

ALEITAMENTO MATERNO E MICROBIOTA INTESTINAL COMO FATORES DE PROTEÇÃO CONTRA O DESENVOLVIMENTO DE ALERGIAS EM CRIANÇAS

Larissa Vasconcelos de Oliveira¹

Rafaela Andrade Fonseca²

Agenor Gomes dos Santos Neto³

Malone Santos Pinheiro⁴

Biomedicina



**cadernos de
graduação**

ciências biológicas e da saúde

ISSN IMPRESSO 1980-1769

ISSN ELETRÔNICO 2316-3151

RESUMO

As doenças alérgicas afetam crianças e adultos e são as condições clínicas mais associadas à morbidade infantil. Ocorrem através das respostas imunes mediadas por linfócitos T helper 2 e acometem principalmente vias respiratórias, pele e trato gastrointestinal, devido serem sítios mais expostos à alérgenos. O bom funcionamento do sistema imunológico da criança depende de vários fatores como o aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de vida. O leite materno possui elementos fundamentais para a modulação do sistema de defesa do lactente a exemplo da lactoferrina, imunoglobulina A e bactérias comensais que colonizarão seu ambiente intestinal. Foi realizada uma revisão a partir da busca de informações a respeito aleitamento materno, microbiota intestinal e suas relações com o desenvolvimento de alergias em crianças. Para tanto o levantamento bibliográfico foi realizado utilizando conceituados portais de pesquisa como Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, National Library of Medicine, Scientific Eletronic Library Online e Science Direct. O presente estudo teve como objetivo elaborar uma revisão que possibilite uma maior compreensão entre a relação do aleitamento materno, modulação da microbiota intestinal e seu papel na prevenção contra o desenvolvimento de alergias.

PALAVRAS-CHAVES

Alergia e imunologia, microbioma gastrointestinal, aleitamento materno.

ABSTRACT

Allergic diseases affect children and adults and are the clinical conditions most associated with childhood morbidity. They occur through T helper 2-lymphocyte-mediated immune responses and mainly affect the airways, skin, and gastrointestinal tract, as they are sites most exposed to allergens. The proper functioning of the child's immune system depends on several factors such as exclusive breastfeeding in the first months of life. Breast milk has key elements for modulating the infant's defense system such as lactoferrin, immunoglobulin A and commensal bacteria that will colonize their intestinal environment. A review was conducted from the search for information about breastfeeding, intestinal microbiota and their relationship with the development of allergies in children. For this, the bibliographic survey was conducted using reputable research portals such as Latin American and Caribbean Health Sciences, National Library of Medicine, Scientific Electronic Library Online and Science Direct. The present study aimed to elaborate a review that allows a greater understanding between the relationship of breastfeeding, modulation of intestinal microbiota and its role in preventing the development of allergies.

KEYWORDS

Allergy and immunology, gastrointestinal microbiome, breastfeeding.

1 INTRODUÇÃO

A doença alérgica é um dos agravos mais associados à morbidade infantil e a complexidade de seus fatores etiológicos, tem levado a inúmeros estudos sobre o tema (ARAÚJO *et al.*, 2014; LEE; LIN, 2019; PAWANKAR *et al.*, 2013). O surgimento de condições como atopia e reações alérgicas pode ocorrer nos primeiros meses de vida, acometendo principalmente o sistema respiratório, pele e trato gastrointestinal. (LEE; LIN, 2019).

A alergia é definida por uma reação de hipersensibilidade do tipo I, que são imediatas e mediadas por imunoglobulinas E (IgE). Essa condição clínica é uma resposta imunitária exacerbada que ocorre após a sensibilização do organismo a um determinado alérgeno (ABBAS LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Logo após o nascimento, há uma predominância das respostas mediadas pelos linfócitos Th2, enquanto a estimulação dos linfócitos T *helper* 1 (Th1) predomina na infância e na vida adulta, sendo dependente da presença de bactérias intestinais (OHNMACHT *et al.*, 2015). A composição da microbiota intestinal no início da vida é crucial para uma boa formação e desenvolvimento do sistema imunológico. Portanto, alterações nesta microbiota podem estar relacionadas ao surgimento de condições alérgicas e inflamatórias, demonstrando assim a importância de uma exposição ambiental a determinados microrganismos e uma alimentação saudável nos primeiros anos de vida (CARR; ALKATIB; KRAFT, 2019; MCCOY; KOLLER, 2015).

A concentração de bactérias no intestino grosso é de 10^{10} a 10^{12} Unidades Formadoras de Colônias por mililitro (UFC/mL). Essas bactérias são capazes de sintetizar vitaminas como: biotina, ácido fólico, tiamina, B₁₂ e K, e de fermentar fibras em ácidos graxos de cadeia curta, que constituem fontes de energia para o hospedeiro (OSPINA; PÉREZ; GARCIA, 2019). Os microrganismos que compõem a microbiota intestinal humana mais comumente citados pertencem aos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (GONÇALVES, 2014).

A composição desta microbiota sofre influência de inúmeros fatores ao longo da vida. O tipo de parto e a amamentação são cruciais no desenvolvimento da microbiota intestinal nos primeiros meses após nascimento. Diante disso, observou-se que há diferenças na composição da microbiota intestinal entre as crianças nutridas exclusivamente por leite materno e aquelas que consomem fórmula infantil. Recém-nascidos que ingerem apenas leite materno possuem diversidade microbiana limitada, sendo composta basicamente pelos gêneros *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp., chegando a perfazer 90% da microbiota nos primeiros dias de vida (BESERRA, 2012; PLAZA-DIAZ; FONTANA; GIL, 2018).

A principal diferença entre a microbiota de neonatos amamentados com leite materno e aqueles que consomem fórmulas infantis é a prevalência das bifidobactérias sobre as demais. Esse gênero está associado a uma microbiota intestinal saudável, promovendo maior eficiência da resposta imune à mucosa intestinal. Esses microrganismos, quando associados aos lactobacilos, estimulam a resposta Th1 que protegem o hospedeiro contra o desenvolvimento de alergias (VASCONCELOS *et al.*, 2011).

O leite materno pode ser considerado uma alternativa profilática contra o desenvolvimento de infecções e doenças alérgicas, devido a diversidade de nutrientes e proteínas funcionais como a lactoferrina, que quando associados têm a capacidade de estimular o sistema imunológico e facilitar o desenvolvimento dos mecanismos de defesa do lactente. Além de macro e micronutrientes, o leite humano também é rico em anticorpos como a imunoglobulina A (IgA), que é capaz de fornecer proteção antimicrobiana às mucosas (HOYT; MEDICO; COMMINS, 2015; TANI *et al.*, 2015).

Pesquisas demonstram existir relação entre microbiota intestinal e processos imunológicos, no entanto, é necessário analisar estudos com uma abordagem mais esclarecedora sobre o assunto (CAMPOS, 2018; VASCONCELOS *et al.*, 2011). Sendo assim, O objetivo deste estudo foi elaborar uma revisão bibliográfica que possibilite maior compreensão da relação entre o aleitamento materno, sua influência na modulação da microbiota intestinal e a associação com o desenvolvimento da alergia.

2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi construído a partir do levantamento bibliográfico. Para a busca dos artigos, foram consultados os portais de pesquisa: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS), *National Library of Medicine* (PUBMED), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO) e *Science Direct*. Os descritores

utilizados foram determinados de acordo com a base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) para a busca: Microbiota intestinal (Gut Microbiota), aleitamento materno (breastfeeding), alergias (allergies) e sistema imune (immune system).

3 RESULTADOS

3.1 MECANISMO DA REAÇÃO ALÉRGICA

A alergia é um conjunto de reações imunológicas que conduzem a uma variedade de doenças por meio de mecanismos patológicos que promovem efeitos em diversos tecidos do corpo (BANDA *et al.*, 2013). Reações imunológicas exacerbadas são capazes de causar lesão tecidual ou até levar a disfunção de um órgão. Na prática, as alergias se manifestam por meio de diferentes condições clínicas, a exemplo de rinite alérgica, asma, angioedema, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, alergia alimentar e anafilaxia (AKDIS; AGACHE, 2014; COICO; SUNSHINE, 2015).

O termo hipersensibilidade é usado para definir uma série de respostas imunológicas que são categorizadas em tipos I, II, III e IV e são definidas de acordo com a classe de anticorpos, tipos de antígenos, células envolvidas no processo e tempo em que ocorrem as reações (GARCIA-MARCOS; PACHECO-GONZALEZ, 2015; MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014). A alergia é enquadrada no conjunto de reações de hipersensibilidade do tipo I, que são reações imediatas e mediadas por anticorpos da classe IgE. Os sintomas podem ser observados em quase todos os órgãos, contudo, a pele e as mucosas são frequentemente mais acometidos, uma vez que representam maior exposição à alérgenos (COICO; SUNSHINE, 2015; MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014).

As principais células da imunidade envolvidas nestes processos são mastócitos, basófilos e eosinófilos. Isto ocorre devido à presença de receptores expressos na superfície destas células e mediadores químicos que são liberados após a sua ativação (SILVA; DIAS, 2013). Os mastócitos são células que contém grânulos citoplasmáticos e estão presentes na pele e mucosas. Basófilos estão no sangue periférico e são conhecidos por serem recrutados rapidamente para os tecidos inflamados e amplificar a resposta alérgica devido a sua abundante secreção de citocinas. Os eosinófilos estão presentes na circulação periférica e são recrutados pelas citocinas liberadas principalmente por mastócitos.

A funcionalidade dessas células no processo alérgico está direta ou indiretamente relacionada com a presença de IgE específico (COICO; SUNSHINE, 2015; MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014; OWEN; PUNT; STRANFORD, 2013).

As interações entre os alérgenos e as células do sistema imune, desencadeiam uma resposta imunológica de hipersensibilidade. Os alérgenos comumente associados às reações de hipersensibilidade do tipo I são: epitélios de animais domésticos, poeira, pólen de plantas, insetos, drogas, mofo e proteínas alimentares. Ao entrar em contato com o organismo, esses alérgenos sofrem a ação das células dendríticas nas

superfícies mucosas. Estas células absorvem partículas do antígeno, migram para os tecidos linfoides e apresentam o antígeno processado às células T, o que estimula a expansão clonal e a diferenciação dos linfócitos TCD4 em células T específicas (AKDIS; AGACHE, 2014; COICO; SUNSHINE, 2015).

As células Th2 secretam predominantemente as interleucinas IL-4 e IL-13, que são citocinas que estimulam a produção de anticorpos IgE e reações imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos contra alérgenos. Os mastócitos e basófilos possuem receptores (FceRI) em suas membranas celulares que têm elevada afinidade com a porção Fc da IgE. Os anticorpos IgE específicos para o antígeno permanecem ligados à superfície dos mastócitos.

Assim, quando ocorre uma nova exposição ao mesmo antígeno, as moléculas de IgE são ativadas e estimulam a liberação de mediadores inflamatórios e citocinas pelos mastócitos e basófilos, desencadeando as manifestações clínicas de hipersensibilidade do tipo imediata (COICO; SUNSHINE, 2015; MURPHY; TRAVERS; WALPORT, 2014; OWEN; PUNT; STRANFORD, 2013).

O estabelecimento de um sistema imune eficaz contra a alergia é influenciado pela estimulação da microbiota intestinal. A presença de determinados filos bacterianos no trato gastrointestinal parece ter relação com uma proteção contra doenças alérgicas, pois estes contribuem com a estimulação das células T *helper* 1, o que inibe e previne a resposta alérgica de T *helper* 2. Bactérias benéficas exercem um papel fundamental na expressão normal e na estimulação dos linfócitos T CD4, metabolizam proteínas com potencial de alergenicidade e podem suprimir a ação dos mastócitos. A disbiose intestinal, portanto, leva a um aumento da suscetibilidade do indivíduo à alergia (MCCOY; KÖLLER, 2015; REINOSO *et al.*, 2016; TSABOURI *et al.*, 2014).

3.2 COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

O intestino é uma estrutura complexa formada por enterócitos, microbiota e o tecido linfoide associado ao intestino (GALT) que estão intimamente relacionados entre si. A colonização desse ambiente ocorre essencialmente nos primeiros dias após o nascimento, mas alguns estudos apontam que este processo pode ter início ainda na vida intrauterina (FIOCCHI; SOUZA, 2012; GONÇALVES, 2014; URSELL *et al.* 2012, PLAZA-DIAZ; FONTANA; GIL, 2018). Este fato pode ser comprovado pelo isolamento de alguns microrganismos, como *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli* no mecônio de neonatos saudáveis (LOZUPONE *et al.*, 2012; PLAZA-DIAZ; FONTANA; GIL, 2018).

A colonização e desenvolvimento da microbiota intestinal é de suma importância para a saúde humana. O trato gastrointestinal de um adulto apresenta uma microbiota diversa e esse processo de colonização é diretamente influenciado pelo parto e amamentação nas primeiras semanas de vida. A dieta restrita a ingestão de leite materno leva ao desenvolvimento predominante dos gêneros *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp., o que difere das crianças que usam fórmulas infantis, que apresentam

predomínio de outras espécies anaeróbias e anaeróbias facultativas (VANDENPLAS *et al.*, 2011; BACKED *et al.*, 2015).

A quantidade de microrganismos presentes no corpo humano ultrapassa o número de células que o compõe, sendo a microbiota intestinal responsável pela maior diversidade. Esses microrganismos desempenham importante influência na homeostase intestinal e do organismo como um todo (URSELL *et al.*, 2012). A distribuição do número de bactérias no trato gastrointestinal é crescente da porção superior até a inferior e a maior parte dessas bactérias encontra-se aglomeradas no cólon e no reto, tendo concentração de 10^{10} - 10^{12} UFC/ML (GONÇALVES, 2014; URSELL *et al.*, 2012).

O íleo e o cólon parecem ser, respectivamente, os locais de preferência para colonização intestinal dos lactobacilos e das bifidobactérias. Essas bactérias têm por função melhorar a barreira imunológica do intestino e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à alergia sistêmica ou local (VYAS; RANGANATHAN, 2012). Em lactentes com alergias alimentares, foi encontrado um desequilíbrio entre bactérias benéficas e prejudiciais, isto é, espécies de lactobacilos e bifidobactérias estavam em menor número, com predomínio de coliformes e *Staphylococcus aureus*. Diminuição dos níveis de bifidobactérias foi também observado em crianças com eczema atópico (GRZESKWIAK *et al.*, 2015).

As bactérias presentes no intestino humano se desenvolvem e evoluem de forma comensal, trazendo benefícios à saúde do hospedeiro. Estão associadas ao desenvolvimento do sistema imunológico e envolvidas em vários processos fisiológicos do organismo, tais como a produção de ácidos graxos de cadeia curta como o acetato, propionato, butirato e outros substratos, vitaminas K, B12 e ácido fólico e degradação de toxinas (LOZUPONE *et al.*, 2012; MAIER; ANDERSON; ROY, 2015). Apresentam ainda, função protetora pois previnem a colonização da mucosa por microrganismos patogênicos, ocupando o epitélio de forma a evitar a aderência e inibir a invasão destes por meio da produção de substâncias antimicrobianas como bacteriocinas (MAIER; ANDERSON; ROY, 2015).

A composição microbiana no intestino sofre influência de alguns fatores como pH, nutrientes e a presença de oxigênio derivado dos tecidos. Sendo assim, a microbiota intestinal encontra-se distribuída no lúmen, superfície epitelial e na mucosa. O maior quantitativo microbiano é encontrado no lúmen em decorrência da menor presença de oxigênio que favorece o desenvolvimento de anaeróbios, predominando no íleo e intestino grosso devido a menor intensidade do fluxo intestinal que viabiliza a multiplicação microbiana (STURMER *et al.*, 2012).

O peristaltismo intestinal e a elevada concentração de sais biliares fazem com que haja um baixo número de microrganismos no intestino delgado. Os movimentos peristálticos impulsionam os microrganismos para as regiões subseqüentes o que pode ser comprovado pelas diferentes concentrações 10^4 , 10^6 , 10^8 UFC/ml encontradas no duodeno, jejuno e íleo, respectivamente. Com o aumento do pH do duodeno até o íleo o índice da população microbiana aumenta, predominando nessa região os *Lactobacillus sp*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*. E no íleo, além das supracitadas, *Enterococcus*, *Bacteroides* e *Clostridium sp* (BESERRA, 2012; GONÇALVES, 2014).

O intestino grosso apresenta baixa motilidade, baixo potencial de óxido-redução e fermentação e pH em torno de 5,7 a 7,8. Essas particularidades favorecem o desenvolvimento de grande quantidade de bactérias nessa região. A microbiota do cólon é muito variada e abundante, composta em sua maioria por bactérias anaeróbias estritas. Os microrganismos predominantes nessa região são: *Bacteroides sp*, *Eubacterium sp*, *Bifidobacterium sp*, *Ruminococcus sp*, *Pepstreptococcus sp*, *Escherichia coli* e *Streptococcus sp*, em concentrações de 10^{11} a 10^{12} UFC/ml (BARROSO; MELIÇO-SILVESTRE; TAVEIRA, 2014; BESERRA, 2012; GONÇALVES, 2014).

O avanço das tecnologias no campo da biologia molecular possibilitou o sequenciamento genômico de grande parte do microbioma humano, o que contribuiu para melhor compreensão da função desse sistema e relação com a saúde humana. Estima-se que 500 a 1.000 espécies bacterianas habitam o trato gastrointestinal de um adulto. A formação da microbiota intestinal depende de vários interferentes, tais como introdução da dieta com leite materno, fórmulas infantis, tipo de parto, histórico de antibioticoterapia e fatores genéticos e ambientais (URSELL *et al.*, 2012).

3.3 ALEITAMENTO MATERNO NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

O leite humano é um fluido biológico produzido pelas glândulas mamárias e possui os elementos capazes de atender as necessidades nutricionais primárias dos recém-nascidos. Constituído por bactérias comensais, oligossacarídeos, ácidos graxos, poliaminas, lisozimas, lactoferrina, células imunocompetentes e imunoglobulinas, o leite humano tem função nutritiva e protetora para o organismo imaturo do neonato (ANDREAS; KAMPMANN; LE-DOARE, 2015).

O aleitamento materno exclusivo está relacionado com menores índices de morbidade infantil, incidência e gravidade de infecções, bem como a diminuição do risco mortalidade no primeiro ano de vida. O leite humano não só fornece nutrientes essenciais como proteínas bioativas e compostos imunológicos, mas também representa fonte contínua de bactérias comensais que influenciam a colonização inicial do intestino neonatal e a maturação do seu sistema imunológico (WALKER; IYENGAR, 2015).

As bactérias mais comumente isoladas do leite materno são as produtoras de ácido láctico, bifidobactérias e membros do filo *Firmicutes*. Técnicas de isolamento bacteriano demonstraram predomínio de estafilococos e estreptococos, presença frequente de lactobacilos e bifidobactérias, e ocasionalmente membros da família *Enterobacteriaceae*. Entre as bactérias isoladas a partir do leite humano, espécies de lactobacilos como: *L. gasseri*, *L. salivarius*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, e *Bifidobacterium breve* são as consideradas com o maior potencial probiótico. Estas bactérias parecem ser adaptadas unicamente para habitar e interagir com o trato gastrointestinal em simbiose. Essa população microbiana pode sofrer influência do estilo de vida adotado pela mãe a exemplo da alimentação e índice de massa corporal (RUBIO *et al.*, 2012).

O leite humano é também fonte de imunoglobulinas, com predomínio dos isotipos IgA. Estes anticorpos recobrem as mucosas e protegem de microrganismos causadores de infecção. As IgA são reflexo dos antígenos entéricos e respiratórios da mãe que foram produzidos após exposição a agentes infecciosos. Representam a primeira linha de defesa adaptativa da criança, cujo sistema imunológico ainda não possui competência para produzir seus próprios anticorpos (MALYS; CAMPBELL; MALYS, 2015).

Além das imunoglobulinas, um dos principais elementos presentes no leite materno é a lactoferrina, uma glicoproteína que desempenha um papel importante na proteção do trato gastrointestinal por sua ação imunomoduladora, antinflamatória e antimicrobiana. Essa glicoproteína atua na modulação do sistema imune por meio da ativação dos receptores *Toll 4* (TLR4) que são capazes de detectar lipopolissacarídeos bacterianos no intestino (QUEIROZ; ASSIS; RIBEIRO JÚNIOR, 2013).

A propriedade anti-inflamatória da lactoferrina consiste na capacidade de penetrar no núcleo dos leucócitos e bloquear a transcrição do fator nuclear Kappa B (NF- κ B). Na presença de lipopolissacarídeos, esse complexo proteico estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-8 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (QUEIROZ; ASSIS; RIBEIRO JÚNIOR, 2013).

A lactoferrina também atua como antibacteriano natural por meio de mecanismos bacteriostáticos e bactericidas. A ação bacteriostática consiste no sequestro do ferro dos fluidos corporais inibindo o crescimento das bactérias que necessitam deste nutriente e o efeito bactericida ocorre por meio da liberação de um peptídeo, a lactoferricina, que atua destruindo a parede das bactérias, alterando sua permeabilidade e facilitando a ação de antibacterianos naturais como a lisozima (PACHECO *et al.*, 2015).

Os efeitos antimicrobianos da lactoferrina não tem ação sobre a microbiota comensal, pois seu mecanismo bacteriostático não compromete o desenvolvimento das bactérias produtoras de ácido lático como as bifidobactérias e lactobacilos, uma vez que estas têm baixos requerimentos de ferro. Desta forma, a lactoferrina e estas bactérias atuam de forma sinérgica estimulando o sistema imune e protegendo o ambiente intestinal contra a colonização por microrganismos patogênicos (COSTA; VARAVALLO, 2014; GRZESKWIAK *et al.*, 2015; PACHECO *et al.*, 2015).

Assim como a lactoferrina, os oligossacarídeos do leite humano também apresentam ação moduladora do sistema imunológico. Essas substâncias são açúcares de cadeia longa e representam o terceiro componente mais prevalente no leite humano. Atuam como agentes prebióticos, promovendo o aumento da proliferação de bifidobactérias e quando comparados aos oligossacarídeos sintéticos encontrados em fórmulas infantis, são mais eficazes na prevenção de lesões intestinais (SCHANLER, 2015).

Estudos que objetivaram comparar as microbiotas existentes em crianças amamentadas exclusivamente com leite materno e somente com fórmulas infantis, demonstraram que essas últimas apresentam baixa população intestinal de bifidobactérias, predominando outros gêneros microbianos a exemplo de *Bacteroides sp*, *Enterococcus sp*, *Clostridium sp* e membros da família *Enterobacteriaceae* (COSTA; VARAVALLO, 2014; XU; KNIGHT, 2015).

3.4 OUTROS FATORES QUE MODULAM A MICROBIOTA INTESTINAL

A formação da microbiota intestinal nos primeiros dias após o nascimento é determinante para uma vida saudável, pois esta exerce grande influência na proteção contra agentes patogênicos, processos metabólicos e na modulação do sistema imune. As primeiras bactérias que colonizam o intestino infantil são derivadas, principalmente, da mãe e do meio ambiente. Além do aleitamento materno, outras condições que influenciam a composição dessa microbiota no início da vida são: o genoma do hospedeiro, tipo de parto, ambiente, hábitos de higiene e o uso de antibióticos (TSABOURI *et al.*, 2014).

A composição da microbiota intestinal é influenciada por fatores intrínsecos e extrínsecos que irão caracterizar sua constituição e função. Essa composição se apresenta de forma distinta entre os indivíduos, podendo ser definida geneticamente, onde o genótipo do hospedeiro poderá determinar o padrão de colonização em relação à disponibilidade e qualidade dos sítios de adesão na mucosa intestinal (WEST; JENMALM; PRESCOTT, 2015).

A microbiota materna pode influenciar o ambiente intrauterino e pós-natal do feto. O momento do parto é de grande importância para a colonização de neonatos, pois o parto natural permite o contato direto do recém-nascido com a microbiota vaginal e fecal materna (GONÇALVES, 2014). O parto cesáreo, no entanto, não possibilita esse contato, o que torna o ambiente externo a principal fonte de exposição aos microrganismos. Além do parto, o organismo da criança também entra em contato com o ecossistema cutâneo da mãe nos contatos íntimos e durante a amamentação (VANDENPLAS *et al.*, 2011).

O uso de probióticos e/ou prebióticos também pode modular a microbiota de forma benéfica. Os probióticos são microrganismos vivos que, ao serem administrados em quantidades adequadas, oferecem vantagens para a saúde do hospedeiro, protegendo contra invasores patogênicos por meio da diminuição da permeabilidade intestinal e auxiliando no restabelecimento do intestino após a utilização de antibióticos. Os prebióticos por sua vez, atuam fornecendo substratos úteis ao desenvolvimento de bactérias intestinais benéficas pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (RAIZEL *et al.*, 2011). A exposição da criança a microrganismos é importante para a maturação da população microbiana que se apresenta em constante mudança durante a infância e se estabiliza na idade adulta (FIOCCHI; SOUZA, 2012).

A utilização de antibióticos é outro fator capaz de influenciar a composição da microbiota intestinal de forma negativa. A antibioticoterapia tem por objetivo combater bactérias patogênicas, no entanto, antibióticos de amplo espectro atingem grande número de espécies nas doses terapêuticas, ocasionando assim a diminuição das comensais e fragilizando a barreira intestinal (BESERRA, 2012). Além do espectro de ação, dosagem, duração do tratamento, via de administração, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos antimicrobianos são fatores cruciais que também interferem na composição da microbiota normal (GONÇALVES, 2014).

Estes interferentes têm notável influência no desenvolvimento do sistema imune do neonato. Como já mencionado anteriormente, as bactérias do gênero *Bifido-*

bacterium sp têm a capacidade de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à alergia local ou sistêmica. Constata-se ainda que a população microbiana intestinal de crianças alérgicas apresenta baixa concentração de bifidobactérias e alta concentração de *Staphylococcus aureus* e Enterobactérias quando comparadas às crianças normais (FIOCCHI; SOUZA, 2012; LEITE *et al.*, 2014).

3.5 AÇÃO PROTETORA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DE ALERGIA

A complexidade dos mecanismos que envolvem a relação da microbiota intestinal com a incidência de alergias levou a inúmeros estudos sobre esse tema. Estes estudos apontaram uma menor incidência de doenças atópicas e queixas de hipersensibilidade das vias respiratórias entre as crianças com populações intestinais estáveis de bifidobactérias e lactobacilos em comparação àquelas com uma escassez dessas bactérias (MCCOY; KOLLER, 2015; OWEN; PUNT; STRANFORD, 2013; PRINCE *et al.*, 2015).

Um ambiente intestinal saudável requer uma grande quantidade de bactérias comensais. Essa condição desenvolve um fenômeno chamado de tolerância imunológica, onde os antígenos bacterianos são reconhecidos como inócuos por não serem capazes de ativar as células apresentadoras de antígeno e, portanto, não estimulem resposta imunológica significativa contra eles. Essas bactérias permanecem então associadas à superfície mucosa sem invadi-la ou provocar inflamação, desempenhando diversas ações metabólicas benéficas ao hospedeiro (BAUCHÉ; MARIE, 2017; YANG, 2015).

As bactérias da microbiota estimulam a produção constitutiva do Fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), linfopoiética, e prostaglandinas por células epiteliais intestinais, que são substâncias que tendem a manter as células dendríticas locais em um estado de latência com baixos níveis de moléculas coestimulatórias. Além disso, possuem baixa virulência o que significa que se estas conseguissem invadir a mucosa em pequenos números, não resistiriam a ação do sistema fagocitário e seriam rapidamente destruídas (BAUCHÉ; MARIE, 2017).

As bifidobactérias e lactobacilos inibem a colonização intestinal por patógenos de diversas formas, por meio da competição por nutrientes ou por receptores de adesão no intestino, que impedem que bactérias patogênicas consigam se aderir a mucosa intestinal e desempenhar o seu efeito enteropatogênico. A alteração do pH intestinal dificulta a proliferação de diversas espécies bacterianas, esse processo se dá por meio da produção de compostos orgânicos decorrentes da atividade fermentativa que resulta na formação de ácido lático, ácido acético e peróxido de hidrogênio, aumentando a acidez intestinal e conseqüentemente inibindo a multiplicação de bactérias que causam danos ao epitélio do intestino (WEST; JENMALM; PRESCOTT, 2015).

Além dos mecanismos supracitados, os lactobacilos e as bifidobactérias inibem a colonização intestinal por meio da produção de substâncias com atividade antimicrobianas. Essas substâncias são proteínas, denominadas de bacteriocinas, que tem por função destruir microrganismos indesejáveis. Alguns lactobacilos também exer-

cem efeito sobre a expressão do gene da mucina, estimulando a produção de muco e contribuindo para a eficácia do papel de barreira da mucosa intestinal. Essas bactérias além de auxiliarem como barreiras físicas, também têm propriedades moduladoras do sistema imunológico, sendo capaz de ocasionar um desvio da resposta imunológica para um perfil Th1, o que pode auxiliar no desenvolvimento de uma resposta tolerogênica (AVERSHINA *et al.*, 2013; IVANOV; LITTMAN, 2011).

O sistema imunológico possui distintas linhagens de linfócitos T auxiliares como as células Th1, Th2 e T regulatórias (Tregs ou Th3), que trabalham em conjunto com a finalidade de manter a homeostase. Os linfócitos Th1 são mediadores de diversas funções citotóxicas, reações inflamatórias locais e têm a capacidade de produzir citocinas que interagem com fagócitos, auxiliando-os a combater patógenos. As células Th2 liberam um conjunto de citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) que interagem com as células B e estimulam a produção de anticorpos. As células Treg, por sua vez, estão associadas ao equilíbrio das funções Th1 e Th2, por meio da liberação de mediadores específicos (TGF- β) (IVANOV; LITTMAN, 2011; TANOUE; ATARASHI; HONDA, 2016).

Os microrganismos ativam as células apresentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos) e estimulam estas células a produzir a interleucina IL-12 que associada ao interferon- γ (produzido pelos linfócitos NK) induzem o desenvolvimento da resposta Th1. As células Th1 também liberam IFN- γ , que não somente tem função de destruir microrganismos como promover a proliferação de mais células Th1 e assim inibir o desenvolvimento de Th2. As células Th2 são induzidas pela interleucinas IL-4, que podem ser produzidas por mastócitos ou pelas próprias células T. Células T estimuladas por alérgenos, liberam IL-4 que ativa os fatores de transcrição que promovem a proliferação do subgrupo Th2, proporcionando à amplificação da resposta Th2 (Abbas; Lichtman, 2013; MCLOUGHLIN; MILLS, 2011; TANOUE; ATARASHI; HONDA, 2016).

O indivíduo nasce com um padrão de resposta da linhagem Th2, que induz a produção de imunoglobulinas E (IgE) pelos linfócitos B e aumenta o risco de reações alérgicas mesmo em baixas exposições a antígenos inócuos. A colonização intestinal por microrganismos estimula a reversão da produção de Th2 para linfócitos dos tipos Th1 e Tregs. Arelado a isso, tanto lactobacilos como bifidobactérias também são capazes de induzir a quebra de proteínas com potencial alergênico no trato gastrointestinal, esse processo pode contribuir para a redução da alergenicidade de determinadas proteínas, minimizando o risco de alergia alimentar (MCLOUGHLIN; MILLS, 2011).

A ação da microbiota intestinal nessa regulação imunológica acontece após o reconhecimento das bactérias pelas células apresentadoras de antígeno (APC), por meio de alguns receptores denominados *toll-like*. Na regulação da resposta imunológica, tanto os linfócitos Th1 como os Th3 funcionam como estimuladores para a produção de IgA pelas células B. A IgA contribui para a proteção do trato gastrointestinal contra microrganismos patogênicos e algumas citocinas liberadas pelos linfócitos Th1, reduzem processos inflamatórios locais e estimulam a tolerância do organismo a antígenos comuns. Deve haver um equilíbrio entre essas células pois, o aumento exacerbado da atividade de qualquer uma delas pode levar a doenças alérgicas (por meio de Th2) ou autoimunes (por meio de Th1) (FERRAZ *et al.*, 2011; HAAHTELA *et al.*, 2013).

Existem vários mecanismos pelos quais células do sistema imunológico interagem e são moduladas pela microbiota comensal. As respostas imunes inata e adaptativa exacerbadas são geralmente contidas por populações de células T reguladoras, principalmente por meio da liberação de IL-10 que contribuem para controlar inflamações. Vários tipos celulares são capazes de produzir IL 10, mas as Tregs (Th3) intestinais representam uma fonte central. No contexto da alergia, IL-10 suprime a produção de anticorpos IgE e a proliferação de células Th2 específica para o alérgeno, inibe a função dos eosinófilos e reduz a liberação de citocinas pró-inflamatórias a partir de células T (SIMMS, 2015).

As Tregs são linfócitos T que se caracterizam pela expressão da molécula CD25 e do fator de transcrição FOXP3. Elas são responsáveis por regular a ação dos linfócitos T efetores como Th1 e Th2, bloqueando a ativação e a função destes linfócitos e, portanto, são essenciais no controle da resposta a antígenos próprio e não-próprios. Estudos com camundongos demonstraram que altas populações de bifidobactérias elevam o número de Tregs intestinais, que por sua vez conduzem a proteção contra alergia. A administração de *Bifidobacterium infantis* em voluntários humanos induziu o aumento das frequências de FOXP3 e Tregs no sangue periférico, evidenciando que espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* contribuem para o alívio de doenças alérgicas e inflamatórias crônicas (GEUKING *et al.*, 2011; KYBURZ; MÜLLER, 2016).

A relação simbiótica existente entre microbiota e hospedeiro ocorre por meio de interações específicas que não só evitam respostas inflamatórias dirigidas para os microrganismos comensais, mas também desempenham um papel vital no desenvolvimento normal do sistema imunitário. Pesquisas, utilizando cobaias, contribuíram consideravelmente para a compreensão dos mecanismos que regem as interações entre as bactérias comensais e o hospedeiro. Essas pesquisas mostraram que o GALT, maior órgão imune no corpo, não se desenvolve normalmente em animais livres de bactérias.

A partir desses estudos notou-se que mamíferos que são criados em ambiente estéril, com pouca ou nenhuma exposição a microrganismos, têm um desenvolvimento corporal anormal com atrofia intestinal e um sistema imunológico imaturo com baixos níveis de imunoglobulinas (WEST; JENMALM; PRESCOTT, 2015).

Sugere-se então que a exposição a determinados microrganismos como bifidobactérias e lactobacilos após o nascimento, colabora positivamente com a modulação da imunidade, pois os antígenos bacterianos estimulam as células Th1 e Th3, que induzem a produção de IgA pelas células B e inibem a polarização das respostas Th2 que desencadeariam na produção exagerada de IgE mesmo em exposições a baixas quantidades de alérgenos ambientais.

A relação entre a modulação da microbiota intestinal por determinados filos bacterianos e essas condições pode ser evidenciada, também, pela eficácia na administração de probióticos na prevenção de doenças alérgicas. Diante disso, pode-se concluir que a disbiose intestinal parece preceder a sensibilização e a doença atópica na infância (FORSYTHE, 2016; IVANOV; LITTMAN, 2011).

4 CONCLUSÃO

O aleitamento materno e a modulação da microbiota intestinal, presumivelmente, podem ser considerados medidas profiláticas contra o desenvolvimento de doenças alérgicas, condições clínicas que afetam a qualidade de vida de inúmeras crianças. Desse modo, evidencia-se a importância do leite materno como fonte de nutrição única nos primeiros meses de vida, sendo esse capaz de estimular o desenvolvimento de uma microbiota intestinal saudável, que em conjunto estimulam o sistema imunológico e contribuem para a minimização do desenvolvimento de alergias. O leite materno, portanto, é um probiótico natural insubstituível, que contém em sua composição todos os componentes necessários para o bom desenvolvimento inicial do organismo humano.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia básica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

AKDIS, C. A. AGACHE, I. **Global Atlas of allergy**. 3. ed. Zurique: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014.

ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; LE-DOARE, K. M. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. **Early Human Development**, v. 91, n. 11, p. 629-635, 2015.

ARAÚJO, A. *et al.* Addressing risk factors for sibilants infants: grants for nursing care in primary health care. **Pediatrics moderna**, v. 50, n. 6, p. 265-269, 2014.

AVERSHINA, E. *et al.* Bifidobacterial Succession and Correlation Networks in a Large Unselected Cohort of Mothers and Their Children. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 79, n. 2, p. 497-507, 2013.

BACKHED, F. *et al.* Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. **Cell Host Microbe**, v. 17, n. 5, p. 690-703, 2015.

BANDA, E. *et al.* Exposure to home and school environmental triggers and asthma morbidity in Chicago inner-city children. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 24, n. 8, p. 734-741, 2013.

BARROSO, H.; MELIÇO-SILVESTRE, A.; TAVEIRA, N. **Microbiologia Médica**. Lisboa: Lidel, 2014.

BAUCHÉ, D.; MARIE, J. C. Transforming growth factor β : a master regulator of the gut microbiota and immune cell interactions. **Clinical & translational immunology**, v. 6, n. 4, p. 1-8, 2017.

Beserra, STB. **Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida**. 2012. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2012.

BOERNER, P. B.; SARVETNICK, N. E. Type 1 diabetes: role of intestinal microbiome in humans and mice. **Annals of New York Academic Science**, v. 4, n. 2, p. 103-118, 2011.

CAMPOS, H. S. Papel do microbioma na resposta imune e na asma. **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v. 2, n. 2, p. 238-246, 2018.

CARR, T. F.; ALKATIB, R.; KRAFT, M. Microbiome in Mechanisms of Asthma. **Clinics in Chest Medicine**, v. 40, n. 1, p. 87-96, 2019.

COICO, R.; SUNSHINE, G. **Immunology: a short course**. 7. ed. New Jersey: Wiley-BlackWell, 2015.

COSTA, S. E.; VARAVALLO, A. M. Probióticos e Prebióticos: Relações com a imunidade e promoção da saúde. **Revista Científica do ITPAC**, v. 4, n. 2, p. 4-11. 2011.

FERRAZ, E. G. *et al.* Toll-Like Receptors: regulation of the immune responses. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 59, n. 3, p. 483-490, 2011.

FIOCCHI, C.; SOUZA, P. S. H. Microbiota intestinal sua importância e função. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 100, n. 3, p. 30-38, 2012.

FORSYTHE, P. Microbes taming mast cells: Implications for allergic inflammation and beyond. **European Journal of Pharmacology**, v. 778, p. 169-175, 2016.

GARCIA-MARCOS, L.; PACHECO-GONZALEZ, R. A sequel of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood or a prelude to the Global Asthma Network? **Jornal de Pediatria**, v. 91, n. 1, p. 1-3, 2015.

GEUKING, M. B. *et al.* Intestinal Bacterial Colonization Induces Mutualistic Regulatory T Cell Responses. **Immunity**, v. 34, p. 794-806, 2011.

GONÇALVES, P. A. M. **Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

GRZESKWIAK, L. G. *et al.* Gut Bifidobacterium microbiota in one-month-old Brazilian newborns. **Anaerobe**, v. 35, p. 4-8, 2015.

HAAHTELA, T. *et al.* The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. **World Allergy Organization Journal**, v. 6, n. 1 p. 1-18, 2013.

HOYT, A. E. W.; MEDICO, T.; COMMINS, S. P. Breast Milk and Food Allergy: Connections and Current Recommendations. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 6, p. 1493-1507, 2015.

IVANOV, I. I.; LITTMAN, D. R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 106-114, 2011.

KYBURZ, A.; MÜLLER, A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. **Karger medical and scientific publishers**, v. 34, n. 3, p. 230-243, 2016.

LEE, V. S.; LIN, S.Y. Allergy and the Pediatric Otolaryngologist. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 52, n. 4, p. 1-11, 2019.

LEITE, L. *et al.* Function of the microbiota in the maintenance of the gastrointestinal physiology: a literature review. **Informative Geum Bulletin**, v. 5, n. 2, p. 54-61, 2014.

LOVINSKY-DESIR, S.; MILLER, R. Epigenetics, Asthma, and Allergic Diseases: A Review of the Latest Advancements. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 12, n. 3, p. 211-220, 2012.

LOZUPONE, C. A. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220-30, 2012.

MAIER, E.; ANDERSON, R.; ROY, N. Understanding How Commensal Obligate Anaerobic Bacteria Regulate Immune Functions in the Large Intestine. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 45-73, 2015.

MALYS, M. K.; CAMPBELL, L.; MALYS, N. Symbiotic and antibiotic interactions between gut commensal microbiota and host immune system. **Medicina (Kaunas)**, v. 51, n. 2, p. 69-75, 2015.

MCCOY, K. D.; KÖLLER, Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. **Clinical Immunology**, v. 159, p. 170-176, 2015.

MCCOY, K.; KOLLER, Y. New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. **Clinical Immunology**, v. 159, n. 1, p. 170-176, 2015.

- MCLOUGHLIN, R. M.; MILLS, K. H. G. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 5, p. 1097-107, 2011.
- MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. **Imunobiologia de Janeway**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- OHNMACHT, C. *et al.* Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ t⁺ T cells. **Science**, v. 349, e. 6251, p. 989-93, 2015.
- OSPINA, Q.; PÉREZ, L.; GARCIA, R. A Study on the Diagnosis and Treatment of Patients with Colon Cancer. **Investigación Clínica**, v. 60, n. 4, p. 999-1004, 2019.
- OWEN, J.; PUNT, J.; STRANFORD, S. **Kuby Immunology**. 7. ed. New York: Macmillan, 2013.
- PACHECO, A. R. *et al.* The Impact of the Milk Glycobiome on the Neonate Gut Microbiota. **Annual Review of Animal Biosciences**, v. 3, p. 419-445, 2015.
- PAWANKAR, R. *et al.* The WAO white book on allergy. **World Allergy Organization**. **2013**, p. 1–220. Disponível em: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf. Acesso em: 24 de janeiro de 2019.
- PLAZA-DÍAZ, J.; FONTANA, L.; GIL, A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1-17, 2018.
- PRINCE, B. T. *et al.* Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. **Pediatric Clinics of North America**, v. 62, n. 6, p. 1479-1492, 2015.
- QUEIROZ, V. A. O.; ASSIS, A. M. O.; RIBEIRO JÚNIOR, H. C. Protective effect of human lactoferrin in the gastrointestinal tract. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 31, n. 1, p. 90-95, 2013.
- RAIZEL, R. *et al.* Effects of probiotics, prebiotics and synbiotics consumption on the human organism. **Revista Ciências & Saúde**, v. 9, n.9, 66-77, 2011.
- REINOSO, W. C. *et al.* Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. **Pathophysiology**. v. 23, n. 2, p. 67-80, 2016.
- RODRÍGUEZ, J. M. *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial Ecology in Health & Disease**, v. 26, p. 1-17 2015.

- RUBIO, R. C. *et al.* The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 3, p. 544-551, 2012.
- SCHANLER, R. J. In time: human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, n. 2, p. 131-133, 2015.
- SILVA, E. C. F.; DIAS, G. A. C. Patogenia da asma. **Revista HUPE**, v. 12, n. 2, p. 31-40, 2013.
- SIMMS, E. The Intestinal Microbiome in Allergic Disease. **University of toronto medical journal**, v. 92, p. 35-41, 2015.
- STURMER, E. S. *et al.* A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Revista brasileira de nutrição clínica**, v. 27, n. 4, p. 264-272, 2012.
- TANI, D. J. *et al.* Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. **Acta Pediatrica**, v. 104, p. 38-53, 2015. Suplemento 467.
- TANOUE, T.; ATARASHI, K.; HONDA, K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 5, p. 295-309, 2016.
- TSABOURI, S. *et al.* Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 42, p. 69-77, 2014.
- URSELL, L. *et al.* Defining the human microbiome. **Nutrition Reviews**, v. 70, p. 38-44, 2012. Suplemento 1.
- VANDENPLAS, Y. *et al.* Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. **Jornal de Pediatria**, v. 87, p. 292-300, 2011.
- VANDENPLAS, Y. *et al.* Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 40, p. 292-300, 2011.
- VASCONCELOS, A. C. L. F. *et al.* Prevalence of risk factors for allergic diseases in children and adolescents in relation to the hygiene hypothesis. **Revista brasileira de alergia e imunopatologia**, v. 34, n. 2, p. 49-54, 2011.
- VYAS, U.; RANGANATHAN, N. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2012, p. 1-16, 2012.
- WALKER, W. A.; IYENGAR, R. S. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. **Pediatric Research**, v. 77, n. 1-2, p. 220-228, 2015.

WEST, C. E.; JENMALM, M. C.; PRESCOTT, S. L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. **Clinical & Experimental Allergy**. v. 45, n. 1, p. 43-53, 2015.

XU, Z.; KNIGHT, R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. **British Journal of Nutrition**, v. 113, p. 1-5, 2015. Suplemento 1.

YANG, A. Prevention and treatment of food allergy: focus on oral tolerance. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 51, n. 6, p. 203-206, 2015.

Data do recebimento: 19 de dezembro de 2019

Data da avaliação: 12 de março de 2020

Data de aceite: 24 de agosto de 2020

1 Acadêmico de Biomedicina. Universidade Tiradentes. E-mail: larissavoliveira@hotmail.com

2 Acadêmico de Biomedicina. Universidade Tiradentes. E-mail: rafaela.f18@hotmail.com

3 Mestrando em Saúde e Ambiente. Universidade Tiradentes. E-mail: agenor.biomedico@gmail.com

4 Docente Universidade Tiradentes. E-mail: malonepinheiro@hotmail.com