



Microbioma intestinal: influência na saúde infantil e potencial de novas intervenções

Intestinal microbiome: influence on child health and potential for new interventions

Microbioma intestinal: influencia en la salud infantil y potencial de nuevas intervenciones

Cecília Mendonça Miranda¹, João Victor Abrahao Limirio¹, Thanyra Beatrice Vicentini Zoccoli¹, Daniela Jaime e Silva¹, Eulla Borges Hoft Nogueira Dutra Zampiva¹, Thais da Silva Cardoso Fagundes¹, Renato Resende Mundim¹.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o potencial das estratégias nutricionais como probióticos e prebióticos na modulação positiva do microbioma intestinal de recém-nascidos e bebês, visando promover a saúde infantil. **Revisão de literatura:** Probióticos reduzem citocinas pró-inflamatórias e aumentam as anti-inflamatórias, influenciando a diferenciação de linfócitos T. Combinações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* reduzem mortalidade e enterocolite necrosante em prematuros. Auxiliam na restauração de filos benéficos após antibióticos. Promovem equilíbrio microecológico inicial e melhoram a barreira intestinal, reduzindo permeabilidade e resposta alérgica. Podem reduzir dias com infecções respiratórias e febre, além de episódios de regurgitação. Já os prebióticos estimulam seletivamente o crescimento de bifidobactérias, que produzem metabólitos anti-inflamatórios. Ademais, reduzem pH fecal, tornando o ambiente menos favorável a patógenos. Promovem o crescimento de bifidobactérias em recém-nascidos de cesárea. Estimulam a produção de ácidos graxos de cadeia curta, com efeitos sobre controle glicêmico, peso e saciedade. Aproxima-se a composição da microbiota de bebês alimentados com fórmula à dos amamentados. **Considerações finais:** Conclui-se que probióticos e prebióticos modulam positivamente o microbioma intestinal, promovendo bactérias benéficas e ações anti-inflamatórias. Isso pode ter implicações positivas no desenvolvimento do sistema imunológico infantil e na promoção da saúde.

Palavras-chave: Saúde infantil, Modulação do microbioma, Probióticos, Prebióticos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the potential of nutritional strategies such as probiotics and prebiotics in the positive modulation of the intestinal microbiome of newborns and infants, with a view to promoting infant health. **Literature review:** Probiotics reduce pro-inflammatory cytokines and increase anti-inflammatory ones, influencing the differentiation of T lymphocytes. Combinations of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* reduce mortality and necrotizing enterocolitis in premature infants. Help restore beneficial phyla after antibiotics. Promote initial microecological balance and improve the intestinal barrier, reducing permeability and allergic response. They can reduce days with respiratory infections and fever, as well as episodes of regurgitation. Prebiotics selectively stimulate the growth of bifidobacteria, which produce anti-inflammatory metabolites. They reduce fecal pH, making the environment less favorable to pathogens. Promote the growth of bifidobacteria in newborns born by caesarean section. They stimulate the production of short-chain fatty acids, with effects on glycemic control, weight and satiety. The composition of the microbiota of formula-fed babies is closer to that of breastfed babies. **Final considerations:** It is concluded that probiotics and prebiotics

¹ Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília - DF.

positively modulate the intestinal microbiome, promoting beneficial bacteria and anti-inflammatory actions. This may have positive implications for the development of the infant immune system and health promotion.

Keywords: Child health, Modulation of the microbiome, Probiotics, Prebiotics.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el potencial de estrategias nutricionales como los probióticos y los prebióticos en la modulación positiva del microbioma intestinal de recién nacidos y lactantes, con vistas a promover la salud infantil. **Revisión bibliográfica:** Los probióticos reducen las citoquinas proinflamatorias y aumentan las antiinflamatorias, influyendo en la diferenciación de los linfocitos T. Las combinaciones de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* reducen la mortalidad y la enterocolitis necrotizante en prematuros. Ayudan a restaurar los filos beneficiosos después de los antibióticos. Promueven el equilibrio microecológico inicial y mejoran la barrera intestinal, reduciendo la permeabilidad y la respuesta alérgica. Pueden reducir los días con infecciones respiratorias y fiebre, así como los episodios de regurgitación. Los prebióticos estimulan selectivamente el crecimiento de las bifidobacterias, que producen metabolitos antiinflamatorios. Reducen el pH fecal, haciendo que el entorno sea menos favorable para los patógenos. Promueven el crecimiento de las bifidobacterias en los recién nacidos por cesárea. Estimulan la producción de ácidos grasos de cadena corta, con efectos sobre el control glucémico, el peso y la saciedad. La composición de la microbiota de los bebés alimentados con leche artificial es más parecida a la de los bebés amamantados. **Consideraciones finales:** Se concluye que los probióticos y los prebióticos modulan positivamente el microbioma intestinal, promoviendo bacterias beneficiosas y acciones antiinflamatorias. Esto puede tener implicaciones positivas para el desarrollo del sistema inmunitario infantil y la promoción de la salud.

Palabras clave: Salud infantil, Modulación del microbioma, Probióticos, Prebióticos.

INTRODUÇÃO

O microbioma intestinal desempenha uma função fundamental na regulação do sistema imunológico humano, exercendo sua influência por meio de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos. Um desses mecanismos essenciais é a capacidade do microbioma de regular direta ou indiretamente o sistema imunológico, destacando-se o aumento no número de células T extra-intestinais como um exemplo notável. A microbiota intestinal estimula a produção dessas células fora do ambiente intestinal, reforçando, assim, a resposta imunológica em órgãos além do trato gastrointestinal. Ademais, as bactérias intestinais desempenham um papel crucial na fermentação dos alimentos ingeridos, gerando metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta, substâncias que emergem como agentes imunomoduladores, influenciando de maneira significativa o funcionamento do sistema imunológico. Adicionalmente, a microbiota contribui para o aprimoramento da tolerância oral, permitindo ao organismo distinguir potenciais patógenos de bactérias e alimentos comensais. Este fato assume uma importância relevante para a manutenção da homeostase e a prevenção do surgimento de doenças inflamatórias no sistema digestivo (LI KL, et al., 2019).

Ainda que a ruptura da integridade intestinal e a exposição de microrganismos intestinais a locais fora do intestino sejam eventos que claramente desencadeiam uma resposta imune inflamatória robusta, é crucial notar que o microbioma intestinal também desempenha um papel na promoção do ambiente inflamatório sistêmico do hospedeiro, mesmo na ausência de uma violação física real. Este fenômeno se deve ao vazamento contínuo em baixos níveis de bactérias e componentes da parede celular bacteriana, notavelmente o lipopolissacarídeo, um potente estímulo inflamatório. Esses elementos atravessam a interface microbiana-hospedeiro no lúmen intestinal, ganhando acesso à cavidade peritoneal e desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica (YANG I, et al., 2016).

Adicionalmente, algumas bactérias Gram-negativas, como *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonadaceae*, quando liberadas para fora do intestino, têm a propensão de estimular uma resposta inflamatória sistêmica mais intensa. Quando essas espécies prevalecem no intestino, podem resultar em um estado pró-inflamatório sistêmico crônico de baixo grau. Em contrapartida, outras bactérias presentes mantêm um ambiente intestinal mais anti-inflamatório, frequentemente por meio da secreção de substâncias químicas que inibem a

colonização por microrganismos mais propensos à inflamação. Um exemplo notável é o *Lactobacillus*, que secreta ácido láctico, reduzindo o pH intestinal para níveis inóspitos à colonização por micróbios inflamatórios adicionais (BENGMARK S, 2013; JOHANSSON MA, et al., 2012).

No contexto do desenvolvimento infantil, estudos recentes destacam a relevância fundamental do microbioma intestinal, revelando sua interação crucial com o sistema imunológico em formação. A disbiose precoce do microbioma intestinal, caracterizada pela presença excessiva de proteobactérias ou pela perda da funcionalidade do ecossistema intestinal, emerge como um fator associado à desregulação do sistema imunológico, tanto de forma aguda quanto crônica. Essa desregulação pode contribuir para o desenvolvimento de condições comuns na infância, como cólica, asma e alergias. Além disso, alterações precoces na composição do microbioma foram correlacionadas a distúrbios imunomediados mais sérios que podem manifestar-se em fases posteriores da vida, como diabetes tipo 1 e doença de Crohn (GAUFIN T, et al., 2018; YANG I, et al., 2016; VERBURGT CM, et al., 2021).

Considerando os fatores inerentes ao microbioma intestinal que não são passíveis de modificação, estudos indicam que a suplementação com probióticos na dieta de recém-nascidos e bebês pode ser uma estratégia eficaz para modular o microbioma durante os primeiros meses de vida, um período crítico para seu estabelecimento e desenvolvimento. De maneira semelhante, prebióticos, como oligossacarídeos da lactose e frutose, atuam como substratos preferenciais para o crescimento de bactérias do trato gastrointestinal associadas a benefícios para a saúde, principalmente *Bifidobacterium*. Ao estimular seletivamente a proliferação desses microrganismos, os prebióticos auxiliam na modulação do perfil microbiano intestinal em direção a composições mais saudáveis. Diversas evidências apontam que o uso de probióticos e prebióticos na dieta de recém-nascidos pode contribuir para o estabelecimento precoce de uma microbiota mais rica em *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, assemelhando-se à microbiota de bebês amamentados. Essa modulação do microbioma nos estágios iniciais da vida pode ter implicações positivas no desenvolvimento do sistema imunológico infantil e na promoção da saúde geral ao longo da vida (NAVARRO-TAPIA E, et al., 2020; HILL C, et al., 2014).

Dessarte, esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo avaliar o potencial das estratégias nutricionais - como o uso de probióticos e prebióticos - na modulação positiva do microbioma intestinal de recém-nascidos e bebês, visando a promoção da saúde infantil. Pretende-se esclarecer o potencial dessas estratégias para promover o desenvolvimento do microbioma e do sistema imunológico na primeira infância. A expectativa é contribuir para o desenvolvimento de novas intervenções capazes de prevenir doenças na idade adulta, por meio da modulação do microbioma nos primeiros anos de vida.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mecanismos Fisiopatológicos do Microbioma Intestinal na Saúde Infantil

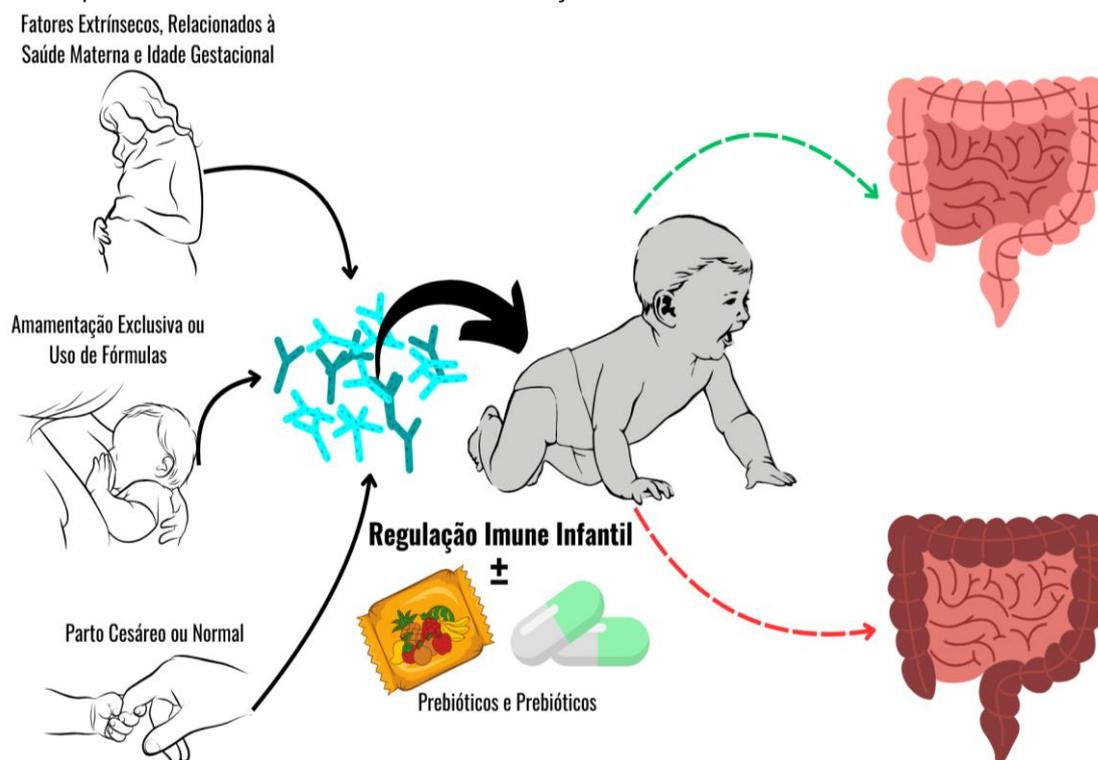
A exposição inicial ao ambiente microbiano circundante ao lactente desempenha um papel crucial no desenvolvimento da microbiota intestinal. Como ilustrado na **Figura 1**, fatores externos, como o estado de saúde materna, o modo de parto, a idade gestacional e o regime de alimentação, influenciam a colonização e o fluxo de microrganismos durante este período crítico na vida. Estudos recentes têm se concentrado em compreender como esses fatores impactam o microbioma intestinal no início da vida.

Além disso, com o objetivo de melhorar a saúde intestinal do lactente, há um crescente interesse nos efeitos dos probióticos e prebióticos, reconhecendo seus potenciais benefícios multifacetados. A ausência de bifidobactérias e/ou de genes necessários para a utilização dos oligossacarídeos do leite materno está associada a inflamação sistêmica e desequilíbrio imunológico precoce. A suplementação infantil demonstra promessa em mitigar esses efeitos, reduzindo citocinas Th2 e Th17 no intestino por meio da regulação positiva do fator imunorregulador galectina-1 (WATKINS C, et al., 2017; HENRICK BM, et al., 2021). Nesse contexto, torna-se evidente que a composição do microbioma intestinal nos primeiros meses de vida, especialmente nos três primeiros, desempenha um papel crucial no amadurecimento adequado do sistema imunológico infantil. Evidências em ascensão sustentam a ideia de que desvios na composição microbiana durante esse

período crítico podem exercer uma influência significativa no desenvolvimento da resposta imunológica. Assim, o estabelecimento do microbioma nos estágios iniciais é determinante para guiar de maneira apropriada a maturação do sistema imunológico infantil (HENRICK BM, et al., 2021). Contrastando com os fatores inerentes ao desenvolvimento inicial da microbiota intestinal em bebês, diversos elementos exercem influência significativa nesse processo (**Figura 2**). Um fator crucial é o modo de parto, sendo que bebês nascidos por parto vaginal adquirem micróbios do trato vaginal materno, como *Lactobacillus* e *Prevotella*, enquanto os nascidos por cesárea entram em contato com bactérias da pele e boca materna, tais como *Staphylococcus* e *Enterobacter*.

A dieta infantil também desempenha um papel determinante, pois bebês amamentados apresentam uma microbiota rica em *Lactobacillus*, *Staphylococcus* e *Bifidobacterium*, enquanto crianças alimentadas com fórmula desenvolvem uma microbiota dominada por gêneros como *Roseburia*, *Clostridium* e *Anaerostipes*. Para prematuros, a idade gestacional influencia a colonização, que inicia com *Bacilli* e evolui para *Gammaproteobacteria* e *Clostridia*, caracterizando-se por *Enterobacter*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*. Adicionalmente, fatores como exposição a antibióticos, a presença de irmãos mais velhos e o contato com animais moldam a aquisição e maturação da microbiota ao longo do primeiro ano de vida, sendo que o uso de antibióticos pode atrasar o amadurecimento microbiano e aumentar os riscos à saúde. A convivência com irmãos mais velhos correlaciona-se com maior diversidade bacteriana (RONAN V, et al., 2021).

Figura 1 – Impacto dos Fatores Ambientais e Intervenções Microbianas no Desenvolvimento Intestinal Infantil.



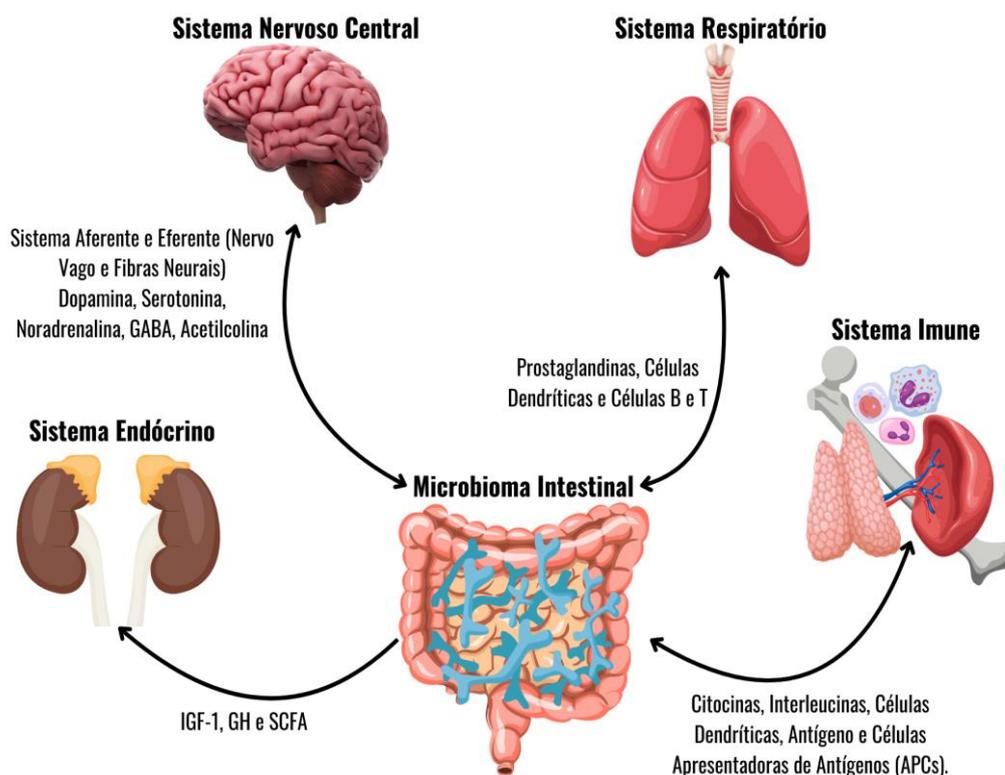
Legenda: A exposição inicial ao ambiente microbiano que cerca o bebê pode ter um impacto significativo no desenvolvimento da microbiota intestinal. Fatores externos, como o estado de saúde da mãe, o modo de parto, a idade gestacional e o regime de alimentação, podem afetar a colonização e o fluxo de microrganismos durante esse período crítico da vida. Além disso, a fim de melhorar o estado de saúde do intestino do bebê, o foco atual está no efeito dos probióticos e prebióticos em termos de seus possíveis benefícios multifacetados à saúde. Uma falta de bifidobactérias e/ou seus genes necessários para a utilização dos oligossacarídeos do leite humano presentes no leite materno está associada a inflamação sistêmica e desequilíbrio imunológico no início da vida.

Nota: Imagem criada através do ©2013 Canva por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data. **Fonte:** Miranda MC, et al., 2024; baseado em: Henrick BM, et al., 2021 e Watkins C, et al., 2017.

Neste contexto, o microbioma intestinal desempenha um papel crucial no desenvolvimento humano e na manutenção da homeostase contínua, sendo uma parte fundamental de eixos e sistemas funcionais do organismo. Como ilustrado pela **Figura 2**, o microbioma intestinal é, na verdade, um sistema de órgãos com múltiplas funções cruciais para o desenvolvimento humano. Embora os mecanismos exatos de comunicação ainda não sejam totalmente compreendidos, estas são as vias mais comumente hipotetizadas.

Os caminhos de interação mais estudados entre o cérebro e a microbiota intestinal são representados pela via endócrina, consistindo principalmente no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pela via neural, que inclui o nervo vago e o sistema nervoso entérico, e pela via imunológica, que é mediada por meio de citocinas (RONAN V, et al., 2017; SIMON E, et al., 2021).

Figura 2 – Mecanismos Fisiopatológicos Propostos de Comunicação Bidirecional e Unidirecional do Microbioma Intestinal que Impactam Diretamente na Saúde e Doença Infantil.



Legenda: Embora os mecanismos exatos de comunicação ainda não sejam compreendidos, esses são os caminhos mais comumente hipotetizados. A comunicação pode ocorrer ao longo das fibras nervosas, eixos hormonais. GABA, ácido gama-aminobutírico; GH, hormônio do crescimento; IGF, fator de crescimento insulínico.

Nota: O fluxograma foi construído através do ©2013 Canva por meio de licença livre respeitando os termos de serviços concedidos pela presente data.

Fonte: Miranda MC, et al., 2024; baseado em: Ronan V, et al., 2017 e Simon E, et al., 2021.

Impacto dos Probióticos no Microbioma Intestinal

Os probióticos desempenham um papel significativo na atenuação de processos inflamatórios, operando por meio de diversos mecanismos, notadamente na modulação do sistema imunológico. Em particular, muitos probióticos demonstram a capacidade de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, por macrófagos e células epiteliais intestinais. Simultaneamente, promovem a secreção de citocinas regulatórias, como a IL-10, exercendo, assim, efeito anti-inflamatório. Adicionalmente, os probióticos

influenciam a diferenciação de linfócitos T, favorecendo um aumento na proporção de células T reguladoras secretoras de citocinas anti-inflamatórias (CRISTOFORI F, et al., 2021).

Já Morgan RL, et al. (2020) realizou uma revisão sistemática e metanálise de rede envolvendo 63 estudos clínicos randomizados e controlados com placebo, que avaliaram o uso de probióticos em recém-nascidos prematuros e de baixo peso. Foram incluídos uma amostra total de 15.712 atermos nesses estudos. Por meio de análises estatísticas convencionais e de rede, os autores compararam o efeito de diferentes combinações e espécies probióticas isoladas no desfecho de mortalidade por todas as causas e no desfecho de enterocolite necrosante grave (classificada como estágio II ou mais na escala de Bell).

Os resultados mostraram que, em relação ao placebo, apenas as combinações de 1 ou mais espécies de *Lactobacillus* e 1 ou mais espécies de *Bifidobacterium* apresentaram evidência moderada a alta de redução na mortalidade por todas as causas, com uma odds ratio de 0,56 (IC95% 0,39-0,80). Da mesma forma, essas mesmas combinações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, além de algumas espécies isoladas como *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus rhamnosus*, apresentaram evidência moderada a alta de redução significativa nos casos graves de enterocolite necrosante, com odds ratios variando entre 0,31 a 0,55. Um estudo randomizado investigou os efeitos de suplementação com uma mistura de três probióticos em recém-nascidos expostos a antibióticos na primeira semana de vida.

Os resultados mostraram que, entre zero e uma semanas e mais de quatro semanas após a suplementação, houve aumentos significativos nos filos *Actinobacteria* e *Proteobacteria*. Isso indica que a mistura de probióticos pode auxiliar na restauração destes filos bacterianos benéficos mesmo após períodos prolongados. Além disso, o estudo encontrou um aumento significativo no filo *Actinobacteria* também entre menos de uma semana. O filo *Actinobacteria* inclui diversos gêneros de bactérias probióticas importantes, como os bifidobactérias. Portanto, os resultados sugerem que a suplementação com a mistura de probióticos estudada pode ajudar a restaurar a microbiota de recém-nascidos expostos a antibióticos na primeira semana de vida, aumentando bactérias benéficas como os bifidobactérias. Esse mecanismo de inibição do crescimento de patógenos por parte dos probióticos é importante para proteger as crianças, cujo sistema imune ainda está em desenvolvimento. Os ácidos orgânicos e bacteriocinas criam barreiras de proteção contra infecções nesse período (ZHONG H, et al., 2021).

Outro mecanismo importante é a promoção do equilíbrio microecológico intestinal precoce. Estudos demonstram que a adição de probióticos como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus rhamnosus* em fórmulas para lactentes com alergia a leite de vaca auxilia no estabelecimento inicial da microbiota. Isso porque esses probióticos podem colonizar transitoriamente o intestino e ocupar nichos funcionais vagos, influenciando a sucessão ordenada das espécies bacterianas nesta fase. Além disso, probióticos indicaram a melhora da função da barreira intestinal, reforçando as junções apertadas entre células epiteliais e diminuindo a permeabilidade. Isso reduz a entrada de alérgenos na circulação e atenua a resposta alérgica (LIN M e YANJUN C, 2024).

Em relação aos dias com infecções respiratórias, um estudo clínico comparou o uso de *B. lactis* BB12 em um grupo de lactentes versus placebo, e em outro braço de intervenção foi comparado a *L. reuteri* DSM17938. Os resultados demonstraram um efeito marginal na redução de episódios de infecções respiratórias (SMD -0,27, IC95% -0,52 a -0,02, p 0,03, I2 93%), com maior efeito favorável para *L. reuteri*. Ademais, esse estudo também avaliou os dias com febre. Foi identificado um impacto positivo na redução dos dias com febre, embora com heterogeneidade significativa entre os grupos (SMD -0,83, IC95% -1,10 a -0,56, p <0,05, I2 98%). O efeito benéfico observado foi em favor do tratamento com *L. reuteri* (WEIZMAN Z, et al., 2005).

Estudos observaram o impacto positivo da suplementação de probióticos na redução do número de episódios de regurgitação. Apesar disso, não foi possível identificar qual cepa seria superior, uma vez que cada ensaio testou probióticos diferentes. Portanto, diferentes combinações de probióticos quando adicionadas à fórmula infantil demonstraram potencial para reduzir a frequência de regurgitações. Entretanto, mais estudos são necessários para definir qual a cepa ou combinação mais efetiva (LÓPEZ-VELÁZQUEZ G, et al., 2013; PAPAGAROUFALIS K, et al., 2014; INDRIO F, et al., 2022).

Ademais, estudos apontam que a suplementação enteral com probióticos e prebióticos pode trazer benefícios clínicos importantes para prematuros. Randomizados demonstram redução na mortalidade global e incidência de sepse em prematuros que receberam probióticos isolados ou em combinação com prebióticos. Esses efeitos benéficos podem estar relacionados à modulação da microbiota intestinal por probióticos. Bebês prematuros geralmente apresentam colonização inicial atípica por bactérias potencialmente patogênicas. Probióticos podem promover o crescimento de espécies comensais como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que exercem ações imunomoduladoras e de barreira intestinal. No entanto, ainda não se sabe a duração ideal da suplementação para que esses efeitos clínicos positivos se mantenham a longo prazo. A dosagem também permanece incerta, com estudos utilizando quantidades variadas de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de cada cepa probiótica. Além disso, a espécie bacteriana ou combinação delas mais eficaz continua em avaliação (BERTELSEN RJ, et al., 2016).

Impacto dos Prebióticos no Microbioma Intestinal

Os prebióticos estão relacionados à estimulação seletiva do crescimento de bactérias benéficas, como bifidobactérias e lactobacilos. Estas bactérias, por sua vez, produzem metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta, que exercem efeitos benéficos sobre a função da barreira intestinal. Dentre eles, destacam-se as fibras alimentares como a inulina e os oligossacarídeos frutooligossacarídeos (FOS). Estas fibras alimentam gêneros bacterianos benéficos como bifidobactérias e lactobacilos. Outros prebióticos relevantes são as gomas, como a pectina, presentes em leguminosas, a qual produz ácidos graxos de cadeia curta de efeito anti-inflamatório. Durante o processo de fermentação, as bactérias degradam a pectina em moléculas menores, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente o ácido butírico, o qual exerce efeito anti-inflamatório ao se ligar a receptores acoplados à proteína G (GPCRs), como o GPR41 e GPR43, expressos nas células imunes e epiteliais do intestino. A ligação do ácido butírico ao GPR43 inibe a ativação do fator de transcrição NF- κ B, importante mediador da resposta inflamatória. Além disso, o ácido butírico induz a diferenciação de linfócitos T reguladores, células do sistema imune com função imunossupressora. Isso contribui para o controle da inflamação no intestino (SIMON E, et al., 2021).

Outra funcionalidade importante, é a ligação dos AGCC aos receptores GPCRs. Essa ligação estimula a secreção de hormônios anorexigênicos como o glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e o polipeptídeo YY (PYY) pelas células L do intestino. Estes hormônios regulam a saciedade ao inibir a motilidade gástrica e aumentar a sensação de plenitude após as refeições. Além disso, os AGCC induzem a liberação de leptina pelas células adiposas, hormônio este que sinaliza o centro de controle do apetite no hipotálamo, reduzindo a ingesta alimentar. Por outro lado, os AGCC melhoram a sensibilidade à insulina, possivelmente devido à indução da secreção de GLP-1, que potencia a ação da insulina. Dessa forma, prebióticos que estimulam a produção de AGCC no cólon exercem efeitos benéficos sobre o controle glicêmico e peso corporal através da modulação dos hormônios enteroendócrinos e receptores GPCRs (BALLAN R, et al., 2020).

Um dos principais marcadores avaliados nos estudos foi o pH fecal dos recém-nascidos. O pH intestinal é importante pois reflete a composição da microbiota e sua atividade metabólica. Bactérias ácido-láticas, como bifidobactérias e lactobacilos, produzem AGCC que reduzem o pH. Os AGCC, ao acidificar o pH do intestino, tornam o ambiente menos favorável para o crescimento de bactérias patogênicas como *Salmonella sp* e *Escherichia coli*, cujo pH ótimo de crescimento é neutro. Isso protege a microbiota benéfica e reforça a barreira intestinal (CARPAY NC, et al., 2022; SIMON E, et al., 2021).

Com isso, dois estudos avaliaram o pH fecal no período de zero a uma semana após o nascimento. Ambos encontraram pH significativamente menor nos grupos que receberam suplementação com simbióticos ou prebióticos, quando comparados aos grupos controle. Isso indica maior colonização por bactérias ácido-láticas nesses grupos suplementados. Portanto, os resultados sugerem que os suplementos auxiliaram no estabelecimento precoce de bactérias ácido-láticas benéficas, mantendo esse efeito por pelo menos um mês após o nascimento (CHUA MC, et al., 2017; COOPER P, et al., 2016; CARPAY NC, et al., 2022). Alguns estudos avaliaram os efeitos de suplementos prebióticos em recém-nascidos nascidos por cesariana. Dois estudos baseados no mesmo ensaio clínico controlado e randomizado relataram um aumento significativo no gênero *Bifidobacterium* aos 2, 4, 8, 12 e 16 semanas após a suplementação com prebióticos quando

comparado ao grupo placebo. Isso sugere que prebióticos podem promover o crescimento de bactérias benéficas como *Bifidobacterium* no intestino de recém-nascidos (CHUA MC, et al., 2017; LAY C, et al., 2021).

Outrossim, foram observados aumentos na absorção de cálcio após ingestão de inulina e oligofrutose). Isso pode estar relacionado ao efeito osmótico desses prebióticos no intestino grosso. Além disso, há indícios de que auxiliam no alívio da constipação, possivelmente pela estimulação da motilidade intestinal. Existem também indícios de que podem influenciar positivamente o metabolismo lipídico, reduzindo possivelmente os níveis de colesterol no sangue (SAAD SMI, et al., 2006).

Não menos importante, *Bifidobacterium* está presente em altas concentrações no intestino de bebês amamentados, onde desempenha funções importantes como produção de ácidos graxos de cadeia curta que nutrem o epitélio intestinal e modulação da resposta imune. No entanto, a composição microbiota de lactentes alimentados com fórmula é menos rica em *Bifidobacterium* em comparação aos amamentados. A suplementação de fórmulas com prebióticos como oligossacarídeos de galactose (GOS) e FOS promove o crescimento seletivo de *Bifidobacterium* no intestino de lactentes alimentados com fórmula.

Isso aproxima a composição da microbiota destes bebês à dos amamentados, proporcionando benefícios como maior frequência fecal, melhor absorção de nutrientes e modulação da resposta imune semelhante. Portanto, prebióticos auxiliam na colonização do intestino por bactérias benéficas como *Bifidobacterium* em bebês alimentados com fórmula, levando a resultados mais próximos aos observados em bebês amamentados (BERTELSEN RJ, et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As estratégias nutricionais como probióticos e prebióticos apresentam um grande potencial para modular positivamente o microbioma intestinal de recém-nascidos e bebês, conforme evidenciado pelos diversos estudos analisados. Probióticos, principalmente combinações de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, promovem o crescimento de bactérias benéficas no intestino, exercendo importantes ações anti-inflamatórias. Além disso, auxiliam na proteção contra o crescimento de potenciais patógenos, o que é fundamental considerando que o sistema imune ainda está em desenvolvimento nessa fase inicial da vida. Prebióticos, por sua vez, estimulam seletivamente bactérias como *Bifidobacterium*, que produzem metabólitos de efeito anti-inflamatório. Essas estratégias também aproximam a composição da microbiota intestinal de bebês alimentados com fórmula à dos bebês amamentados, auxiliando no estabelecimento precoce de perfis microbianos mais saudáveis no intestino. Essa modulação do microbioma nos primeiros meses de vida parece ter implicações positivas no desenvolvimento adequado do sistema imunológico infantil. Além disso, pode promover benefícios à saúde ao longo da vida das crianças, auxiliando na prevenção de possíveis doenças. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para definir parâmetros como a duração ideal da suplementação e as doses exatas de cada estratégia nutricional.

REFERÊNCIAS

1. BALLAN R, et al. Interactions of probiotics and prebiotics with the gut microbiota. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2020; p. 265–300.
2. BENGMARK S. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 2013; 69(1): p. 87–113.
3. BERTELSEN RJ, et al. Use of probiotics and prebiotics in infant feeding. *Best Practice & Research in Clinical Gastroenterology*, 2016; 30(1): p. 39–48.
4. CARPAY NC, et al. Microbial effects of prebiotics, probiotics and synbiotics after Caesarean section or exposure to antibiotics in the first week of life: A systematic review. *PLOS ONE*, 2022; 17(11): p. e0277405–e0277405.
5. CHUA MC, et al. Effect of Synbiotic on the Gut Microbiota of Cesarean Delivered Infants: A Randomized, Double-blind, Multicenter Study. *J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2017; 65(1): 102–106.
6. COOPER P, et al. Early benefits of a starter formula enriched in prebiotics and probiotics on the gut microbiota of healthy infants born to HIV+ mothers: a randomized double-blind controlled trial. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 2016; 10: CMPed.S40134.

7. CRISTOFORI F, et al. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*, 2021; 12(26).
8. GAUFIN T, et al. The importance of the microbiome in pediatrics and pediatric infectious diseases. *Current Opinion in Pediatrics*, 2018; 30(1): 117–124.
9. HAARMAN M e KNOL J. Quantitative Real-Time PCR Analysis of Fecal Lactobacillus Species in Infants Receiving a Prebiotic Infant Formula. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006; 72(4): 2359–2365.
10. HENRICK BM, et al. Bifidobacteria-mediated immune system imprinting early in life. *Cell*, 2021; 184(15): 3884–3898.e11.
11. HILL C, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014; 11(8): 506–514.
12. INDRIO F, et al. Health Effects of Infant Formula Supplemented with Probiotics or Synbiotics in Infants and Toddlers: Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 2022; 14(23): 5175.
13. JOHANSSON MA, et al. Early-Life Gut Bacteria Associate with IL-4-, IL-10- and IFN- γ Production at Two Years of Age. *PLOS ONE*, 2012; 7(11): e49315–e49315.
14. LAY C, et al. A synbiotic intervention modulates meta-omics signatures of gut redox potential and acidity in elective caesarean born infants. *BMC microbiology*, 2021; 21(1): 191.
15. LI KL, et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection. *World Journal of Pediatrics*, 2019; 15(3): 255–261.
16. LIN M e YANJUN C. Research progress on the mechanism of probiotics regulating cow milk allergy in early childhood and its application in hypoallergenic infant formula. *Frontiers in Nutrition*, 2024; 11: 1254979.
17. LÓPEZ-VELÁZQUEZ G, et al. Safety of a dual potential prebiotic system from Mexican agave" Metlin® and Metlos®, incorporated to an infant formula for term newborn babies: A randomized controlled trial. *Rev. Investig. Clin*, 2013; 65: 483-490.
18. MORGAN RL, et al. Probiotics Reduce Mortality and Morbidity in Preterm, Low-Birth-Weight Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Gastroenterology*, 2020; 159(2): 467–480.
19. NAVARRO-TAPIA E, et al. Probiotic Supplementation during the Perinatal and Infant Period: Effects on gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients*, 2020; 12(8): 2243–2243.
20. PAPAGAROUFALIS K, et al. A randomized double blind controlled safety trial evaluating d-lactic acid production in healthy infants fed a Lactobacillus reuteri-containing formula. *Nutrition and Metabolic Insights*, 2014; 7: NMI. S14113.
21. RONAN V, et al. Childhood Development and the Microbiome—The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*, 2021; 160(2): 495–506.
22. SAAD SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006; 42: 1-16.
23. SIMON E, et al. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*, 2021; 13(6).
24. VERBURGT CM, et al. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients*, 2021; 13(1): 212–212.
25. WATKINS C, et al. Microbial Therapeutics Designed for Infant Health. *Frontiers in Nutrition*, 2017; 4(26).
26. WEIZMAN Z. et al. Effect of a probiotic infant formula on infections in childcare centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*, 2005; 115(1): 5-9, 2005.
27. YANG I, et al. The Infant Microbiome. *Nursing Research*, 2016; 65(1): 76–88.
28. ZHONG H, et al. Impact of probiotics supplement on the gut microbiota in neonates with antibiotic exposure: an open-label single-center randomized parallel controlled study. *World Journal of Pediatrics*, 2021; 17(4): 385–393.