdade de Medicina do ABC - Santo André, SP, Brasil.
7. Doutoranda do Programa de Pósgraduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brasil.
8. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - São Paulo, SP, Brasil.
9. Professor de Pediatria do Centro Universitário do Estado do Pará - Belém do Pará, PA, Brasil.
10. Departamento Científico de Alergia na Infância e na Adolescência - ASBAI.

Submetido em: 22/07/2019, aceito em: 28/08/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(4):406-20.

Introdução

Nas últimas décadas, o conhecimento sobre a microbiota intestinal humana ganhou corpo de evidências científicas incontestáveis. Colocando limite no tempo, nos últimos 35 anos (1984-2019), mais de 17.000 estudos são referidos na plataforma PubMed do Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos da América (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=human+gut+microbiota>), sendo que deste quantitativo, 15.000 estudos foram disponibilizados somente nos últimos 5 anos (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=human+gut+microbiota&filter=y+years.2014+-2019>). Este fato mostra quão recente são os estudos, sobretudo no que diz respeito à influência da microbiota intestinal humana em diversos sistemas orgânicos, como por exemplo: o eixo intestino-cérebro, o eixo intestino-fígado, e principalmente a influência da microbiota sobre o sistema imunológico, que se traduz em objetivo principal deste artigo de revisão.

Método

A partir das palavras-chaves *gut* (intestino) e *microbiota* (microbiota), e utilizando o operador booleano *AND* para correlacionar a palavra-chave com os diversos temas propostos para o artigo de revisão, como por exemplo, *gut microbiota AND delivery* ou *gut microbiota AND mode of delivery*, foram selecionados artigos obtidos da busca na base PubMed, sobretudo nos últimos 10 anos (2009-2019), embora a inclusão de artigos anteriores a esta data não tenha sido condição proibitiva, principalmente aqueles de relevância significativa para o tema proposto, como os estudos controlados (duplo-cego e randomizado), além das revisões sistemáticas com metanálises.

A microbiota na fase perinatal

O microbioma intrauterino

O conceito tradicional de que o ambiente intrauterino é estéril em condições normais tem sido contestado por estudos recentes que demonstraram ser o feto capaz de adquirir um microbioma antes do nascimento^{1,2}. Métodos dependentes de cultura detectaram microrganismos no líquido amniótico³, cordão umbilical⁴ e placenta⁵. Estes achados foram observados em gestações normais a termo, mesmo nos casos em que não houve ruptura de membranas, assim como em cesarianas eletivas “estéreis”⁶.

Bactérias vivas também foram isoladas do mecônio humano^{7,8}.

Embora seja difícil descartar completamente a possibilidade de contaminação bacteriana de amostras intrauterinas, trabalho experimental com camundongos demonstrou um efluxo de bactérias do intestino da mãe para o do feto⁷. Vários estudos investigaram a diversidade da microbiota presente no mecônio ao empregar técnicas de sequenciamento de alto rendimento do gene rRNA 16S⁹⁻¹⁰. Essas análises revelaram a presença de grupos substancialmente diversos de bactérias. Na maioria dos casos, a composição taxonômica da microbiota do mecônio foi independente do tipo de parto, seja por via vaginal ou cesariana¹¹.

Esses resultados foram corroborados por uma grande coorte populacional composta por 320 mulheres de quem foram coletadas amostras de placenta em condições estéreis. A análise metagenômica identificou um nicho de microbioma placentário exclusivo, composto por microbiota comensal não patogênica dos filos *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* e *Fusobacteria*. De maneira interessante, quando comparado aos perfis de microbiomas orais, cutâneos, das vias aéreas (nasais), vaginais e intestinais, de controles não gestantes, os perfis de microbioma placentário se aproximavam mais ao microbioma oral humano¹².

Coletivamente essas observações mostram que o contato com comunidades bacterianas complexas já está notadamente iniciado *in utero* e que o impacto da microbiota materna pode ser mais importante do que se pensava anteriormente.

Além disso, sugerem que existe uma ou mais vias de transporte da microbiota materna para o feto. Alguns mecanismos foram propostos para a disseminação da microbiota, incluindo migração da vagina ou disseminação hematogênica das microbiotas do intestino e oral^{9,13}. Estudos sugerem que o transporte de bactérias intactas possa ocorrer no interior de células mononucleares do sangue periférico. Deste modo, especula-se que células dendríticas maternas ao penetrarem ativamente no epitélio intestinal, possam carrear bactérias originárias do lúmen e transportá-las até a placenta e líquido amniótico¹⁴. Uma vez deglutidas pelo feto, seriam apresentadas ao sistema imunológico e iniciariam a colonização intestinal fetal⁸.

É provável que as implicações da colonização microbiana *in utero* para a saúde humana sejam enor-

mes, pois as bactérias que atingem o intestino fetal podem ser determinantes para as trajetórias de desenvolvimento imunológico, metabólico e somático.

Pesquisas indicam que a exposição microbiana durante a gravidez pode ser ainda mais importante para o efeito preventivo de doenças alérgicas¹⁵. É conhecido o efeito protetor sobre o desenvolvimento de sensibilização atópica na idade escolar e sobre a regulação positiva dos receptores *toll-like* (TLR-2, TLR-4 e CD14) em crianças cujas mães foram expostas a um ambiente com grande diversidade microbiana durante a gravidez¹⁶.

De um modo geral, os estudos de prevenção publicados até o momento indicam que apenas aqueles onde a administração combinada de produtos probióticos pré-natal à mãe e pós-natal à mãe e/ou bebê demonstraram efeito significativo sobre o desenvolvimento do eczema¹⁷⁻¹⁹, enquanto que a suplementação pré-natal²⁰ e pós-natal²¹ isoladas parecem ineficazes.

Deste modo, parece que a janela de oportunidade para intervenção e prevenção primária das doenças alérgicas começa antes do nascimento e provavelmente dentro do período fetal²². Portanto, será fundamental nos próximos anos compreender até que momento ocorre a transmissão da microbiota materna no útero, quais fatores influenciam esse processo e o seu impacto não só sobre as doenças alérgicas, mas também no desenvolvimento humano e na saúde como um todo.

A influência do tipo de parto

O estabelecimento precoce da microbiota intestinal é afetado por vários fatores, como o tipo de parto (cesariana *versus* vaginal), o tipo de aleitamento (leite materno *versus* alimentação artificial), o uso de antibióticos e o momento da introdução de alimentos sólidos com subsequente interrupção do aleitamento materno.

Inúmeras evidências apontam que o tipo de parto afeta o desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida, e que a microbiota intestinal de um recém-nascido (RN) se assemelhará à microbiota que encontrou durante o nascimento^{11,23-25}. Ou seja, enquanto a microbiota intestinal de lactentes nascidos de parto normal se assemelha à microbiota vaginal de suas mães, que é dominada principalmente por *Lactobacillus*, a microbiota de lactentes nascidos por cesariana é mais semelhante à microbiota da pele, dominada por *Staphylococcus*¹¹, entre outros.

Além disso, alguns estudos mostraram que, em lactentes nascidos por cesariana, a colonização por *Bacteroides* e *Bifidobacterium* é adiada por um mês após o nascimento, enquanto a presença do *Clostridium difficile* é abundante no primeiro mês de vida destas crianças^{24,26}. Os mesmos estudos mostraram que bebês nascidos por cesariana eletiva apresentaram diversidade bacteriana particularmente baixa.

O microbioma que coloniza o corpo do RN pode desempenhar um papel determinante na formação do sistema imunológico²⁷. Estudos epidemiológicos, embora não demonstrem causalidade, encontraram associações entre parto por cesariana e aumento do risco de obesidade, asma, alergias e deficiências imunológicas²⁸⁻³⁰. Em apoio aos achados epidemiológicos das diferenças de composição do microbioma intestinal infantil entre nascidos por cesariana e parto vaginal, estudos experimentais encontraram que camundongos nascidos por cesariana apresentaram diferenças na composição e maturação do microbioma intestinal comparado com os nascidos de forma vaginal. Além do que, os camundongos nascidos por cesariana tiveram alterações em sua função imunológica, incluindo uma redução na proporção de células T-regulatórias e *downregulation* dos marcadores reguladores FoxP3, IL10 e CTLA4^{31,32}.

Existe, portanto, uma preocupação a respeito da disbiose que a cesariana pode levar ao microbioma intestinal dos RN³³, especialmente ao observarmos que as taxas de realização do parto cirúrgico estão aumentando em todo o mundo, e em alguns países, incluindo o Brasil, excedem 50% do total de nascimentos^{34,35}, um percentual bem acima dos 15% estimados de nascimentos que requerem parto cesariano para proteger a saúde da mãe ou do RN.

Vários estudos relataram alterações no microbioma intestinal de bebês que mais tarde desenvolveram alergias, em comparação aos não alérgicos. A menor prevalência de *Bifidobacterium* ou *Bacteroides* é um achado consistente nesses estudos, sendo relatado em crianças com dermatite atópica e/ou com teste cutâneo de leitura imediata positivo, realizado em diferentes populações e faixas etárias³⁶⁻³⁸.

No entanto, a relação entre parto cesáreo, composição da microbiota intestinal e alergia ainda não é definitiva, e sua abordagem sofre influência de numerosos fatores confundidores, como motivo da cesárea (eletiva *versus* de urgência), saúde materna, obesidade, duração do aleitamento materno exclusivo, uso de antibióticos na mãe e/ou lactente, exposição

à fumaça de cigarro e fatores socioeconômicos, bem como dos diferentes métodos empregados nas determinações de resultados microbiológicos e alérgicos³⁹. Mais estudos longitudinais e monitoramento de crianças nascidas de diferentes tipos de parto são necessários para melhor fundamentar a contribuição do parto por cesariana para a disbiose do microbioma intestinal infantil, e para o surgimento de desfechos alérgicos na infância.

Imunomodulação mediada pela microbiota (pré-natal)

Há algum tempo que estudos prospectivos mostram que a composição da microbiota intestinal nos primeiros meses de vida está relacionada à possibilidade de alergia futura, e justifica a teoria de que este processo disbiótico poderia afetar a maturação do sistema imunológico e ser responsável pelo aumento na prevalência das doenças crônicas não transmissíveis na infância. No entanto, estudos mais recentes mostram que a exposição microbiana durante a gestação pode ser mais importante, ainda, na prevenção ou não das doenças alérgicas ou imunomediadas⁴⁰.

Várias são as indicações científicas que ratificam este fato, como por exemplo, o efeito protetor para doenças alérgicas e para sensibilização atópica, em crianças cujas mães foram expostas a ambientes rurais (fazenda/estábulo) durante a gestação. Além disso, a maior expressão de genes que codificam a função de receptores do tipo *Toll* (TLR-2; TLR-4) nestas mesmas situações ambientais anteriormente relatadas. O uso de antibióticos durante a gestação também está associado à maior incidência de asma na infância.

Neste contexto, mecanismos epigenéticos, por meio de processos de metilação, facilitam a expressão de genes relacionados à doença atópica. Fato este ratificado por estudo piloto, que aproveitando coorte já existente (Estudo PASTURE), encontrou mudanças significativas nos padrões de metilação do DNA, em genes relacionados à asma e doença atópica, influenciadas pela exposição ambiental/rural precoce, nas células sanguíneas periféricas em crianças desta coorte⁴¹.

Por este e outros motivos, o uso de probióticos na gestação e no lactente tem se mostrado estratégia interessante na prevenção da doença atópica, sobretudo para os quadros de dermatite atópica, ratificando a ideia de que a janela de oportunidade para o efeito

imunomodulador dos probióticos, aconteça ainda no período pré-natal. Visto que a administração destas cepas probióticas, apenas no pré ou apenas no pós-natal, não tem a mesma eficácia do que a administração contínua pelos dois períodos⁴⁰.

A microbiota nos primeiros 1000 dias

Colonização e consolidação

Um dos principais objetivos da colonização microbiana intestinal é moldar a saúde ao longo da vida. Alcançar um equilíbrio adequado no processo de colonização intestinal é um dos principais requisitos para a modulação e indução à tolerância imunológica, cuja falha poderá resultar no aparecimento de doenças atópicas^{42,43}. Diversos estudos demonstraram que a composição específica da microbiota intestinal durante a infância está ligada à ocorrência relativa de diferentes tipos de doenças atópicas^{37,44-46}. O paradigma do “útero estéril”, postulado por Henry Tissier há mais de 100 anos⁴⁷, segundo o qual o feto estéril adquire bactérias através da passagem do canal de nascimento, seja por parto vaginal ou por cesariana, está sendo revisto em relatórios recentes que demonstram que bebês adquirem um microbioma inicial já antes do nascimento⁴⁸⁻⁵⁰. Foram encontrados microrganismos em líquido amniótico^{51,52}, membranas fetais⁵, cordão umbilical⁴⁹ e placenta⁵³, mesmo nos casos em que não houve ruptura de membranas⁵⁴.

Como as bactérias atingem a placenta é ainda pouco compreendido, mas o material genético das bactérias entéricas foi revelado em células mononucleares maternas no sangue de mulheres grávidas⁹. A barreira epitelial intestinal dificulta a entrada de microrganismos no sistema circulatório em condições estáveis. As células dendríticas, no entanto, podem penetrar ativamente no epitélio, recolher bactérias do lúmen intestinal¹⁴ e possivelmente transportá-las para a placenta. Curiosamente, a translocação microbiana é aumentada na linfa mesentérica de camundongos prenhes⁹. Além disso, existe uma significativa redução da diversidade microbiana no intestino do primeiro ao terceiro trimestre em mulheres grávidas⁵⁵, sugerindo que as mudanças nas interações hospedeiro-microbiana na gravidez são um fenômeno fisiológico importante para o desenvolvimento do feto. Provavelmente, a apresentação bacteriana materna componente do feto durante a gravidez é importante para a maturação do sistema

imunológico e indução de tolerância a alérgenos pela via oral⁴⁰.

O estabelecimento da microbiota intestinal é afetado por vários fatores, como o modo de parto (cesariana *versus* vaginal), leite materno *versus* alimentação artificial, uso de antibióticos e momento da introdução de alimentos sólidos e suspensão da amamentação. Curiosamente, a microbiota intestinal de um RN se assemelhará à microbiota que encontrou durante o nascimento. No parto vaginal, a microbiota intestinal do RN se assemelha à microbiota vaginal da sua mãe, dominada por *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*. As crianças nascidas por cesariana apresentam microbiotas mais semelhante à microbiota cutânea materna, dominada por *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*¹⁸. Posteriormente, a microbiota intestinal de uma criança é dominada por *Bifidobacterium* e algumas bactérias do ácido láctico⁵⁶. A microbiota dominada por bifidobactérias, chamada “flora Bifidus”, é mantida até a introdução de alimentos sólidos^{57,58}. Após o desmame, a flora de Bifidus é superada pela espécie adulta, representada principalmente por bactérias dos gêneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* e *Veillonella*⁵⁷.

O estabelecimento de um microbiota intestinal estável geralmente acompanha duas grandes transições na infância. A primeira ocorre logo após o nascimento, durante a lactação, e resulta em dominância da microbiota intestinal por *Bifidobacterium*. A segunda ocorre durante o período de desmame, com a introdução de alimentos sólidos e continuação da amamentação^{59,60}, resultando no estabelecimento de um microbioma complexo do tipo adulto dominado pelos filos *Bacteroides* e *Firmicutes*. Essas alterações continuam até os três anos⁶¹ e, posteriormente, os seres humanos adquirem intestino estável com microbiotas mantidas em estados simbióticos⁶².

Outros sítios: o microbioma respiratório e o cutâneo

Microbioma respiratório

Em pessoas saudáveis, as vias aéreas representam uma grande superfície que interage com o meio externo e possuem quantidade significativa de bactérias nas vias aéreas superiores, que diminui substancialmente nas vias aéreas inferiores⁶³. Em contraste com indivíduos saudáveis, os asmáticos apresentam aumento importante de bactérias nas vias

aéreas inferiores e a composição dessas comunidades está relacionada com características específicas da doença^{64,65}.

Por exemplo, pessoas com asma e hiper-reatividade brônquica grave têm grande diversidade bacteriana nas vias aéreas, o que é o contrário do que ocorre com a microbiota intestinal nas doenças inflamatórias intestinais⁶⁶. No trato gastrointestinal, as mudanças da composição da microbiota com o passar do tempo, particularmente na infância, são bem descritas. Já no trato respiratório, isso não é tão bem estabelecido. Existe associação entre o microbioma ambiental e gastrointestinal e o desenvolvimento da função imunológica na infância. Há relação inversa entre as taxas de asma na infância e a exposição a ambientes com grande diversidade de microrganismos (por exemplo, a presença de irmãos mais velhos, crescer em ambiente rural, ingestão de leite não pasteurizado, presença de dois ou mais cães em casa)⁶⁷. Outros fatores ambientais que podem influenciar a relação entre o microbioma e o desenvolvimento de doenças respiratórias são a dieta, o uso de antibióticos e a infestação por parasitas⁶⁸.

Em uma população de crianças australianas (n = 234), demonstrou-se que a colonização das vias aéreas superiores por *Haemophilus*, *Streptococcus* ou *Moraxella* estava associada ao risco aumentado de infecções virais com acometimento do trato respiratório inferior e maior gravidade das mesmas⁶⁹. A colonização de crianças menores de um ano por uma comunidade com predominância de *Streptococcus* foi fator de risco para sensibilização alérgica aos 2 anos de idade e asma entre 5 e 10 anos, indicando que o padrão de colonização das vias aéreas na primeira infância molda o risco do desenvolvimento de doença respiratória, embora a relação entre causa e efeito necessite ser melhor elucidada.

Os achados de uma coorte de nascimento em Copenhague com mais de 600 RN sugerem que diferentes bactérias participam do processo de inepção da asma. Culturas de swab de orofaringe identificaram *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, e que estas bactérias aumentavam chance de asma na infância^{70,71}. Estas mesmas bactérias estão associadas a exacerbações de asma, bem como diferentes vírus⁷².

Além de modular a resposta imunológica, a microbiota também tem papel importante na função da barreira epitelial e sua diversidade pode influenciar na prevenção e redução de sintomas de asma⁷³. A

exposição a diferentes microrganismos na infância estimula a presença de células dendríticas na mucosa das vias aéreas, podendo ocasionar um desequilíbrio entre as respostas Treg/Th2 e a produção de imunoglobulina E (IgE)⁷⁴.

Há obstáculos técnicos e metodológicos importantes que devem ser considerados nos estudos de microbiota respiratória, incluindo a diferenciação da microbiota das vias aéreas superiores e inferiores. Como a comunidade científica não chegou a um consenso em relação à amostragem, análise e apresentação de dados, a comparação entre estudos pode ser problemática. É bem estabelecido que a microbiota do trato gastrointestinal tem influência importante no desenvolvimento e manutenção da imunidade e inflamação nos pulmões, o que é chamado de “eixo intestino-pulmão”. Mais estudos são necessários para elucidar as interações entre os dois sistemas e sua influência na patogênese de doenças respiratórias, por meio de coortes maiores, estudos multicêntricos e amostragens longitudinais^{75,76}. O estudo da interação entre vírus, bactérias e fungos; sistema imunológico e células do epitélio respiratório pode facilitar o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas no microbioma⁷⁷.

Microbioma cutâneo

A pele é um dos maiores órgãos do corpo e seu microbioma tem papel central no desenvolvimento da imunidade e na proteção contra agentes patogênicos. A barreira cutânea é uma enorme interface entre o indivíduo e o ambiente, portanto, é um importante local de interações entre a microbiota e o sistema imunológico. A função protetora da pele é executada pelo epitélio estratificado escamoso da epiderme, que forma uma barreira, bem como por moléculas pró-inflamatórias e antimicrobianas produzidas por queratinócitos e células imunológicas⁷⁸. As doenças atópicas da pele estão relacionadas à disfunção desses mecanismos. Além disso, nos atópicos, a diversidade de bactérias na pele é menor que em indivíduos não atópicos⁷⁹.

A pele humana possui uma rica comunidade de microrganismos e há grandes variações de sua composição de acordo com a idade, sítio e período de análise. Diferentemente da microbiota intestinal, a população de bactérias na pele é composta por poucas espécies, incluindo *Staphylococcus* spp., e os gêneros *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, que representam mais de 60% das bactérias da pele. A

distribuição destas bactérias na pele é influenciada pelo grau de hidratação, via de parto, poluição, exposição à radiação ultravioleta, hormônios sexuais, dieta, entre outros⁷⁸.

Um único centímetro quadrado de pele contém até um milhão de microrganismos, incluindo vírus, bactérias, fungos e ácaros⁸⁰. O microbioma e sua relação complexa com a patogênese e progressão da dermatite atópica (DA) está sendo elucidado. Alterações no microbioma cutâneo podem aumentar a colonização por *Staphylococcus aureus* e, consequentemente, a piora da DA⁸¹. Há mais de 40 anos foram detectados anticorpos IgE específicos contra *S. aureus* e sua presença foi associada à manifestação de sintomas graves de DA⁸².

Um painel de dermatologistas canadenses explorou o microbioma cutâneo e sua relação com a DA. O consenso entre eles foi: o microbioma em áreas com lesão difere de áreas adjacentes não lesionadas; a menor diversidade bacteriana está associada à piora da DA; a aplicação de emolientes e componentes antibacterianos pode aumentar a diversidade microbiana na pele de atópicos⁷⁹. Esta é a próxima fronteira de conhecimento em saúde preventiva e com impacto no tratamento da DA. Apesar das evidências, os probióticos têm pouca eficácia no tratamento, mas podem atuar preventivamente no seu desenvolvimento em lactentes⁸¹.

Fatores reguladores

Genética versus ambiente

Durante a última década, o microbioma emergiu como um dos principais contribuintes à saúde humana. Mais recentemente, os estudos têm reconhecido a influência do microbioma da primeira infância no desenvolvimento da saúde e da doença em longo prazo. Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na regulação da composição e do potencial funcional do microbioma. A microbiota humana é um organismo composto por 10 a 100 trilhões de células microbianas, e seu catálogo genômico, o microbioma, é composto por 3,3 milhões de genes não redundantes, destacando o grande potencial funcional da microbiota. O microbioma humano é considerado um "segundo genoma", que interage ativamente com o genoma derivado do esperma e do óvulo, resultando em modificações epigenéticas de longo alcance^{83,84}.

O termo “epigenética”, significa “além da genética” e define uma variedade de processos que causam alterações herdáveis mitoticamente e meioticamente na expressão gênica, sem modificar a sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA). O período da vida em que a atividade de impressão do DNA epigenético é mais ativa dura desde a concepção até o segundo aniversário, sendo referido como “o período de 1.000 dias”, durante o qual, por meio de alterações epigenéticas, fatores ambientais podem desempenhar um papel fundamental. A regulação epigenética inclui principalmente modificações no DNA, modificações pós-traducionais da histona, remodelação da cromatina e RNAs não codificadores, e está envolvida com os padrões de expressão no hospedeiro e no patógeno, tendo importante papel nas respostas imunes inatas^{84,85}.

Segundo evidências recentes, a colonização microbiana começa muito antes do nascimento, pela transferência materno-fetal. Vários fatores, pré-natais e pós-natais, como nutrição materna e neonatal, exposição a poluentes e composição da microbiota, contribuem para o estabelecimento de alterações epigenéticas que influenciam a saúde ao longo da vida e a doença, modificando as vias moleculares inflamatórias e a resposta imunológica. A colonização intestinal pós-natal, por sua vez determinada pela flora materna, tipo de parto, contato precoce pele a pele e dieta neonatal, também leva a características epigenéticas específicas que podem afetar a função de barreira da mucosa intestinal e seu papel protetor, predispondo ao desenvolvimento de doenças inflamatórias de início tardio. Atualmente discute-se o nascimento humano como a origem de uma nova comunidade e, não apenas, a origem de um novo indivíduo. Pois, não só os genomas eucarióticos serão transmitidos, como também os genomas da comunidade simbiótica, cujos genes microbianos superam os do componente eucariótico em mais de 100 vezes. O nascimento é a passagem de um conjunto de relações simbióticas para outro, onde os holobiontes (mãe, feto, RN) são preservados, mas os componentes desses “consórcios” mudaram. Classicamente, a “unidade materno-fetal” caracteriza uma relação simbiótica, onde a mãe e o feto influenciam a sobrevivência e o desenvolvimento do outro. No entanto, há um terceiro “personagem” importante nessa mistura simbiótica: a microbiota materna. O nascimento é o processo de deixar um sistema de associação simbiótica e formar outro; a mãe estará desempenhando um papel ativo nesse processo^{83,84,86}.

O microbioma infantil é mais vulnerável às influências ambientais no início da vida. Sendo assim, nutrição materna e estilo de vida, tipo de parto, idade gestacional, amamentação, e uso de antibióticos são fatores responsáveis por variações na composição e na função do microbioma na infância. Essas variações têm sido associadas a desfechos específicos de doenças alérgicas (em especial, asma, dermatite atópica, alergia alimentar) e não alérgicas (obesidade, *diabetes mellitus*, distúrbios do desenvolvimento neurológico, entre outras), conseqüentes à disbiose microbiana transitória desse período. Além disso, as variações no ambiente microbiano intrauterino podem predispor os RN a resultados de saúde específicos em longo prazo.

Os RN prematuros exibem disbiose microbiana neonatal acentuada, que aumenta sua suscetibilidade à doença, principalmente à enterocolite necrotizante. Coletivamente, essas descobertas foram usadas para apoiar o microbioma como um participante “chave” na hipótese das “Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença” (DOHaD), descrita por Barker et al. (*apud* Stiemsma LT, Michels KB, 2018⁸³). A DOHaD tenta explicar exposições na vida fetal e na primeira infância associadas à saúde e à doença em longo prazo. As infecções precoces e a exposição microbiana não estavam originalmente associadas à DOHaD, mas foram propostas como influências ambientais significativas no desenvolvimento imunológico infantil na “hipótese da higiene” de doenças alérgicas.

O termo “hipótese da higiene” surgiu em 1989, quando Strachan (*apud* Lambrecht BN, Hammad H, 2017⁸⁷) sugeriu que “doenças alérgicas fossem prevenidas por infecções na primeira infância, transmitidas por contato não higiênico com irmãos mais velhos ou adquirida no período pré-natal da mãe infectada pelo contato com os filhos mais velhos”. Com o avanço da pesquisa em microbiomas humanos, foi proposta a “hipótese da microflora”, pela qual sugere-se que as exposições ambientais no início da vida alterem o desenvolvimento do microbioma humano. Segundo essa hipótese, a influência da dieta e a diversidade reduzida do microbioma formam a base do pensamento científico em relação ao aumento da prevalência das doenças alérgicas, ou seja, as mudanças na composição do microbioma influenciam a maturação do sistema imunológico em direção a um estado hipersensível e/ou hiperinflamatório^{83,86-88}.

A colonização bacteriana pós-natal do RN começa durante o nascimento, momento em que os neonatos são expostos às microbiotas fecal e vaginal maternas.

Dentro de 24 horas após o parto, as microbiotas em vários locais do corpo (oral, cutânea, mecônio, etc) de bebês nascidos de parto cesárea apresentam inicialmente bactérias que residem na pele da mãe (por exemplo, *Staphylococcus* spp.), enquanto os bebês nascidos por via vaginal apresentam colonização por bactérias vaginais típicas (por exemplo, *Prevotella*, *Atopobium* spp.). Os estudos sugerem que as microbiotas dos RN sejam distribuídas homogeneamente nos locais do corpo (por exemplo, mecônio, pele, etc.) imediatamente após o nascimento. A criação de perfil do microbioma intestinal neonatal imediatamente após o nascimento e até os 2 anos de idade sugere que o modo de nascimento pode resultar em disfunção microbiana (disbiose) intestinal infantil prolongada. Os RN por cesariana exibiram diversidade filogenética imediatamente após o nascimento, mas, após um mês de idade, a diversidade filogenética diminuiu abaixo daquela do parto vaginal. A amamentação, por sua vez, promove a maturação da microbiota intestinal no início da vida, pelo contato com os micróbios areolares e do leite materno (LM) e fornece fontes de energia importantes para muitas bactérias (oligossacarídeos do leite humano). Há uma associação dose-dependente entre a composição do microbioma intestinal infantil e a proporção de amamentação diária. Os bebês amamentados com LM apresentam proporções mais altas de *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* spp., enquanto que os que utilizam fórmula apresentam maior prevalência de clostridiales e proteobactérias, além de diminuição da diversidade bacteriana, mesmo após o primeiro ano de vida^{83,84,86,87}.

O papel da dieta (aleitamento vs. fórmulas)

Entre os fatores pós-natais que contribuem para determinar uma vida saudável, a dieta, via mecanismos epigenéticos ou não, assume papel primordial. Evidências crescentes dos efeitos da nutrição precoce são registradas na programação do desenvolvimento do indivíduo, podendo resultar em posterior aparecimento de doenças cardiovasculares, sobrepeso, obesidade, diabetes e outras condições crônicas⁸⁹. O aleitamento materno (AM) exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, e continuando por até mais de 2 anos de idade, é reconhecido como o padrão-ouro na alimentação do lactente por ser o leite humano (LH) o único adequado, tanto do ponto de vista nutricional, como pela promoção do seu desenvolvimento imunológico⁹⁰. O AM difere da alimentação por fórmula (AF) na concentração de nutrientes e na sua composição,

principalmente pela presença exclusiva de fatores de crescimento, citocinas, imunoglobulinas e enzimas digestivas. A microbiota intestinal do RN caracteriza-se por alto grau de instabilidade, somente adquirindo características similares às do adulto aos dois para três anos de idade, com o estabelecimento de uma dieta sólida variada. Os fatores relacionados à dieta que influenciam o desenvolvimento do microbioma intestinal do RN incluem: o tempo de AM ou o uso de AF; dieta materna (ambiente, estilo de vida); e quando e como os alimentos sólidos são introduzidos. Não há nenhum fator mais importante do que a dieta no desenvolvimento do microbioma intestinal⁹¹.

Aleitamento materno vs. alimentação por fórmula

Após o nascimento, o microbioma intestinal do RN caracteriza-se por baixa diversidade de espécies e altas taxas de fluxo bacteriano, até aproximadamente os três anos de idade⁹². Bactérias anaeróbias facultativas, incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* e *Enterobacteria*, são consideradas como as primeiras a colonizar o intestino, com o propósito de consumir oxigênio, levando à criação de um ambiente propício ao crescimento de anaeróbios. A partir de então, estes passarão a predominar no trato gastrointestinal, principalmente *Actinobacteria* e *Firmicutes*⁹³. Esta alteração na taxa de bactérias dominantes é atribuída à introdução do AM ou da AF, o primeiro evento relacionado à dieta na colonização do microbioma intestinal. Nos lactentes em AM, as *Actinobacterias* dominantes são representadas por espécies de *Bifidobacterium*, especialmente por *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* e *B. pseudocatenulatum*⁹⁴, e os *Firmicutes*, por bactéria produtoras de ácido láctico, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e ainda espécies de *Clostridium*. As bifidobactérias são as espécies mais representativas em ambas as dietas, na maioria dos casos sem diferenças significativas nas contagens, porém alguns estudos relatam quantidades bem maiores em crianças que recebem AM. Lactentes alimentados com fórmulas tradicionais diferem pela abundância de *B. cantenulatum* e *B. adolescentis*, que são tipicamente representantes das populações de adultos, e o emprego de fórmulas suplementadas com prebióticos galactooligossacárides pode elevar os níveis de *Bifidobacterium* em geral. Ainda em lactentes que recebem AF, são relatados níveis aumentados de *Atopobium*, que poderiam estar relacionados ao uso de antibióticos em mães submetidas a parto cesáreo⁹⁵. Com relação à AF, em geral, são encontrados níveis mais altos de

Bacteroides spp. e *Enterobacteriaceae*. A introdução dos alimentos sólidos irá impactar significativamente na ecologia intestinal dos lactentes em AM, que desde o início da suplementação dietética tem seu perfil modificado pelo aumento das contagens de *Enterococci* e *Enterobacteria*, e o aparecimento de *Bacterioides*, *Clostridia*, e outros *Streptococci* anaeróbios⁹⁶.

Impacto do aleitamento materno sobre a saúde

O papel da microbiota adquirida na infância precoce foi reconhecido como primordial na determinação da resposta imune da mucosa e no desenvolvimento de tolerância, pela indução de respostas específicas das células T⁹⁷. Revisões sistemáticas apontam o papel protetor do AM contra o desenvolvimento de diarreia e enterocolite necrotizante no RN, doenças alérgicas e autoimunes na infância, incluindo doença celíaca, diabetes tipo I e dermatite atópica, havendo ainda controvérsias em relação a asma e rinite alérgica^{91,97,98}. A microbiota induzida pelo AM tem sido responsabilizada pela expressão de genes envolvidos na digestão, função de barreira, angiogênese e aumento da secreção de imunoglobulina A secretória, contribuindo para a prevenção da enterocolite necrotizante⁹⁹. Mecanismos similares têm sido propostos para explicar os efeitos benéficos do AM na prevenção de infecções e doenças imuno-mediadas. O AM também tem sido associado à redução do risco do desenvolvimento posterior de doenças inflamatórias intestinais, cardiovasculares, obesidade e diabetes tipo 2. Como efeitos clínicos de modificações epigenéticas associadas ao AM, têm sido descritos: diminuição da secreção de IL-8 pelas células intestinais com efeito protetor no desenvolvimento da enterite necrotizante; contrabalanço do risco aumentado de obesidade associada com polimorfismo de PPAR γ 2 em adolescentes; baixos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol em adultos que receberam AM na infância. Com relação à AF, a ocorrência de lesões moderadas na mucosa intestinal (via IL-8 e *toll-like receptor* 4) podem predispor ao desenvolvimento de enterocolite necrotizante⁸⁴.

Importância dos oligossacarídeos do leite humano

Os oligossacarídeos do leite humano (HMO) são açúcares complexos que constituem o terceiro elemento sólido mais abundante de substâncias presentes no leite humano, só perdendo para a lactose e os lipídios, o que distingue o leite hu-

mano do leite de bovinos do qual derivam muitas fórmulas infantis. São constituídos de três a seis açúcares simples como a glicose, galactose, fucose, N-acetilglicosamina e ácido siálico em uma grande variedade de formas que atingem pelo menos 150 tipos diferentes, cada um podendo exercer funções diferentes. Muitos HMO não agem de maneira isolada e necessitam de um grupo de HMO para sua função mais adequada¹⁰⁰.

Evidências recentes têm demonstrado o papel prebiótico dos HMO que servem de substrato para uma microbiota potencialmente benéfica. Exercem também funções antimicrobianas, com efeitos bacteriostáticos ou bactericidas diretos, e efeitos antiadesivos para bactérias do trato digestório, servindo como receptores solúveis e reduzindo a adesão de micróbios potencialmente patogênicos. Com suas ações multifuncionais inatas, os HMO modulam a microbiota intestinal que se instala nos lactentes, auxiliando o amadurecimento da imunidade local e sistêmica¹⁰¹.

Após sua ingestão os HMO resistem ao pH ácido e à degradação das enzimas do trato digestório e podem atingir as porções mais distais do intestino grosso. São absorvidos em pequena quantidade e encontrados de maneira intacta na urina e nas fezes. Mais recentemente também foram encontrados na urina, no sangue de gestantes desde o primeiro trimestre da gestação e mesmo no líquido amniótico, podendo o feto ser exposto aos HMO e suas funções protetoras já durante a gravidez¹⁰².

Evidências clínicas em RN prematuros com enterocolite necrotizante mostraram menor incidência entre os que utilizavam leite humano com seus HMO em comparação aos em uso de fórmulas infantis. Alguns tipos de HMO estão disponíveis comercialmente, sintetizados quimicamente ou com o auxílio de micróbios, podendo ser adicionados às fórmulas infantis de maneira isolada ou em combinação com outros prebióticos¹⁰³.

Estudos clínicos de intervenção com a utilização de fórmulas infantis suplementadas com HMO já foram conduzidos e com resultados promissores sobre os efeitos desses probióticos em termos de segurança e efeitos adversos, sobre o crescimento e o desenvolvimento infantil, com a composição da microbiota intestinal mais próxima de lactentes amamentados e desfechos clínicos secundários de menor uso de antibióticos e infecções. Mais estudos são necessários para estabelecer qual ou quais os HMO são úteis para serem suplementados e sua real

importância em curto e longo prazo sobre diferentes aspectos da maturação imunológica e de proteção dos lactentes com seu uso¹⁰⁴.

O uso de antibióticos

Antibióticos são medicações cruciais que salvam milhões de vidas humanas todo ano. Por milhares de anos evoluímos com certos tipos de microrganismos, criando uma cooperação mutuamente benéfica. Os antibióticos não discriminam nossos simbiontes e convidados patogênicos, matando bactérias boas e más, levando à disbiose. Como uma função de nossa flora que reside naturalmente é moldar a resposta imunológica, não é de surpreender que a composição alterada da microbiota esteja ligada a doenças mediadas por imunidade, incluindo doenças alérgicas. Os antibióticos podem promover ou suprimir o desenvolvimento de distúrbios imunomediados, dependendo do tempo de vida em que são administrados. O uso de antibióticos em crianças favorece o desenvolvimento de distúrbios alérgicos, enquanto o uso de antibióticos em adultos parece melhorar as respostas inflamatórias e reduzir a gravidade das doenças autoimunes. Esse quadro é muito mais complexo, no entanto, devido às funções imunorregulatórias importantes de certas espécies bacterianas^{39,105}.

É cientificamente lógico supor que os cursos de tratamento com antimicrobianos possam perturbar o microbioma intestinal infantil. Muito interesse tem sido gerado para examinar essa possível associação durante os primeiros meses de vida, dada a plasticidade do microbioma infantil. Vários estudos investigaram como os antibióticos administrados na janela pós-parto imediato (para o bebê) ou pré-parto (para a mãe) influenciam a microbiota intestinal do bebê.

Estudo com 15 prematuros, com tratamento de curta duração (≤ 3 dias) com antibióticos, levou à diminuição de *Bifidobacterium* no intestino infantil imediatamente após o tratamento até a terceira semana pós-natal¹⁰⁶. O tratamento prolongado (≥ 5 dias) fez com que a abundância de *Bifidobacterium* permanecesse diminuída até a sexta semana pós-natal. Tanto no tratamento de curto quanto no de longo prazo, *Enterococcus* se tornou um membro dominante da comunidade microbiana em vários bebês. Embora a contagem bacteriana total (por qPCR) não tenha diminuído significativamente em bebês que receberam antibióticos em curto e em longo prazo, algumas crianças tiveram contagens bacterianas mais baixas no início da vida, sugerindo um atraso na colonização por

Bifidobacterium devido à antibioticoterapia. Os bebês que receberam apenas antibióticos por curto prazo tinham microbiota intestinal que se assemelhava mais à de bebês controle, e suas microbiotas pareciam se recuperar, apesar das mudanças composicionais iniciais. Ao realizar a análise de redundância, a duração do uso de antibióticos foi o principal fator que explicou a variação entre as amostras. No entanto, o uso de antibióticos não alterou a riqueza e a diversidade da comunidade. Mais de uma década antes, o estudo KOALA demonstrou em 1.032 crianças que o uso de antibióticos estava associado à diminuição do número de bifidobactérias e bacteroides em amostras de fezes de bebês obtidas com 1 mês de idade. Após os antifúngicos, também houve níveis mais baixos de *Bifidobacterium*²⁵.

De acordo com as diretrizes do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia, as mães devem receber profilaxia antibiótica intraparto (IAP) como tratamento padrão para a prevenção da transmissão vertical de estreptococos do grupo B (GBS), que pode ser administrada a cada 4 horas durante o trabalho de parto¹⁰⁷. Esse padrão de tratamento é uma janela de oportunidade para examinar como os antibióticos podem afetar o microbioma infantil. A relação da IAP e o microbioma intestinal materno foi avaliada em uma coorte longitudinal prospectiva de 83 pares mãe-bebê, comparando bebês nascidos sem exposição a antibióticos, bebês expostos à IAP para *Streptococcus* do Grupo B, e nascidos por cesariana¹⁰⁸. No início da vida, a comunidade bacteriana de bebês expostos à IAP para GBS diferia da de bebês não expostos aos 10 dias e 6 semanas de idade, mas essas diferenças não eram observadas às 12 semanas. Houve também um atraso na colonização com *Actinobacteria* em ambos os bebês nascidos por via vaginal expostos à IAP para GBS e aqueles nascidos por cesariana. Em relação ao tempo de exposição a antibióticos, para cada hora de IAP para administração de GBS durante o parto vaginal, houve diminuição de 7,2% na abundância de *Bifidobacterium* e um efeito positivo na abundância de *Clostridium*. Um padrão semelhante de menor abundância de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*, bem como uma super-representação de *Proteobacteria* em bebês nascidos de mães que receberam IAP¹⁰⁹.

Estudo avaliou o impacto da IAP em uma coorte de 40 RN a termo, vaginais (18 das mães receberam IAP), os bebês com IAP exibiram proporções relativas mais baixas de *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* e níveis aumentados de *Proteobacteria* e *Firmicutes*¹¹⁰. Mais

especificamente, em crianças com IAP, o nível de *Firmicutes* aumentou de 24% iniciais aos 2 dias de idade para 38% aos 10 dias, e depois se estabilizou. Em contraste, os níveis de *Firmicutes* foram relativamente estáveis em bebês não expostos à IAP. Outro estudo demonstrou que bebês expostos a antibióticos após 3 meses de vida apresentaram contagens bacterianas totais significativamente mais baixas, bem como contagens mais baixas de *Bifidobacterium* e *Staphylococcus* em 6 meses, sugerindo novamente que os primeiros meses de vida são realmente uma janela crítica para influenciando o microbioma intestinal¹¹¹.

Mais estudos são necessários para esclarecer ainda mais o papel de espécies específicas de bactérias no desenvolvimento de doenças autoimunes e alérgicas e como os antibióticos as afetam.

A antibioticoterapia materna inicia a marcha atópica nos filhos?

Antibióticos são prescritos geralmente durante a gravidez e logo após o parto. Mais de 40% das mulheres grávidas recebem antibióticos no período perinatal¹¹². Esses antibióticos alteram a microbiota materna, que por sua vez pode afetar a microbiota fetal. Foi demonstrado que 11 antibióticos de amplo espectro têm a capacidade de afetar o feto após atravessar a placenta¹¹³, tendo o potencial de modular diretamente a microbiota fetal. Até o momento, não há relatos que descrevam o impacto da administração de antibióticos no pré-natal na composição da microbiota pré-natal. No entanto, vários relatórios descrevem o impacto da administração de antibióticos pré-natal nas respostas imunológicas pós-natais. De acordo com “a hipótese de privação microbiana”, a administração pré-natal de antibióticos tem sido implicada com o início da marcha atópica. Atópico aos alérgenos internos, como ácaros, e depois alérgenos externos, como polens. A marcha atópica começa com DA, alergia alimentar, seguida de rinite alérgica e asma.

Estudo de 2002 de McKeever e cols., usando uma coorte de 24.690 crianças, mostrou que o tratamento com antibióticos durante a gravidez está associado a aumento da incidência de DA, asma e polinose. Também demonstrou que o risco de alergia aumenta com o aumento do número de ciclos de antibióticos, pois dois ciclos de tratamento resultam em maior incidência de atopia quando comparados a um ciclo de tratamento^{114,115}.

Antibióticos e o desenvolvimento de doenças atópicas

O aumento da incidência de atopia está associado a ciclos repetidos de antibióticos durante o primeiro ano de vida. Estudos têm demonstrado que o tratamento com antibióticos durante os primeiros dois anos de vida tem forte associação com o desenvolvimento de eczema, asma e polinose mais tarde na vida^{116,117}. A associação entre uso de antibióticos e doenças alérgicas foi confirmada por alguns autores^{114,115,118,119}, mas rejeitada por outros¹²⁰. Estudo multicêntrico recente, avaliando quase 200.000 crianças de mais de 20 países, confirmou a associação entre o uso de antibióticos durante o primeiro ano de vida e o desenvolvimento de asma, DA e rinoconjuntivite aos 6 a 7 anos de idade¹²¹. O uso de antibióticos em crianças não foi relacionado à atopia na mãe, o que é um forte preditor de atopia em crianças¹¹⁶.

Em conclusão, o corpo humano é colonizado por microrganismos de todos os três domínios da vida, sendo o trato gastrointestinal aquele que exibe a maior diversidade e densidade microbianas. Sem surpresa, esse vasto ecossistema microbiano interage intimamente e, na maior parte, mutualisticamente com seu hospedeiro humano, desempenhando funções metabólicas essenciais como fermentação de polissacarídeos e biossíntese de vitaminas que afetam múltiplos aspectos da fisiologia do hospedeiro, incluindo aí, a ativação e o desenvolvimento do sistema imunológico.

Por isso, compreender esta complexa interface que envolve, por um lado a microbiota (microorganismos e seus subprodutos) e, por outro, receptores e células especializadas é fundamental para o entendimento dos mecanismos de tolerância ou desequilíbrio imunológico, os quais estão respectivamente ligados ao estado fisiológico de saúde ou aos processos patofisiológicos de diversas doenças, sobretudo aquelas de contexto imunomediado.

Referências

1. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48.
2. Funkhouser LJ, Bordenstein SR. Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. *PLoS Biol*. 2013;11:e1001631.

3. Kim CJ, Erez O, Edwin S, Relman DA. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: A molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008;3:e3056.
4. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51:270-4.
5. Dong Y, St Clair PJ, Ramzy I, Kagan-Hallet KS, Gibbs RS. A microbiologic and clinical study of placental inflammation at term. *Obstet Gynecol*. 1987;70:175-82.
6. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, et al. Infection and labor V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161:817-24.
7. Jimenez E, Marin ML, Martin R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159:187-93.
8. Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One*. 2013;8:e66986.
9. Perez PF, Dore J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, et al. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007;119:e724-e732.
10. Mshvildadze M, Neu J, Shuster J, Theriaque D, Li N, Mai V. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *J Pediatr*. 2010;156:20-5.
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, 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.
12. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6:237ra65.
13. Donnet-Hughes A, Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:407-15.
14. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361-7.
15. Ismail IH, Licciardi PV, Tang ML. Probiotic effects in allergic disease. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:709-15.
16. Ege MJ, Bieli C, Frei R, van Strien RT, Riedler J, Ublagger E; Parsifal Study team, et al. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:817-23.
17. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2001;357:1076-9.
18. Kukkonen K, Savilahti E, Haahela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, et al. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:192-8.
19. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1355-60.
20. Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ, et al. Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011;66:509-16.
21. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:184-91.
22. Jenmalm MC, Duchén K. Timing of allergy-preventive and immunomodulatory dietary interventions – are prenatal, perinatal or postnatal strategies optimal? *Clin Exp Allergy*. 2013;43:273-8.
23. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
24. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-21.
25. 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(4):559-66.
26. Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr*. 2008;138:1796Se800.
27. Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A, et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012;336:489-93.
28. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedon JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:274-9.
29. Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JW, Oken E, Weiss ST, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2012;97:610-6.
30. Sevelsted A, Stokholm J, Bonnelykke K, Bisgaard H. Cesarean section and chronic immune disorders. *Pediatrics*. 2015;135:e92-e98.
31. Hansen CH, Andersen LS, Krych L, Metzdorff SB, Hasselby JP, Skov S, et al. Mode of delivery shapes gut colonization pattern and modulates regulatory immunity in mice. *J Immunol*. 2014;193(3):1213-22.
32. Zachariassen LF, Krych L, Rasmussen SH, Nielsen DS, Kot W, Holm TL, et al. Cesarean section induces microbiota-regulated immune disturbances in C57BL/6 mice. *J Immunol*. 2019;202(1):142-50.
33. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017;82(3):387-95.
34. Gibbons L. The global numbers and costs of additionally needed and unnecessary caesarean sections performed per year: overuse as a barrier to universal coverage. *World Health Report*. 2010;30.
35. Finger C. Cesarean section rates skyrocket in Brazil. Many women are opting for caesareans in the belief that it is a practical solution. *Lancet*. 2003;362:628.
36. Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):516-20.
37. Sjögren YM, Jenmalm MC, Böttcher MF, Björkstén B, Sverremark-Ekström E. Altered early infant gut microbiota in children developing allergy up to 5 years of age. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(4):518-26.
38. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):434-40.
39. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth mode, breastfeeding, pet exposure, and antibiotic use: associations with the gut microbiome and sensitization in children. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2019;19:22.

40. Abrahamsson TR, Wu RY, Jenmalm MC. Gut microbiota and allergy: the importance of the pregnancy period. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):214-9.
41. Michel S, Busato F, Genuneit J, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy*. 2013;68 (3):35564.
42. Wold AE. The hygiene hypothesis revisited: Is the rising frequency of allergy due to changes in the intestinal flora? *Allergy*. 1998;53 (46 Suppl):20-5.
43. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1511-20.
44. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001;107:129-34.
45. Penders J, Stobberingh EE, Thijs C, Adams H, Vink C, van Ree R, et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:1602-8.
46. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: The KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007;56:661-7.
47. Tissier H. Recherches sur la flore intestinale des nourrissons (état normal et pathologique). Paris: G. Carre and C. Naud, 1900.
48. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;1(59):187-93.
49. Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51:270-4.
50. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol*. 2009;48:8-12.
51. Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ, Castaneda YS. Quantitative bacteriology of amniotic fluid from women with clinical intraamniotic infection at term. *J Infect Dis*. 1982;145:1-8.
52. DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64:38-57.
53. Roos PJ, Malan AF, Woods DL, Botha P, Hyland J, Heese H de V. The bacteriological environment of preterm infants. *S Afr Med J*. 1980;57:347-50.
54. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, Kusanovic JP, Bik EM, Gotsch F, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: A molecular and culture-based investigation. *PLoS One*. 2008;3:e3056.
55. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*. 2012;150:470-80.
56. Mitsuoka T. Development of functional foods. *Biosci Microbiota Food Health*. 2014;33:117e28.
57. Valles Y, Artacho A, Pascual-García A, Ferrús ML, Gosalbes MJ, Abellán JJ, et al. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants. *PLoS Genet*. 2014;10:e1004406.
58. Palmer C, Bik EM, Di Giulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5:1556e73.
59. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:634-42.
60. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:8334-9.
61. Song SJ, Lauber C, Costello EK. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs. *Elife*. 2013;2:e00458.
62. Lynch SV, Wood RA, Boushey H, Lozupone CA, Humphrey G, Berg-Lyons D, et al. Effects of early-life exposure to allergens and bacteria on recurrent wheeze and atopy in urban children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):593-601.
63. Lynch SV. The lung microbiome and airway disease. *Ann Am Thoracic Soc*. 2016;13(5):S462-5.
64. Huang YJ, Nariya S, Harris JM, Lynch SV, Choy DF, Arron J, et al. The airway microbiome in patients with severe asthma: associations with disease features and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:874-84.
65. Goldman DL, Chen Z, Shankar V, Tyberg M, Vicencio A, Burk R. Lower airway microbiota and mycobiota in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):808-10.
66. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014;159:514-29.
67. Huang YJ, Boushey HA. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):25-30.
68. Wypych TP, Wickramasinghe LC, Marsland BJ. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol*. 2019;20(10):1279-90.
69. Zhang Q, Cox M, Liang Z, Brinkmann F, Cardenas PA, Duff R, et al. Airway Microbiota in Severe Asthma and Relationship to Asthma Severity and Phenotypes. *PLoS One*. 2016 Apr 14;11(4):e0152724.
70. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007;357:1487-95.
71. Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, Skytt NL, et al. Association of bacteria and viruses with wheezing episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4978.
72. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:372-81.
73. Smits HH, van der Vlugt LEPM, von Mutius E, Hiemstra PS. Childhood allergies and asthma: New insights on environmental exposures and local immunity at the lung barrier. *Current Opinion in Immunology*. 2016;42:41-7.
74. Holt PG. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: the infant respiratory microbiome moves to center stage. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:15-22.
75. Beck JM, Young VB, Huffnagle GB. The microbiome of the lung. *Transl Res*. 2012;160(4):258-66.
76. Frati F, Salvatori C, Incorvaia C, Bellucci A, Di Cara G, Marcucci F, et al. The role of the microbiome in asthma: the gut-lung axis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:123.
77. Faner R, Sibila O, Agustí A, Bernasconi E, Chalmers JD, Huffnagle GB, et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J*. 2017;49:1602086.
78. Yamazaki Y, Nakamura Y, Nuñez G. Role of the microbiota in skin immunity and atopic dermatitis. *Allergology International*. 2017;66:539-44.
79. Lynde CW, Andriessen A, Bertucci V, McCuaig C, Skotnicki S, Weinstein M, et al. The Skin Microbiome in Atopic Dermatitis and Its Relationship to Emollients. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(1):21-8.

80. Baldwin HE, Bhatia ND, Friedman A, Eng RM, Seité S. The role of cutaneous microbiota harmony in maintaining a functional skin barrier. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):12-8.
81. Powers CE, McShane DB, Gilligan PH, Burkhart CN, Morrell DS. Microbiome and pediatric atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2015;42(12):1137-42.
82. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, Heratizadeh A, Novak N, Focke-Tejkl M, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:357e69.
83. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172437.
84. Indrio F, Martini S, Francavilla R, Corvaglia L, Cristofori F, Mastrolia AS, et al. Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Front Pediatr*. 2017;5:178.
85. Zhang Q, Cao X. Epigenetic regulation of the innate immune response to infection. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:417-32.
86. Gilbert SF. A holobiont birth narrative: the epigenetic transmission of the human microbiome. *Front Genet*. 2014;19(5):282.
87. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nature Immunology*. 2017;18(10):1076-83.
88. Silveira PP, Portella AK, Goldani MZ, Barbieri MA. Developmental origins of health and disease (DOHaD). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(6):494-504.
89. Brands B, Poston I, Godfrey K, Demmelmair H. Early Nutrition Project. Early nutrition programming of longterm health. *Proc Nutr Soc*. 2012;71:371-8.
90. American Academy of Pediatrics: Policy Statement: breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827-e841.
91. Voreades N, Kozil A, Weir T. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol*. 2014 Sep 22;5:494. doi: 10.3389/fmicb.2014.00494. eCollection 2014.
92. Bergström A, Skov T, Bahl M, Roager H, Christensen I, Ejlerskov K, et al. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80:2889-900.
93. Turrioni F, Peano C, Pass D, Foroni E, Severgnini M, Claesson M, et al. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota. *PLoS ONE* 7. 2012;e36957. doi:10.1371/journal.pone.0036957.
94. Hansen H, Wildeboer-Veloso A, Raangs G, Waendorp A, Klijn N, Bindels J, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:61-7.
95. Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amauri S, Adam R, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51:77-84.
96. Stark P, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol*. 1982;15:189-203.
97. Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetics: risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS ONE* 7. 2012;e30791.
98. Kramer M. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab*. 2010;59:20-6.
99. Sjogren Y, Tominic S, Lundberg A, Böttcher M, Björkstén B, Sverre-remark-Ekström E, et al. Influence of early gut microbiota on the maturation of childhood mucosal and systemic immune responses. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1842-51.
100. Wise A, Robertson B, Choudhury B, Rautava S, Isolauri E, Salminen S, et al. Infants Are Exposed to Human Milk Oligosaccharides Already in utero. *Front Pediatr*. 2018;6:270.
101. Donovan SM, Wang M, Li M, Friedberg I, Schwartz SL, Chapkin RS. Host-microbe interactions in the neonatal intestine: role of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr*. 2012;3(3):450S-5S.
102. Donovan SM, Comstock SS. Human Milk Oligosaccharides Influence Neonatal Mucosal and Systemic Immunity. *Ann Nutr Metab*. 2016;69 Suppl 2:42-51. doi:10.1159/000452818.
103. Davis JC, Totten SM, Huang JO, Nagshbandi S, Kirmiz N, Garrido DA, et al. Identification of Oligosaccharides in Feces of Breast-fed Infants and Their Correlation with the Gut Microbial Community. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(9):2987-3002.
104. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula with Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624-31.
105. Strzepa A, Lobo FM, Majewska-Szczepanik M, Szczepanik M. Antibiotics and autoimmune and Allergy diseases: causative factor or treatment? *Intern Immunopharmacol*. 2018;65:328-41.
106. Zwitink RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobben D, Konstani P, Norbruis OF, et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37:475-83.
107. ACOG. Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1019-27.
108. Stearns JC, Simioni J, Gunn E, McDonald H, Holloway AC, Thabane L, et al. Intrapartum antibiotics for GBS prophylaxis alter colonization patterns in the early infant gut microbiome of low risk infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):16527.
109. Aloisio I, Quagliariello A, De Fanti S, Luiselli D, De Filippo C, Albanese D, et al. Evaluation of the effects of intrapartum antibiotic prophylaxis on newborn intestinal microbiota using a sequencing approach targeted to multi hypervariable 16S rDNA regions. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100:5537-46.
110. Nogacka A, Salazar N, Suárez M, Milani C, Arboleya S, Solís G, et al. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates. *Microbiome*. 2017;5:93.
111. Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016;11:e0158498.
112. Tejada BM. Antibiotic use and misuse during pregnancy and delivery: benefits and risks. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7993-8009.
113. Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med*. 2016;8:39.
114. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Collins J, Heatlie H, Frischer M, et al. Early exposure to infections and antibiotics and the incidence of allergic disease: a birth cohort study with the West Midlands General Practice Research Database. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:43-50.
115. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:827-32.
116. Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998;53:927-32.

117. Yamamoto-Hanada K, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Influence of antibiotic use in early childhood on asthma and allergic diseases at age 5. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119:54-8.
118. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58:852-7.
119. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and the development of asthma. *Clin. Exp Allergy.* 1999;29:766-71.
120. Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Lack of association between antibiotic use in the first year of life and asthma, allergic rhinitis, or eczema at age 5 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:72-5.
121. Foliaki Pearce SN, Bjorksten B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:982-9.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Bruno A. Paes Barreto
E-mail: bruno.aca.pb@gmail.com