

**Universidade de São Paulo  
Faculdade de Saúde Pública**

**Consumo de alimentos ultraprocessados e a microbiota  
intestinal na primeira infância: uma revisão sistemática.**

**Lucas Damasio Faggiani**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa  
de Graduação em Nutrição**

**Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup> Marly Augusto Cardoso**



**São Paulo  
2020**

# **Consumo de alimentos ultraprocessados e a microbiota intestinal na primeira infância: uma revisão sistemática.**

**Lucas Damasio Faggiani**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa  
de Graduação em Nutrição**

**Orientador: Prof. Dr<sup>a</sup> Marly Augusto Cardoso**

**São Paulo  
2020**

## **DEDICATÓRIA**

*À sociedade, que fomentou meus estudos durante esses cinco anos e que pretendo por este trabalho, e todos demais de minha vida, retribuir.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Angelo e Elaine, por, desde que conceberam a ideia de frutificarem seu amor em forma de um novo ser, terem se dedicado incansavelmente a me deixar como verdadeira herança seus valores e princípios, entre elas o estímulo à educação como ferramenta para transformação humana e social, ideia essa que muito contribuiu para um dia eu poder estar aqui redigindo este trabalho.

À minha companheira de graduação e de vida, Rafaela do Manco Machado, por ter acompanhado minha trajetória pessoal e acadêmica de perto e sempre ter estado ao meu lado, comemorando as pequenas conquistas e sendo minha fonte de força para lutar em todas as perdas; por muito me ensinar sobre a vida, sobre o mundo, sobre a luta, sobre respeito, sobre cumplicidade e sobre amor.

À minha orientadora, Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso, que sempre acreditou em mim, me proporcionou oportunidades ímpares e contribuiu muito para o profissional (e o ser humano) que esta faculdade entregará à sociedade em breve, me acolheu e cuidou de mim em muitos momentos com suas palavras e ações, e me propiciou conhecer toda equipe do Projeto MINA, a qual estará para sempre em meu coração pela parceria e aprendizados.

À Isabel Giacomini Marques, também minha parceira de Projeto MINA e que grandemente contribuiu para realização desta revisão, sempre com muito profissionalismo, incansável dedicação e interesse pelo trabalho coletivo.

Por fim, agradeço à todos os professores, do meu ensino infantil ao ensino superior; às merendeiras de Capela do Alto/SP e Wenceslau Braz/PR e à equipe de Nutrição do ICHC-FMUSP e ITACI, aos quais, via unidades de ensino, projetos de extensão acadêmica e estágios curriculares, tive o prazer de conviver, aprender e me desenvolver enquanto pessoa e profissional humanizado que acredito ser hoje.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Acrônimo PEKO utilizado nesta revisão sistemática ..... 11

## **1. INTRODUÇÃO**

Os dois primeiros anos de vida, somados ao período gestacional, configuram os primeiros mil dias. Nessa fase, existe uma “janela de oportunidades” para promoção do crescimento adequado e, consequentemente, aumento do capital humano, culminando em benefícios duradouros ao longo da vida. No entanto, esse período apresenta uma dualidade por também poder gerar impactos negativos permanentes caso não sejam adotadas medidas preventivas e ocorra a incidência de agravos à saúde, como a desnutrição (Victora et al., 2008; Victora et al., 2010). Nesse período também, considerada fase de expressiva colonização de microrganismos do trato gastrointestinal, composta principalmente pelos grupos Bacteria, Archaea e Eucarya (Bäckhed et al., 2005; Gill et al., 2006) na ordem de 100 trilhões de células (Savage, 1977), a microbiota intestinal aparece como um importante fator contribuinte na determinação do processo saúde-doença no curso da vida (Guarner e Malagelada, 2003; Sekirov et al., 2010; Wopereis et al., 2014).

A tão populosa microbiota intestinal desenvolveu-se sinergicamente ao organismo hospedeiro desde os primórdios da existência humana (Neish, 2009), tendo a regulação de seus habitantes provavelmente mediada pela Imunoglobulina A Secretora (Suzuki et al., 2004). Outrora, o par dialético microbiota-hospedeiro foi bastante citado como uma relação comensal para o primeiro, ou seja, os microrganismos se beneficiam do fornecimento de substratos pela ingestão alimentar do ser humano, mas para o próprio organismo humano parecia não existir vantagens ou desvantagens nessa interação. Entretanto, nas últimas duas décadas muitos estudos evidenciaram que essa interação é também benéfica (e fundamental) ao ser humano, uma vez que em função dela, no intestino distal, existe a degradação de amido resistente e polissacarídeos não digeríveis em ácidos graxos de cadeia curta - principalmente acetato, propionato e butirato - que são a principal fonte de energia para as células epiteliais intestinais, aumento do fluxo sanguíneo no cólon e a captação de água e íons (Topping e Clifton, 2001; Louis et al., 2010), síntese de micronutrientes como a vitamina B7/biotina (Zoetendal et al. 2012), vitamina B9/folato e vitamina K (Cummings e Macfarlane, 1997), o desenvolvimento e comportamento cerebral (Heijtz et al., 2011), além de seu efeito anti-inflamatório (Vinolo et al., 2011) e de potenciais mediadores imunológicos (Olszak et al., 2012).

Entretanto, a microbiota em disbiose, que pode advir múltiplos fatores como genética, exposição ambiental, estilo de vida (Round e Mazmanian, 2009) e administração de antibióticos (Penders et al., 2006), está relacionada a diversas patologias como os transtornos psiquiátricos (Borre et al., 2014), transtornos do neurodesenvolvimento (O'mahony et al., 2009; Borre et al., 2014), síndrome do intestino irritável (O'mahony et al., 2009), doença de Crohn (Sokol et al., 2008), colite ulcerativa (Sokol et al., 2009), esteatose hepática não alcoólica (Dumas et al., 2006), aterosclerose (Wang et al., 2011), câncer colorretal (Kostic et al., 2012), obesidade (Turnbaugh et al., 2006) e diabetes (Cani et al., 2007), demonstrando a importância em seus cuidados. Estratégias como semeadura de probióticos bem definidos, consumo de alimentos prebióticos e bacterioterapia são usadas para a restauração do perfil saudável pós disbiose, principalmente quando advinda do uso de antibióticos de amplo espectro (Lozupone et al., 2012).

Da mesma forma em que ocorreu uma seleção evolutiva na composição da microbiota intestinal humana, os ciclos da vida podem exercer pressões seletivas aos microrganismos colonizadores por meio do ambiente orgânico (fisiologia e imunologia), da exposição antigênica, do padrão alimentar, do uso de fármacos e a presença de morbidades. Nesse contexto, são destacadas as fases do nascimento ao fim aleitamento materno exclusivo, início da alimentação complementar para a alimentação igual à praticada pela família e durante a velhice (Flint et al., 2012). Na primeira infância, recorte deste presente estudo, a colonização gastrointestinal por microrganismos seria iniciada no momento do nascimento pela primeira exposição a um ambiente externo ao corpo materno, sendo esse geralmente em unidade hospitalar. No entanto, estudos recentes indicam necessidade de se considerar o período gestacional como fator de formação da microbiota infantil, reforçando ainda mais a importância dos primeiros mil dias para esta temática.

Durante a gestação, a microbiota materna é fisiológica e imunologicamente modulada de acordo com o período: no primeiro trimestre, com o propósito de atenuar as chances de rejeição ao feto, que é considerado como não próprio, ocorre aumento das bactérias produtoras de butirato estimulando a expressão de linfócitos T reguladores que geram imunossupressão a partir do aumento de interleucina-10; no último trimestre, a fim de aumentar o aporte energético-nutricional para crescimento e desenvolvimento fetal, ocorre um aumento de *Proteobacterias* que descarboxilam aminoácidos e induzem a resistência periférica à insulina para aumento da glicemia (Blaser & Dominguez-Bello, 2016). Análises do meconíio de neonatos evidenciaram que pode ocorrer fluxo de microrganismos da mãe para o bebê via cordão umbilical e/ou deglutição do líquido amniótico - que também foi descrito

como não estéril durante a gestação (DiGiulio et al., 2008), sugerindo uma colonização pré-natal associada à microbiota materna (Jiménez et al., 2005; Mshvildadze et al., 2010; Moles et al., 2013) que é diretamente associada às condições de saúde e o estilo de vida (Rodriguez et al., 2015). Dentre essas, a condição referente ao índice de massa corporal (IMC) pré-gestacional na classificação de sobre peso e/ou obesidade deve ser observada já que pode aumentar a população de *Staphylococcus* e *Clostridium*, potencialmente patogênicas, que poderão ser transferidas ao feto (Collado et al., 2008).

Um fator crucial para a composição da microbiota neonatal é o tipo de parto, já que se observa diferenças na microbiota entre bebês nascidos via parto vaginal quando comparados aos nascidos de parto cirúrgico. No primeiro, a composição da microbiota intestinal do recém-nascido é marcada pela presença de bactérias *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia*, predominantes na vagina materna; enquanto para o parto cesariano, a similaridade da microbiota intestinal neonatal é com a pele materna, destacando-se a presença de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (Dominguez-Bello et al., 2010). Em decorrência da associação entre a colonização neonatal caracterizada pelo parto cesariano e o aumento do risco para desenvolvimento de doença celíaca (Decker et al., 2011), rinoconjuntivite alérgica (Renz-Polster et al., 2005), asma e alergias alimentares (Bager et al., 2008), alguns hospitais ou maternidades ao redor do mundo possuem profissionais que adotam a prática do “Vaginal Seeding”, que consiste na inoculação de uma gaze ou cotonete com fluidos vaginais maternos na boca, nariz ou pele do recém-nascido como alternativa para colonização intestinal neonatal semelhante à propiciada pelo parto vaginal. Essa prática ainda requer maiores estudos para uma avaliação apropriada das evidências científicas e de sua real eficácia, sendo até o momento não recomendada (ACOG, 2017).

Outro importante fator modulador da microbiota intestinal é o padrão alimentar (Wu et al., 2011), incluindo o ciclo de vida infantil (De Filippo et al., 2010). É recomendado que o padrão alimentar de bebês até os seis meses de idade tenha como única fonte de água e nutrientes o leite materno obtido direto da mama, ordenhado ou oriundo de uma ama de leite, configurando um Aleitamento Materno Exclusivo, sendo permitido ainda o consumo de xaropes ou gotas contendo vitaminas, minerais, sais de reidratação oral ou medicamentos (WHO, 2001; WHO, 2010). Rico em oligossacarídeos, o leite materno é prebiótico e propicia o domínio de *Bifidobacterium* na microbiota do lactente em amamentação exclusiva (Gibson e Roberfroid, 1995; Kunz et al., 2000; Coppa et al., 2006), considerado importante modulador do sistema de defesa por sua produção de acetato protegendo contra algumas doenças infecciosas (Fukuda et al., 2011). Entretanto, existe contestação dado poucas evidências

científicas acerca da alta prevalência de *Bifidobacterium* em bebês amamentados e sua real importância fisiológica (Palmer et al., 2007).

O término do aleitamento materno exclusivo pode se dar pela oferta de outros líquidos como água e sucos, que configura um Aleitamento Materno Predominante; pela oferta de alimentos sólidos ou semi-sólidos, fórmulas infantis e leite não humano com intuito de complementar a alimentação do bebê configurando uma Alimentação Complementar, ideal somente após os seis meses de vida. O uso de mamadeiras com alimentos líquidos ou semi-sólidos; ou pela não oferta, em nenhuma quantidade, de leite materno para o bebê é contraindicado, devendo ser praticado em situações excepcionais (WHO, 2010).

Em comparação do perfil da microbiota na primeira semana de vida entre lactentes exclusivamente amamentados e bebês alimentados com fórmula infantil, observou-se no primeiro grupo maiores concentrações de probióticos (Harmsen et al., 2000) que podem auxiliar na recuperação de diarreias infecciosas, algumas doenças inflamatórias intestinais e diminuição de *Clostridium difficile* induzida por infecção (Ng et al., 2008), além de duas vezes mais *Bifidobacterium* (Bezirtzoglou et al., 2011). Aos quatro meses de idade, seguindo esses mesmos parâmetros, os resultados obtidos foram semelhantes nos dois grupos de bebês quanto à composição bacteriana probiótica (Bäckhed et al., 2015).

Já no primeiro ano de vida, principalmente pela interrupção da amamentação, a microbiota intestinal começa a possuir um perfil semelhante ao da vida adulta (Palmer et al., 2007) - embora evolua até aproximadamente os três anos de vida quando então tem sua plasticidade diminuída (Yatsunenko et al., 2012) - marcada pela ascensão das bactérias *Anaerostipes*, *Anaerotruncus*, *Clostridiales* e *Eikenella*, consideradas como eficientes degradadores de fibras alimentares, aumentando assim a capacidade digestiva de carboidratos oriundos da alimentação complementar (Bäckhed et al., 2015). Em estudo aos 2 anos e meio de vida, os resultados obtidos foram similares ao apresentado acima uma vez que com a inserção de ervilhas e alimentos da dieta familiar houve um aumento de microrganismos degradadores de polissacarídeos vegetais complexos, destacando-se os *Bacteroidetes* (Koenig et al., 2011). Isso demonstra que a microbiota intestinal se adapta aos substratos energéticos disponíveis e aos fatores ambientais em cada fase de vida do bebê (Bäckhed et al., 2015).

Considerando essa adaptabilidade segundo a dieta, é crucial trazer à tona que nas últimas décadas, em escala global, há uma ascensão significativa no consumo de alimentos que sofreram ultra-processamento (Monteiro et al., 2013). De acordo com a classificação NOVA, os produtos alimentícios ultraprocessados são produzidos, em geral, por grandes corporações e têm como características serem prontos ou semi-prontos para o consumo,

embalados, práticos para serem levados para qualquer lugar, acessível em custo e em disponibilidade nos estabelecimentos, com longa vida de prateleira sem prejuízo sensorial pelo uso de conservantes e hiper-palatáveis por adição de produtos sintéticos e/ou ingredientes culinários como sal, açúcar e/ou gorduras em grande quantidade (Monteiro et al., 2010). Além da qualidade da dieta ser inversamente proporcional ao consumo de ultraprocessados (Moubarac et al., 2017; Da Costa Louzada et al., 2018), a composição desses produtos é deficiente em carboidratos complexos e fibras alimentares, necessárias para a atividade das bactérias degradadoras de polissacarídeos complexos produtores de metabólitos benéficos e protetores de doenças (Zinocker e Lindseth, 2018).

Diversos emulsificantes são utilizados pela indústria alimentícia de produtos ultraprocessados por sua propriedade físico-química e de interação com nutrientes em produzir ou estabilizar uma emulsão, com o intuito de fornecer características sensoriais mais agradáveis ao consumidor (Hasenhuettl & Hartel, 2008). Entretanto, o preço a pagar por essa textura mais agradável sensorialmente pode ser alto demais, uma vez que os emulsificantes (nesse caso o polissorbato-80) podem promover translocação bacteriana de *Escherichia Coli* pelas células M, que é fator de risco para doença de Chron (Roberts et al., 2010). Em ratos, uma dieta com presença dos emulsificantes polissorbato-80 e carboximetilcelulose foi associada à diminuição de muco intestinal, aumento da adiposidade, aumento da glicemia de jejum e aumento de lipopolissacarídeos (LPS) indutores de inflamação, podendo culminar em colite e síndrome metabólica (Chassaing et al., 2015).

O propionato é um ácido graxo de cadeia curta usado amplamente na indústria alimentícia para produção de queijos, pães e bolos pela sua característica de agente antifúngico (FDA, 2019). O consumo de propionato de cálcio, em doses utilizadas em alimentos, induziu ganho de peso e resistência à insulina em ratos, enquanto em humanos ocorreu a maior dificuldade na perda de peso e piora no perfil glicêmico (Tirosh et al., 2019).

Com a introdução alimentar de ultraprocessados de forma cada vez mais precoce, constituindo a alimentação complementar e sendo ofertada até mesmo no período dos seis primeiros meses que deveriam ser de aleitamento materno exclusivo, avaliar seus efeitos na microbiota é de fundamental importância. Dessa forma, essa presente revisão busca compilar os poucos e dispersos estudos já produzidos quanto a essa temática ajudando na elucidação do seu efeito.

## **2. MÉTODOS**

### **DESENHO DA REVISÃO**

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura científica, definindo-se como desfecho de interesse a composição da microbiota intestinal na primeira infância e, como exposição principal, o consumo de alimentos ultraprocessados (AUP). A pergunta de pesquisa foi definida com auxílio do acrônimo PECO (Population, Exposure, Comparator and Outcome), que também possui funções na formulação dos critérios de elegibilidade da revisão.

**Quadro 1.** Acrônimo PECO utilizado nesta revisão sistemática.

<b>DEFINIÇÃO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
População de estudo	Crianças de 0 a 5 anos
Exposição	Consumo de AUP
Comparador	Baixo ou não consumo de AUP
Desfecho (Outcome)	Abundância relativa, alfa-diversidade e/ou beta-diversidade da microbiota intestinal

### **ESTRATÉGIA DE BUSCA**

Os componentes da pergunta de pesquisa construída com auxílio do acrônimo PECO foram utilizados para definição dos descritores a serem utilizados nas bases de dados bibliográficas. Por possuírem características de indexação específicas, cada base de dados possuiu uma estratégia de busca personalizada de modo a evitar o viés de seleção nesta etapa. O guia PRESS - *Peer Review Electronic Search Strategies* (McGowan et al., 2016) foi utilizado para verificação do cumprimento das etapas.

A busca na literatura ocorreu de forma pareada e independente por Lucas Damasio Faggiani e Isabel Giacomini Marques, sendo ampla, abrangente e reproduzível. Foram

definidos o *PubMed*, LILACS, SCOPUS e ISI/Web of Science como bancos de dados. Abaixo, seguem as estratégias para cada uma delas:

**PubMed:** (((("gastrointestinal microbiome"[MH] OR microbiota[TI] OR microbiome[TI] OR "RNA, Ribosomal, 16S"[MH])) AND ((diet\*[MH] OR diet\*[TIAB] OR "complementary feeding"[TIAB] OR "feeding pattern\*"[TIAB] OR "dietary pattern\*"[TIAB] OR "food additives"[MH] OR "fast food\*"[TIAB] OR sweet\*[TIAB] OR snack\*[TIAB] OR beverage\*[TIAB] OR chocolate\*[TIAB]))) AND ((child OR infant))) NOT ((mice[TI] OR mouse[TI] OR rat[TI] OR rats[TI] OR pig[TI] OR piglets[TI] OR "in vitro"[TI] OR preterm[TI] OR review[TI])))

**LILACS:** (tw:((microbiota\* OR microbiome OR "gastrointestinal microbiome\*" OR "microbioma intestinal" OR "host microbial interaction\*" OR "microbial diversity" OR "diversidad\* microbiana" OR mycobiome\*))) AND (tw:((diet\* OR weaning OR desmame OR destete OR "complementary feeding" OR "alimentação complementar" OR "feeding pattern\*" OR "padrão alimentar" OR "food-processing industry" OR "process\* food\*" OR "alimento\* processado\*" OR "food additive\*" OR "aditivo alimentario" OR "aditivo alimentar" OR "fast food\*" OR emulsifier\* OR emulsificante\* OR emulsionante\* OR globalización OR industry\* OR sweet\* OR adoçante\* OR edulcorante\* OR snack\* OR salgadinho\* OR bocadillo\*))) AND (tw:((child\* OR criança\* OR niño\* OR infant\* OR lactente\* OR "Preschool" OR pré-escolar OR preescolar OR toddler))) AND NOT (ti:((mice OR mouse OR rat\* OR pig OR pigs OR cerdo\* OR piglets OR "in vitro" OR preterm OR prematuro\* OR review OR revisão OR revisión)))

**SCOPUS:** TITLE-ABS-KEY(microbiota\* OR microbiome\*) AND TITLE-ABS-KEY(diet\* OR "complementary feeding" OR "feeding pattern\*" OR "dietary pattern\*" OR "food additive\*" OR "fast food\*" OR sweet\* OR snack\* OR beverage\* OR chocolate\*) AND TITLE-ABS-KEY(child\* OR infant\*) AND NOT KEY(animals OR nonhuman OR review)

**ISI/Web of Science:** TÓPICO(microbiota\* OR microbiome\*) AND TÓPICO(diet\* OR "complementary feeding" OR "feeding pattern\*" OR "dietary pattern\*" OR "food additive\*" OR "fast food\*" OR sweet\* OR snack\* OR beverage\* OR chocolate\*) AND TÓPICO(child\* OR infant\*) NOT TÍTULO (mice OR mouse OR rat OR rats OR pig OR pigs OR piglets OR "in vitro" OR preterm OR review)

## SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Realizada de forma pareada e independente, a seleção dos estudos foi subdividida em dois passos. O primeiro, realizado por Lucas Damasio Faggiani e Isabel Giacomini Marques, consistiu na leitura por meio do aplicativo *Rayyan - Qatar Computing Research Institute* dos títulos e resumos de todos estudos captados pelas estratégias de busca supracitadas, onde as duplicatas foram removidas via organizador de referências *EndNote Basic*. Nessa etapa, foi realizada uma pré-seleção conservadora onde somente os estudos que se encaixavam claramente nos critérios de exclusão foram descartados. No segundo passo, realizado por Lucas Damasio Faggiani e Rafaela do Manco Machado, ocorreu a leitura na íntegra dos estudos remanescentes para realização da seleção definitiva dos estudos a serem incluídos na revisão. Nas duas etapas, o índice de concordância foi calculado diretamente pelo aplicativo *Rayyan - Qatar Computing Research Institute* e, quando houve discordância, os revisores discutiram para chegar em consenso.

A elegibilidade dos estudos foi pautada pelos seguintes critérios de exclusão: ausência da microbiota intestinal como desfecho, ausência do consumo de AUP, consumo de fórmula infantil como único AUP avaliado, avaliação de suplementação ou outros padrões alimentares que não possuam consumo de AUP, pré-existência de morbidade associada à população de estudo, estudos *in vitro*, estudos em animais, estudos entre gêmeos, estudos em seres humanos com mais de 5 anos de vida, estudos de revisão, estudos de dados secundários. Quanto à inclusão, foram incluídos estudos exclusivamente ou parcialmente com crianças de 0 a 5 anos, que avaliassem consumo tipos de AUP ou relatassem um padrão baseado nestes produtos, citada como dieta ocidental, moderna ou globalizada na literatura científica, e possuíssem algum parâmetro da composição da microbiota intestinal como desfecho.

## EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Os estudos selecionados foram registrados em planilha eletrônica contendo os seguintes campos de dados: título do artigo, autores, revista e ano de publicação, país de

realização do estudo, delineamento e casuística, população de estudo e faixa etária, técnica de sequenciamento da microbiota intestinal e desfecho.

Os dados extraídos foram analisados de forma crítica quanto à qualidade metodológica dos estudos incluídos, isto é, presença de vieses e com qual força esses interferiram na qualidade da evidência produzida. Para uma avaliação crítica mais qualificada, cada estudo foi apreciado segundo ferramentas mais apropriadas para seu tipo de delineamento, sendo utilizada a Newcastle-Ottawa Scale para estudos de coorte e caso-controle (Stang, 2010) e Joanna Briggs critical appraisal tools para estudos transversais e ensaios clínicos randomizados (Joanna Briggs Institute, 2017).

A síntese dos resultados foi realizada por agrupamento segundo delineamento, de forma a minimizar viés de aferição, por meio de tabelas de sumarização quanto à composição da microbiota intestinal e o consumo de AUP. Quanto ao desfecho de interesse, a composição da microbiota intestinal pode ser analisada sob diversos parâmetros e níveis filogenéticos e, em decorrência disso, não houve homogeneidade quanto aos desfechos de interesse. Para a presente revisão, foram analisados os resultados referentes à abundância relativa (porcentagem de um nicho taxonômico em relação à amostra total), alfa-diversidade (variação microbiológica dentro de uma mesma amostra) e beta-diversidade (variação microbiológica entre amostras).

Quanto à alfa-diversidade, foram analisados os seguintes parâmetros: a) número total de espécies ou  $O_s$  observadas, que é o número absoluto de microrganismos presentes na amostra; b) índice de Chao1, que é o método não paramétrico com ênfase em espécies de baixa abundância relativa com cálculo das  $O_s$  esperadas com base nas  $O_s$  observadas (Chao, 1984; Hughes et al., 2001; Schloss e Handelsman, 2005); c) índice de Shannon, que mensura o grau de incerteza em prever que a espécie pertencerá a um indivíduo escolhido ao acaso de uma amostra com  $S$  espécies e  $N$  indivíduos, tendo seu valor diretamente proporcional ao número de espécies e conforme a distribuição de indivíduos entre as espécies torna-se similar (Lemos et al., 2011); e d) índice de Simpson, que varia de 0 a 1, mensura a probabilidade de dois indivíduos que pertencem à mesma espécie serem escolhidos aleatoriamente, aumentando conforme a diversidade diminui (Simpson, 1949).

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os achados neste trabalho, bem como consequente discussão e conclusão destes, serão publicados com exclusividade em revista científica da área.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion number 725: Vaginal Seeding. *Obstet Gynecol.* 2017; 130: e274.
- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L. et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science.* 2005; 307: 1915-1920.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host & Microbe.* 2015; 17: 690-703.
- Bager, P., Wohlfahrt, J., & Westergaard, T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clinical & Experimental Allergy.* 2008; 38: 634-642.
- Bezirtzoglou, E., Tsotsias, A., & Welling, G. W. Microbiota profile in feces of breast-and formula-fed newborns by using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Anaerobe.* 2011; 17: 478-482.
- Blaser, M. J., & Dominguez-Bello, M. G. The human microbiome before birth. *Cell Host & Microbe.* 2016; 20, 558-560.
- Borre, Y. E., O'Keeffe, G. W., Clarke, G. et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in Molecular Medicine.* 2014; 20: 509-518.
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007; 56: 1761-1772.
- Chao, A. Nonparametric estimation of the number of classes in a population. *Scandinavian Journal of Statistics.* 1984; 11: 265-270.
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature.* 2015; 519: 92-96.
- Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008; 88: 894-899.
- Coppa, G. V., Zampini, L., Galeazzi, T et al. Prebiotics in human milk: a review. *Digestive and Liver Disease.* 2006; 38: S291-S294.
- Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. Collaborative JPEN-Clinical Nutrition Scientific Publications Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 1997; 21: 357-365.

- da Costa Louzada, M. L., Ricardo, C. Z., Steele, E. M. et al. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. *Public Health Nutrition*. 2018; 21: 94-102.
- Decker, E., Hornef, M., & Stockinger, S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. 2011; 2: 91-98.
- DiGiulio, D. B., Romero, R., Amogan, H. P. et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PloS One*. 2008; 3: e3056.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M. et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010; 107: 11971-11975.
- Dumas, M. E., Barton, R. H., Toye, A. et al. Metabolic profiling reveals a contribution of gut microbiota to fatty liver phenotype in insulin-resistant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103: 12511-12516.
- FDA – Food and Drugs Administration. Part 184–direct food substances affirmed as generally recognized as safe. *Code of federal regulations*. 2019; 3.
- Flint, H. J., Scott, K. P., Louis, P. et al. H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012; 9: 577-589.
- Fukuda, S., Toh, H., Hase, K. et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*. 2011; 469: 543-547.
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*. 1995; 125, 1401-1412.
- Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312: 1355-1359.
- Guarner, F., & Malagelada, J. R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*. 2003; 361: 512-519.
- Harmsen, H. J., Wildeboer-Veloo, A. C., Raangs, G. C., et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2000; 30: 61-67.
- Hasenhuettl, G. L., & Hartel, R. W. *Food emulsifiers and their applications*. Springer. 2008; 19: 7-10.
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108: 3047-3052.

- Hughes, J. B., Hellmann, J. J., Ricketts, T. H. et al. Counting the uncountable: statistical approaches to estimating microbial diversity. *Applied and Environmental Microbiology*. 2001; 67(10): 4399-4406.
- Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M. L. et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Current Microbiology*. 2005; 51: 270-274.
- Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools. *The University of Adelaide*. 2017.
- Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N. et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(Supplement 1): 4578-4585.
- Kostic, A. D., Gevers, D., Pedamallu, C. S. et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Research*. 2012; 22: 292-298.
- Kunz, C., Rudloff, S., Baier, W. et al. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annual Review of Nutrition*. 2000; 20: 699-722.
- Lemos, L. N., Fulthorpe, R. R., Triplett, E. W. et al. Rethinking microbial diversity analysis in the high throughput sequencing era. *Journal of Microbiological Methods*. 2011; 86(1): 42-51.
- Louis, P., Young, P., Holtrop, G. et al. Diversity of human colonic butyrate producing bacteria revealed by analysis of the butyrylCoA: acetate CoAtransferase gene. *Environmental Microbiology*. 2010; 12: 304-314.
- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 2012; 489: 220-230.
- McGowan, J., Sampson, M., Salzwedel, D. M. et al. PRESS peer review of electronic search strategies: 2015 guideline statement. *Journal of clinical epidemiology*. 2016; 75: 40-46.
- Moles, L., Gomez, M., Heilig, H. 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.
- Monteiro, C. A., Levy, R. B., Claro, R. M. et al. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de Saude Publica*. 2010; 26: 2039-2049.
- Monteiro, C. A., Moura, J. C., Cannon, G. et al. Ultra- processed products are becoming dominant in the global food system. *Obesity Reviews*. 2013; 14: 21-28.

- Moubarac, J. C., Batal, M., Louzada, M. L. et al. Consumption of ultra-processed foods predicts diet quality in Canada. *Appetite*. 2017; *108*: 512-520.
- Mshvildadze, M., Neu, J., Shuster, J. et al. Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques. *The Journal of Pediatrics*. 2010; *156*: 20-25.
- Neish, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009; *136*: 65-80.
- Ng, S. C., Hart, A. L., Kamm, M. A. et al. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2008; *15*: 300-310.
- Olszak, T., An, D., Zeissig, S. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012; *336*: 489-493.
- O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P. et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biological Psychiatry*. 2009; *65*: 263-267.
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B. et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*. 2007; *5*: e177.
- Penders, J., Thijs, C., Vink, C. et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*. 2006; *118*: 511-521.
- Renz-Polster, H., David, M. R., Buist, A. S. et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005; *35*: 1466-1472.
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2015; *26*: 26050.
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009; *9*: 313-323.
- Savage, D. C. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual Reviews in Microbiology*. 1977; *31*: 107-133.
- Schloss, P. D., & Handelsman, J. Introducing DOTUR, a computer program for defining operational taxonomic units and estimating species richness. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005; *71*(3): 1501-1506.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*. 2010; *90*: 859-904.
- Simpson, E. H. Measurement of diversity. *Nature*. 1949; *163*(4148): 688-688.

- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L. et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008; *105*: 16731-16736.
- Sokol, H., Seksik, P., Furet, J. P. et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009; *15*: 1183-1189.
- Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010; *25*(9): 603-605.
- Suzuki, K., Meek, B., Doi, Y. et al. Aberrant expansion of segmented filamentous bacteria in IgA-deficient gut. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; *101*: 1981-1986.
- Tirosh, A., Calay, E. S., Tuncman, G., et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans. *Science Translational Medicine*. 2019; *11*: 489.
- Topping, D. L., & Clifton, P. M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiological Reviews*. 2001; *81*: 1031-1064.
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; *444*: 1027-1031.
- Victora, C. G., Adair, L., Fall, C. et al. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *The Lancet*. 2008; *371*: 340-357.
- Victora, C. G., de Onis, M., Hallal, P. C. et al. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010; *125*: e473.
- Vinolo, M. A., Rodrigues, H. G., Nachbar, R. T. et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011; *3*: 858–876.
- Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; *472*: 57-63.
- WHO - World Health Organization. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO*. 2003.
- WHO - World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization. 2000.
- WHO- World Health Organization. *Indicators for assessing infant and young child feeding practices: part 2: measurement*. 2010.

- WHO- World Health Organization. *Report of the expert consultation of the optimal duration of exclusive breastfeeding*. Geneva, Switzerland. 2001; p. 28-30.
- Wopereis, H., Oozeer, R., Knipping, K. et al. The first thousand days–intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2014; 25: 428-438.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011; 334: 105-108.
- Yatsunenko, T., Rey, F. E., Manary, M. J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486: 222-227.
- Zinöcker, M., & Lindseth, I. The Western diet–microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*. 2018; 10: 365.
- Zoetendal, E. G., Raes, J., Van Den Bogert et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. *The ISME Journal*. 2012; 6(7): 1415-1426.