

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA  
Curso de Medicina

Alice Rosado Soares dos Santos  
Beatriz Araújo Costa Simões  
Brendha Castro Milazzo  
Catarina de Angelis Queiroz  
Maria Fernanda Barros Trindade Bailão

**AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS EM USO DE LEITE MATERNO E DE FÓRMULA INFANTIL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Anápolis, Goiás  
2025

Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA  
Curso de Medicina

**AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE RECÉM-NASCIDOS  
PREMATUROS EM USO DE LEITE MATERNO E DE FÓRMULA INFANTIL: UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Curso apresentado à Iniciação Científica do curso de medicina da Universidade Evangélica de Goiás - UniEVANGÉLICA, sob a orientação da Profa. Me. Marcela de Andrade Silvestre.

Anápolis, Goiás

2025

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO  
PARECER FAVORÁVEL DO ORIENTADOR**

**À Coordenação de Iniciação Científica Faculdade de Medicina – UniEVANGÉLICA**

Eu, Professora Orientadora Marcela de Andrade Silvestre, venho respeitosamente informar a essa coordenação que os acadêmicos Alice Rosado Soares dos Santos, Beatriz Araújo Costa Simões, Brendha Castro Milazzo, Catarina de Angelis Queiroz e Maria Fernanda Barros Trindade Bailão estarão sob minha supervisão para desenvolver o trabalho de curso intitulado “Avaliação da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros em uso de leite materno e de fórmula infantil: uma revisão sistemática”. O trabalho de conclusão de curso em anexo foi revisado e aprovado e retrata o desenvolvimento do TC sob minha orientação.

**Observações:**

---

---

---

**Assinatura do orientador:** \_\_\_\_\_

*Marcela de A. Silvestre*

**Anápolis, 03 de fevereiro de 2025.**

## RESUMO

O aleitamento materno é fundamental para o desenvolvimento saudável da microbiota intestinal dos bebês, fornecendo nutrientes ajustados às suas necessidades e proteção contra doenças, especialmente em prematuros. Substituir o leite materno por fórmula infantil pode acarretar uma menor colonização da microbiota rica em bactérias benéficas, aumentando problemas de saúde. É crucial determinar a melhor estratégia nutricional para os bebês prematuros a fim de promover seu crescimento e evitar eventos adversos causados por distúrbios da microbiota intestinal. Investigar as diferenças na composição da microbiota intestinal entre prematuros alimentados com leite materno e aqueles alimentados com fórmula infantil. Trata-se de uma revisão sistemática segundo o protocolo PRISMA e a estratégia PICO. A pesquisa abrange estudos de 2019 a 2024, consultando bases como MEDLINE/PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science e Lilacs. Após triagem inicial e avaliação com a escala Robins, 8 artigos foram incluídos na revisão final. A amamentação com leite materno e o uso de fórmula infantil afetam significativamente a microbiota intestinal dos prematuros. Bebês amamentados têm mais bactérias benéficas, enquanto a fórmula infantil resulta em menor diversidade microbiana. Essas diferenças impactam o sistema imunológico e metabólico, destacando a importância da escolha do método de alimentação para a saúde infantil.

**Palavras-chave:** Aleitamento Materno. Fórmulas Infantis. Microbioma Gastrointestinal. Prematuro.

## ABSTRACT

Breastfeeding is essential for the healthy development of the intestinal microbiota in infants, providing nutrients tailored to their needs and protection against diseases, especially in preterm infants. Replacing breast milk with infant formula may result in lower colonization by beneficial bacteria, increasing health problems. It is crucial to determine the best nutritional strategy for preterm infants to promote their growth and prevent adverse events caused by intestinal microbiota disorders. This study investigates differences in the composition of the intestinal microbiota between preterm infants fed with breast milk and those fed with infant formula. It is a systematic review following the PRISMA protocol and the PICO strategy. The research includes studies published between 2019 and 2024, using databases such as MEDLINE/PubMed, Scopus, SciELO, Web of Science, and Lilacs. After initial screening and evaluation using the ROBINS scale, 8 articles were included in the final review. Breastfeeding and the use of infant formula significantly affect the intestinal microbiota of preterm infants. Breastfed babies have a higher abundance of beneficial bacteria, whereas formula feeding results in lower microbial diversity. These differences impact the immune and metabolic systems, highlighting the importance of feeding method choice for infant health.

**Keywords:** Breastfeeding. Infant Formula. Gastrointestinal Microbiome. Preterm.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
2.1. Prematuridade.....	10
2.1.1. Definição de Prematuridade .....	10
2.1.2. Causas e fatores de risco da prematuridade .....	10
2.1.3. Consequências no desenvolvimento de órgãos e sistemas .....	11
2.1.4. Desenvolvimento intestinal e microbiota .....	12
2.1.5. Aleitamento materno .....	13
2.2. Microbiota intestinal.....	14
2.2.1. Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal infantil .....	15
2.2.2. Fatores genéticos .....	15
2.2.3. Fatores ambientais e nutricionais .....	16
2.2.4. Fatores ligados ao parto e ao nascimento.....	17
2.3. Amamentação e leite materno.....	17
2.4. Composição do leite materno e sua influência na microbiota intestinal.....	18
2.5. Fórmula infantil e sua influência na microbiota intestinal.....	19
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
3.1. Objetivo geral .....	20
3.2. Objetivos específicos .....	20
<b>4. METODOLOGIA .....</b>	<b>22</b>
4.1. Estratégia de busca .....	22
4.2. Critérios de elegibilidade.....	23
4.3. Avaliação dos estudos.....	23
4.4. Análise de riscos de viés.....	24
4.5. Síntese dos achados.....	25
4.6. Demonstração e evidência dos textos obtidos pela busca .....	25
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>27</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>34</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>
<b>ANEXO A - Avaliação por Robins I .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO B – Fluxograma PRISMA 2020 para apresentação do processo de seleção dos estudos ao longo de uma revisão sistemática nova. ....</b>	<b>46</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A prematuridade é definida como o nascimento de um bebê antes das 37 semanas de gestação, sendo bebês muito prematuros aqueles que nascem entre 28 e 32 semanas, segundo a Academia Americana de Pediatria. Quando comparados com crianças mais velhas e com adultos, os recém-nascidos apresentam várias alterações anatômicas e funcionais, sobretudo, no sistema respiratório, cardiovascular, digestório, neurológico e urinário (Silva; Pereira; Oliveira, 2020). Devido a uma imaturidade anatômica, recém-nascidos prematuros apresentam alterações fisiológicas ainda mais significativas relacionadas à respiração, à alimentação, à termorregulação e à imunidade.

Em recém-nascidos prematuros, é comum observar uma imaturidade intestinal anatômica. Nessa população, o processo de formação do intestino primitivo, seguido pela diferenciação das porções intestinais pode estar incompleto e as diversas camadas do intestino (mucosa, submucosa, muscular) podem não estar completamente formadas ou podem ser mais finas e menos robustas, comprometendo a resistência e a funcionalidade do trato gastrointestinal. A imaturidade anatômica do intestino pode reduzir a capacidade de digestão e absorção e resultar em dificuldades para tolerar a alimentação (Moreira; Moura; Neto, 2019).

A longo prazo, alguns prematuros podem desenvolver problemas gastrointestinais crônicos, como síndrome do intestino irritável e disbiose persistente, tendo a sua saúde comprometida. Ademais, estudos sugerem que a prematuridade pode estar associada a um maior risco de desenvolver doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e Refluxo Gastroesofágico (RGE), na infância e adolescência. Prematuros têm um risco de até 8 a 10 vezes maior de desenvolver NEC em comparação com recém-nascidos a termo (Maheshwari *et al.*, 2022).

A microbiota disforme dos neonatos pré-termo prejudica a digestão do leite materno, o que impacta significativamente no crescimento e desenvolvimento desses bebês (Shulman *et al.*, 2022). Isso ocorre, pois a prematuridade é um fator determinante no que tange à aquisição microbiana neonatal, uma vez que torna o recém-nascido particularmente vulnerável a distúrbios na microbiota intestinal, conhecidos como disbioses, que afetam até 60% dos

prematturos (Nino; Hohenhaus; Fry, 2024). A disbiose se refere à alteração na composição da microbiota no recém-nascido prematturo, que é menos diversificada, contendo menos espécies bacterianas que desempenham funções essenciais, como a fermentação de fibras, a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e a proteção contra patógenos. Os principais ácidos AGCC produzidos pela microbiota intestinal normal foram encontrados em níveis baixos em amostras fecais de bebês prematturos e de muito baixo peso (MBP), quando comparados aos neonatos a termo (Silva *et al.*, 2023).

No que tange à alimentação, o leite materno é bastante importante para o desenvolvimento da microbiota intestinal das crianças, principalmente dos bebês prematturos. O leite humano contém células imunológicas, anticorpos, fatores protetores, nutrientes ajustados à necessidade nutricional, à capacidade digestiva e metabólica da criança, o que protege o bebê contra patologias respiratórias e gastrointestinais, como pneumonia, gripe, diarreia e bronquite (Poeira *et al.*, 2021). A amamentação está associada a uma redução significativa no risco de enterocolite necrosante (NEC) em prematturos. A prevenção, especialmente através do uso de leite materno, é fundamental para reduzir o risco.

Fórmulas infantis oferecem uma solução quando a amamentação não é possível, especialmente em casos de hipogalactia, ingurgitamento mamário ou contraindicações médicas (Paixão; Castro, 2023). Apesar dos avanços tecnológicos, as fórmulas infantis continuam apresentando algumas diferenças na composição em relação ao leite materno. Prematturos que utilizam fórmulas infantis têm microbiotas com maior quantidade de bactérias patogênicas, (Almeida *et al.*, 2021). Embora suplementadas com ácidos graxos de cadeia longa (AGPI-CL), as fórmulas infantis não são capazes de replicar completamente os benefícios do leite humano, e bebês alimentados com fórmula infantil tendem a ter uma microbiota com mais bactérias patogênicas, como coliformes e Bacteroidetes, além de apresentarem 17 vezes mais chances de serem internados com pneumonia, além de apresentarem menor proteção contra patógenos respiratórios e diminuição da imunidade mucosa (Silva *et al.*, 2023). A microbiota de prematturos alimentados com leite materno se aproxima da microbiota de bebês a termo após algumas semanas, enquanto a de bebês alimentados com fórmula infantil permanece alterada por mais tempo.

Portanto, a escolha entre leite materno e fórmula infantil afeta diretamente a composição da microbiota intestinal e a saúde do prematuro a curto e a longo prazo. Compreender essas diferenças é essencial para embasar recomendações nutricionais e promover o crescimento saudável, prevenindo problemas de saúde no futuro (De Oliveira *et al.*, 2021). Assim, a escolha entre leite materno e fórmula infantil deve ser cuidadosa, levando em consideração as necessidades individuais de cada criança e incentivar práticas que promovam uma microbiota intestinal saudável é crucial para o bem-estar a longo prazo dos bebês (De Paula *et al.*, 2021).

A prematuridade é uma das principais causas de internação em UTIs neonatais. Bebês nascidos antes de 37 semanas de gestação têm maior risco de complicações respiratórias, infecciosas e neurológicas. Segundo dados do Ministério da Saúde (OMS), a taxa de prematuridade no Brasil é de cerca de 11,7%, o que coloca o país entre os 10 com maior número de partos prematuros no mundo (Da Silva *et al.*, 2023).

A alta incidência de prematuridade impõe desafios significativos à saúde pública, com custos elevados decorrentes de internações em UTIs neonatais. A escolha entre leite materno e fórmula infantil impacta diretamente a composição da microbiota dos prematuros, influenciando seu desenvolvimento, imunidade e risco de complicações, como a enterocolite necrosante. Poucos estudos abordam essa comparação, o que dificulta a implementação de estratégias nutricionais mais eficazes. Assim, este estudo é fundamental para embasar práticas que promovam a saúde dos recém-nascidos e reduzam os custos hospitalares (Da Silva *et al.*, 2023).

A proposta desta revisão foi investigar as principais diferenças na microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros amamentados com leite materno em comparação com aqueles alimentados com fórmula infantil.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Prematuridade

#### 2.1.1. Definição de Prematuridade

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prematuridade é definida como o nascimento de um bebê antes das 37 semanas de gestação, sendo considerados muito prematuros aqueles neonatos que nascem entre 28 e 32 semanas.

Classificação de acordo com a idade gestacional:

- Prematuro extremo (<28 semanas);
- Muito prematuro (28-32 semanas);
- Prematuro moderado a tardio (32-37 semanas).

De 2011 a 2019, o Brasil registrou aproximadamente 3 milhões de nascimentos prematuros, correspondendo a uma prevalência de 11% do total de nascimentos, o que coloca o país entre os dez com maior ocorrência de nascimentos pré-termos no mundo (Alberton *et al.*, 2023).

#### 2.1.2. Causas e fatores de risco da prematuridade

Condições maternas, como diabetes, hipertensão, infecções, gravidez múltipla e complicações durante a gestação são fatores que aumentam o risco de partos prematuros, afetando tanto a saúde da mãe quanto a do bebê. Mulheres com hipertensão têm 30% a mais de chance de complicações que podem resultar em parto prematuro ou interrupção da gestação (Souza *et al.*, 2019). Gestações múltiplas e infecções uterinas, como a corioamnionite, podem elevar o risco de prematuridade em cerca de 30% a 40%, exigindo maior monitoramento e cuidados adequados ao longo da gravidez (De Oliveira *et al.*, 2021).

Fatores socioeconômicos desempenham um papel crucial na prematuridade, destacando-se o acesso inadequado ao pré-natal, a desnutrição materna e a idade materna, tanto avançada quanto muito jovem. A falta de assistência adequada pode levar a um monitoramento

deficiente da saúde da gestante, aumentando o risco de complicações. A desnutrição materna afeta o desenvolvimento fetal, enquanto idades extremas estão associadas a maiores riscos de parto prematuro, resultando em desafios significativos para a saúde pública (Souza *et al.*, 2019). A prematuridade pode ser até 3 vezes mais comum em grupos socialmente vulneráveis, como em mulheres com acesso limitado a serviços de saúde e a informações, estresse e saúde mental precária (Pereira *et al.*, 2017).

Algumas condições maternas patológicas, como o prolapso de cordão umbilical, o descolamento prematuro da placenta, placenta prévia parcial ou total, além de infecções ou síndromes respiratórias, podem exigir a necessidade da realização de uma cesárea antes do termo, para proteger a saúde tanto da mãe quanto do bebê (Horigome *et al.*, 2021). O parto induzido e a cesariana por indicação médica, embora muitas vezes essenciais para evitar maiores riscos, podem resultar em partos de prematuros com a necessidade de acompanhamento médico rigoroso. Em 2023, a taxa de indução de partos no Brasil foi de aproximadamente 23% das gestações, segundo o Ministério da Saúde. O aumento na taxa de indução de partos no Brasil pode ser atribuído a um aumento da idade materna média, aumento de condições médicas como hipertensão gestacional, diabetes gestacional ou pré-eclâmpsia, ou por escolha pessoal.

### *2.1.3. Consequências no desenvolvimento de órgãos e sistemas*

A imaturidade geral dos órgãos pode levar à disfunção em qualquer órgão ou sistema corporal, e o neonato prematuro também pode sofrer comprometimento ou intercorrências ao longo do seu desenvolvimento. A Prematuridade é fator de risco para uma maior vulnerabilidade a diversas infecções, de modo que a interação entre a microbiota neonatal prematura alterada e o sistema imunológico imaturo pode causar respostas inflamatórias exacerbadas e facilitar a proliferação de doenças infecciosas (Tonon *et al.*, 2023).

Muitos bebês nascidos pré-termo pode apresentar problemas respiratórios, sendo que a enterocolite necrosante afeta até 10% dos neonatos pré-termo, especialmente aqueles com peso muito baixo ao nascer (Silva; Pereira; Oliveira, 2020). O sistema respiratório de bebês pré-termo é frequentemente imaturo, o que os torna mais vulneráveis à ocorrência da síndrome do

desconforto respiratório (SDR). Essa condição, resultante da deficiência de surfactante pulmonar, leva à dificuldade em manter a expansibilidade pulmonar e resulta em hipoxemia e aumento do esforço respiratório. A SDR é mais prevalente em pré-termos com menos de 34 semanas de gestação, que costumam apresentar sintomas como taquipneia, retração intercostal e cianose. A prevenção e o manejo dessa patologia incluem a administração de corticosteroides e suporte ventilatório, visando melhorar os desfechos respiratórios e reduzir a mortalidade neonatal (Munn *et al.*, 2021).

Dificuldades na alimentação e na absorção de nutrientes são comuns entre os recém-nascidos prematuros, visto que a sua microbiota é mais instável que a de bebês a termo, e acredita-se que essas alterações podem afetar a saúde em curto e longo prazo. Neonatos prematuros apresentam uma microbiota distinta não só na composição, mas também na funcionalidade quando comparada ao de um recém-nascidos a termo (Riechmann *et al.*, 2020).

Estudos indicam que os bebês nascidos prematuramente apresentam maior risco de dificuldades de aprendizado, atrasos no desenvolvimento motor e problemas comportamentais em comparação com aqueles nascidos a termo. Esses desafios estão frequentemente associados a fatores como a severidade da prematuridade, a presença de comorbidades e a qualidade do cuidado neonatal recebido. Intervenções precoces e um ambiente de apoio são cruciais para mitigar esses riscos e promover um desenvolvimento saudável (De Oliveira *et al.*, 2021).

#### **2.1.4. Desenvolvimento intestinal e microbiota**

A maturação intestinal incompleta é uma característica comum em bebês prematuros, resultando em riscos significativos para a saúde gastrointestinal a curto e longo prazo (Zakaria *et al.*, 2022). O intestino dos neonatos prematuros é menos desenvolvido e apresenta uma barreira intestinal imatura, menor produção de enzimas digestivas e uma microbiota menos diversificada. Além dessa alteração anatômica, a prematuridade está relacionada a alterações na composição da microbiota intestinal do bebê prematuro. A colonização inicial do intestino em bebês nascidos a termo e prematuros apresenta diferenças marcantes, que impactam a saúde gastrointestinal e o desenvolvimento a longo prazo (De Bortoli *et al.*, 2020).

Neonatos a termo geralmente têm uma colonização intestinal mais rápida e diversificada, favorecida pela exposição ao ambiente intrauterino e ao contato com a microbiota materna durante o parto, além da amamentação. Em contrapartida, os prematuros enfrentam uma colonização intestinal imatura e menos diversificada, frequentemente influenciada por fatores como alimentação parenteral, uso de antibióticos e a ausência de contato com a microbiota materna (De Bortoli *et al.*, 2020).

O ambiente hospitalar e a nutrição artificial, especialmente por meio de fórmulas infantis, desempenham um papel crucial na disbiose intestinal em neonatos, particularmente em prematuros (Sousa *et al.*, 2019). Por permanecerem longos períodos em leitos hospitalares, os bebês prematuros são frequentemente colocados em respiração artificial, alimentados artificialmente ou por via parenteral e submetidos a terapias com antibióticos. Diante disso, há uma interferência no padrão natural de aquisição de bactérias e no desenvolvimento da microbiota, resultando em um estabelecimento desordenado ou composição alterada da microbiota intestinal normal. As fórmulas infantis nem sempre conseguem replicar completamente os componentes bioativos do leite materno, que são essenciais para a promoção de uma microbiota saudável (Shulman *et al.*, 2022).

A enterocolite necrosante (ECN) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade neste grupo. O estresse hospitalar, a exposição a antibióticos e as práticas de cuidado intensivo podem alterar ainda mais a microbiota do bebê que já é prematuro. A alimentação precoce e o uso de probióticos têm sido estudados como intervenções para promover a maturação intestinal e reduzir o risco de ECN (Wallingfor; Myers; Barber, 2022). O aleitamento materno é essencial para melhorar os desfechos de saúde em prematuros como a ECN (Van Dongen *et al.*, 2022).

#### **2.1.5. Aleitamento materno**

Apesar da prematuridade ser um dos fatores que podem prejudicar a formação e funcionalidade da microbiota intestinal, também há outros fatores que influenciam na composição bacteriana da microbiota. A via de parto pela qual o bebê nasce e a forma dele alimentar-se no período pós-natal (amamentação e/ou uso de fórmula infantil) são cruciais para a colonização da microbiota intestinal (Silva; Pereira; Menezes, 2023). Portanto, a promoção do leite materno e práticas que minimizem a disbiose são fundamentais para a saúde gastrointestinal dos neonatos.

## **2.2. Microbiota intestinal**

A microbiota intestinal refere-se ao conjunto de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, desempenhando um papel fundamental na saúde e no desenvolvimento do sistema imunológico. Composta por uma ampla variedade de bactérias, fungos e vírus, a microbiota intestinal é única em cada indivíduo e sua composição pode ser influenciada por diversos fatores, como dieta, ambiente, genética, medicações em uso e estilo de vida (Dos Santos; Coelho;; Silva, 2021).

Aproximadamente 90% das células que revestem o intestino são células absorventes, também chamadas de enterócitos, que se caracterizam pela presença de microvilosidades e formam uma estrutura em forma de escova na superfície apical. Essas células entéricas desempenham um papel crucial na digestão e absorção de nutrientes, regulando a expressão de proteínas relevantes, como enzimas digestivas, receptores e transportadores de membrana, para realizar essas funções especializadas (Costa, 2022). A regulação desses genes específicos varia de acordo com o estágio de desenvolvimento e a localização no intestino, refletindo mudanças na função da borda em escova durante o crescimento.

A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, desempenha um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico da criança e na regulação de processos metabólicos. As bactérias comensais que fazem parte da microbiota intestinal estabelecem uma relação simbiótica ou, em certos casos, patogênica, com o organismo do neonato. Dessa forma, essas interações podem influenciar positivamente a homeostasia do ambiente interno do corpo, promovendo a manutenção e a integridade do revestimento intestinal, bem como a absorção eficiente de nutrientes, a metabolização de carboidratos e de

proteínas e até mesmo o aprimoramento dos movimentos peristálticos (Ramos; Figueiredo; Ferreira, 2022).

Na infância, a microbiota intestinal auxilia no desenvolvimento do sistema imunológico, na regulação do metabolismo, na absorção de nutrientes e na proteção contra patógenos. A exposição a diferentes microrganismos desde os primeiros dias de vida é essencial para que ocorra uma maturação saudável da microbiota intestinal, que pode influenciar a saúde a longo prazo e diminuir o risco de doenças crônicas na idade adulta (Ribeiro; Fonseca, 2024).

Durante os primeiros anos de vida da criança, ocorre a colonização e o estabelecimento da microbiota intestinal, composta por uma diversidade de microrganismos residentes nos intestinos. Essa microbiota desempenha um papel fundamental na quebra de compostos alimentares não digeríveis, na produção de vitaminas, na preservação da integridade da barreira intestinal e na modulação do sistema imunológico, oferecendo defesas contra agentes patogênicos e prevenindo contra o desenvolvimento de doenças alérgicas. Assim, o desenvolvimento adequado da microbiota é crucial para promover um início de vida saudável e pode influenciar significativamente o curso da saúde a longo prazo (Pilger, 2024).

### **2.2.1. Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal infantil**

A composição da microbiota sofre influência de inúmeros fatores ao longo da vida. Há diferenças na composição da microbiota intestinal entre as crianças nutridas exclusivamente por leite materno e aquelas que consomem fórmula infantil, e também entre a microbiota de bebês que tiveram parto cesáreo ou por via vaginal. Recém-nascidos que ingerem apenas leite materno possuem diversidade microbiana limitada, sendo composta em sua maioria pelos gêneros *Bifidobacterium* sp. e *Lactobacillus* sp., chegando a corresponder a 90% da microbiota nos primeiros dias de vida. São vários os aspectos que influenciam a composição da microbiota intestinal, dentre os quais se destacam os fatores genéticos, ambientais, nutricionais e ligados ao parto e ao nascimento (De Oliveira *et al.*, 2021).

### **2.2.2. Fatores genéticos**

Diversos fatores influenciam a composição da microbiota intestinal infantil, sendo os genéticos um dos principais. A herança genética desempenha um papel crucial na diversidade microbiana, influenciando a colonização e a estabilidade do microbioma (Dos Santos; Coelho; Silva, 2023).

Os fatores genéticos exercem influência significativa na composição da microbiota intestinal, sendo determinantes na diversidade microbiana e estabilidade do microbioma. Estudos evidenciam que a herança genética pode predispor indivíduos a determinadas condições de microbiota, afetando a resposta a intervenções nutricionais e ambientais (Silva *et al.*, 2022).

A variação genética entre os indivíduos também pode impactar na capacidade de desenvolver uma microbiota saudável e resistente a desequilíbrios. Portanto, compreender o papel dos fatores genéticos é essencial para interpretar as diferenças na microbiota intestinal infantil.

### **2.2.3. Fatores ambientais e nutricionais**

Os fatores ambientais exercem influência direta na composição da microbiota intestinal infantil. A exposição a microrganismos externos, a qualidade do ar, a água e o contato com animais afetam a diversidade e a abundância de bactérias que compõem o intestino. A higiene do ambiente, o uso de antibióticos e produtos químicos alteram a microbiota, favorecendo o crescimento de microrganismos patogênicos. Portanto, é fundamental considerar os fatores ambientais na análise da microbiota intestinal infantil e suas possíveis implicações para a saúde (Paixão, Castro, 2023).

Fatores nutricionais interferem na composição e função da microbiota (Barreto *et al.*, 2021). A dieta é fundamental para o crescimento, para a saúde e para o desenvolvimento intestinal do bebê. O leite humano influencia diretamente na diversidade e na abundância de bactérias no intestino (Chichlowski *et al.*, 2021). A ingestão de fibras, gorduras, proteínas e outros nutrientes impacta a população favorece o crescimento de bactérias benéficas (Barreto *et al.*, 2021).

Existem diferenças significativas no microbioma intestinal ao longo do tempo em bebês que foram alimentados exclusivamente com leite materno até os 6 meses de vida e bebês que receberam fórmula infantil (Mennela, *et al.*, 2022). Essa diferença na composição da microbiota intestinal exerce um papel significativo na saúde a longo prazo.

#### **2.2.4. Fatores ligados ao parto e ao nascimento**

Fatores ligados ao parto afetam a colonização inicial e a diversidade microbiana na infância. O tipo de parto influencia diretamente na disposição da microbiota intestinal do recém-nascido. Durante o parto ocorre o primeiro contato com os microrganismos e a partir daí inicia-se a construção da sua própria microbiota, que estava estéril. Domínios de bactérias do gênero *Lactobacillus* e bifidobactérias prevalecem em bebês que nascem de parto normal. Parto cesariano está associado a uma maior carga bacteriana na microbiota, de diferentes espécies, como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*, além de baixa carga ou ausência de bifidobactérias (Ribeiro; Fonseca, 2024).

O ambiente neonatal é determinante na composição microbiana. O momento de pós-parto imediato é um dos mais importantes em termos de crescimento e desenvolvimento para a criança, sobretudo, porque a amamentação logo após o nascimento influencia significativamente a colonização do intestino. O aleitamento materno nos primeiros minutos de vida e o contato com a microbiota vaginal da mãe influencia na digestão, a defesa contra microrganismos patogênicos, e o desenvolvimento do sistema imunológico (Martins, 2022).

#### **2.3. Amamentação e leite materno**

A amamentação é fundamental para o desenvolvimento da saúde infantil, proporcionando benefícios que vão além da simples nutrição, como proteção contra infecções, fortalecimento do sistema imunológico e estímulo ao desenvolvimento neurológico. Além disso, o ato de amamentar fortalece o vínculo entre mãe e filho, promovendo um contato emocional importante para o desenvolvimento da criança. Ou seja, o leite materno atende completamente a questão nutricional, imunológica e o crescimento e desenvolvimento

apropriado de um lactente nos primeiros anos de vida, período de grande delicadeza para a saúde da criança (Do Nascimento *et al.*, 2021).

O leite materno é o único alimento apropriado para proteger o recém-nascido de diversas doenças, incluindo infecções respiratórias e o desenvolvimento de alergias nos primeiros meses de vida, uma vez que é rico em compostos nutricionais (carboidratos, proteínas, lipídios, vitaminas, minerais e compostos bioativos) e imunológicos (macrófagos, neutrófilos, linfócitos TCD8 e TCD4, lactoferrina), que contribuem para a proteção do bebê (De Oliveira *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a amamentação desempenha funções como: diminuir o risco contra infecções, contribuir para o desenvolvimento do sistema imunológico, cerebral e para a maturação do sistema digestório, bem como para uma formação do repertório alimentar das crianças, já que aquelas que o consomem possuem mais vasto repertório do que as que não o consomem ou consomem de maneira insuficiente (De Oliveira *et al.*, 2021).

Os benefícios da amamentação para a saúde infantil são inúmeros, destacando-se a redução do risco de doenças infecciosas, alergias, obesidade e até mesmo diabetes. O leite materno é rico em anticorpos, enzimas e nutrientes essenciais para o desenvolvimento saudável do bebê, e nele estão presentes imunoglobulinas que desempenham funções no sistema imune da criança, combatendo infecções, protegendo contra doenças infecciosas e crônicas e promovendo o ganho de peso adequado, garantindo uma microbiota intestinal equilibrada e diversificada, fundamental para a saúde a longo prazo (Ferreira *et al.*, 2020).

#### **2.4. Composição do leite materno e sua influência na microbiota intestinal**

O papel do leite materno no desenvolvimento da flora intestinal é um dos aspectos mais fascinantes e fundamentais do aleitamento materno. O leite materno possui uma composição única, que varia ao longo do tempo para atender às necessidades específicas do bebê em cada fase do desenvolvimento. Esse alimento é rico em nutrientes como proteínas, gorduras e carboidratos. As proteínas, especificamente, auxiliam no desenvolvimento neural e tem função protetora contra infecções intestinais, evitando a aderência de bactérias na mucosa intestinal (Béghin *et al.*, 2021).

O leite humano apresenta anticorpos, dentre os quais, encontra-se a IGA secretora, que é a imunoglobulina mais importante e apresenta um papel fundamental na defesa das membranas das mucosas. Ademais, vê-se também o anticorpo IGM, presente no colostro humano. Anticorpos presentes no leite materno reforçam a imunidade desde os primeiros dias de vida. Os oligossacarídeos presentes no leite da mãe têm propriedades antimicrobianas, ajudando a prevenir a adesão de patógenos ao revestimento intestinal e protegendo o bebê contra infecções gastrointestinais. Prebióticos, probióticos e anticorpos estão associados a uma redução do risco de alergias alimentares e outras condições imunomediadas, contribuindo para redução no índice de mortalidade infantil (Hoen *et al.*, 2021).

Os oligossacarídeos presentes no leite da mãe não podem ser digeridos pelo bebê por serem moléculas complexas. Os oligossacarídeos servem como alimento para as bactérias do gênero *Bifidobacterium*. Esses são conhecidos como “prebióticos”. Diferente dos probióticos, que fazem parte da microbiota transitória, os prebióticos são componentes alimentares que não são digeridos pelo organismo e auxiliam a microbiota saudável a resistir à microbiota patogênica (Jones *et al.*, 2020).

## **2.5. Fórmula infantil e sua influência na microbiota intestinal**

A fórmula infantil é uma alternativa ao leite materno, sendo desenvolvida para fornecer os nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento saudável do bebê. Em casos em que a amamentação não é possível, a fórmula infantil é uma alternativa segura e eficaz para garantir a adequada nutrição do neonato. Além disso, bebês com alergias alimentares ou intolerâncias específicas podem se beneficiar de fórmulas infantis desenvolvidas para atender a essas necessidades. É fundamental que a escolha e prescrição da fórmula infantil sejam feitas por profissionais de saúde capacitados, levando em consideração o melhor interesse e bem-estar da criança (Qian *et al.*, 2020).

As fórmulas infantis podem ser elaboradas com diferentes ingredientes, visando atender às necessidades nutricionais dos bebês que não podem ser amamentados com leite materno. Existem variedades de fórmulas infantis, incluindo aquelas específicas para prematuros, alérgicos a proteínas do leite, entre outras. A composição dessas fórmulas infantis pode variar em termos de proteínas, gorduras, carboidratos, vitaminas e minerais, buscando oferecer uma

opção segura e adequada para a alimentação do bebê, respeitando suas características individuais e condições de saúde (Ruiz-Ojeda *et al.*, 2023).

A saúde gastrointestinal e imunológica do bebê é muito influenciada pela composição da microbiota intestinal (Wang *et al.*, 2022). O uso de fórmula infantil influencia a diversidade e quantidade de microrganismos presentes no intestino da criança. A alimentação com fórmula infantil resulta em um aumento nos produtos de degradação de proteínas, incluindo aminoácidos, creatinina e ureia no soro em comparação com bebês amamentados com leite materno (Lee *et al.*, 2021). Em comparação com a amamentação, a fórmula infantil tem sido associada a um ganho de peso mais rápido durante os primeiros meses de vida, bem como a diferenças no metabolismo e no microbioma fecal (Gizela *et al.*, 2019).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Investigar as diferenças na composição da microbiota intestinal entre recém-nascidos prematuros alimentados com leite materno e aqueles alimentados com fórmula infantil.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Descrever, segundo a literatura, como é a composição da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros alimentados exclusivamente com leite materno.
- Descrever a composição da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros alimentados com uso de fórmula infantil.
- Comparar a composição da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros segundo a situação de aleitamento materno.

## 4. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi registrada na base PROSPERO (registro n° CRD42024551695). Após a obtenção dos artigos, todas as etapas da presente revisão foram conduzidas e produzidas de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA).

### 4.1. Estratégia de busca

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura, que segue o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para sua condução. Foram consultadas as bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/National Library of Medicine (MEDLINE®/PubMed®), Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Web of Science e a Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). A busca foi realizada entre setembro e novembro de 2024.

Para a construção da questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO: (a) População: lactentes prematuros, definidos como nascidos com menos de 37 semanas de gestação, podendo estar ou não em cuidados intensivos; (b) Intervenção: alimentação com fórmula infantil; (c) Comparação: aleitamento materno; (d) Desfecho: diferenças na microbiota intestinal, incluindo diversidade e tipos de bactérias predominantes, presença de bactérias benéficas (ex.: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) e a saúde geral do intestino (presença de patógenos e incidência de distúrbios gastrointestinais). Os descritores PICO estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1:** Correspondência aos descritores segundo estratégia PICO.

<b>PICO</b>	<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparação</b>	<b>Outcomes</b>
Descritores elegidos considerando a estratégia	Infants Newborn Neonates Babies Infant Premature	Infant formula Formula feeding Bottle feeding	Breastfeeding Human milk Maternal milk Breastfed infants Breastfed prematures	Intestinal microbiota Gut flora Intestinal flora Microbiome Gut health Gut bacteria Gut microbiota

A questão norteadora deste estudo é: “Quais são as principais diferenças observadas na microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros amamentados com leite materno em comparação a prematuros alimentados com fórmula infantil?”.

#### **4.2. Critérios de elegibilidade**

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão para os estudos: artigos nos idiomas português e inglês, publicados na íntegra entre 2019 e 2024, e estudos de coorte, transversais e de caso-controle originais, focando nas diferenças observadas na microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros alimentados com leite materno versus aqueles alimentados com fórmula infantil. Estudos de experimentos com animais, revisões sistemáticas, artigos de opinião e relatos de caso foram excluídos.

A seleção dos descritores foi orientada pela estratégia PICO e realizada com consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao *Medical Subject Headings* (MeSH). Os descritores e suas combinações para a estratégia de busca estão detalhados nos quadros 1 e 4.

#### **4.3. Avaliação dos estudos**

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois avaliadores, que aplicaram filtros e descritores para uma triagem inicial. Inicialmente, foi feita a leitura dos

títulos e resumos, seguida da leitura integral dos documentos selecionados. Em caso de divergência entre os avaliadores, um terceiro foi consultado.

Na primeira fase, os avaliadores fizeram uma triagem inicial, analisando títulos e resumos para identificar publicações que abordam diferenças na microbiota intestinal entre recém-nascidos prematuros alimentados com fórmula infantil e leite materno. Foram incluídos estudos que tenham relevância direta com a questão norteadora, e estudos não relacionados foram excluídos.

Os artigos selecionados na fase de triagem inicial foram submetidos à leitura integral. Nesta etapa, analisamos a consistência metodológica dos estudos, o tamanho e a seleção da amostra (inclusão de participantes adequados à faixa etária e situação clínica), os instrumentos utilizados (critérios de avaliação), e a classificação do periódico conforme o Qualis/CAPES. Os critérios de exclusão foram incompreensibilidade na metodologia e informações insuficientes sobre as diferenças na microbiota intestinal entre os grupos.

#### **4.4. Análise de riscos de viés**

A avaliação de riscos de viés foi conduzida com a escala Robins I (Anexo A). Estudos com alto risco de viés não foram aceitos. Nenhum estudo apresentou alto risco de viés, como está descrito no Quadro 2.

**Quadro 2** - Avaliação Robins I dos estudos.

<b>Autor</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>	<b>D6</b>	<b>D7</b>	<b>Risco Global</b>
Wang Z., <i>et al</i>	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Westaway J., <i>et al</i>	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Aguilar-Lopez M., <i>et al</i>	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Liu M., <i>et al</i>	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Xiu W., <i>et al</i>	Moderado	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Morais J., <i>et al</i>	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Zanella A., <i>et al</i>	Moderado	Baixo	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Chen <i>et al.</i>	Moderado	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado	Baixo	Moderado

**Legenda:** D1 (viés de confundimento); D2 (viés de mensuração); D3 (viés de seleção); D4 (viés por desvios); D5 (dados faltantes); D6 (viés na mensuração dos desfechos); D7 (viés de relato seletivo).

#### 4.5. Síntese dos achados

Para a síntese dos resultados, foi realizada uma análise narrativa com a categorização dos principais achados que respondem à questão norteadora. Quadros foram apresentados com as características dos estudos selecionados, incluindo ano de publicação, autoria, tipo de estudo, síntese metodológica, amostra, objetivos e principais achados.

A análise dos subgrupos identificou as principais diferenças entre os grupos de estudo quanto à microbiota intestinal e à saúde gastrointestinal.

#### 4.6. Demonstração e evidência dos textos obtidos pela busca

A busca retornou um total de 983 publicações, sendo excluídos 767 artigos duplicados ou artigos que não atendem aos critérios de inclusão via ferramenta automatizada (Rayyan e Endnote). Prosseguindo 216 artigos selecionados após seleção para leitura do título, resumos e

aplicação dos critérios de exclusão e inclusão. Foram selecionados 8 artigos para leitura e avaliação baseada na escala Robins I e, assim, foram excluídos após leitura e por baixa avaliação nos sistemas aplicados 0 artigos. Por fim, foram incluídos 8 artigos na revisão sistemática. A sequência de busca foi descrita no Quadro 3.

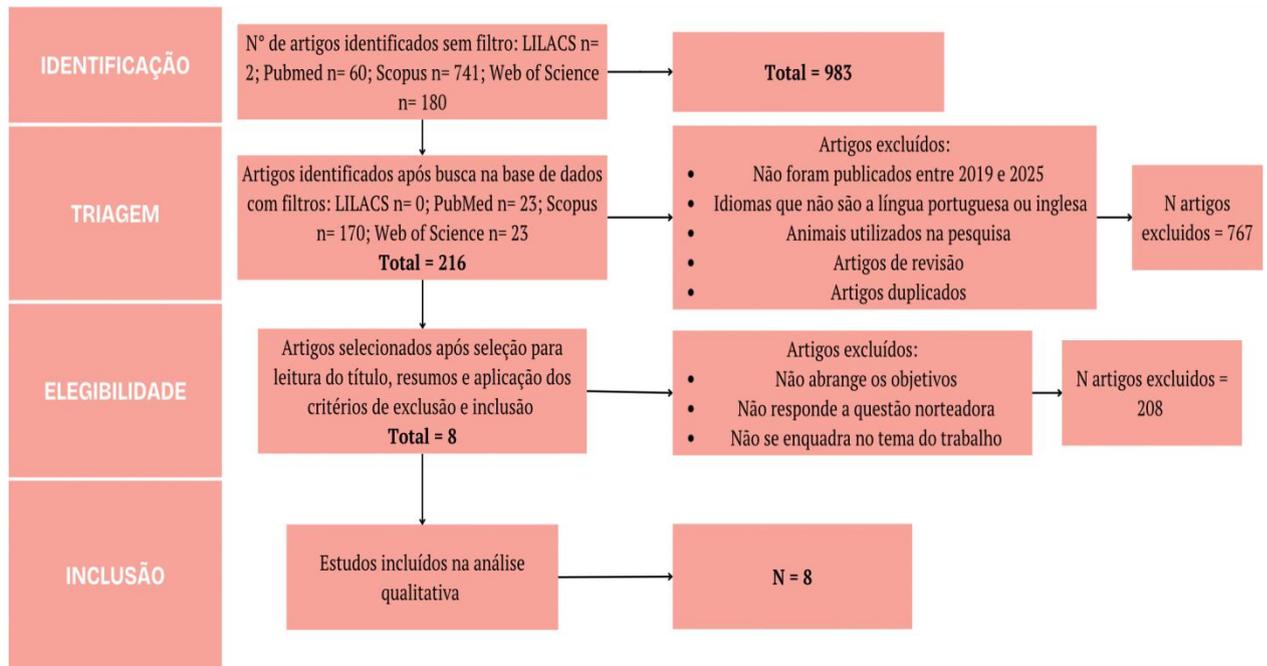
**Quadro 3:** Demonstração da string de busca segundo respectivas bases de dados e etapas da estratégia PRISMA. Autores, 2024.

IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS POR MEIO DOS BANCOS E BASES DE DADOS						
ESTRATÉGIA DE BUSCA	IDENTIFICAÇÃO			TRIAGEM		INCLUSÃO
	Base de dados	Ao utilizar a string de busca	Aplicação de filtros	Leitura de títulos e resumo	Submetidos a leitura na íntegra	
((Premature Birth) OR (Preterm birth) OR (Preterm delivery) OR (Early delivery) OR (Prematurity)) AND ((Microbiome) OR (Microbiota) OR (Gastrointestinal Microbiome) OR (Gut microbiome) OR (Gut microbiota) OR (Intestinal microbiome) OR (Intestinal flora) OR (Gastrointestinal flora) OR (Microbial communities)) AND (infant Formula) OR (Baby formula) OR (Infant milk) OR (Baby milk) OR (Formula milk) AND (Milk, Human) OR (Human milk) OR (Breast milk) OR (Maternal milk) OR (Lactation) OR (Breastfeeding) OR (Colostrum)) AND ((Milk Human) OR (Human milk) OR (Breast milk) OR (Maternal milk) OR (Lactation) OR (Breastfeeding) OR (Colostrum))	LILACS	2	0	0	0	0
	SCOPUS	741	170	9	4	4
((Premature Birth) OR (Prematurity)) AND ((Microbiome) OR (Microbiota) OR (Gastrointestinal Microbiome) OR (Gut microbiome) OR (Gut microbiota) OR (intestinal microbiome) OR (intestinal flora) OR (Gastrointestinal flora)) AND ((infant Formula) OR (Baby formula) OR (infant milk) OR (Baby milk) OR (Formula milk) AND : (Human milk) OR (Breast milk) OR (Maternal milk) OR (Lactation) OR (Breastfeeding) OR (Colostrum)) AND ((Milk Human) OR (Maternal milk) OR (Colostrum))	WEB OF SCIENCE	180	23	3	3	3
("Infant Formula"[Mesh] OR "Baby formula" OR "Infant milk" OR "Baby milk" OR "Formula milk") AND (Milk, Human"[Mesh] OR "Human milk" OR "Breast milk" OR "Maternal milk" OR "Lactation" OR "Breastfeeding" OR "Colostrum") AND ("Premature Birth" [Mesh] OR "Preterm birth" OR "Preterm delivery" OR "Early delivery" OR "Prematurity") AND (Microbiome OR Microbiota OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh] OR "Gut microbiome" OR "Gut microbiota" OR "Intestinal microbiome" OR "Intestinal flora" OR "Gastrointestinal flora" OR "Microbial communities")	SCOPUS	20	23	6	1	1

## 5. RESULTADOS

Seguindo toda a metodologia e critérios de inclusão e exclusão citados acima, foram selecionados 8 artigos científicos, que avaliaram a diferença entre o desenvolvimento da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros alimentados com leite materno ou com fórmula infantil. O processo de busca e seleção das evidências segue descrito no fluxograma apresentado na figura 1.

**Figura 1** – Aplicação PRISMA para seleção de artigos.



A caracterização dos estudos a partir de cada autor e ano está descrita na figura 2.

**Figura 2** - Resultados dos estudos por autor e ano.

Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Síntese Metodológica	População e Amostra	Objetivo	Principais achados
Xiu <i>et al.</i> , 2023	Coorte	Análise dos fatores que afetam a microbiota de RN prematuros por sequenciamento 16S rRNA.	64 RN prematuros (< 32 semanas de gestação).	Investigar o impacto do modo de parto, uso de antibióticos e métodos de alimentação na microbiota intestinal dos RN prematuros.	O leite materno possui imunomoduladores que podem reduzir o risco de doenças infecciosas. Os prematuros em aleitamento materno exclusivo tiveram transição da microbiota de Proteobacteria para Firmicutes. Os RN Alimentados com fórmula infantil tiveram dominância de Proteobacteria e diminuição de Firmicutes, sendo os principais gêneros <i>Streptococcus</i> e <i>Enterococcus</i> . Teste de Qui-quadrado: p=0,004.
Morais <i>et al.</i> , 2021	Observacional longitudinal	Análise da microbiota fecal e atividade da fosfatase alcalina nas fezes.	117 RN muito prematuros (<32 semanas) admitidos na UTI nas primeiras 24 horas após o nascimento e sem malformações congênitas ou doenças metabólicas.	Avaliar a influência do leite humano na microbiota intestinal e na atividade da fosfatase alcalina em RN prematuros.	Bebês alimentados com leite materno exclusivo apresentaram um aumento significativo no índice Chao1, indicando que a diversidade bacteriana foi mais favorecida com o leite materno em comparação aos prematuros alimentados com fórmula infantil. 117 elegível; 75 mãe. Recém-nascidos prematuros alimentados com leite materno da própria mãe (MOM) apresentaram uma maior riqueza microbiana (índice Chao1) em comparação com aqueles alimentados com leite humano doado (DHM). Teste de Qui-quadrado p = 0.011.
Wang <i>et al.</i> , 2020	Observacional	Foram coletadas amostras fecais em dois momentos, e o DNA/RNA das amostras foi extraído para análises de rRNA 16S e metatranscriptômica.	A população estudada consistiu de 20 bebês pré-termo moderado-tardios, dos quais 10 foram alimentados com leite materno (MBM) e 10 foram alimentados com fórmula.	Investigar a composição e a diversidade da microbiota intestinal de bebês prematuros alimentados com leite materno ou fórmula, usando sequenciamento de rRNA 16S e análises metatranscriptômicas.	Alimentados exclusivamente com leite materno apresentaram microbiota intestinal dominada por <i>Veillonella</i> e <i>Escherichia/Shigella</i> , com alta abundância de <i>Propionibacterium</i> . Os alimentados com fórmula infantil tinham uma microbiota intestinal dominada pelos gêneros <i>Streptococcus</i> e <i>Klebsiella</i> , seguidos por <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> e <i>Veillonella</i> , <i>Akkermansia</i> estava presente apenas nesse grupo. Teste de Qui-quadrado: p < 0,002.

Chen <i>et al.</i> , 2019	Prospectivo longitudinal	Comparou o desenvolvimento microecológico intestinal de RN prematuros alimentados com leite materno x fórmula infantil.	60 bebês prematuros, dos quais 30 foram alimentados com leite materno e 30 com fórmula infantil.	Explorar os efeitos de leite materno e fórmula no desenvolvimento da microbiota intestinal de RN prematuros.	A alimentação por leite materno aumentou a diversidade alfa da flora intestinal deste grupo. Já os RN alimentados com fórmula apresentaram maior produção de ácidos graxos de cadeia curta e menor diversidade microbiana. Teste de Qui-quadrado: $p < 0,05$ .
Zanella <i>et al.</i> , 2019	Coorte prospectivo	Amostras fecais foram coletadas semanalmente por 28 dias e analisadas quanto à composição microbiana através de sequenciamento de rRNA 16S.	62 bebês prematuros: 7 com leite materno exclusivo, 8 com fórmula exclusiva, 16 mista com alimentação de >70% aleitamento materno, 16 mista com alimentação de fórmula >70% e 15 mista com 50% leite materno e fórmula	Determinar diferenças na microbiota de RN prematuros considerando proporções de leite materno e fórmula infantil.	Comparações entre grupos indicaram diferenças significativas de riqueza microbiana ( $p < 0,001$ ), com o grupo alimentado exclusivamente com leite materno apresentando a maior média de 85 OTUs e o grupo com fórmula infantil apresentando a menor, com 9 OTUs. Teste de qui-quadrado: $p < 0,05$ . Também foi usado o teste exato de Fisher quando os dados não atendiam ao teste do qui-quadrado.
Westaway <i>et al.</i> , 2022	Estudo observacional prospectivo	Foram analisadas amostras de mecônio na admissão e de fezes na alta, utilizando métodos bioinformáticos e ajustando para fatores clínicos.	85 recém-nascidos prematuros, com idade gestacional menor que 32 semanas e peso ao nascer inferior a 1500 g, internados na UTIN do The Townsville Hospital.	Identificar e entender as variações no desenvolvimento da microflora intestinal de bebês prematuros tratados com probióticos, observando diferenças entre a admissão e a alta e explorando o efeito de variáveis clínicas.	Bebês alimentados exclusivamente com fórmula infantil mostraram maior diversidade microbiana em comparação aos que receberam somente leite materno. Essa menor diversidade nos bebês em aleitamento materno está ligada a maior abundância de bactérias comensais específicas, como <i>Bifidobacterium</i> e <i>Klebsiella</i> . Teste de Qui-quadrado: $p = 0.0021$ .
Liu <i>et al.</i> , 2022	Observacional retrospectivo	Analisou-se dois grupos (alimentados com leite materno ou fórmula infantil), observando dados clínicos e exames para determinar a relação entre microbiota intestinal e resultados clínicos.	31 bebês prematuros ( $\leq 32$ semanas ou $< 2,0$ kg) internados em um hospital de Pequim (2017-2018), 52% ( $n=16$ ) receberam leite materno (BM) enquanto 48% ( $n=15$ ) foram alimentados com fórmula infantil (FM).	Investigar o efeito de diferentes métodos de alimentação (leite materno vs. Fórmula infantil) na microbiota intestinal e nos desfechos clínicos de bebês prematuros.	Prematuros alimentados com leite materno tinham mais Actinobactéria e Firmicutes, com benefícios imunológicos. Bebês alimentados com fórmula infantil tinham mais Proteobactéria, associada à inflamação. Teste de Qui-quadrado: $p=0,004$ .

Aguilar-Lopez <i>et al.</i> , 2022	Observacional de coorte prospectivo	Analisou-se o DNA das fezes para identificar as diferenças na composição e função da microbiota entre bebês prematuros alimentados com leite materno e com fórmula infantil.	27 prematuros e 42 amostras de fezes no total.	Avaliar o potencial metagenômico do <u>microbioma</u> fecal de bebês prematuros que consomem leite materno com fortificante em comparação com alimentação por fórmula infantil.	Alimentados com leite materno possuem maior presença de <i>Bifidobacterium</i> (9,45% comparado com 1,96% no grupo de fórmula infantil, $P = 0,02$ , $q = 0,17$ ) e abundância de Actinobactérias. Os gêneros <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Citrobacter</i> eram mais presentes na microbiota dos alimentados por fórmula infantil. Teste de Qui-quadrado: $P = 0,02$ , $q = 0,17$ .
------------------------------------	-------------------------------------	--	--	---	---

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 8 estudos originais (publicados entre 2019 e 2024) que compararam a composição da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros alimentados exclusivamente com leite materno (BM) e aqueles alimentados com fórmula infantil (FI). A análise dos achados dos estudos permitiu identificar diferenças marcantes entre os grupos, que serão apresentadas de forma integrada aos objetivos específicos do trabalho.

1. Composição da microbiota intestinal em prematuros alimentados exclusivamente com leite materno:

- Os estudos indicam que o aleitamento materno exclusivo está associado a uma microbiota intestinal mais diversificada, com índices de riqueza nutricional significativamente superiores. A unidade analítica que agrupa sequências similares no nível molecular conhecida como “Operational Taxonomic Unit” (OTU) foi um dos critérios utilizados para comparar os conjuntos microbianos nos dois grupos de prematuros. Zarella *et al.* (2019) relataram uma média de 85 OTUs em bebês alimentados com BM, em comparação com apenas 9 OTUs em bebês alimentados com FI ( $p < 0,001$ ), o que demonstra maior diversidade bacteriana no primeiro grupo.

- Os componentes imunomoduladores, como a imunoglobulina IgA, lactoferrina, e oligossacarídeos presentes no leite materno favorecem a colonização por microrganismos que promovem a maturação do sistema imunológico e contribuem para a transição de filos bacterianos patogênicos para filos benéficos (por exemplo, a modificação de Proteobacteria - que é uma bactéria que tem sido associada a doenças inflamatórias intestinais-, para Firmicutes, - que são microrganismos importantes para a saúde intestinal e manutenção da barreira protetora-), o que configura um ambiente microbiano equilibrado e resiliente.

- Prematuros alimentados exclusivamente com leite materno apresentam uma microbiota intestinal mais rica e diversificada, com predominância de bactérias benéficas e uma transição

favorável na composição dos filos bacterianos, o que contribui para um ambiente microbiano equilibrado e uma resposta imunológica mais adequada.

2. Composição da microbiota intestinal em prematuros alimentados com fórmula infantil:

- Prematuros alimentados com fórmula infantil apresentam uma microbiota intestinal com menor diversidade bacteriana e menor riqueza microbiana, refletida pela predominância de gêneros potencialmente patogênicos.

- Entre os principais achados, destacam-se a dominância dos gêneros *Streptococcus*, *Klebsiella* e *Enterococcus*, que podem estar associadas a infecções e doenças, além de uma elevada abundância de bactérias pertencentes à família *Enterobacteriaceae* e à classe *Bacilli*.

- A redução na presença de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e o aumento dos níveis de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) – como acetato e butirato – indicam que a fórmula infantil pode favorecer uma fermentação proteolítica intensificada e um ambiente microbiano com maior potencial inflamatório.

- Prematuros alimentados com fórmula infantil possuem uma microbiota menos diversificada, marcada pela predominância de gêneros potencialmente patogênicos e um perfil que favorece a produção de SCFAs, indicando processos fermentativos diferentes e maior risco inflamatório.

3. Comparação entre a microbiota de prematuros alimentados com leite materno e com fórmula infantil:

- A comparação direta entre os grupos revela que o aleitamento materno exclusivo promove uma microbiota mais diversificada e com maior presença de bactérias benéficas,

enquanto a alimentação com fórmula infantil está associada à predominância de bactérias potencialmente inflamatórias (como as Proteobacteria).

- Estudos quantitativos demonstram diferenças marcantes: enquanto bebês alimentados com BM apresentam índices significativamente maiores de riqueza microbiana e uma configuração taxonômica que favorece a colonização por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*, os bebês alimentados com FI exibem uma maior proporção de *Streptococcus*, *Klebsiella* e *Enterococcus*, sugerindo um ambiente com maior risco de inflamação e complicações infecciosas.

- Do ponto de vista clínico, ainda que a alimentação com fórmula infantil possa estar associada a uma obtenção mais rápida de ganho de peso e da obtenção da alta hospitalar antecipada, os parâmetros imunológicos – como níveis de hemoglobina, plaquetas, cálcio e albumina – foram mais favoráveis no grupo BM, reforçando a importância dos fatores bioativos do leite materno na modulação da microbiota e na proteção contra eventos adversos.

- A comparação direta evidencia que o tipo de alimentação exerce papel determinante na configuração da microbiota intestinal, influenciando não só os perfis bacterianos mas também os desfechos clínicos – com o leite materno promovendo uma colonização microbiana que pode reduzir o risco de infecções e complicações, enquanto a fórmula infantil, embora apresente algumas vantagens clínicas imediatas, pode estar associada a um ambiente microbiano menos favorável à saúde a longo prazo.

- Esta integração dos achados evidencia a importância da escolha da estratégia alimentar para os recém-nascidos prematuros, destacando os benefícios do aleitamento materno na formação de uma microbiota intestinal saudável e resiliente

Tabela 2 – Microorganismos identificados em aleitamento materno versus alimentação por fórmula infantil

<b>Microorganismos identificados</b>		
<b>Referência – Autor e ano</b>	<b>Em aleitamento materno</b>	<b>Em alimentação por fórmula infantil</b>
Xiu <i>et al.</i> , 2023	Transição de Proteobacteria para Firmicutes	<i>Streptococcus</i> e <i>Enterococcus</i>
Morais <i>et al.</i> , 2021	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides ovatus</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> .	<i>Klebsiella</i> e <i>Escherichia coli</i>
Wang <i>et al.</i> , 2020	<i>Veillonella</i> e <i>Escherichia/Shigella</i> , com alta abundância de <i>Propionibacterium</i>	<i>Streptococcus</i> e <i>Klebsiella</i> , seguidos por <i>Enterococcus</i> , <i>Veillonella</i> e <i>Akkermansia</i>
Chen <i>et al.</i> , 2019	Diversidade alfa e <i>Bifidobacterium</i>	<i>Enterococcus</i> e <i>Streptococcus</i>
Zanella <i>et al.</i> , 2019	<i>Acinetobacter</i> , <i>bradyrnodium</i> , <i>caulobacter</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Enterococcus</i> e um gênero desconhecido da família <i>Enterobacteriaceae</i>
Westaway <i>et al.</i> , 2022	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i>	Diversidade alfa maior e <i>veillonella</i>
Liu <i>et al.</i> , 2022	Diversidade alfa maior. Actinobacteria e Firmicutes, além de Bifidobacteriaceae	Proteobacteria, particularmente da família <i>Enterobacteriaceae</i> , e <i>Xanthomonadacea</i>
Aguilar-Lopez <i>et al.</i> , 2022	<i>Bifidobacterium</i> e Actinobactérias	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> e <i>Citrobacter</i>

## 6. DISCUSSÃO

Os principais achados: no leite materno os principais gêneros encontrados na microbiota intestinal de recém-nascidos foram *Bifidobacterium*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*; na fórmula infantil os principais foram *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* e *Clostridium*.

### 6.1 Amamentação materna exclusiva no desenvolvimento da microbiota de prematuros

O leite materno desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de uma microbiota saudável em recém-nascidos, especialmente em prematuros. A amamentação com leite humano está associada a uma alta diversidade da microbiota intestinal, promovendo um ecossistema microbiano mais robusto e menos suscetível à disbiose, o que contribui para benefícios imunológicos significativos (Chen *et al.*, 2019).

O aleitamento materno favorece a predominância de bactérias da diversidade beta, como *Bifidobacterium*, *Klebsiella* e *Lactobacillus*, bactérias que auxiliam na digestão de oligossacarídeos e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (Westaway *et al.*, 2022). Em termos quantitativos, medidos pelo índice Chao1 - um estimador que calcula o número de espécies em uma amostra-, a quantidade de espécies na amamentação em prematuros foi significativamente maior, atingindo um valor médio de 120, comparado a apenas 60 em bebês que consomem fórmula infantil (Zanella *et al.*, 2019).

Essa constatação pode ser interpretada à luz dos componentes bioativos presentes no leite materno, que não apenas fornecem nutrientes, mas também modulam o ambiente intestinal para favorecer a colonização por microrganismos específicos. Estudos demonstram que o leite materno contém prebióticos, imunoglobulinas, fatores de crescimento e outras moléculas que promovem o crescimento seletivo de bactérias benéficas, como a *Bifidobacterium*, elemento crucial para a proteção e maturação do sistema imunológico dos prematuros (Dos Santos; Coelho; Silva, 2023).

A predominância de gêneros como *Klebsiella* e *Bifidobacterium* em bebês alimentados com leite materno pode refletir essa ação moduladora. Embora *Klebsiella* seja frequentemente associada a infecções em contextos hospitalares, sua presença, em equilíbrio com outros

microrganismos, pode indicar uma colonização inicial diversificada e uma resposta adaptativa do sistema imune, desde que não haja condições de desbalanço que favoreçam infecções oportunistas. Por outro lado, *Bifidobacterium* é amplamente reconhecida por seus efeitos protetores, atuando na fermentação de oligossacarídeos do leite e contribuindo para a manutenção da integridade da barreira intestinal, além de influenciar positivamente a resposta imune.

A diferença quantitativa expressa pelo índice Chao1 – que estima a riqueza de espécies – indica que a alimentação com leite materno não só amplia o número de espécies presentes, mas também favorece a colonização de uma comunidade bacteriana mais heterogênea e, potencialmente, mais resiliente. Essa diversidade pode oferecer uma melhor capacidade de resposta frente a desafios patogênicos e contribuir para o desenvolvimento de um sistema imune mais robusto.

Uma pesquisa identificou que, enquanto o leite materno proporciona até 9,45% de *Bifidobacterium*, a fórmula infantil promove uma média de apenas 1,96% (Liu *et al.*, 2022). Essa disparidade evidencia a influência crucial dos componentes imunomoduladores do leite materno na formação de uma microbiota intestinal saudável. Imunoglobulinas, lactoferrina e os complexos oligossacarídeos presentes no leite, não atuam apenas como nutrientes, mas também como moduladores do ambiente intestinal, favorecendo a colonização seletiva por microrganismos benéficos, particularmente de grupos dos filos Firmicutes e Actinobacteria.

A ação desses componentes ajuda a limitar o crescimento de bactérias potencialmente inflamatórias, como as do filo Proteobacteria, cuja prevalência é significativamente reduzida em bebês que recebem leite materno - 15% da microbiota, em comparação com 40% em bebês alimentados com fórmula infantil (Hui *et al.*, 2021) - contribuindo para uma barreira protetora mais eficaz contra infecções.

Estudos, como o de Liu *et al.* (2022), reforçam que essa composição microbiana balanceada é fundamental para a digestão saudável e para a modulação do sistema imunológico, enquanto pesquisas externas, como a revisão de Bode (2012), destacam que os oligossacarídeos do leite materno desempenham papel duplo ao fornecer energia para bactérias benéficas e inibir a colonização por patógenos, promovendo assim um ambiente intestinal resiliente e menos propenso a inflamações.

Logo, o leite materno não só confere benefícios nutricionais, mas também estabelece uma base microbiológica que fortalece a saúde intestinal e a resposta imunológica dos recém-nascidos, evidenciando a superioridade desse tipo de alimentação na proteção e promoção da saúde

## 6.2 A alimentação por fórmula infantil para a formação da microbiota dos prematuros

A fórmula infantil tende a limitar a diversidade microbiana, aspecto importante para uma microbiota equilibrada e robusta. A flora intestinal desse grupo alimentado por fórmula infantil é dominada por Proteobacteria, incluindo bactérias dos gêneros *Klebsiella*, *Streptococcus* e *Enterobacteriaceae*, conhecidas por seu potencial inflamatório (Wang, 2020). O grupo bacteriano citado está presente em 50% dos bebês alimentados com fórmula infantil, comparado a 15% entre os alimentados com leite materno (Xiu *et al.*, 2023).

A predominância desse grupo de bactérias está associada a um ambiente intestinal mais pró-inflamatório relacionado ao uso fórmula, favorecendo um perfil microbiano menos estável e aumentando o risco de disbiose. Ademais, Proteobacterias estão frequentemente associadas a respostas inflamatórias exacerbadas e ao desenvolvimento de condições como enterocolite necrosante (NEC) em prematuros. Assim, a menor diversidade microbiana observada em bebês que recebem fórmula infantil pode resultar em menor resiliência intestinal, tornando-os mais vulneráveis a desequilíbrios bacterianos e doenças inflamatórias intestinais a longo prazo.

Observa-se que a microbiota de bebês alimentados com fórmula infantil apresenta uma maior presença de *Escherichia coli* e *Clostridium*, duas bactérias ligadas a processos inflamatórios e infecções intestinais. Esses gêneros bacterianos estão presentes em 25% da microbiota de bebês de fórmula infantil, enquanto representam menos de 5% entre os alimentados com leite materno (Zanella *et al.*, 2019). Portanto, a falta de bactérias imunomoduladoras compromete a formação de uma barreira intestinal robusta, deixando esses bebês mais suscetíveis a disbiose e a complicações intestinais.

A fórmula infantil, apesar de ser uma alternativa nutricional ao leite materno, apresenta componentes derivados do leite da vaca como a caseína, que a torna menos digerível, além de baixa ou nenhuma concentração de oligossacarídeos do leite humano (HMOs) e uma maior composição lipídica (De Sousa e Rocha, 2024). Ou seja, ela não contém vários componentes

bioativos fundamentais para o desenvolvimento imunológico do bebê. Diferente da fórmula infantil, o leite materno é enriquecido com anticorpos, células imunológicas, oligossacarídeos e fatores antimicrobianos, que proporcionam proteção contra infecções e ajudam a modular a resposta imunológica dos lactentes (Ballard; Morrow, 2013). Esses elementos são essenciais para a construção de uma base imunológica forte e para a redução do risco de infecções e inflamações durante os primeiros meses de vida.

Consequentemente, a menor diversidade microbiana e a ausência de elementos imunológicos tornam os bebês alimentados exclusivamente com fórmula infantil mais vulneráveis a infecções respiratórias e gastrointestinais.

### 6.3. Comparação entre leite materno e fórmula infantil - diversidade e presença de bactérias benéficas

Ao comparar diretamente a microbiota de bebês alimentados com leite materno e fórmula infantil, as diferenças se tornam evidentes. Prematuros alimentados com leite materno têm uma microbiota composta por 9,45% de *Bifidobacterium* e 17,1% de Actinobactérias, enquanto os alimentados com fórmula infantil possuem apenas 1,96% de *Bifidobacterium* e 2,69% de Actinobactérias (Aguilar-Lopez *et al.*, 2022). Esses dados quantitativos destacam que o leite materno promove uma microbiota mais saudável e equilibrada.

Os oligossacarídeos presentes no leite materno servem como prebióticos, promovendo o crescimento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, que desempenham um papel essencial na proteção contra patógenos e no fortalecimento do sistema imunológico (Azad *et al.*, 2019). Em contraste, a alimentação com fórmula infantil não oferece os mesmos componentes prebióticos e imunológicos, resultando em uma menor diversidade e uma microbiota mais propensa à colonização por bactérias potencialmente patogênicas, como *Klebsiella* e *Enterococcus* (Wang *et al.*, 2020).

Os oligossacarídeos do leite humano (HMOs) são carboidratos complexos não digeríveis que atuam como substrato seletivo para *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, promovendo um perfil microbiano equilibrado e protetor, além de estimular a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), que fortalecem a barreira intestinal e reduzem a

inflamação (Azad *et al.*, 2019). Além disso, os HMOs possuem efeito antimicrobiano, inibindo a adesão de patógenos ao epitélio intestinal e modulando a resposta imunológica.

Em contrapartida, a fórmula infantil carece desses oligossacarídeos, e mesmo com a adição de prebióticos sintéticos, não reproduz integralmente sua funcionalidade. Como resultado, bebês alimentados com fórmula apresentam menor diversidade microbiana e maior suscetibilidade à colonização por *Klebsiella* e *Enterococcus*, bactérias associadas a processos inflamatórios e maior risco de infecções intestinais. A predominância dessas bactérias oportunistas pode comprometer a estabilidade da microbiota intestinal a longo prazo, influenciando negativamente o desenvolvimento do sistema imunológico e aumentando a predisposição a distúrbios gastrointestinais e metabólicos na infância.

Além disso, estudos indicam que esses bebês têm uma incidência maior dessas infecções em comparação com aqueles que são amamentados, o que se deve à ausência de anticorpos e fatores imunomoduladores presentes no leite materno (Victora *et al.*, 2016).

Logo, a fórmula infantil ainda carece de fatores bifidogênicos, os quais permitiriam uma modulação tão benéfica quanto a promovida pelo leite humano. Porém, ainda é uma alternativa segura para mães que são incapazes de amamentar e apresenta bom resultado em internação hospitalar (por 26 dias), que grupos alimentados com fórmula infantil foram liberados mais cedo do que o grupo alimentado com leite materno (Liu *et al.*, 2022).

A comparação entre o leite materno e a fórmula infantil revela diferenças significativas na resiliência microbiana e na resposta inflamatória dos prematuros (Azad *et al.*, 2019). Diante disso, fica evidente que o leite materno é conhecido por conter componentes imunomoduladores, como anticorpos, oligossacarídeos e lactoferrina, que não apenas promovem o crescimento de bactérias benéficas, mas também ajudam a desenvolver uma microbiota mais resiliente a patógenos.

#### 6.4. Limitações e desafios nessa pesquisa

Foram encontrados poucos artigos que respondiam adequadamente à pergunta norteadora desta revisão. A heterogeneidade amostral e das técnicas de sequenciamento também dificultaram a comparabilidade entre os estudos. Ademais, a variabilidade na

amostragem e o pequeno tamanho das amostras limitaram a generalização dos resultados, reforçando a necessidade de estudos longitudinais e padronizados que permitam avaliar o impacto isolado da alimentação na microbiota de prematuros.

Outro obstáculo encontrado foi o próprio desenvolvimento imaturo do sistema imunológico dos prematuros, o que afeta a estabilidade e diversidade da microbiota. Essa vulnerabilidade aumenta a incidência de complicações, como a enterocolite necrosante (NEC). Assim, a necessidade de intervenções nutricionais e o manejo clínico desses pacientes tornam ainda mais desafiadora a isolação dos efeitos da dieta sobre a microbiota.

Este trabalho se destaca por esclarecer, de forma detalhada, as diferenças entre o aleitamento materno e a fórmula infantil, evidenciando que o leite humano, por conter componentes bioativos, como imunoglobulinas, oligossacarídeos e fatores imunomoduladores, promove uma microbiota intestinal mais diversificada e equilibrada em recém-nascidos prematuros. A relevância deste estudo é ainda mais intensificada pelo fato de estudar um grupo de difícil acesso e ainda pouco explorado na literatura: os prematuros, cuja imaturidade do sistema gastrointestinal torna-os mais vulneráveis a infecções e complicações.

Ao comparar os efeitos da alimentação com leite materno com os da fórmula infantil, o estudo reforça a preferência pelo leite humano, que é considerado insubstituível em termos de benefícios imunológicos e de promoção de uma colonização microbiana benéfica, em contraste com a alternativa da fórmula infantil, que apesar de ser uma opção viável, ainda apresenta algumas limitações na replicação dos efeitos do leite materno.

Além disso, a revisão pode gerar impacto na formulação de dietas para prematuros, ao demonstrar como a alimentação influencia a configuração da microbiota intestinal, a fim de aprimorar a qualidade das fórmulas, que ainda carecem de componentes bioativos. Além disso, apresentação dos dados por meio de métricas quantitativas, como o número de OTUs, a diversidade alfa e beta, e a abundância relativa dos gêneros bacterianos, confere maior objetividade e precisão às conclusões, permitindo uma avaliação rigorosa e comparativa dos perfis microbiológicos associados a cada tipo de alimentação. Essa evidência pode orientar estratégias para o desenvolvimento de fórmulas mais eficazes e para a aplicação de probióticos específicos, contribuindo para a melhoria dos desfechos clínicos nessa população.

Apesar disso, não foi o objetivo do presente estudo trazer as principais consequências clínicas, entretanto, sugere-se que estudos futuros sejam realizados buscando estratégias que minimizem os impactos evidenciados pela presente revisão.

## 7. CONCLUSÃO

A análise dos estudos revisados demonstra que o leite materno oferece importantes benefícios ao desenvolvimento da microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros, promovendo uma composição mais equilibrada e rica em bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Já a fórmula infantil está associada a uma microbiota com maior presença de *Proteobacteria*, ligada à disbiose e inflamações. Apesar dos efeitos positivos do leite materno, ainda são necessários mais estudos para compreender seus mecanismos e impactos a longo prazo. Assim, reforça-se a importância do aleitamento materno ou do uso de leite humano pasteurizado em UTIs neonatais para favorecer uma microbiota saudável e um sistema imunológico fortalecido.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUILAR-LOPEZ, Miriam *et al.* Metagenomic profile of the fecal microbiome of preterm infants consuming mother's own milk with bovine milk-based fortifier or infant formula: a cross-sectional study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 116, n. 2, p. 435-445, 2022.
- ALBERTON, Mariana; ROSA, Vanessa Martins; ISER, Betine Pinto Moehlecke. Prevalência e tendência temporal da prematuridade no Brasil antes e durante a pandemia de COVID-19: uma análise de série temporal histórica, 2011-2021. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Único de Saúde do Brasil**, v. 32, n. 2, p. 2022603, 2023.
- ALCON-GINER, Cristina.; CAIM, Silvia.; HALL, Lindsay. J. "Optimisation of 16S rRNA gut microbiota profiling of extremely low birth weight infants." **BMC Genomics**, v. 21, n. 1, p. 25, 2020.
- ALMEIDA, João Marcelo.; NADER, Rafaela Gomes Mendes.; MALLET, Ana Carolina Teixeira. Microbiota intestinal nos primeiros mil dias de vida e sua relação com a disbiose. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, n. 2, pág. e35910212687, 2021.
- AZAD, Meghan Bernier *et al.* "Human milk oligosaccharides and gut microbiota in healthy infants: A randomized trial." **Journal of Pediatrics**, v. 211, p. 91-97, 2019.
- BALLARD, Olivia.; MORROW, Ardythe. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. **Pediatric Clinics of North America**, v. 60, n. 1, p. 49-74, 2013.
- BARRETO Danielle Souza *et al.* A saúde infantil e a via de nascimento: uma revisão integrativa. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 95, n. 35, 2021.
- BÉGHIN, Laethita; *et al.* A fórmula infantil fermentada (com *Bifidobacterium breve* C50 e *Streptococcus thermophilus* O65) com oligossacarídeos prebióticos é segura e modula a microbiota intestinal em direção a uma microbiota mais próxima da dos bebês amamentados. **Nutrição clínica** (Edimburgo, Escócia), v. 40, n. 3, pág. 778-787, 2021.
- BIAN, Guangyong *et al.* "Gut microbiota of healthy Chinese infants fed different diets and its association with antibiotic resistance." **International Journal of Microbiology**, v. 123, n. 2, p. 113-120, 2020.
- BRASIL. Organização Mundial da Saúde (OMS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **SAÚDE DA CRIANÇA: Nutrição Infantil**, 2009.

BRIERE, Carrie Elizabeth *et al.* “Breast feeding outcomes and factor saffecting lactation in mothers of premature infants.” **Journal of Human Lactation**, v. 37, n. 1, p. 43-53, 2021.

CAMPOS, Daniel Nascimento Martins *et al.* Aleitamento materno na prevenção contra infecções gastroentéricas. **Saber Científico**, v. 7, n. 2, p. 68, 17 dez. 2018

CHEN, Cheng *et al.* “Comparative effects of breast milk and formula on gut microbial development in preterm infants”. **Infant Nutrition Research**, 2019.

CHEN, Cheng *et al.* Different effects of premature infant formula and breast milk on intestinal microecological development in premature infants. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, p. 3020, 2020.

CHICHILOWSKI, Marcela *et al.* Efeito da membrana do glóbulo de gordura do leite bovino e da lactoferrina na fórmula infantil no microbioma intestinal e no metaboloma aos 4 meses de idade. **Desenvolvimentos atuais em nutrição**, v. 5, n. 5, pág. nzab027, 2021.

COSTA Carlos. M., *et al.* Impacto da alimentação na modulação intestinal. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 3, n.8, 2022.

COX, Lora. M. *et al.* Alteringthe intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. **Cell**, v. 158, n. 4, p. 705–721, 14 ago. 2014.

DA SILVA, Escrivani *et al.* Como a amamentação e a alimentação podem impactar a microbiota intestinal no desenvolvimento da criança. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 12, n. 8, pág. e11712842951, 2023.

DE BORTOLI, Juliana; FILION, François. “The use of domperidone as a galactagogue: A systematic review of the benefit-risk ratio.” **Journal of Human Lactation**, v. 35, n. 4, p. 684-691, 2019.

DE OLIVEIRA Larissa Vasconcelos *et al.* Aleitamento materno e microbiota intestinal como fatores de proteção contra o desenvolvimento de alergias em crianças. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE**, v. 6, n. 3, p. 149-149, 2021.

DE PAULA, Danyella Oliveira *et al.* Relação entre o aleitamento materno exclusivo nos seis primeiros meses e a prevenção da obesidade infantil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n.4, pag. e7007, 2021.

DO NASCIMENTO, Glaube. Hadassa *et al.* A influência do aleitamento materno para o desenvolvimento da criança. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e277101422184-e277101422184, 2021.

DOS SANTOS, Jucimara Martins; COELHO, Tatiane Aparecida Almeida; SILVA, Rayane Freitas Gonçalves. Fatores que interferem na formação do hábito alimentar saudável na infância: uma revisão bibliográfica. **Revista Científica do UBM**, p. 80-94, 2023..

FAJARDO, Ana Claudia Souza.. Caracterização do microbioma humano. 2015. **Tese de Doutorado**.

GIZELA, Junqueira Pedroso *et al.* Análise e comparação da composição nutricional de fórmulas infantis comercializadas no município de Campos dos Goytacazes-RJ. **Conhecendo Online**, v. 5, n. 1, p. 31-47, 2019.

HOEN, Anne G., *et al.* Association of cesarean delivery and formula supplementation with the stool metabolome of 6-week-old infants. **Metabolites**, v. 11, n. 10, p. 702, 2021.

HORIGOME, Ayako *et al.* Colonization of supplemented *Bifidobacterium breve* M-16V in low birth weight infants and its effects on their gut microbiota weeks post-administration. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 610080, 2021.

HUI, Yan *et al.* The effect of early probiotic exposure on the preterm infant gut microbiome development. **Gut Microbes**, v. 13, n. 1, p. 1951113, 2021.

JONES, Roshonda B *et al.* Lactose-reduced infant formula with added corn syrup solids is associated with a distinct gut microbiota in Hispanic infants. **Gut microbes**, v. 12, n. 1, p. 1813534, 2020.

- LEE, Hanna *et al.* Milk fat globule membrane as a modulator of infant metabolism and gut Microbiota: A formula supplement narrowing the metabolic differences between breastfed and formula-fed infants. **Molecular nutrition & food research**, v. 65, n. 3, 2021.
- LIU, Manman *et al.* Effect of different feeding methods and gut microbiota on premature infants and clinical outcomes. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 888304, 2022.
- MAHESHWARI, Akhil *et al.* Necrotizing Enterocolitis: Clinical Features, Histopathological Characteristics, and Genetic Associations. **Current pediatric reviews**, v. 18, n. 3, p. 210, 2022.
- MARTINS, Leticia Duque Estrada. Modulação da microbiota intestinal na infância e suas interferências no sistema imunológico. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. e56711932194-e56711932194, 2022.
- MENNELLA, Julia *et al.* The macronutrient composition of infant formula produces differences in gut Microbiota maturation that associate with weight gain velocity and weight status. **Nutrients**, v. 14, n. 6, p. 1241, 2022.
- MORAIS, Juliana *et al.* Influence of human milk on very preterms gut microbiota and alkaline phosphatase activity. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1564, 2021.
- MOREIRA, Maria Elisa de Oliveira; MOURA, Andréa de Cássia; NETO, José Martins Filho. Nutrição do recém-nascido prematuro. In: MOREIRA, Maria Elisa de Oliveira; MOURA, Andréa de Cássia; NETO, José Martins Filho (Orgs.). **Nutrição do recém-nascido prematuro**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2019. p. 150-170.
- MUNN, Amanda C. *et al.* “Strategies to improve milk supply in mothers of hospitalized preterm infants.” *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, v. 33, n. 4, p. 343-350, 2019.
- NINO, Gustavo; HOHENHAUS, Dawn M.; FRY, Alisson. “The microbiome and host immune interactions in preterm infants.” **Seminars in Perinatology**, v. 44, n. 6, 2020.
- PAIXÃO, Ellen Maria Souza; CASTRO, Carolina Fernanda Silva. O aleitamento materno como fator benéfico ao desenvolvimento da microbiota intestinal do recém-nascido em comparação com as fórmulas infantis. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 4, n. 4, p. 131-132, 2023.
- PEREIRA, Maria. Teresa. Introdução precoce do leite de vaca associado a doenças respiratórias: Uma Revisão. **Congresso Brasileiro de Ciência da Saúde. Paraíba:Conbracis**. 2017.
- PILGER, Bruna Amanda *et al.* Efeito da exposição precoce à proteína do leite de vaca na ocorrência de doenças alérgicas: uma revisão integrativa da literatura. **Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, v. 11, n. 1, p. e12468, 2024.
- POEIRA, Ana *et al.* Implicações do Leite Materno na Formação da Microbiota Intestinal e Relação com Desenvolvimento de Alergias, 2021.
- QIAN, Tian *et al.* Small intestinal microbiota composition and the prognosis of infants with ileostomy resulting from distinct primary diseases. **BMC gastroenterology**, v. 20, p. 1-8, 2020.
- RAMOS, Amanda Cristiane da Silva Moraes; FIGUEIREDO, Rebeca Sakamoto; FERREIRA, José Carlos de Sales. Componentes da dieta na microbiota intestinal e sua influência na redução de complicações em pacientes com doenças renais crônicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e413111335740-e413111335740, 2022.
- RIBEIRO, Dandara Leal.; FONSECA, Karina Zanoti. Benefícios do consumo de flavonoides para a microbiota intestinal: uma revisão. **Inova Saúde**, v. 14, n. 4, p. 164-174, 2024.
- RIECHMANN, Enriqueta Román *et al.* Real-world study in infants fed with an infant formula with two human milk oligosaccharides. Nutrición hospitalaria: **Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral**, v. 37, n. 4, p. 698-706, 2020.

RUIZ-OJEDA, Francisco Javier *et al.* Effects of a Novel Infant Formula on the Fecal Microbiota in the First Six Months of Life: The INNOVA 2020 Study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 3, p. 3034, 2023.

SHULMAN, Robert Jay *et al.* Infant behavioral state and stool microbiome in infants receiving Lactocaseibacillus rhamnosus GG in formula: randomized controlled trial. **BMC pediatrics**, v. 22, n. 1, 2022.

SILVA, João da; PEREIRA, Ana Lúcia; MENEZES, Carlos A. Alterações na microbiota intestinal de recém-nascidos prematuros: implicações para o desenvolvimento e saúde a longo prazo. **Revista Brasileira de Microbiologia**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 42-50, 2023.

SILVA, Laís Araújo Tavares. Suplementação com fórmula infantil em recém-nascidos nas maternidades brasileiras: análise a partir do estudo Nascer no Brasil. 2022.

SILVA, Maria A.; PEREIRA, João B.; OLIVEIRA, Ana C. Adaptações fisiológicas do recém-nascido. **Revista de Pediatria Contemporânea**, v. 5, n. 2, p. 40-50, 2020.

SOUSA, Maria *et al.* Epidemiology of arterial hypertension in pregnant. **Einstein Journal**, v. 18, p. 4682, 2019.

TONON, Karina Merini *et al.* Infant formula with 2'-FL + LNnT positively modulates the infant gut microbiome: An in vitro study using human intestinal microbial ecosystem model. **International dairy journal**, v. 139, n. 105558, p. 105558, 2023.

VAN DONGEN, Katja CW *et al.* Differences in gut microbial fructoselysine degradation activity between breast-fed and formula-fed infants. **FEMS microbiology ecology**, v. 99, n. 1, p. 145, 2022.

VICTORA, Cesar Gomes *et al.* Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. **The Lancet**, v. 387, n. 10017, p. 475-490, 2016.

WALLINGFORD, John Clinton; MYERS, Pernille Neve; BARBER, Cynthia M. Effects of addition of 2-fucosyllactose to infant formula on growth and specific pathways of utilization by *Bifidobacterium* in healthy term infants. **Frontiers in nutrition**, v. 9, 2022.

WANG Sihong *et al.* Associação entre microbiota do leite materno e alergia alimentar em lactentes. **Fronteiras em Microbiologia Celular e de Infecção**, v. 11, p. 770913, 2022.

WANG, Ziyi *et al.* Comparing gut microbiome in mothers' own breast milk-and formula-fed moderate-late preterm infants. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 891, 2020.

WESTAWAY, Jacob AF *et al.* The bacterial gut microbiome of probiotic-treated very-preterm infants: changes from admission to discharge. **Pediatric Research**, v. 92, n. 1, p. 142-150, 2022.

XIU, Wenlong *et al.* Assessing multiple factors affecting the gut microbiome structure of very preterm infants. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 56, p. e13186, 2023.

ZANELLA, Adriana *et al.* Influence of own mother's milk and different proportions of formula on intestinal microbiota of very preterm newborns. **Plos One**, v. 14, n. 5, p. e0217296, 2019.

ZAKARIA, Zain Zaki *et al.* Design and microinjection of morpholino antisense oligonucleotides and mRNA into zebrafish embryos to elucidate specific gene function in heart development. **Journal of visualized experiments: JoVE**, n. 186, p. 10.3791/63324, 2022.

## ANEXO A - Avaliação por Robins I

		Risk of bias								
		D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	Overall
Study	Study 1									
	Study 2									
	Study 3									
	Study 4									

D1: Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?  
 D2: Were the study subjects and the setting described in detail?  
 D3: Was the exposure measured in a valid and reliable way?  
 D4: Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?  
 D5: Were confounding factors identified?  
 D6: Were strategies to deal with confounding factors stated?  
 D7: Were the outcomes measured in a valid and reliable way?  
 D8: Was appropriate statistical analysis used?

**Judgement**  
 High  
 Unclear  
 Low

**ANEXO B – Fluxograma PRISMA 2020 para apresentação do processo de seleção dos estudos ao longo de uma revisão sistemática nova.**

