

## Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura

### Function of the microbiota in the maintenance of the gastrointestinal physiology: a literature review

Luciana Leite<sup>\*1</sup>; Beatriz Gullón<sup>2</sup>; Jefferson Rocha<sup>3</sup>; Selma Kückelhaus<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia, Universidade Federal do Piauí, Piauí, Brasil.

<sup>2</sup> Escola Superior de Biotecnologia do Porto, Portugal.

<sup>3</sup> CIENAT, Universidade Federal do Maranhão, Maranhão, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

\* Correspondência: E-mail: lamesquit@gmail.com

#### RESUMO

O trato gastrointestinal concentra o maior número e diversidade de bactérias que colonizam o corpo humano. Esta microbiota pode contribuir em vários processos fisiológicos como a digestão, transporte e absorção de nutrientes, metabolismo, imunomodulação e proteção contra agentes patogênicos. Sabe-se que no estabelecimento da microbiota estão envolvidos vários fatores como o tipo de parto, aleitamento materno, introdução de nutrientes e características genéticas e, o seu desenvolvimento pode ser favorecido pelo uso de probióticos, prébióticos e simbióticos. Desta forma, objetivou-se com este trabalho mostrar a importância da microbiota na maturação do sistema gastrointestinal e na manutenção do sistema imunitário, através de uma revisão bibliográfica em 48 artigos de 1998 a 2013 em bancos de dados como *Medline*, *Scielo* e *Sciencedirect* onde foi possível observar a sua influência nos mecanismos de defesa e papel salutogênico.

**Palavras-chave:** Flora intestinal; Sistema gastrico; Mucosa intestinal; Sistema imunitário.

#### ABSTRACT

The gastrointestinal tract of the human being concentrates the greatest number and diversity of microbiota. These microorganisms can contribute in many biological processes such as digestion, transport and absorption of nutrients, metabolism, immunomodulation and protection against pathogenic agents. It is known that the establishment of the microbiota is related to many processes as the kind of delivery, breast feeding, nutrition and genetics characteristics and its development could be related to the use of probiotics, prebiotics and symbiotics. Thus, the aim of this work was to show the importance of the microbiota in the gastrointestinal tract maturation as well in the immune systems maintenance, through a literature review in 48 paper in 1998 to 2013 in Medline, Scielo and Sciencedirect databases where it was observed their influence on the mechanisms of defense and its salutogenic role.

**Keywords:** Intestinal flora; Gastric system; Intestinal mucosa; Immune system.

## INTRODUÇÃO

Desde o século XIV vem aumentando a importância do estudo da microbiota intestinal. Em relação aos micro-organismos que colonizam o trato gastrointestinal, Louis Pasteur, em 1885, ressaltou a importância das bactérias ao dizer que, a vida na ausência de micro-organismos seria impossível (TANNOCK, 2005). Esta afirmação, embora não tenha sido confirmada, em modelos animais criados em ambientes estéreis, comprovou que na ausência da microbiota ocorre um grande prejuízo ao desenvolvimento do sistema imunitário dos indivíduos (BOURLIOUX et al., 2003).

As primeiras observações feitas por microbiologistas indicaram que indivíduos com a microbiota em desequilíbrio apresentavam várias doenças e que o restabelecimento de uma microbiota intestinal saudável e microbiologicamente equilibrada resulta em um desempenho normal das funções fisiológicas do indivíduo que irá assegurar uma melhor qualidade de vida (FANARO et al., 2003).

A microbiota intestinal constitui um ecossistema composto de inúmeros gêneros, espécies e cepas bacterianas que proporcionam uma variedade de atividades que afeta ambos, as colônias e o hospedeiro, e seus efeitos são percebidos nos processos fisiológicos relacionados à nutrição, metabolismo e imunologia. Várias complicações podem advir de alterações no estabelecimento da microbiota que podem refletir na imaturidade intestinal, na manutenção da fisiologia do sistema gastrointestinal e, sobretudo nos aspectos imunológicos e geração de saúde.

A revisão bibliográfica foi realizada em 48 dos melhores artigos científicos dos anos de 1998 a 2013 coletados em diversas bases de dados nacionais e internacionais como *Medline*, *Scielo* e *Scencedirect* focando principalmente os descritores Microbiota; Trato gastrointestinal; Mucosa intestinal; Sistema imunitário. Objetivando assim demonstrar o desenvolvimento e o papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal.

### Composição da microbiota intestinal

O trato gastrointestinal é um ambiente natural de uma população numerosa, com diversas espécies de bactérias e dinâmica. A proliferação das espécies ao longo do tubo digestório não é uniforme, sendo pouco presente no estômago e intestino delgado devido à ação bactericida do suco gástrico, da bile, secreção do

pâncreas e forte peristaltismo do intestino (GUARNER & MALAGELADA, 2003). Na região do cólon, contrariamente às outras regiões no trato digestivo, está concentrada a maior parte da microbiota, o que é favorecido pela ausência de secreção enzimática, riqueza de nutrientes e baixo peristaltismo (KELLY et al., 2007; KJELLEV et al., 2007). A população microbiana do cólon é 10 vezes maior que o número de células eucariotas no corpo, o que corresponde a  $10^{12}$  células por grama de conteúdo luminal (ZOCCO et al., 2007).

Estima-se que a microbiota intestinal compreenda em torno de 500 espécies diferentes de bactérias, com composição variada segundo o indivíduo (GUARNER et al., 2003). Dentre as espécies mais prevalentes encontram-se os *Bacteroides* sp., *Bifidobacterium* sp., *Clostridium* sp., *Lactobacillus* sp., *Enterococcus* sp., *Eubacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Ruminococcus* (SOMMER & BÄCKHED, 2013).

O fator predominante para a colonização das bactérias no trato gastrointestinal é a sua capacidade de adesão aos receptores da mucosa intestinal. Sendo possível que micro-organismos pioneiros exerçam um papel fundamental na seleção da microbiota, propiciando um ambiente favorável para eles, impedindo o crescimento de outros micro-organismos (FANARO et al., 2003).

Depois de estarem aderidos à mucosa intestinal os micro-organismos estabelecem colônias permanentes, constituindo a microbiota autóctone que, com o amadurecimento da relação simbiótica com o hospedeiro torna-se cada vez mais estável. Outros micro-organismos, introduzidos posteriormente, podem se associar à mucosa, porém sem adesão a receptores, constituindo a microbiota alóctone (PETERSON et al., 2007).

### Estabelecendo a microbiota

O tubo digestivo dos recém-nascidos está completamente livre de micro-organismos, após o nascimento o desenvolvimento da microbiota do trato gastrointestinal ocorre de forma gradual. Alguns fatores contribuem para esse processo como o tipo do parto, a nutrição na primeira infância, hospitalização do prematuro, uso de antibióticos e idade gestacional. A composição da flora tipo adulto é alcançada aos dois anos de idade e se estabiliza durante sua vida, a qual é influenciada por fatores patológicos como infecções intestinais e uso de antibióticos (PENNA & NICOLI, 2001).

Existem evidências de que a seleção bacteriana inicial seja em parte determinada

geneticamente. O papel do genótipo do hospedeiro é importante para determinar o padrão de colonização relativo à disponibilidade e qualidade dos sítios de adesão na mucosa intestinal (BRANDT et al., 2006).

Desta forma, Toivanen et al., (2001), mostraram que o controle da colonização pode estar relacionado à disponibilidade e qualidade dos sítios de adesão na mucosa intestinal. Como a permanência das bactérias no intestino depende de ligação a um sítio de adesão, sua baixa concentração pode favorecer a eliminação dos micro-organismos por meio de movimentos peristálticos. Segundo esses autores é o genótipo que determina o padrão de colonização e possivelmente, o padrão dos locais de adesão é geneticamente determinado.

Outro fato importante que tem influência na colonização do trato gastrointestinal é o tipo de parto. A microbiota intestinal dos recém-nascidos por cesarianas parece ser mais diversa em termo de espécies de bactérias, que a microbiota de recém-nascidos por via vaginal. Porém, as crianças nascidas de parto natural tem a colonização inicialmente durante o contato com a microbiota vaginal e fecal da mãe, enquanto que, crianças nascidas de parto cesariano adquirem do meio ambiente os primeiros micro-organismos (NOGUEIRA & GONÇALVES, 2011). Além disso, bebês nascidos por cesarianas tem um menor número de bifidobactérias e bacteroides em comparação com os nascidos por via vaginal.

Após a primeira inoculação, o desenvolvimento da microbiota intestinal nos recém-nascidos está estreitamente relacionado ao tipo de alimentação (ROCHAT et al., 2007). Assim os recém-nascidos alimentados com leite materno apresentam uma microbiota constituída predominantemente por bifidobactérias e lactobacilos, havendo pequena quantidade de espécies bacterianas potencialmente patogênicas (ZANINI et al., 2007) e, somente após a introdução de nutrientes, esta, se torna diversificada e semelhante à dos adultos (KRISTO et al., 2003). Em contraste, os lactentes que recebem aleitamento artificial desenvolvem flora mais diversa composta não só de bifidobactérias, como também de bacteróides, enterobactérias, enterococos e clostridium sp.

Neste contexto, muitos estudos mostram a importância do leite humano e as vantagens da amamentação a recém-nascidos, sobretudo diminuindo a incidência e gravidade da diarreia, infecções respiratórias, otite média, septicemia, meningite bacteriana, botulismo, infecção do trato urinário e enterocolite necrosante (CARBONARE & CARNEIRO-SAMPAIO, 2001; KAFETZIS et al.,

2003; BRANDT et al., 2006). Estudos recentes relacionam a amamentação na proteção contra a síndrome de morte súbita, no diabetes melitus insulino-dependente, no linfoma, em doenças alérgicas e doenças do tubo digestivo, tais como a Doença de Crohn, a colite ulcerativa e a doença celíaca, além de favorecer o desenvolvimento cognitivo, bem como a prevenção da obesidade (VIEIRA & ALMEIDA, 2004; BAUER et al., 2006; SADEHARJU et al., 2007; HANSON, 2006)

Nos primeiros meses de vida observam-se, na criança, as etapas da maturação do trato gastrointestinal e os nutrientes administrados nos primeiros dias tornam-se fundamentais nesse processo. O leite materno é responsável pela proteção inicial do trato digestório, sobretudo pela presença de imunoglobulinas, lisozima, lactoferrina, componentes do sistema complemento e peptídeos bioativos, que constituem um repertório imunológico capaz de deter a colonização intestinal por micro-organismos patogênicos e proteger a barreira intestinal ainda em fase de maturação (CARBONARE & CARNEIRO-SAMPAIO, 2001; FERNANDES et al., 2001; GRONLUND et al., 2007).

A administração exclusiva de leite materno define o estabelecimento e proliferação de uma microflora formada na sua maioria por bifidobactérias, devido à presença de oligossacarídeos nitrogenados que atuam como fator para seu crescimento (LONNERDAL, 2000). Estas bactérias aderem-se na mucosa intestinal, por mecanismos de competição e impedem a adesão de micro-organismos patogênicos (NOVAK et al., 2001).

Nos adultos a microbiota é mais complexa, estável e dificilmente muda e, uma vez que os nichos ecológicos do trato gastrointestinal estejam ocupados por comunidades bacterianas estas se auto-regulam, e é extremamente difícil que uma bactéria alóctone se estabeleça neste sistema, entretanto nos idosos, por razões ainda não esclarecidas ocorrem algumas mudanças e a microbiota novamente se torna menos complexa e menos estável. A compreensão do ecossistema intestinal nas diversas fases da vida, sua diversidade e a sucessão de cepas após o início da colonização é quase que exclusivamente baseada na análise de amostras de fezes, que geralmente representam a microbiota (FANARO et al., 2003).

### **Produtos de fermentação microbiana e seus efeitos no colon do hospedeiro.**

A presença da microbiota no trato

gastrointestinal, sobretudo no intestino grosso, proporciona uma grande atividade metabólica que atuam no processo de fermentação de substâncias não absorvidas pela mucosa, como alguns polissacarídeos, oligossacarídeos, carboidratos, proteínas e mucinas (ROBERFROID et al., 2010). Entretanto, a natureza dessa fermentação pode trazer conseqüências diferentes para a saúde, por exemplo, produtos derivados do metabolismo de carboidratos são benéficos, enquanto os provenientes de proteínas podem apresentar efeitos tóxicos. Logo é importante considerar que a utilização de certas substâncias na dieta pode proporcionar o desenvolvimento de uma microbiota com implicações positivas na saúde humana.

Assim, certos componentes da dieta influenciam positivamente para o papel salutogênico da microbiota, como as fibras e carboidratos fermentáveis, que dependendo das características genéticas do hospedeiro promovem efeitos benéficos. A dieta rica em fibras favorece a geração de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que se relacionam com a proteção contra substâncias carcinogênicas e a redução sérica de lipídeos de baixa densidade (ROBERFROID et al., 2010), também auxiliam na metabolização da microbiota uma série de nutrientes não absorvidos na mucosa do intestino delgado como o colesterol e bilirrubina, além de participarem na síntese de vitamina K e na inativação da tripsina (GUARNER & MALAGELA, 2003).

De forma contrária ao efeito causado por alimentos ricos em fibras, uma dieta com alta concentração de gorduras e proteínas de origem animal, pode favorecer o aumento da produção de ácidos biliares hepáticos, que funcionam como substratos para a geração de carcinógenos (ROBERFROID et al., 2010). A microbiota também é interferida pelo álcool, pois sabe-se que os micro-organismos presentes no cólon podem oxidar o etanol resultando em acetaldeído, que consiste num composto altamente tóxico e volátil, além de apresentar efeitos mutagênicos e carcinogênicos (SALASPURO, 2003).

### **Probióticos, Prébióticos e Simbióticos**

A microbiota intestinal desempenha influência significativa tanto na saúde, quanto na doença. Em face de sua importância, é perceptível a necessidade de manter um equilíbrio apropriado que pode ser assegurado por uma suplementação da dieta com probióticos, prebióticos e simbióticos.

A FAO/WHO refere-se aos probióticos como sendo micro-organismos vivos que administrados em quantidades adequadas,

conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Os efeitos benéficos trazidos pela ingestão de probióticos incluem: modulação da microbiota intestinal, estabilização da microbiota intestinal após o uso de antibióticos, alívios dos sintomas causados pela intolerância à lactose, estimulação da resposta imune, alívio da constipação intestinal, tratamento de diarreias, promoção de resistência gastrointestinal à colonização por micro-organismos patogênicos, aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas. Além disso, promovem também, a melhora dos níveis de colesterol, redução do risco de câncer de cólon. Embora ainda não comprovados, outro efeito atribuído as bactérias probióticas é a redução da mortalidade em recém-nascidos prematuros com enterocolite necrosante. As linhagens mais comuns de probióticos pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. (GUARNER & MALAGELADA, 2003; CUNHA et al., 2008).

Entendem-se por prebióticos os componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem, seletivamente, o crescimento e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon (ROBERFROID et al., 2010). Os critérios que permitem a classificação de um ingrediente alimentar como prebiótico incluem: 1) resistência às enzimas salivares, pancreáticas e intestinais, bem como ao ácido estomacal; 2) não deve sofrer hidrólise enzimática ou absorção no intestino delgado; 3) Estimular seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um ou vários tipos de bactérias no sistema gastrointestinal e 4) ser capaz de induzir efeito fisiológico que seja importante para a saúde. (KOLIDA & GIBSON, 2007).

Entre os benefícios que o consumo de prebióticos pode oferecer a saúde do hospedeiro, pode-se citar a modulação da composição da microbiota intestinal, a qual exerce um papel primordial na fisiologia gastrointestinal, e a redução do risco de desenvolvimento de câncer de cólon, a modulação de funções fisiológicas, como a absorção de cálcio e, possivelmente, o metabolismo lipídico (ROBERFROID et al., 2010).

Entre as substâncias prebióticas, destacam-se a lactose, a inulina, e diversos oligossacarídeos não digeríveis como, por exemplo, os fructooligosacarídeos (FOS), pectooligosacarídeos (POS) e xilooligosacarídeos (XOS), que fornecem carboidratos que as bactérias do cólon (GRAY, 2006).

A inulina relaciona-se aos FOS sobre efeitos prebióticos. A ideia de que essas substâncias estimulam seletivamente o crescimento de bifidobactérias no intestino é

apoiada por estudos *in vitro* e *in vivo* (GIBSON et al., 2004).

Os alimentos são uma grande fonte de prebióticos destacando-se também novos tipos de oligossacarídeos como os XOS e os POS também apresentam efeito bifidogênico (GULLÓN et al., 2011). O crescimento de bifidobactérias, estimulado pelos XOS e os POS, leva à redução do pH em virtude da produção de ácidos graxos de cadeia curta e ácido láctico, tendo como consequência, a diminuição do número de bactérias patogênicas.

A combinação de probióticos com prebióticos em quantidades variadas forma os compostos conhecidos como simbióticos (SOUZA et al., 2009). O consumo de probióticos e de prebióticos, selecionados de forma adequada, pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas levam à escolha de pares simbióticos ideais (substrato-micro-organismo) (SAAD, 2006).

## A microbiota e o sistema imunitário

As superfícies mucosas do corpo humano são recobertas por tecidos epiteliais, cuja função vai desde a secreção de várias substâncias, absorção de nutrientes (intestino delgado) e revestimento, mas, sobretudo separam os órgãos internos de um ambiente repleto de potenciais agentes patogênicos. Para conferir proteção, as mucosas apresentam um complexo sistema de defesa conhecido como Sistema Imunitário das Mucosas (SIM), que além da resistência aos agentes infecciosos proporcionam tolerância aos antígenos provenientes do processo de digestão (SIMECKA, 1998). A resposta imunitária auxilia o controle dos micro-organismos intestinais, impede a translocação dos mesmos (migração de micro-organismos para a corrente sanguínea) e reduz a predisposição a infecções, ao mesmo tempo em que se auto-estimula para agir como barreira imunitária (NOVAK et al., 2001).

Acredita-se que a microbiota atue como estimuladora do sistema imunitário em animais e no homem, especialmente nos recém-nascidos, apesar de ainda não estarem esclarecidos os mecanismos pelos quais isto ocorre (CROSS, 2002). É possível que esteja relacionado à capacidade de os micro-organismos interagirem com as células dos folículos linfóides e as células epiteliais intestinais, estimulando os Linfócitos B na síntese de IgA e a circulação dos Linfócitos T (PERDIGON & HOLGADO, 2000). Também tem sido demonstrado que a microbiota favorece a atividade fagocítica inespecífica dos macrófagos

alveolares, o que sugere uma ação sistêmica por secreção de mediadores que estimulam o sistema imunitário (CROSS, 2002).

Desequilíbrios na microbiota ocasionados por distúrbios da resposta imunitária podem causar grandes complicações na fisiologia do trato gastrointestinal, como observado na Doença de Crohn. Nesse distúrbio ocorre um aumento da permeabilidade da barreira intestinal (aparentemente ocorre somente no intestino delgado) devido a anormalidades nas estruturas de junção epitelial, que ocasiona um processo inflamatório constante que se reflete na microbiota intestinal (SUENAERT et al., 2002). Acredita-se que o aumento da passagem de antígenos (provenientes da microbiota ou de fatores exógenos), através da mucosa intestinal, ative inadequadamente o sistema imunitário, especialmente com aumento na concentração de fator de necrose tumoral (FNT), levando à inflamação crônica (HOLZER, 2007).

O tecido linfóide, associado ao trato digestivo, consiste na maior parte do SIM e compreende grandes agregados de tecido linfóide de forma folicular no intestino grosso (placas de Peyer), apêndice e cólon, além de uma infinidade de linfócitos, plasmócitos, células apresentadoras de antígenos, eosinófilos, mastócitos, presentes na lâmina própria, linfócitos intra-epiteliais, (LCD8 e Ly $\delta$ ) e células M, que são responsáveis pela transferência de antígenos da luz intestinal para as células apresentadoras de antígenos presentes na lâmina própria.

A microbiota atua no sistema imunitário nas respostas inatas e adaptativas. No estudo de Maassen et al., (2000) foi possível demonstrar que a síntese de citocinas pelas células imunitárias da mucosa intestinal estava relacionada com o estímulo do *Lactobacillus casei*, induzindo uma resposta celular tipo Ta1 em camundongos gnotobióticos, aumentou a produção, *in vitro*, de IL-12 por macrófagos peritoneais e de IFN- $\gamma$  por células esplênicas (NEUMAN et al., 2000). Um elemento importante da imunidade associada às mucosas é a presença de anticorpos secretados. Dentre esses encontramos especialmente a IgA e IgE, que respondem aos antígenos que cruzam a barreira epitelial e auxiliam na manutenção da concentração da microbiota (LAN et al., 2007). Existem evidências que a microbiota está intimamente relacionada ao desenvolvimento de alergias, tolerância e melhora da resposta imunitária inata (MATSUZAKI & CHIN, 2000; BRANDT et al., 2006; TORBJORN et al., 2006; PENDERS & THIJS, 2007). Crianças alérgicas apresentam baixa concentração de Bifidobactérias e alta de *Staphylococcus aureus* e enterobactérias

quando comparadas às crianças normais (BOTTCHER et al., 2000).

## CONCLUSÕES

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase do intestino, através de interações com o sistema imune do hospedeiro. Evidências indicam que uma microbiota desequilibrada pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças. Um aspecto relevante é o início da colonização da microbiota intestinal, que se baseia na interação entre micro-organismos e os receptores na superfície das células epiteliais, que cria um ambiente favorável ao desenvolvimento do sistema gastrointestinal e impede o crescimento de micro-organismos patógenos e/ou alóctones.

Quanto à atuação do sistema imunitário é interessante a complexidade da interação entre microbiota e esse sistema. As superfícies das mucosas do corpo humano apresentam um complexo sistema de defesa que resiste a agentes infecciosos, proporciona tolerância oral, impede a estruturação de resposta alérgica e translocação de patógenos, reduz a predisposição a infecções, age como barreira imunitária, sintetiza citocinas pelas células imunitárias da mucosa intestinal estimuladas pela microbiota e aumenta a resposta imunitária inata.

Outro aspecto relevante é a relação da microbiota com os nutrientes, que em função da dieta pode trazer efeitos salutogênicos ou não. Um desafio dos estudos é mostrar a influência da introdução alimentar no funcionamento da microbiota gastrointestinal, especialmente sobre a utilização dos prebióticos, probióticos e simbióticos, que podem estimular a função do sistema imunitário proporcionando resistência, proteção e saúde.

No entanto, é de suma importância que novos estudos sejam realizados para compreender melhor as interações entre microbiota intestinal, probióticos, prebióticos, simbióticos e hospedeiro e assim promoverem a saúde do hospedeiro, através de reações microbianas no intestino.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAUER, E.; WILLIAMS, B.A.; SMIDT, H.; MOSENTHIN, R.; VERSTEGEN, M.W.A. Influence of dietary components on development of the microbiota in single-stomached species. **Nutrition Research Reviews**, v. 19, p. 63-78, 2006;

BERTOLDO, B. B.; CORRÊA, N. F. S. B.;

NOGUEIRA, R. D. Influência do Aleitamento Materno no Estabelecimento de Microrganismos Cariogênicos e Desenvolvimento de Cárie. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 15, p. 319-326, 2013;

BÖTTCHER, M.; SANDIN, A.; NORIN, E.; MIDTVEDT, T.; BJÖRKSTÉN, B. Microflora associated characteristics in faeces from allergic and non-allergic children. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 3, p. 590-96, 2000;

BOURLIOUX, P.; KOLETZKO, B.; GUARNER, F.; BRAESCO, V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium: "The Intelligent Intestine". **In Paris**, v. 78, p. 675-83, 2003;

BRANDT, K.G.; MAGDA, M.S.; CARNEIRO, S.; MIUKI, C.J. **Importância da microflora intestinal**. 1a ed. São Paulo (SP): Revisões e Ensaio, p.117-27, 2006;

CARBONARE, S.B.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S. **Composição do leite humano: aspectos imunológicos**. In: Rego, José Dias. Aleitamento materno. 1a ed. Rio de Janeiro (RJ): Atheneu, p.83-97, 2001;

CROSS, M.L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 34, p. 245-53, 2002;

CUNHA, M. E. T.; SUGUIMOTO, H. H.; OLIVEIRA, A. N.; SIVIERI, K.; COSTA, M. R. Intolerância à Lactose e Alternativas Tecnológicas. **UNOPAR Científica Ciências Biológicas e da Saúde** v. 10, p. 83-88, 2008;

FANARO, S.; CHIERICI, R.; GUERRINI, P.; VIGI, V. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. **Acta Paediatrica Supplement**, v. 441, p.48-55, 2003;

FERNANDES, R.M.; CARBONARE, S.B.; CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.; TRABULSI, L.R. Inhibition of enteroagregative *Escherichia coli* adhesion to HEp-2 cells by secretory immunoglobulin A from human colostrum. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 20, p. 672-678, 2001;

GIBSON, G.R.; PROBERT, H.M.; VAN LOO, J.; RAST-ALL, R.A.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota:

- updating the concept of prebiotics. **Nutrition Research Reviews**, v. 17, p. 259-275, 2004;
- GRAY, J. Dietary Fibre: Definition, Analysis, Physiology and Health. Brussels: International Life Sciences Institute, 2006;
- GRÖNLUND, M.M.; GUEIMONDE, M.; LAITINEN, K.; KOCIUBINSKI, G.; GRÖNROOS, T.; SALMINEN, S. Maternal breast-milk and intestinal bifidobacteria guide the compositional development of the Bifidobacterium microbiota in infants at risk of allergic disease. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 12, p. 1764-1772, 2007;
- GUARNER, F.; MALAGELADA, J.R. Gut flora in health and disease. **Lancet**, v. 361, p. 512-519, 2003;
- GULLÓN, P.; GONZALEZ-MUNOZ, M.J; PARAJÓ, J.C. Manufacture and prebiotic potencial of oligasaccharides derived from industrial solid wastes, **Bioresource Technology**, v. 102, p. 6112-6119, 2011;
- HANSON, L.A. Breast-feeding and protection against infection. **Scandinavian Journal of Food and Nutrition**, v. 50, n. 1, p. 32-34, 2006.
- HOLZER, P. Role of visceral afferent neurons in mucosal inflammation and defense. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 7, p. 563-569, 2007;
- KAFETZIS, D. A.; SKEVAKI, C.; COSTALOS, C. Neonatal necrotizing enterocolitis: an overview. Nosocomial and hospital-related infections. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.16, n. 4, p. 349-355, 2003;
- KELLY, D.; KING, T.; AMINOV, R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 622, p. 58-69, 2007;
- KJELLEV, S.; VESTERGAARD, E.M.; NEXO, E.; THYGESEN, P.; EGHOJ, M.S.; JEPPESEN, P.B. Pharmacokinetics of trefoil peptides and their stability in gastrointestinal. **Contents Peptides**, v. 28, p. 1197, 2007;
- KOLIDA, S.; GIBSON, G.R. Prebiotic capacity of inulin-type fructans. **Journal of Nutrition**, v. 137, n. 11, p. 2503-2506, 2007;
- KRISTO, E.; BILIADERIS, C.G.; TZANETAKIS, N. Modelling of rheological, microbiological and acidification properties of a fermented milk product containing a probiotic strain of *Lactobacillus paracasei*. **International Dairy Journal**, v.13, p. 517-528, 2003;
- LAN, R.Y.; MACKAY, I.R.; GERSHWIN, M.E. Regulatory T cells in the prevention of mucosal inflammatory diseases: Patrolling the border. **Journal of Autoimmunity**, v. 29, p. 272-280, 2007;
- LONNERDAL, B. Regulation of mineral and trace elements in human milk: exogenous and endogenous factors. **Revista de Nutrição**, v.58, p. 223-229, 2000;
- MAASSEN, C.B.M.; VAN HOLTEN-NEELEN, C.; BALK, F.; HEIJNE, D.B.G.M.J.; LEER, R.J.; LAMAN, J.D. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. **Vaccine**, v. 18, p. 2613-2623, 2000;
- MATSUZAKI, T.; CHIN, J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. **Immunology and Cell Biology**, v. 78, p. 67-73, 2000;
- NEUMAN, E.; RODRIGUES, A.C.P.; NICOLI, J.R.; AFONSO, L.C.C.; VIEIRA, E.C.; VIEIRA, L.Q. *Lactobacillus acidophilus* UFV-H2B20 induces type 1 responses by cells of gnotobiotic mice. In: The Prospects of probiotics and therapy of diseases of young, 2000, High Tatras. Proceedings... high Tatras, Slovak Republic: Department of Gnotobiology and Diseases of Young- Research Institute of Veterinary Medicine, v. 85, 2000;
- NOGUEIRA, J.C.R.; GONÇALVES, M.C.R. Probióticos - Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. v. 15, n. 4, p. 487-492, 2011;
- NOVAK, F.R.; ALMEIDA, J.A.G.; VIEIRA, G.O.; BORBA, L.M. Coloostro humano: fonte naturais de probióticos? **Jornal de pediatria**, v. 77, p. 265-271, 2001;
- PENNA, F. J.; NICOLI, J. R. Influência do colostro na colonização bacteriana normal do trato digestivo do recém-nascido. **Jornal de Pediatria**, v. 77, 2001;
- PENDERS, J.; THIJS, C.; VAN DEN BRANDT, P.A. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA

- Birth Cohort Study. **Gut**, v. 56, p. 661–667, 2007;.
- PERDIGÓN, G.; HOLGADO, A.P.R. Mechanisms involved in the immunostimulation by lactic acid bacteria. In: Fuller R, Perdígón G, Probiotics 3: Immunodulation by the gut microflora and probiotics. Dordrecht: Kluwer Academic, p. 213-33, 2000;
- PETERSON, D.A.; MCNULTY, N.P.; GURUGE, J.L.; GORDON, J.I. IgA response to symbiotic bacteria as a mediator of gut homeostasis. **Cell Host & Microbe**, v. 2, p. 328-339, 2007;
- ROBERFROID, M.; GIBSON, G. R.; HOYLES, L.; MCCARTNEY, A. L.; RASTALL, R.; ROWLAND, I.; WOLVERS, D.; WATZL, B.; SZAJEWSKA, H.; STAHL, B.; GUARNER, F.; RESPONDEK, F.; WHELAN, K.; COXAM, V.; DAVICCO, M.J.; LE'OTOING, L.; WITTRANT, Y.; DELZENNE, N.M.; CANI, P.D.; NEYRINCK, A.M.; MEHEUST, A. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, 2010;
- ROCHAT, F.; CHERBUT, C.; BARCLAY, D.; PUCCIO, G.; FAZZOLARI-NESCI, A.; GRATHWOHL, D. A whey-predominant formula induces fecal microbiota similar to that found in breast-fed infants. **Nutrition Research**, v. 27, p. 735-740, 2007.
- SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas**, v. 42, n. 1, 2006;
- SADEHARJU, K.; KNIP, M.; VIRTANEN, S.M.; SAVILAHTI, E.; TAURIAINEN, S.; KOSKELA, P.; ÅKERBLUM, H. K.; HYÖTY, H. Maternal Antibodies in Breast Milk Protect the Child From Enterovirus. **Pediatrics**, p. 119- 941, 2007;
- SALASPURO, M.P. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v.17, p. 679–94, 2003;
- SIMECKA, J.W. Mucosal immunity of the gastrointestinal tract and oral tolerance. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 34, p. 235–259, 1998;
- SOMMER, F.; BÄCKHED, F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 4, p. 227-238, 2013;
- SOUZA, F.S.; COCCO, R.R.; SARNI, R.O.S.; MALLOZI, M.C.; SOLÉ, D. Prebióticos, probióticos e simbióticos na prevenção e tratamento das doenças alérgicas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 1, p. 86-97, 2009;
- SUENAERT, P.; BULTEEL, V.; LEMMENS, L.; GEYPENS, M.N.B.; ASSCHE, G.V.; GEBOES, K. Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in crohn's disease. **Journal of Gastroenterology**, v. 97, p. 1-5, 2002;
- TANNOCK, G.W. New perceptions of the gut microbiota: implications on future research. **Gastroenterology Clinics of North American**, v. 34, p. 361-382, 2005;
- TOIVANEN, P.; VAAHTOVUO, J.; EEROLA, E. Influence of major histocompatibility complex on bacterial composition of fecal flora. **Infection and Immunity**, v. 69, p. 2372-2377, 2001;
- TORBJORN, O.; STORRO, O.; JOHNSEN, R. Intestinal microbiota and its effect on the immune system- A nested case-cohort study on prevention of atopy among small children in Trondheim: The Impact study. **Contemporary Clinical Trials**, v. 27, p. 389 - 395, 2006;
- VIEIRA, G.O.; ALMEIDA, J.A.G. In: **Urgências clínicas e cirúrgicas em gastroenterologia e hepatologia pediátricas**. 1a. ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, p. 2-17, 2004;
- ZANINI, K.; MARZOTTO, M.; CASTELLAZZI, A.; BORSARI, A.; DELLAGLIOF, T.S. The effects of fermented milks with simple and complex probiotic mixtures on the intestinal microbiota and immune response of healthy adults and children. **International Dairy Journal**, v. 17, p. 1332-1343, 2007;
- ZOCCO, M.A.; AINORA, M.E.; GASBARRINI, G.; GASBARRINI, A. Bacteroides thetaiotaomicron in the gut: Molecular aspects of their interaction. **Digestive and Liver Disease**, v. 39, p. 707-712, 2007.