



Fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal neonatal – um estudo de evidências

Factors associated with the establishment of the neonatal intestinal microbiota – a study of evidence

Jayane Omena de Oliveira⁽¹⁾; Laís Nicolly Ribeiro da Silva⁽²⁾;
Thamires Ester Alves de Arruda⁽³⁾; Davi Porfírio da Silva⁽⁴⁾;
Rodrigo José Nunes Calumbry⁽⁵⁾; Rossana Teotônio de Farias Moreira⁽⁶⁾

⁽¹⁾ORCID: 0000-0003-2830-9379; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: jayaneomena@gmail.com

⁽²⁾ORCID: 0000-0003-4900-838X; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: laisnicollyribeiro@gmail.com

⁽³⁾ORCID: 0000-0001-8078-8704; Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: thamiresarruda62@gmail.com

⁽⁴⁾ORCID: 0000-0002-1856-4512; Mestrando, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: daviporfirio14@hotmail.com

⁽⁵⁾ORCID: 0000-0002-2313-5552; Mestrando, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: rjnc_biomed@hotmail.com

⁽⁶⁾ORCID: 0000-0002-0881-1997; Prof^a. Dr^a. Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Campus A. C. Simões – AL, BRAZIL, Email: rossanateo@hotmail.com.

Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 18 de abril de 2020; Aceito em: 04 de agosto de 2020; publicado em 10 de 10 de 2020. Copyright© Autor, 2020.

RESUMO: O trato intestinal de um indivíduo é formado por inúmeros microrganismos que, em conjunto, formam a microbiota intestinal, e que atuam auxiliando em diversas funções metabólicas e imunológicas. Dessa forma, sua formação se inicia muito antes do nascimento e continua se fixando ao longo da vida, especialmente durante a infância, período em que as funções intestinais ainda são imaturas. O presente trabalho teve como objetivo analisar os fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal de neonatos. Foi realizado um estudo do tipo descritivo, tipo revisão integrativa de literatura, com busca de artigos, em janeiro de 2020, nas bases de dados LILACS, MEDLINE e biblioteca eletrônica SciELO, por meio dos termos "*Growth & Development*", "*Gastrointestinal Microbiome*" e *Newborn*. Dos noventa e cinco artigos resgatados, incluíram-se dezessete estudos com publicação entre 2014 e 2019. Esses estudos revelaram que fatores, tais como tipo de parto, dieta infantil, suplementação com probióticos e prebióticos, uso de antibióticos e idade gestacional, estão associados ao processo de estabelecimento da microbiota intestinal neonatal. Ao analisar esses fatores, infere-se que colonização intestinal neonatal adequada está associada ao aleitamento materno exclusivo, parto normal, suplementação com prebióticos e probióticos, enquanto o parto cirúrgico, uso de fórmulas, antibióticos e maior tempo de internação hospitalar, contribuem para uma microbiota rica em microrganismos potencialmente patogênicos.

PALAVRAS-CHAVE: Microflora Intestinal; Neonatos; Crescimento e Desenvolvimento.

ABSTRACT: The intestinal tract of an individual is formed by innumerable microorganisms that, together, form the intestinal microbiota, and that act assisting in several metabolic and immunological functions. Thus, its formation begins long before birth and continues to be fixed throughout life, especially during childhood, a period when intestinal functions are still immature. This study aimed to analyze the factors associated with the establishment of the intestinal microbiota of neonates. A descriptive study, an integrative literature review, with a search for articles, was conducted in January 2020, in the LILACS, MEDLINE and SciELO electronic library databases, using the terms "*Growth & Development*", "*Gastrointestinal Microbiome*" and *Newborn*. Of the ninety-five articles recovered, seventeen studies with publication between 2014 and 2019 were included. These studies revealed that factors, such as type of delivery, infant diet, supplementation with probiotics and prebiotics, use of antibiotics and gestational age, are associated with process of establishing the neonatal intestinal microbiota. When analyzing these factors, it appears that adequate neonatal intestinal colonization is associated with exclusive breastfeeding, normal delivery, supplementation with prebiotics and probiotics, while surgical delivery, use of formulas, antibiotics and longer hospital stay, contribute to a microbiota rich in potentially pathogenic microorganisms.

KEYWORDS: Intestinal microflora; Neonates; Growth and Development.

INTRODUÇÃO

O corpo humano é colonizado por muitos microrganismos que vivem harmonicamente com as células do nosso corpo, auxiliando-as em várias ações e funções metabólicas e imunológicas. Dessa forma, o conjunto desses microrganismos pode ser chamado de microbiota e sua composição genética de microbioma, estando presentes em vários locais, tais como a pele, a boca, o trato urogenital e intestinal (YANG et al., 2016; GRITZ; BHANDARI, 2015).

Nesse contexto, a microbiota intestinal, assim como de outras regiões do corpo humano, é composta por trilhões de microrganismos que desempenham papel fundamental para a manutenção da saúde humana, seja de crianças ou adultos (THAO et al., 2018; WALKER, 2017 (a); IHEKWEAZU; VERSALOVIC, 2018), fazendo com que o desenvolvimento adequado desse sítio seja de suma importância.

Sabe-se que durante a idade adulta, fatores como a presença de ácidos gástricos, ácidos biliares e enzimas pancreáticas consistem em verdadeiras barreiras a uma nova colonização bacteriana, tornando, portanto, a microbiota intestinal adulta bastante estável. Por outro lado, em recém-nascidos, essas barreiras são muito reduzidas, devido, principalmente, há uma função intestinal ainda imatura, fazendo com que a modulação da microbiota nesse público seja muito mais fácil (EDWARDS, 2017).

Estudos recentes têm demonstrado que o desenvolvimento da microbiota intestinal de neonatos tem ampla relação com o modo de nascimento, tipo de alimentação, a idade gestacional no nascimento, exposição a antibióticos no início da vida, ambiente circundante, amamentação, entre outros fatores (GROER et al., 2014; WANLI et al., 2017; IHEKWEAZU; VERSALOVIC, 2018; ITANI et al., 2017).

Logo, o entendimento dos fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal no período neonatal fundamenta-se em seu importante papel desempenhado no processo de saúde-doença durante o desenvolvimento infantil e, conseqüentemente, na vida adulta. Para tanto, objetivou-se analisar os fatores associados ao processo de estabelecimento da microbiota intestinal de neonatos, a partir de evidências científicas disponíveis na literatura científica mundial.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de caráter descritivo, tipo revisão integrativa de literatura. Para tanto, seguiu-se as seguintes etapas: (1) Elaboração da pergunta norteadora; (2) Busca ou amostragem na literatura; (3) Coleta de dados; (4) Análise crítica dos estudos incluídos; (5) Discussão dos resultados; (6) Apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

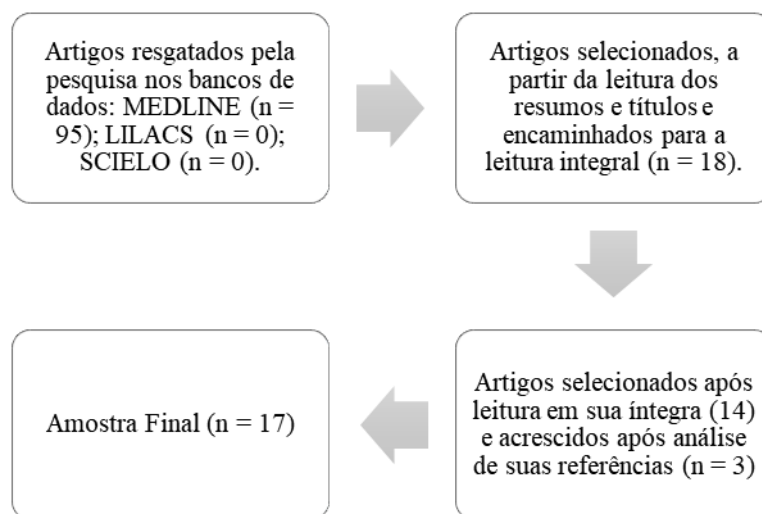
A pergunta norteadora para esta pesquisa foi: O que se tem publicado sobre os fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal neonatal na literatura mundial?

A seleção dos artigos ocorreu no mês de janeiro de 2020, nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Literature and Retrival System on Online* (MEDLINE), por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e na biblioteca *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Utilizou-se a combinação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/Medical Subject Headings (MeSH) "*Growth & Development*", "*Gastrointestinal Microbiome*" e *Newborn*, combinados pelo operador booleano *AND*.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos disponibilizados nas bases de dados citadas, disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol, e que apresentassem familiaridade e relevância com a pergunta norteadora. Não houve recorte temporal. Excluíram-se publicações duplicadas, cartas ao editor, editoriais e notas prévias (SILVA et al., 2018).

Resgataram-se 95 artigos. Por meio da leitura dos títulos e dos resumos foram selecionados 18 publicações, porém, após a leitura na íntegra, para confirmar a inclusão dos estudos, selecionaram-se 14 artigos, que posteriormente foram submetidos a uma análise de suas referências, a fim de identificar novos estudos que não tenham sido contemplados pela busca, onde 3 estudos foram adicionados à amostra (SILVA et al., 2018), conforme mostra a figura 1.

Figura 1: Seleção dos estudos incluídos na revisão.



Nesse sentido, a extração dos dados a partir dos 17 artigos selecionados foi realizada por meio de um quadro, elaborado no programa Microsoft Word, que contemplou: país de origem, ano de publicação, delineamento, título, objetivo e resultados dos estudos. Ademais, para avaliar a qualidade das evidências, os estudos selecionados foram classificados em níveis de evidência, a saber: Nível 1- evidências resultantes da meta- análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; - Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; - Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais; - Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; - Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Posteriormente realizou-se uma análise criteriosa dos dados, discussão dos resultados, de modo crítico e comparativo, e apresentação da revisão de forma descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o conhecimento sobre o desenvolvimento da microbiota intestinal infantil, incluíram-se dezessete estudos, todos no idioma inglês (n = 17), publicados entre os anos de 2014 a 2019. Destes, identificaram-se publicações originais da Coreia do Sul (n = 1), Chile (n = 1), Espanha (n = 1), Estados Unidos (n = 9), França (n = 1), Geórgia (n = 1),

Líbano (n = 1), Nova Zelândia (n = 1) e Reino Unido (n = 1). A tabela 1 apresenta a caracterização dos estudos incluídos e contempla título, autores, objetivo, delineamento do estudo e nível de evidência.

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos conforme título, autores, objetivo, delineamento do estudo e nível de relevância.

Título	Autores	Objetivo	Delineamento do Estudo	Nível de Evidência
Systematic review of the effect enteral feeding on gut microbiota in preterm infants.	WANLI et al.	Examinar a associação entre os tipos de alimentação e o desenvolvimento da microbiota intestinal em prematuros.	Revisão Sistemática	Nível 1
The developing gut microbiota and its consequences for health.	BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS.	Descrever o desenvolvimento da microbiota intestinal e suas consequências para a saúde.	Estudo Descritivo e Qualitativo	Nível 4
Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates.	CHONG; BLOOFIELD; O'SULLIVAN	Relatar e descrever os fatores que afetam o estabelecimento do microbioma intestinal humano.	Revisão de Literatura	Nível 4
Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth.	GRIER et al.	Examinar a influência da nutrição e práticas comuns na microbiota intestinal de prematuros.	Estudo de coorte	Nível 3
Influence of Infant Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants.	XIAOMEI et al.	Explorar o efeito dos tipos de alimentos na colonização microbiana intestinal de prematuros na unidade de terapia intensiva neonatal (UTIN).	Estudo Experimental	Nível 2
The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review.	GRITZ; BHANDARI.	Apresentar o conceito de microbioma humano e resumir a literatura recente especificamente sobre o microbioma intestinal neonatal.	Revisão Narrativa de Literatura	Nível 4
Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority.	GROER et al.	Descrever o desenvolvimento do domicrobioma intestinal infantil prematuro.	Revisão de Literatura	Nível 4
Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants.	THAO et al.	Identificar as características clínicas de bebês prematuros que desenvolveram disbiose enteral.	Estudo experimental	Nível 2
		Descrever o desenvolvimento do		

Development of the pediatric gut microbiome: impact on health and disease.	IHEKWEAZU; VERSALOVIC.	microbioma pediátrico, iniciando no útero e progredindo através da infância e adolescência.	Revisão Sistemática	Nível 1
Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development.	PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL.	Pesquisar os efeitos in vitro e in vivo das HMOs, concentrando-se principalmente na imunidade.	Revisão sistemática	Nível 1
Human Milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization	THOMSON; MEDINA; GARRIDO.	Fornecer atualizações recentes sobre o papel benéfico dos oligossacarídeos do leite humano no microbioma intestinal infantil.	Revisão de Literatura	Nível 4
Establishment of an ideal gut microbiota to boost healthy growth of neonates.	THI et al.	Apresentar avanços recentes em relação à influência dos oligossacarídeos do leite humano no microbioma intestinal infantil e estratégias elaboradas para replicar esse efeito, além de adaptações moleculares e genômicas de bifidobactérias para utilizar a HMO.	Revisão sistemática	Nível 1
The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child and adult health.	WALKER, W. A (a).	Descrever sobre a colonização bacteriana do intestino e seus impactos no desenvolvimento infantil e na idade adulta.	Revisão de Literatura	Nível 4
Bacterial Colonization of the Newborn Gut, Immune Development, and Prevention of Disease.	WALKER, W.A (b).	Descrever acerca da colonização microbiana intestinal de recém-nascidos e seu impacto no desenvolvimento imune e na prevenção de doenças.	Revisão de Literatura	Nível 4
Determinants and duration of impact of early gut bacterial colonization	EDWARDS, C. A.	Descrever os determinantes que impactam no desenvolvimento da microbiota intestinal.	Revisão de Literatura	Nível 4
Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infant in a Lebanese tertiary hospital.	ITANI et al.	Analisar e quantificar o estabelecimento e o desenvolvimento da microbiota intestinal na ITP libanesa.	Estudo Experimental	Nível 2
The infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development.	YANG et al.	Fornecer uma breve visão geral do microbioma e do “eixo microbioma-intestino-cérebro”; discutir fatores conhecidos por afetar a composição do microbioma infantil.	Revisão de Literatura	Nível 4

Destaca-se que as publicações tiveram como objetivo analisar, descrever e apresentar os vários fatores que influenciam na formação/desenvolvimento da microbiota intestinal infantil, bem como seus impactos para a saúde e crescimento da criança.

Nesse sentido, há alguns anos, acreditava-se que o útero era um órgão estéril, completamente livre de qualquer microrganismo, no entanto, essa hipótese tem sido questionada, devido à descoberta de cepas bacterianas presentes no interior do útero (BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS, 2018; WALKER, 2017 (a); WALKER, 2017 (b); IHEKWEAZU; VERSALOVIC, 2018). Esse novo conhecimento leva à compreensão de que a colonização do recém-nascido pode ocorrer antes mesmo do seu nascimento.

Observa-se, também, a existência de outros fatores que influenciam o início dessa colonização microbiana, principalmente o fator ambiental, além de outros como o tipo de parto, a suplementação com prebióticos e probióticos, a idade gestacional, o uso de antibióticos e a dieta infantil (GROER et al.,2014; YANG et al., 2017). Nesse contexto, evidencia-se que uma microbiota saudável influenciará na relação saúde-doença do indivíduo durante toda a sua infância (IHEKWEAZU; VERSALOVIC, 2018; WALKER, 2017 (a)).

Tipo de Parto

O modo pelo qual o bebê é submetido ao nascer interfere diretamente no potencial de exposição bacteriano no qual ele será colonizado. Dessa forma, crianças que nascem através de parto vaginal são expostas a bactérias presentes no canal, principalmente àquelas pertencentes ao gênero *Lactobacillus*, e nas fezes da mãe, fazendo com que seu microbioma seja muito semelhante a microbiota intestinal materna (EDWARDS, 2017; CHONG; BLOOMFIELD; O’SULLIVAN, 2018).

Por outro lado, crianças nascidas através de parto cesáreo não são expostas às bactérias vaginais da mãe, mas sim aquelas presentes na pele materna e principalmente às do ambiente hospitalar. Dessa forma, seu microbioma é mais colonizado com *Clostridium difficile*, bactéria comumente encontrada em ambiente hospitalar (WALKER,

2017 (a); CHONG; BLOOMFIELD; O’SULLIVAN, 2018), bem como espécies bacterianas características da epiderme, tais como dos gêneros *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Propionibacterium* e *Corynebacterium* (GRITZ; BHANDARI, 2015).

Idade Gestacional

A idade gestacional constitui-se como um dos fatores primordiais para a colonização bacteriana. Dessa forma, segundo estudos resgatados, em bebês prematuros o perfil microbiano encontra-se completamente desequilibrado quando comparado com os recém-nascidos a termo, pois a prematuridade apresenta-se como um fator para o atraso na colonização por microrganismos anaeróbios, como bifidobactérias e lactobacilos. (BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS, 2018).

Tempo de hospitalização

Segundo Thi et al. (2019), as hospitalizações prolongadas fornecem à microbiota imatura do neonato condições de susceptibilidade para a colonização por cepas potencialmente patogênicas, como os gêneros *Enterobacter*, *Staphylococcus* e *Enterococcus*. Dessa forma, internações prolongadas associadas a outros fatores pós-natais, tais como o uso de antibióticos profiláticos, a suplementação com probióticos e alimentação com fórmulas, tornam os bebês prematuros mais suscetíveis a processos inflamatórios intestinais, alterando, assim, a colonização bacteriana desse sítio (GROER *et al.*, 2014; GRIER *et al.*, 2017).

Uso de Antibióticos

O uso de antibióticos por gestantes ou durante a amamentação, impacta diretamente na microbiota intestinal infantil ao interromper o processo inicial de colonização (EDWARDS, 2017; WALKER, 2017 (a); CHONG; BLOOMFIELD;

O'SULLIVAN, 2018). Existem evidências de que bebês nascidos de mulheres que utilizaram ampicilina, penicilina ou ampicilina associada a eritromicina profilática antes do parto apresentam quantidades reduzidas de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, ao passo que bactérias dos filos *Firmicutes* e *Proteobacteria* aumentaram (YANG et al., 2016; CHONG; BLOOMFIELD; O'SULLIVAN, 2018). Além disso, a antibioticoterapia profilática de recém-nascidos prematuros influencia negativamente a microbiota intestinal, reduzindo, assim, a diversidade bacteriana que colonizaria beneficemente esse sítio (YANG et al., 2016).

Dieta Infantil

A alimentação infantil é um dos principais fatores que podem alterar a microbiota intestinal, em especial o leite materno, que é um dos alimentos mais nutritivos para um recém-nascido e o primeiro a entrar em contato com o trato gastrointestinal do bebê (GROER et al., 2014; CHONG; BLOOMFIELD; O'SULLIVAN, 2018). Nessa perspectiva, sua composição nutricional é formada em grande parte pelos oligossacarídeos do leite humano, que são prebióticos responsáveis por propiciar uma microbiota equilibrada, sendo esta rica em bifidobactérias, bactérias benéficas ao organismo (GROER et al., 2014).

Nesse contexto, os neonatos amamentados com leite materno possuem uma microbiota rica em bactérias do gênero *Bifidobacterium*, ao passo que bebês alimentados com fórmula apresentam uma microbiota intestinal bem diversificada (WALKER, 2017 (b)). Ademais, Xiaomei et al. (2018), ao analisarem a amostra de fezes de 33 bebês prematuros alimentados de diferentes formas, demonstraram que àqueles amamentados exclusivamente com o leite materno apresentavam maior número de bactérias pertencentes as ordens *Clostridiales*, *Lactobacillales* e *Bacillales* e menor número de *Enterobacteriales* patogênicas em comparação àqueles alimentados com fórmulas comerciais ou leite pasteurizado de um doador.

Posteriormente ao desmame da criança, a microbiota intestinal continua se modulando através dos alimentos sólidos que são ingeridos, convergindo para uma colonização bacteriana que muito se assemelha àquela de um adulto (CHONG;

BLOOMFIELD; O’SULLIVAN, 2018), tornando-se estável por volta dos 3 anos de idade (GROER et al.,2014).

Suplementação com prebióticos e probióticos

A suplementação com prebióticos e probióticos também se caracterizam como fatores essenciais para a formação do microbioma intestinal infantil. Dessa forma, os prebióticos podem ser conceituados como carboidratos complexos que não conseguem ser digeridos pelo sistema gastrointestinal superior, sendo, portanto, metabolizados no intestino e promovendo, por consequência, o crescimento de cepas bacterianas capazes de produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), em especial as bifidobactérias (WANLI et al., 2017; WALKER,2017 (a); PLAZA-DÍAZ; FONTANA; GIL, 2018).

Nesse contexto, as bifidobactérias desempenham um papel fundamental na manutenção da saúde intestinal, já que, ao produzirem os ácidos graxos de cadeia curta, como o acetato, o propionato e o butirato, contribuem para a redução do pH nesse local, impedindo, assim, a fixação de microrganismos patogênicos alcalinos, além de auxiliarem na integridade da mucosa do intestino (THOMSON; MEDINA; GARRIDO, 2018). Ademais, vale salientar que os principais prebióticos fornecidos aos bebês são os oligossacarídeos presentes no leite materno, embora já existam, nos dias atuais, fórmulas comerciais que tentam imitar o papel dos HMOs, como os galacto-oligossacarídeos e os frutooligossacarídeos (WANLI et al., 2017; CHONG; BLOOMFIELD; O’SULLIVAN, 2018).

Por outro lado, os probióticos caracterizam-se por microrganismos vivos que podem ser administrados no corpo humano e que, na quantidade ideal, trazem inúmeros benefícios para a saúde humana. Dessa forma, os principais probióticos utilizados em crianças dizem respeito a bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que, juntas, promovem uma diminuição da colonização fúngica e melhoram a tolerância alimentar. Além disso, há um aumento da resistência a possíveis patógenos devido a um mecanismo competitivo, através do qual as bifidobactérias e os lactobacilos competem por nutrientes e sítios de ligação, impedindo, desse modo, a fixação de outras bactérias na mucosa

intestinal (WANLI et al., 2017; BUTEL; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS, 2018).

Nessa perspectiva, pode-se notar que a suplementação infantil com probióticos e prebióticos favorece a colonização intestinal, principalmente com cepas de bifidobactérias e lactobacilos. No entanto, uma vez suspensa essa suplementação, não existe a garantia de que essas populações continuem aumentando (EDWARDS, 2017).

CONCLUSÃO

A análise dos fatores associados ao estabelecimento da microbiota intestinal mostrou que esse processo é influenciado positivamente pelo aleitamento materno exclusivo, parto normal e suplementação com prebióticos e probióticos. Além disso, as evidências apontam que o aleitamento com fórmulas, o parto cesáreo, o uso de antibióticos e um maior tempo de internação hospitalar, contribuem para uma microbiota rica em microrganismos potencialmente patogênicos.

REFERÊNCIAS

1. BUTEL, M-J.; WALIGORA-DUPRIET; WYDAU-DEMATTEIS. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis Londres*, v. 9, n. 6, p. 590 – 597, 2018.
2. CHONG, C. Y. L.; BLOOFIELD, F. H.; O’SULLIVAN, J. M. Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, v. 10, n. 3, p. 1 – 17, 2018.
3. EDWARDS, C.A. Determinants and duration of impact of early gut bacterial colonization. *Ann Nutr Metab Res*, v. 70, p. 246 – 250, 2017.
4. GRIER, A. et al. Impact of prematurity and nutrition on the developing gut microbiome and preterm infant growth. *Microbiome*, v. 5, p. 1 – 19, 2017.
5. GRITZ, E. C.; BHANDARI, V. The Human Neonatal Gut Microbiome: A Brief Review. *Front Pediatr*, v. 3, p. 1 – 17, 2015.

6. GROER, M. W. et al. Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome*, v. 2, p. 1 – 8, 2014.
7. IHEKWEAZU, F. D.; VERSALOVIC, J. Development of the Pediatric Gut Microbiome: Impact on Health and Disease. *Am J Med Sci*, v.356, n.5, p.413–423, 2018.
8. ITANI, T.; MOUBARECK, C.A.; MELKI, C.; ROUSSEAU, C.; MANGIN, I.; BUTEL, M.J.; SARKIS, D.K. Establishment and development of the intestinal microbiota of preterm infants in a lebanese tertiary hospital. *Anaerobe Res*, v.43, p.4-14, 2017.
9. PLAZA-DÍAZ, J.; FONTANA, L.; GIL, A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*, v.10, n.8, p.1-17, 2018.
10. SILVA, D. P. et al. Infecções fúngicas em prematuros por leveduras do gênero *malassezia*. *Rev enferm UFPE online*, v.12, n.10, p.2836–2843, 2018.
11. SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. *Rev Einstein*, v.8, n.1, p.102–106, 2010.
12. THAO; T. B. HO. et al. Dichotomous development of the gut microbiome in preterm infants. *Microbiome*, v.6, p.1-13, 2018.
13. THI, T. B. N. et al. Establishment of an ideal gut microbiota to boost healthy growth of neonates. *Crit Rev Microb*, v.45, n.1, p.118-129, 2019.
14. THOMSON, P.; MEDINA, A. D.; GARRIDO, D. Human Milk oligosaccharides and infant gut bifidobacteria: Molecular strategies for their utilization. *Food Microb*, v.75, p.37-46, 2018.
15. WALKER, C.A (a). The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pedriatic Res*, v.82, p.387-95, 2017.
16. WALKER, C.A (b). Bacterial Colonization of the Newborn Gut, Immune Development, and Prevention of Disease. *Nestlé Nutr Inst Workshop Ser*, v. 88, p.23–33, 2017.
17. WANLI, X. et al. Systematic Review of the Effect of Enteral Feeding on Gut Microbiota in Preterm Infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, v.47, n.7, p.451–463, 2017.

18. XIAOMEI, C. et al. Influence of Infant Feeding Type on Gut Microbiome Development in Hospitalized Preterm Infants. *Nurs Res*, v. 66, n.2, p.123 – 133, 2018.
19. YANG, I. et al. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res*, v. 65, n.1, p.76–88, 2016.