

**O PAPEL DA MICROBIOTA
COMO ALIADA NO SISTEMA
IMUNOLÓGICO**

**THE ROLE OF MICROBIOTA AS ALLIED IN
THE IMMUNE SYSTEM**

Angélica dos Santos Perbelin
Cento Universitário Integrado de Campo Mourão
angelica.perbelin@hotmail.com

Camila Vieira da Silva
Faculdade de Apucarana

Eneri Vieira de Souza Leite Mello
UEM - Universidade Estadual De Maringá
enerileite@gmail.com

Larissa Carla Lauer Schneider
UEM - Universidade Estadual De Maringá
lclschneider2@uem.br

Resumo

A microbiota humana é formada por bilhões de microrganismos que atuam beneficiando a saúde do hospedeiro humano contra invasões patogênicas. A mucosa intestinal fica exposta a antígenos que devem ser eliminados pela barreira imunológica, no qual é afetada por fatores como antibióticos, estilo de vida e a dieta do hospedeiro, sendo a dieta, o fator que mais associa-se com a microbiota intestinal. Os probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas, asseguram benefícios à saúde do hospedeiro. Os prebióticos equilibram a flora intestinal e devem ser associados com uma alimentação saudável. A alimentação da mãe influencia a microbiota do bebê que é imatura, sendo colonizada após o nascimento. Através da alimentação ao longo da vida, novos microrganismos são introduzidos para formar uma microbiota intestinal madura que beneficia a saúde do hospedeiro. As alterações no desenvolvimento da microbiota podem ter efeitos negativos na saúde do hospedeiro, com desequilíbrios que causam doenças. Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo relacionar a influência da microbiota intestinal humana com o sistema imunológico na proteção do organismo, associado com a alimentação ao longo da vida. Foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas nos idiomas de Português e Inglês. Foram consultados livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas às bases de dados como Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (National Center Biotechnology Information) e Google Acadêmico, com motores de busca através de trabalhos publicados em periódicos a partir do ano 2008 e outras publicações anteriores relevantes. Conclui-se que o sistema imunológico está intimamente ligado com a microbiota intestinal e a dieta é o maior contribuinte das alterações ocorridas. Uma alimentação equilibrada pode elevar a imunidade através da benéfica ação na microbiota intestinal.

Palavras-chave: imunidade, dieta, trato gastrointestinal.

Abstract

The human microbiota is made up of billions of microorganisms that act to benefit the health of the human host against pathogenic invasions. The intestinal mucosa is exposed to antigens that must be eliminated by the immunological barrier, in which it is affected by factors such as antibiotics, lifestyle and the diet of the host, with diet being the factor most associated with the intestinal microbiota. Probiotics are live microorganisms that when administered in adequate amounts, ensure health benefits to the host. Prebiotics balance the intestinal flora and should be associated with healthy eating. Feeding of the mother influences the microbiota of the baby that is immature, being colonized after birth. Through lifelong feeding, new microorganisms are introduced to form a mature intestinal microbiota that benefits the health of the host. Changes in the development of the microbiota may have negative effects on host health, with imbalances that cause disease. In this context, the present study aims to relate the influence of the human intestinal microbiota with the immune system in protecting the organism, associated with lifelong feeding. A descriptive survey of bibliographic research was carried out from scientific publications in Portuguese and English. We consulted books, dissertations, theses and other electronic documentation linked to databases such as Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (National Center Biotechnology Information) and Google Scholar, with search engines through papers published in journals from the year 2008 and other relevant previous publications. It is concluded that the immune system is closely linked with the intestinal microbiota and diet is the major contributor to the changes that have occurred. A balanced diet can boost immunity through beneficial action in the intestinal microbiota.

Key-words: immunity, diet, gastrointestinal tract.

INTRODUÇÃO

No intestino humano habitam bilhões de microrganismos que formam a microbiota humana. Ocorrem interações hospedeiras e atividades metabólicas na microbiota humana, com benefícios desta associação na fisiologia e proteção contra doenças e infecções (LOZUPONE et al., 2012). Além de o intestino ser um órgão de digestão e absorção, também assume importante função no sistema imunológico. O bom aporte de nutrientes pode modular e melhorar a resposta imune neste local (FONSECA; COSTA, 2010).

A microbiota natural do trato gastrointestinal (TGI) realiza o papel de barreira fisiológica, que é composta pelo epitélio da mucosa do intestino, localizada no sistema digestivo e em maior parte no cólon do intestino grosso. As partes integrantes da barreira correspondem ao epitélio mucoso, o sistema imune local, Placa Peyer, lâmina própria, barreira linfoepitelial e a circulação hemato-linfática (DOUGLAS; CISTERNA, 2004).

Nos primeiros anos de vida da criança, o sistema imunológico encontra-se imaturo, em construção e amadurecimento (VANDENPLAS et al., 2011). A microbiota intestinal evolui ao longo da vida adulta e desempenha um papel importante, sendo crucial para a saúde ou o aparecimento de doença. Em um estado saudável, a microbiota intestinal tem funções benéficas, incluindo melhora na energia do metabolismo de elementos não digeríveis de alimentos e proteção contra invasões patogênicas (BULL; PLUMMER, 2014).

A mucosa intestinal fica exposta a uma ampla variedade de antígenos provenientes de alimentos, bactérias residentes e microrganismos invasores, e estes necessitam ser limitados pela barreira mucosa que fornece a defesa imune a antígenos prejudiciais (WITTIG; ZEITZ, 2003 apud FONSECA; COSTA, 2010). Os antígenos são definidos como moléculas exógenas ou endógenas que resultam em corpos estranhos. Eles podem ser ligados especificamente por um anticorpo ou por um receptor de células T, mas não necessariamente gerar uma resposta imune (ROBLEDO, 2009).

A ingestão de alimentos fonte de probióticos e prebióticos favorecem a modulação saudável da microbiota intestinal humana, desde o início da vida até a idade adulta, agindo de maneira preventiva e terapêutica. Os probióticos são microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, beneficiam à saúde do hospedeiro, promovendo balanço de sua microbiota intestinal (SILVA; MARSI, 2016).

Segundo Saad (2006), os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que atuam seletivamente na atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. A inulina e

os frutooligosacarídeos (FOS) são prebióticos que contribuem para o equilíbrio da flora intestinal. Seu consumo deve estar associado a uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudáveis (ANVISA, 2016). Os simbióticos são formados pela combinação de probióticos com prebióticos. São formados por micro-organismos vivos que, quando administrados em doses adequadas, podem trazer benefícios à saúde do hospedeiro (BENGMARK, S; URBINA JJ, 2005).

Diante do exposto, faz-se importante associar a relação benéfica que a microbiota intestinal estabelece com o hospedeiro humano, através da alimentação ao longo da vida, desde o nascimento, até na fase adulta, estimulando o seu sistema imunológico para proteção do organismo. E por fim o desequilíbrio na composição destes pode estar relacionado com o aparecimento de doenças ao hospedeiro humano.

Foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas nos idiomas de Português e Inglês. Para esta pesquisa, foram consultados livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas as bases de dados como Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (National Center Biotechnology Information) e Google Acadêmico, com motores de busca para consulta e revisão bibliográfica de trabalhos publicados em periódicos a partir do ano 2008 e outras publicações anteriores relevantes. Utilizando descritores como: imunidade, dieta e trato gastrointestinal.

DESENVOLVIMENTO

A MICROBIOTA INTESTINAL E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

A microbiota intestinal é muito importante na condução de vários aspectos do desenvolvimento e regulação de tecidos imunes do hospedeiro, das populações de células imunitárias e mediadores imunológicos. A diferenciação das células imunes é modulada pela microbiota intestinal, e, portanto, mantém interações homeostáticas entre o hospedeiro e a microbiota intestinal (SOMMER; BACKHED, 2013).

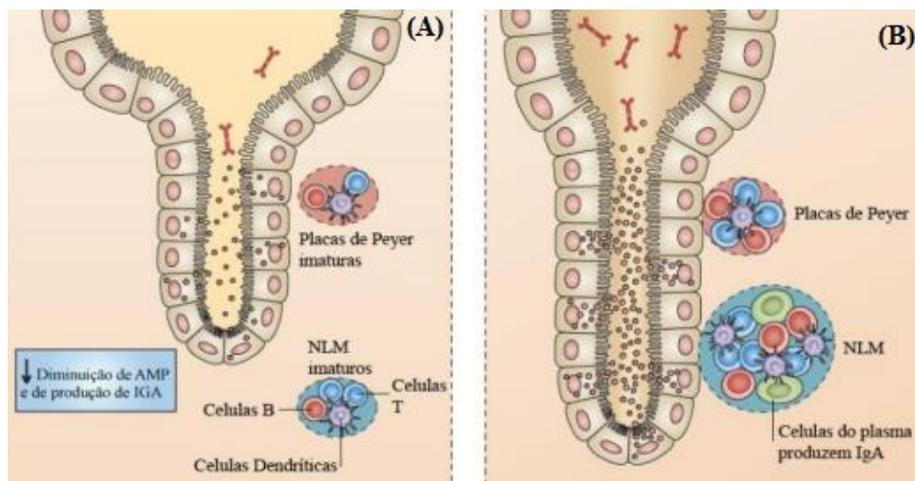
As primeiras bactérias a colonizarem o TGI do recém-nascido são as anaeróbias facultativas, como *E. faecium*, *E. faecalis* e *E. coli*, que se fazem presentes nas primeiras horas após o parto (TADDEI; FEFERBAUM, 2017). De acordo com Friedman (2005), a colonização bacteriana é intensificada com as bactérias benéficas probióticas, como

Lactobacilos e *Bifidobactérias*, e as bactérias consideradas patogênicas que são as *Esterobacteriaceae* e *Clostridium ssp.*

No recém-nascido, a carga microbiana recebida na hora do parto é essencial para o estabelecimento de um microbioma saudável no decorrer da vida do indivíduo. Bebês nascidos de parto normal apresentam um microbioma mais diverso, principalmente na associação com o microbioma vaginal materno, com *Lactobacillus* e *Prevotella*, e bebês nascidos de parto cesáreo apresentam um microbioma predominantemente relacionado ao ambiente, com bactérias encontradas na pele, como *Staphylococcus* e *Propionibacterium*. Com isso, bebês nascidos de parto normal apresentam um microbioma mais saudável, em relação aos de parto cesáreo por estarem mais suscetíveis a interferências do ambiente hospitalar (TADDEI; FEFERBAUM, 2017).

Os microrganismos intestinais influenciam fortemente os sistemas imunológico mucoso e sistêmico, e a dinâmica da colonização no início da vida está ligada na educação do sistema imunológico em desenvolvimento (GEUKING et al., 2014). Os microrganismos comensais do intestino, induzem a manutenção de células importantes para a imunidade da mucosa. O sistema imunológico identifica os microrganismos comensais do intestino e causa uma resposta imunológica (SAMUELSON; WELSH; SHELLITO, 2015).

Em estudos realizados por Sommer e Bäckhed (2013), averiguou-se que os microrganismos comensais em ratos *germfree* desenvolveram-se em todas as estruturas do sistema imunológico. As vilosidades dos ratos *germfree* se mostraram distendidas e estreitas, a profundidade das criptas menores e a vascularização menos desenvolvida. A mucosa do intestino apresentava menos células B, T e células dendríticas e uma precocidade nos nódulos linfáticos mesentéricos (NLM) e as Placas de Peyer (PP) imaturas e pequenas (Figura A). Na colonização com microrganismos comensais, observou-se nesses animais, um desenvolvimento de conformação ligada ao sistema imunológico (Figura B).



Fonte: Sommer; Backhed, 2013.

De acordo com o estudo realizado por Galdeano et al., (2009), observou-se um crescimento de células intestinais, *in vitro* em ratos, através do efeito de um leite fermentado contendo a bactéria probiótica *Lactobacillus Casei*. Ocorreu uma relação com a barreira imunológica inespecífica, igualmente as células intestinais que se relacionam com o intestino. A expansão das células imunitárias como secretores de Imunoglobulina IgA, linfócitos B e linfócitos T, se dá pela expressão de marcadores celulares ligados com as respostas imunológicas.

As células do sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B produtores de anticorpos da classe IgA, encontradas em associação à mucosa intestinal, atuam em conjunto para proporcionar o equilíbrio do organismo em relação aos agentes fisiológicos ou patogênicos nesse microambiente (ORIÁ; BRITO, 2016).

ALIMENTAÇÃO DA MÃE E INFLUÊNCIAS PARA O EMBRIÃO/FETO

O ambiente intrauterino é estéril, bem como o TGI antes do nascimento. Sua preeminência durante a progressão neonatal sugere que bifidobactérias desempenhem um papel importante neste processo de desenvolvimento (GRIMM; WESTERMANN; RIEDEL, 2014). O desenvolvimento intrauterino pode sofrer um período onde o embrião e o feto ficam mais frágeis às informações resultantes do ambiente. As adversidades intrauterinas que se relacionam ao desenvolvimento do feto levam a alterações endócrinas, metabólicas e imunológicas constantes, tornando-se manifestas na fase adulta (FISHER et al., 2010).

O feto prepara-se para um ambiente não favorável após seu nascimento e o seu organismo sofre adaptações utilizando esses parâmetros ambientais (FISHER et al., 2010). O

tipo de parto, vaginal ou por cesariana, alimentação com leite materno ou fórmula, determinam a qualidade das bactérias intestinais do filho, e assim a sua saúde (ILMONEN et al., 2011).

Para o bom metabolismo materno, crescimento e desenvolvimento do bebê, a mãe precisa adotar um estilo de vida saudável, que deve ser iniciado mesmo antes da gravidez, para otimizar a saúde da mãe e reduzir o risco de complicações e doenças no decorrer da gravidez (TEIXEIRA et al., 2015). Durante a gestação, a microbiota intestinal da mãe influencia na saúde do TGI do bebê, e pode ser modulada através da dieta, pela ingestão particular de prebióticos, probióticos e hortifrúti, pois ocorre uma passagem de bactérias da mãe para o filho durante o parto e durante a amamentação, e atua de forma positiva na recuperação do peso pós-parto (ILMONEN et al., 2011).

Deve-se ter uma atenção à saúde da microbiota para não causar nenhum tipo de doença. Uma alimentação desequilibrada, rica em gordura, pobre em hortifruti, modifica a composição da microbiota causando um desequilíbrio no funcionamento, podendo ocasionar doenças, desde inflamatórias intestinais, depressão, diabetes tipo 2, obesidade, autismo, entre muitas outras. (LI; WANG; DONOVAN, 2014). Segundo Lowensohn; Standler; Naze, (2016), as mulheres grávidas devem ser incentivadas a comer uma dieta equilibrada, rica em frutas e vegetal frescos ou congelados, hidratos de carbono de alta qualidade, adicionando cereais integrais, e com uma boa mistura de proteínas a partir de grãos, carnes magras, peixes e frutos do mar. Sua dieta deve ser pobre em açúcar, carne vermelha e alimentos processados.

ALIMENTAÇÃO NO PÓS-PARTO

Segundo Ferretti et al., (2018), a composição microbiana no início da vida é fortemente influenciada pelo modo de entrega, método de alimentação (fórmula ou a amamentar), idade gestacional, o uso de antibióticos e a composição microbiana materna. O aleitamento materno é fundamental à saúde do recém-nascido por ser comprovada uma forma de transferência de imunidade até o momento que ele possa sintetizar os próprios anticorpos protetores (SOARES; MACHADO, 2012).

O aleitamento materno fornece todos os nutrientes para o bebê, bem como proteção imunológica, desenvolvimento de estruturas ósseas, psicológicas e neurológicas. A lactente deve estimular a amamentação, pois cada mamada representa uma vacina para o bebê (ANTUNES et al., 2008). Segundo Passanha et al., (2010), o leite materno é o único alimento

capaz de proteger o lactente de doenças nos primeiros meses de vida, pois é rico em compostos nutricionais e imunológicos que conferem essa proteção. Outros tipos de leites, fórmulas ou alimentos, não contém estes componentes protetores e podem provocar doenças no lactente.

A IgA está no colostro e no leite materno maduro, conferindo proteção ao recém-nascido por meio da transferência de IgA materna. A concentração de IgA no colostro é elevada nos primeiros dias após o parto e em seguida decai rapidamente. Os prebióticos presentes no leite materno estimulam a colonização microbiana ao longo da vida (ORIÁ; BRITO, 2016). Após o período de amamentação exclusiva, a composição da microflora fecal rapidamente muda devido à introdução de alimentos sólidos, a exposição constante aos microrganismos derivados de alimentos e do ambiente, e de outros fatores tais como a higiene e o tratamento com antibióticos (GRIMM; WESTERMANN; RIEDEL, 2014).

Segundo Fallani et al., (2011), após o desmame, ocorre modificações na microbiota intestinal pós-natal do bebê, caracteriza-se por uma fase de transição para alimentos sólidos. Através da alimentação, novos microrganismos são introduzidos para formar uma microbiota intestinal madura.

ALIMENTAÇÃO DA FASE ADULTA

Na fase adulta, o sistema imunológico pode ser frequentemente modificado por relações aplicadas entre o hospedeiro e suas bactérias do TGI (GUARNER; MALAGELADA, 2003). A composição microbiana do intestino é afetada devido a mudanças de fatores como, higiene, utilização de antibióticos, estilo de vida e dieta do hospedeiro, pois, o intestino é um órgão que possui um ambiente rico em nutrientes mantido a uma temperatura constante e pode sofrer mudanças constantes e rápidas em seus parâmetros fisiológicos (SOMMER; BACKHED, 2013). Entre estes fatores, o que possui maior relação na microbiota do intestino, é a dieta, pois, os hábitos alimentares de longo prazo têm sido associados a composição microbiana do intestino (XU; KNIGHT, 2015).

A inclusão de alimentos prebióticos, probióticos ou simbióticos na dieta alimentar pode propiciar a proliferação da microbiota benéfica e conseqüente inibir o crescimento de espécies patogênicas resultando em um equilíbrio adequado da microbiota do trato gastrointestinal, com amparo das células de defesa do sistema imunológico (JESUS, 2014). Além disso, auxiliam na prevenção e no tratamento das possíveis alterações do ambiente intestinal funcionando como protetor de doenças por microrganismos patogênicos (MAIA, 2018). Os probióticos são encontrados em suplementos alimentares, iogurtes e produtos

láceos fermentados e os prebióticos são encontrados em alimentos como: beterraba, aspargos, cebola, chicória, alho, almeirão, alcachofra, tomate, cereais, banana, trigo entre outros (RAIZEL et al., 2011).

A indústria de laticínios vem se posicionando como a que apresenta maior quantidade de produtos que contém culturas probióticas, em explícito nos segmentos de leites fermentados e iogurtes (SANTOS et al., 2011). Os leites fermentados possuem *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que são bactérias que apresentam características probióticas e, são, portanto, benéficas para quem o consome (LEUCAS, 2012). O consumo de alimentos como leites fermentados e suplementos contendo probióticos confere um grande potencial de melhorias e benefícios à saúde. Sua incorporação à dieta pode melhorar a qualidade de vida das pessoas e contribuir para a prevenção de várias doenças, promovendo a saúde da população (WENDLING; WESCHENFELDER, 2013).

As fibras dos alimentos representam um tipo de carboidratos que não fornecem energia, mas executam funções essenciais no organismo. As fibras solúveis auxiliam na regularização da microbiota intestinal, auxiliam no tratamento da constipação intestinal, e estão presentes na polpa das frutas (laranja, maçã), legumes ou hortaliças (cenoura, vagem, abóbora), farelos de aveia e leguminosas (feijão, grão de bico, lentilha, soja) (BRASIL, 2009).

Os compostos bioativos presentes no suco de laranja, especialmente os polifenóis, também podem estar relacionados com a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal (LAPARRA; SANZ, 2010; PEREIRA-CARO et al., 2015). Em um estudo feito por Duque (2016), foi averiguado a mudança da microbiota humana através do consumo de sucos de laranja fresco e pasteurizado, um conseqüente aumento de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. e diminuição da população de enterobactérias. O estudo também mostrou o efeito prébiótico do suco de laranja sobre a microbiota intestinal, a redução da concentração de íons amônio e aumento do conteúdo de ácidos graxos de cadeia curta.

O uso de dietas para reforçar a imunidade tem sido prioridade em pessoas que possuem o TGI não funcionante, incluindo a adição específica de arginina, leucina, glutamina, ácidos gordos ω -3, nucleotídeos, micronutrientes (zinco, selênio e vitamina C), para ajudar na função do intestino. Destes, a glutamina é o mais bem investigado e praticamente, sendo o aminoácido livre mais abundante normalmente em circulação, mas sobretudo em doenças críticas (WISCHMEYER, 2008). A glutamina é um aminoácido essencial para o sistema imunológico, acima de tudo em situações de estresse, uma vez que é fundamental para

proliferação de células de alta divisão celular, tais como fibroblastos, células da mucosa intestinal e do sistema imunológico (GERAIX et al., 2014).

Segundo Shu et al. (2014) através de estudos feitos com ratos, investigaram o efeito do uso da glutamina no pós-operatório do transplante hepático e notaram que a mesma possuía um efeito benéfico na recuperação, por meio da redução da translocação bacteriana e beneficiação ao sistema imunológico.

DESEQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal (TGI) realiza várias funções relacionadas a nutrição, ao sistema imunológico e aos mecanismos de defesa antimicrobianos. Essas funções podem ser causadoras de doenças no TGI, quando possuem erros em seu funcionamento (PAIXÃO; CASTRO, 2016). De acordo com Francino, (2014), o desequilíbrio da microbiota intestinal também pode ser ocasionado pela insuficiência no período de amamentação e o uso precoce de antibióticos. O uso de antibióticos precoce pode causar enterocolite necrosante em mães que fizeram o uso durante a gravidez, ou pessoas que ingeriram por longos períodos.

As alterações no desenvolvimento da microbiota iniciam-se na infância e podem ter efeitos negativos na saúde do hospedeiro, podendo durar longos prazos, sendo grandes causadores de doenças autoimunes ou alérgicas, perda de efeitos imunes normais reguladores na mucosa do intestino, relacionados a doenças inflamatórias e imunoimediadas (FRANCINO, 2014).

Segundo Almeida et al. (2009) a sequência de maus cuidados com o TGI, interfere no equilíbrio da microbiota, levando as bactérias nocivas a proliferarem-se e gerar consequências para a digestão de nutrientes. Devido a esse desequilíbrio nas funções da microbiota, é causada a disbiose, que são alterações da microbiota. E esse distúrbio é evitado através da redução alimentar, restringindo o consumo de alimentos como, açúcares simples, carnes vermelhas, leites e derivados e alimentos processados. De acordo com Anhe et al., (2013), quando há uma dieta irregular, pode ocasionar mudanças no microbiota intestinal e causar doenças.

O desenvolvimento de respostas imunes direcionadas de forma inadequada contra antígenos provenientes de componentes da dieta ou da microbiota podem causar doenças intestinais. Algumas doenças são a primeira causa do estabelecimento da disbiose no hospedeiro, como é o caso da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ORIÁ; BRITO, 2016).

De acordo com estudos de Cunningham-Rundles; McNeeley; Moon, (2005), demonstraram que a má nutrição afeta principalmente a função fagocitária, produção de anticorpos, citocinas, afinidade do anticorpo para com o antígeno e o sistema complemento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do exposto, conclui-se que o sistema imunológico está intimamente ligado com a microbiota intestinal, sendo a dieta, o fator principal que pode trazer um desequilíbrio da colonização correta destes organismos intestinais, sendo importante desde a vida intrauterina, que depende dos hábitos alimentares da mãe. Uma alimentação adequada durante este período e também da vida adulta pode garantir um bom funcionamento da imunidade, diminuindo as chances do aparecimento de doenças. O desequilíbrio causado pela inadequada alimentação, pode afetar a população de bactérias intestinais que auxiliam no funcionamento da nossa imunidade e aumentar as patogênicas, o que culminará no aparecimento de doenças.

Faz-se importante uma maior divulgação destes alimentos funcionais pelo governo, incentivando hábitos alimentares saudáveis, com a criação de estratégias de regulamentação para propaganda de alimentos e anúncios veiculados pela televisão, a fim de reduzir gastos com a saúde da população que poderia ser obtida apenas promovendo uma alimentação saudável.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. et al. Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009.
- ANHE, F. F. et al. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. *PharmaNutrition*, v. 1, n. 4, p. 105-114, 2013
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Alimentos com alegações de propriedades funcionais e ou de saúde. Atualizado em 14 mar. 2016. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/alimentos/alegacoes>>. Acesso em: 21 fev. 2019.
- ANTUNES, L. S. et al. Amamentação natural como fonte de prevenção em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, n. 1, p. 103-109, 2008.
- BENGMARK, S; URBINA JJ, O. Simbióticos: uma nueva estratégia em el tratamiento de pacientes críticos. *Nutrición Hospitalaria*, v. 20, n. 2, p. 147-156, 2005.

BULL, M. J.; PLUMER, N. T. PART 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. Integrative Medicine (Encinitas), v. 13, n. 6, p. 17-22, 2014.

BRASIL. Ministério da Educação. Secretaria de Educação Básica. Alimentação Saudável e Sustentável. Universidade de Brasília, 2009. 88 p.

CUNNINGHAM-RUNDLES, S; MCNEELEY, D. F; MOON, A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. Reviews and feature articles, p. 1119-1128, 2005.

DOUGLAS, C. R.; CISTERNAS, J. R. Fisiologia clínica do sistema digestório. 1. ed. São Paulo: Tecmed, 2004. 1098 p.

DUQUE, A. L. R. F. Influência do Suco de Laranja na Microbiota Intestinal Humana. 2016. 65 f. Dissertação (Mestrado em Alimentos e Nutrição) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.

FALLANI, M. et al. Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. Microbiology, v. 157, n. 5, p. 1385-1392, 2011.

FERRETTI, P. et al. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome. Cell Host & Microbe, v. 24, n. 1, p. 133-145, 2018.

FISHER, R. E. et al. Endotoxin exposure during late pregnancy alters ovine offspring febrile and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness later in life. Stress, v. 13, n. 4, p. 334-342, 2010.

FONSECA, F. C. P.; COSTA, C.L. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. Ceres Nutrição e Saúde, v. 5, n. 3, p. 163-174, 2010.

FRANCINO, M. P. Early development of the gut microbiota and immune health. Pathogens, v. 3, n. 3, p. 769- 790, 2014.

FRIEDMAN, G. Probiotic, prebiotic and commensal bacteria perspectives and clinical application in gastroenterology. Gastroenterology Clinics of North America, v. 34, n. 3, p. 13-16, 2005

GALDEANO, C. M. et al. Mechanisms involved in the immunostimulation by probiotic fermented milk. J. Dairy Research, v. 76, n. 4, p. 446-454, 2009.

GEUKING, M. B. et al. The interplay between the gut microbiota and the immune system. Gut Microbes, v. 5, n. 3, p. 411-418, 2014.

GERAIX, J. et al. Glutamina e sistema imune. Revista Brasileira de Nutrição Clínica e Funcional, n. 61, p. 44-52, 2014.

GRIMM, V; WESTERMANN, C; RIEDEL, C. U. Bifidobacteria-Host Interactions - An Update on Colonisation Factors. BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation, v. 2014, p. 1-10, 2014.

GUARNER, F., MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. *The Lancet*, v. 361, p. 512-519, 2003.

ILMONEN, J. et al. Impact of dietary counseling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: A randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr.*, v. 30, n. 2, p. 156-164, 2011.

JESUS, G. C. Alimentos Probióticos: Efeitos Benéficos. 2014. 61f. Monografia (Graduação Engenharia Bioquímica) - Universidade de São Paulo, Lorena, 2014.

LAPARRA, J. M.; SANZ, Y. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological Research*, v. 61, p. 219-225, 2010.

LEUCAS, H. L. B. Efeitos benéficos de microorganismos envolvidos na produção de leite fermentado. 2012. 51f. Monografia (Especialização em Microbiologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2012.

LI, M; WANG, M; DONOVAN, S. M. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med*, v. 32, n. 1, p. 74-86, 2014.

LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, v. 489, p. 220-230, 2012.

LOWENSOHN, R. I; STADLER, D. D; NAZE, C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *CME Review Article*, v. 71, n. 7, p. 413-426, 2016.

MAIA, P. L; F; IORIO, B. C; SILVA, F. R. A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de cólon. *Arq. Catarin Med.*, v. 47, n.1, p. 182-197, 2018.

ORIÁ, R. B; BRITO, G. A. C. Sistema digestório: Integração Básico-Clínica. In: GONÇALVES, J. L. et al. Bases do Sistema Imunológico Associado à Mucosa Intestinal. São Paulo: Edgard Blucher, 2016. p. 369-484.

PAIXÃO, L. A; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. *Universitas: Ciências da Saúde*, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

PASSANHA, A; CERVATO-MANCUSO, A. M.; SILVA, M. E. M. P. Elementos protetores do leite materno na prevenção de doenças gastrointestinais e respiratórias. *Rev. Bras. Cresc. e Desenv. Hum*, v. 20, n. 2, p. 251-260, 2010.

PEREIRA-CARO, G. et al. In vitro colonic catabolism of orange juice (poly) phenols. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 59, n. 3, p. 465-475, 2015.

RAIZEL, R. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Revista Ciência & Saúde*, v. 4, n. 2, p. 66-74, 2011.

ROBLEDO, G. B. V. Antígenos e imunógenos. *Ver Fac Med UNAM*, v. 52, n. 1, p. 41-42, 2009.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: O estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 42, n. 1, p. 1-16, 2006.

SAMUELSON, D. R; WELSH, D. A; SHELLITO, J. E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Frontiers Microbiology*, v.6, p. 1-14, 2015.

SANTOS, R. B; BARBOSA, L. P. J. L; BARBOSA, F. H. F. Probióticos: microrganismos funcionais. *Ciência Equatorial*, v. 1, n. 2, p. 26-38, 2011.

SHU, X. L. et al. Effect of glutamine on intestinal barrier function following liver transplantation in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 18, n. 14, p. 2058-2064, 2014.

SILVA, N. C.; MARSIL, T. C. O. Papel da Alimentação na Modulação da Microbiota Intestinal. XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, p. 1-4, 2016.

SOARES, R. C. S; MACHADO, J. P. Imunidade conferida pelo leite materno. *Anais IV Simpac*, v. 34, n. 1, p. 205-210, 2012

SOMMER, F; BACKHED, F. The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, p. 227-238, 2013.

TADDEI, C. R; FEFERBAUM, R. Microbiota intestinal no início da vida. *ILSI Brasil-International Life Sciences Institute do Brasil*, v. 3, p. 4-32, 2017.

TEIXEIRA, D. et al. Alimentação e Nutrição na Gravidez - Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, p. 1-27, 2015

VANDENPLAS, Y. et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. *Jornal de Pediatria*, v. 87, n. 4, p. 292-300, 2011.

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

WENDLING, L. K; WESCHENFELDER, S. Probióticos e Alimentos Lácteos Fermentados: Uma Revisão. *Rev. Inst. Laticínios Cândido Tostes*, v. 68, n. 395, p. 49-57, 2013.

WISCHMEYER, P. E. Glutamine: role in critical illness and ongoing clinical trials. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 24, n. 2, p. 190–197, 2008.

WITTIG, B. M.; ZEITZ, M. The gut as an organ of immunology. *International Journal of Colorectal Disease*, v.18, n. 3, p.181-187, 2003.