

# A INFLUÊNCIA DO PARTO NA IMUNIDADE DO NEONATO

Fernando Antônio Ramos Schramm Neto<sup>1</sup>

Yuri de Jesus Machado<sup>1</sup>

Juliana Fraga Vasconcelos<sup>1,2</sup>

## Resumo

O exposto artigo traça uma comparação sobre como as diferentes formas de parto atuam de modo a influenciar o assentamento da microbiota interna do bebê, considerando os diferentes contatos que o mesmo estabeleceu com o ambiente externo intrauterino e extrauterino, somado aos hábitos de vida adquiridos na vida pós-parto, e como o desenvolvimento dessa microbiota atua de maneira a contribuir na maturação do seu sistema imunológico, o deixando, ou não, mais propenso a sofrer com doenças crônicas específicas, como alergias, asma, diabetes tipo 2 e obesidade. No entanto, devido à ausência de dados atuais que determinem uma causa conclusiva entre a relação existente entre microbiota, sistema imunológico e doenças crônicas, ainda se faz necessário novas pesquisas prosseguirem nessa área a fim de respaldar a escolha da forma que o bebê chega ao mundo, se parto cesáreo ou natural.

**Palavras-chaves:** Parto; Microbiota; Bactéria; Imunidade; Doenças Crônicas; Neonato; Hospedeiro.

## Abstract

This article compares how different forms of delivery act to influence the settlement of the baby's internal microbiota, considering the different contacts it has made with the intrauterine and extrauterine external environment, in addition to life habits acquired in life. postpartum, and how the development of this microbiota acts to contribute to the maturation of your immune system, making you or not more likely to suffer from specific chronic diseases such as allergies, asthma, type 2 diabetes and obesity. However, due to the lack of current data to determine a conclusive cause between the relationship between microbiota, immune system and chronic diseases, further research is still needed in this area to support the choice of how the baby arrives in the world. if I deliver by caesarean section or natural.

**Keywords:** Childbirth; Microbiota; Bacterium; Immunity; Chronic diseases; Neonate; Host.

## 1 INTRODUÇÃO

O corpo humano constitui-se como um resultado final de uma complexa manutenção exercida por uma maquinaria formada por um exército de 100 trilhões de células das mais diversas origens, com funções, temperatura de ativação, potencial hidrogeniônico (pH) ótimo distintos, mas com uma única obra em comum que é sinônimo de uma homeostase bem gerida (LEY et al., 2006). Além das células do próprio organismo, encontram-se bactérias e seus constituintes, que teoricamente seriam patogênicas contra o nosso sistema, mas que por conta de uma relação simbiótica bem estabelecida previamente ao nascimento, possibilitam um auxílio a mais no cumprimento de tarefas metabólicas essenciais (BELKAID et al., 2015).

<sup>1</sup> Atual graduando em Medicina pela Universidade Salvador.

<sup>2</sup> Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública e Universidade Salvador. E-mails: mjjyuri1999@gmail.com

No entanto, esta relação de convivência também possui um lado nefasto, caracterizado justamente por uma falha que tais seres bacterianos induzem ao nosso sistema imune, onde este pode conduzir uma resposta mal direcionada contra antígenos próprios, participando da fisiopatologia de algumas doenças crônicas contemporâneas, como asma, doenças autoimunes, alergias e outras enfermidades inflamatórias (BELKAID et al., 2015).

Estudos recentes associados a experiências laboratoriais, além da observação clínica, têm demonstrado que a genética materna, a exposição ao ambiente intra e extrauterino, assim como o tipo de parto aplicado durante o nascimento do bebê interfere diretamente na formação, consolidação e maturação da flora bacteriana do indivíduo nascido (CLEMENTE et al., 2016). Somado a isso, hábitos adquiridos pelo mesmo após sua concepção, variando desde o tipo de contato que mantêm com o espaço ao seu redor, até a frequência e qualidade alimentares também atuam significativamente de maneira a modular a formação de tal microbiota (CLEMENTE et al., 2016).

Dessa forma, o tipo de parto escolhido representa a rota que será traçada pelo bebê, logo, a depender do caminho, este entrará em contato com estruturas e organismos diferentes presentes no corpo da mãe, destacando-se as bactérias que habitam o canal vaginal. As crianças nascidas de parto normal se banham, literalmente, na flora vaginal da mãe. No microbioma das nascidas por cesárea, entretanto, predominam os micróbios da pele materna. Destaca-se aí uma importante disparidade de interação, que de acordo com experimentos levam a maturações ímpares no organismo do recém-nascido (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010).

Após testes realizados com amostras de material materno humano, foi observado que de fato o ambiente intrauterino não é um ambiente estéril, contendo bactérias presentes e em boa distribuição na placenta (SATOKARI et al., 2009; AAGAARD et al., 2014), também no líquido amniótico (ROMERO et al., 2010), membrana fetal (STEEL et al., 2005), sangue do cordão umbilical (JIMÉNEZ et al., 2005) e mecônio (JIMÉNEZ et al., 2008; HU et al., 2013). Para que possamos entender melhor a importância do tipo de parto na futura qualidade de vida e relação entre determinadas doenças e o tipo de parto, realizamos essa revisão bibliográfica. Desse modo pretendemos subsidiar futuras escolhas quanto ao tipo de parto, e sua implicação na predisposição a doenças, como uma forma de garantir mais saúde a população infantil.

## 2 OBJETIVO

Relacionar a importância do parto natural na modulação da colonização bacteriana primária em comparação com a ausência deste acontecimento no parto por via cesárea, considerando como tal fato interfere no amadurecimento do sistema imunológico do indivíduo.

## 3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura. O levantamento de dados foi resultante da busca em duas bases que reúnem informações em língua inglesa: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e STM (Science Translational Medicine, <https://stm.sciencemag.org>); e em uma base que reúne trabalhos publicados na América Latina: SciELO (Scientific Electronic Library Online, <http://www.scielo.org/php/-index.php>). Além das bases citadas, foi utilizado também o Google Acadêmico, nas versões em inglês e português (<https://scholar.google.com> e <https://scholar.google.com.br/>).

Para as bases informacionais que reúnem trabalhos em língua inglesa, juntamente com a revista acadêmica, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “microbiota” AND “immune system” AND “fetus”. Nas bases de dados que disponibilizam trabalhos em língua portuguesa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “microbiota” AND “sistema imunológico” AND “feto”. Por último foi utilizado o Google Scholar nas versões em inglês, na qual foi pesquisado “microbiota immune system fetus”, e na versão em português, na qual foi utilizado “microbiota sistema imunológico feto”. O corte temporal utilizado foram os artigos dos últimos 20 anos.

As triagens se iniciaram a partir da leitura dos títulos, excluindo-se aqueles que acabavam se repetindo ao longo das bases de dados analisadas. Após isto foi feita uma leitura do resumo que cada um exibia, e por fim, visando-se garantir a qualidade e efetividade textuais, foi realizada uma leitura completa dos artigos.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 A microbiota e seu hospedeiro

Acredita-se que o fortalecimento do sistema imunológico do feto na vida intrauterina inicia-se a partir do compartilhamento de determinadas bactérias por meio do sangue materno, que é repassado ao fetal a partir das artérias endometriais, espaço interviloso e vilosidades coriônicas, como fora sustentado devido à achados feitos da bactéria do gênero *Enterococcus faecium* no líquido amniótico e no mecônio a partir de testes feitos em camundongos (JIMÉNEZ et al., 2008). A presença, em tais regiões, destas bactérias (especificamente *Burkholderia* e membros dos *Actinomycelates* e *Alphaproteobacteria*) está intimamente associada aos riscos de interrupção de gravidez (AAGAARD et al., 2014), sendo muitas vezes necessário o parto prematuro em virtude de infecções intrauterinas e invasões ocultas da cavidade amniótica (ROMERO et al., 2014). A verdade é que estas bactérias coletadas eram, em muitos casos, residentes vaginais comuns, concluindo que a microbiota uterina era decorrente de uma colonização vaginal (GOLDENBERG et al., 2008). No entanto, muitos dos estudos realizados referentes à tais bactérias colonizadoras se fizeram limitados por instrumentação adequada de verificação e equívocos nos métodos de PCR aplicados para quantificar as populações, além de não terem contabilizado o número de seres mortos, células diferentes e produtos metabólicos no meio em questão, tornando duvidosa o levantamento e a comprovação de que as colônias de tais seres estão realmente ligadas aos problemas de parto citados (CLEMENTE et al., 2016).

Se formos levar em consideração o intestino do hospedeiro, a microbiota característica seria constituída primariamente por anaeróbios facultativos comensais, como *Enterobacter* e *Enterococci*, seguidos pela presença de anaeróbios estritos, como *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Clostridium* (HUGON et al., 2015). De uma maneira geral, bactérias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* predominam nos espaços intestinais, e em menor escala podem ser encontradas *Proteobacteria*, *Actinobacteria* e *Verrucomicrobia* (BÄCKHED et al., 2012). Mas a presença de nutrientes também atua diretamente na constituição e distribuição de tais microrganismos, a exemplo de *Proteobactérias* e *Lactobacillales* presentes no intestino delgado devido a maior

presença de monossacarídeos, dissacarídeos e aminoácidos essenciais para o seu bom metabolismo (THURSBY AND JUGE, 2017).

As vacinas agem com o objetivo de induzir uma resposta imunitária protetora aumentando a eficiência do sistema imune para responder adequadamente a uma estimulação patológica. Estudos recentes sugerem que a microbiota pode moldar funções imunológicas e vice-versa, devido à plasticidade do sistema imunológico e, ao mesmo tempo, à instabilidade da microbiota (HARANDI AND MEDAGLINI, 2010; CIABATTINI et al., 2013, 2015, 2016, 2018; DACOBA et al., 2017). Com essa abordagem é possível compreender melhor como ocorrem as variações das respostas imunológicas dentre os indivíduos que receberam as mesmas vacinas, entretanto uma heterogeneidade geográfica, altera o sucesso da vacinação, e um profundo entendimento dessas dinâmicas poderia fornecer uma ferramenta para melhorar as estratégias de imunização (VELASQUEZ et al., 2018).

Esses achados associados ao fato de que as primeiras cargas vacinais são aplicadas com menos de 1 ano de idade, período no qual o lactante ainda tem suas defesas sendo recém formadas, reforça a perspectiva da atuação da influência da microbiota do canal vaginal da mãe como importante modulador na construção dos mecanismos do indivíduo que desencadearam respostas aos organismos próprios e não próprios com os quais ele irá dar interagir ao longo da vida.

#### **4.2 A Influência do tipo de parto**

Associando-se a tais resultados divulgados acima, pode-se concluir que o parto normal é mais influente no que se diz respeito à formação e maturação iniciais do sistema imunológico do bebê, uma vez que com isso o mesmo entra em contato com o canal vaginal materno, além das fezes e urina que muitas vezes antecedem o processo de parto. A pele, o intestino e as cavidades orais e nasofaríngea dos bebês nascidos por este tipo de retirada são inicialmente colonizados por bactérias do tipo *Lactobacillus spp*, também presentes na microbiota vaginal materna (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010), enquanto que bebês nascidos por meio de cesárea, são colonizados por microrganismos ambientais e hospitalares comuns, como *Staphylococcus*, *Streptococcus* ou *Propionibacteria* (BÄCKHED et al., 2015; DOMINGUEZ-BELLO et al., 2016).

Muito embora tais diferenças existentes na composição da microbiota diminuam gradualmente entre os bebês nascidos pelas duas formas de parto, os de cesárea mantem um sinal permanente de colonização pelas bactérias recém citadas até os 12-24 meses de idade (BÄCKHED et al., 2015; JAKOBSSON et al., 2014), mostrando que a etapa de colonização inicial é fundamental, competitivamente falando, para o estabelecimento das populações bacterianas futuras associadas ao tipo de parto, além do que foi comprovado que bebês nascidos por cesárea possuem a colonização intestinal atrasada por grupos bacterianos específicos adquiridos quando em contato externo (JAKOBSSON et al., 2014).

No entanto, muito embora já esteja comprovada esta relação entre o tipo de parto e o desenvolvimento futuro de doenças crônicas como asma, obesidade, alergia, doenças autoimunes (artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, febre reumática, doença celíaca, espondilite anquilosante, Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, alopecia areata, vasculite, arterite temporal), câncer, diabetes tipo 2, autismo, problemas respiratórios, hipertensão, coronariopatia, não há uma relação causal que tenha sido especificada, sendo necessário, ainda, mais estudos serem desenvolvidos visando comprovar a relação existente com o aparecimento de tais enfermidades (CLEMENTE et al., 2016).

Para entender esta relação entre o parto normal e o inóculo bacteriano proveniente da microbiota vaginal, é necessário entender esta própria microbiota, que durante a gravidez apresenta pouca diversidade de microrganismos e maior estabilização, com prevalência de *Lactobacillus spp.*, associados à outros tipos de bactérias anaeróbias que variam por etnia (RAVEL et al., 2011), fazendo-se concluir que bebês, a depender da herança genética e tipo de etnia, podem nascer expostos a uma larga diversificação de seres, fazendo-se necessário uma catalogação e estudos dirigidos para identificação da prevalência de determinados gêneros bacterianos por etnia (RAVEL et al., 2011).

#### **4.3 OS COMPORTAMENTOS DURANTE O PÓS-PARTO**

Mas não é apenas o tipo de parto que define a formação da microbiota intestinal humana, sendo o comportamento e as atividades pós-parto fundamentais nesse aspecto (CLEMENTE et al., 2016). Alguns fatores que influenciam a maturação e formação da microbiota do bebê durante o pós-parto são:

- O uso de antibióticos, principalmente após comprovações de determinados estudos realizados em camundongos, onde a utilização, até de baixas doses, resultou na ruptura da microbiota intestinal e no aumento total da massa gorda, além da sensibilização maior à alérgenos alimentares, bem como no aumento da proliferação fúngica gastrintestinal (*Candida albicans*), resultando no desenvolvimento de doenças das vias aéreas causadas por resposta alérgica, por indução de mastócitos, IL-5, IL-13 e outros mediadores químicos (NOVERR et al., 2005);

- Dieta, ao passo em que o aleitamento materno durante a fase inicial da vida extrauterina se faz de extrema importância, pois fornece imunoglobulinas e fortalece a microbiota estabelecida, principalmente *Lactobacillus*, além de proteger o bebê contra asma e outras alterações respiratórias, quando comparadas às crianças que apenas possuem a alimentação restrita à fórmulas alimentares (MARTÍN et al., 2003; HEIKKILÄ et al., 2003). Além disso, alguns estudos comprovam que muito embora o fator de aceitação e adaptação do organismo do neonato aos microrganismos colonizadores durante e após o parto sejam quase que totalmente incompreendidos (GUILBERT et al., 2007), alguns fatores contidos no leite materno e no colostro, como micróbios vivos, metabólitos específicos, IgA, citocinas e células imunes, definem algumas destas respostas adaptativas que o indivíduo apresentará logo nos primeiros contatos, não se limitando necessariamente à vida extrauterina (BRANDTZAEG et al., 2010);

- Utilização de probióticos e suplementos dietéticos, como leite em pó contendo pré e probióticos, a exemplo dos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium spp.*, prevenindo a ocorrência de determinadas doenças pediátricas (PELUCCHI et al., 2012).

Além dos já citados, a exposição ambiental e a genética do hospedeiro também exercem papel importante na regulação e formação da microbiota do indivíduo (CLEMENTE et al., 2016). O mais importante a se considerar é a respeito da influência do parto normal, pois nele o bebê irá ser exposto ao primeiro inóculo bacteriano do trato vaginal materno, tecido cutâneo e, frequentemente, matéria fecal, expondo o então imaturo sistema imunológico do indivíduo a uma considerável massa bacteriana (YATSUNENKO et al., 2012). Com isso, o sistema imune inato se direciona para o perfil TH2, que está associado ao combate de helmintos e parasitas, mas também à respostas alérgicas, sem, contudo, induzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias no perfil TH1, permitindo assim a colonização e o assentamento das bactérias (ADKINS et al., 1998). Esta resposta inflamatória TH2 pode permitir a

infecção do neonato por doenças oportunistas, por isso, com o tempo, o indivíduo imunossuprimido muda para o perfil TH1, após múltiplos encontros patogênicos, diminuindo assim, as chances de desenvolvimento de alergias e atopias na vida adulta (LIU AND LEUNG, 2006).

Esses dados foram obtidos por meio de estudos recentes em camundongos, que mostraram que a tolerância imunológica foi adquirida por indivíduos que nasceram através de parto normal, mas não de cesariana (LOTZ et al., 2006). Os camundongos que nasceram por parto vaginal tiveram automaticamente a ativação das células epiteliais intestinais e geraram uma resposta de defesa contra o lipopolissacarídeo (LPS), encontrado na parede celular de bactérias gram-negativas.

## 5 CONCLUSÃO

Portanto, dados da literatura apontam que uma exposição precoce aos inóculos bacterianos oriundos da estrutura vaginal materna contribuem significativamente ao desenvolvimento da microbiota dos indivíduos que nasceram, prevenindo-o do desenvolvimento de doenças crônicas no futuro, muito embora a relação causal entre tais contextos são, ainda, parcialmente compreendidos. Para os bebês que nascem de parto cesáreo, por razões fisiológicas que o tornam imperativo, uma possível solução seria a aplicação de gazes contendo fluidos vaginais retirados diretamente das mães, permitindo estabelecimento da colonização induzida (CLEMENTE et al., 2016).

## REFERÊNCIAS

AAGAARD, K.; MA, J; KATHLEEN M; ANTONY, R.G, et al. The placenta harbors a unique microbiome. **Science Translational Medicine**. v. 6, p. 237-265, 2014.

ADKINS, B.; DU, R.Q. Newborn mice develop balanced TH1 and TH2 primary effector responses in vivo but are biased to TH2 secondary responses. **Journal of Immunology**, v. 160, p. 4217-4224, 1998.

BÄCKHED, F; ROSWALL, J; PENG, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. **Cell Host and Microbe**, v.17, p. 690-703, 2015.

BÄCKHED, F; FRASER, C.M; RINGEL, Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications. **Cell Host and Microbe**, v. 12, n. 5, p. 611-622 nov. 2012.

BELKAID, Y; HAND, T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. **Cell**, v. 157, n. 1, p. 121-141, 27 mar. 2014.

BRANDTZAEG, P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. **The Journal of Pediatrics**, v. 156, p. S8-S15, 2010.

CIABATTINI, A; OLIVIERI, R; LAZZERI, E; MEDAGLINI, D. Role of the Microbiota in the Modulation of Vaccine Immune Responses. **Frontiers in Microbiology**, V.10, p. 1305.

CIABATTINI, A; PETTINI, E; MEDAGLINI, D. CD4(+) T Cell Priming as Biomarker to Study Immune Response to Preventive Vaccines. **Frontiers Immunology**. 2013 Dec 4; 4():421.

CIABATTINI, A; PROTA, G; CHRISTENSEN, D, et al. Characterization of the Antigen-Specific CD4(+) T Cell Response Induced by Prime-Boost Strategies with CAF01 and CpG Adjuvants Administered by the Intranasal and Subcutaneous Routes. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 430, 2015.

CIABATTINI, A; PETTINI, E; FIORINO, F, et al. Modulation of Primary Immune Response by Different Vaccine Adjuvants. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 427, 2016.

CIABATTINI, A; PETTINI, E; FIORINO, F, et al. Heterologous Prime-Boost Combinations Highlight the Crucial Role of Adjuvant in Priming the Immune System. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 380, 2018.

DACOBA, T.G; OLIVERA, A; TORRES, D, et al. Modulating the immune system through nanotechnology. **Seminars in Immunology**, v. 34, p. 78-102, Dezembro de 2017.

DOMINGUEZ-BELLO, M.G; COSTELLO, E.K; CONTRERAS, M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.107, p. 11971-11975, 2010.

DOMINGUEZ-BELLO, M.G.; DE JESUS-LABOY, KM; SHEN, N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. **Nature Medicine**, v. 22, p. 250–253, 2016.

GOTSCH, F.; KIM, C.J.; EREZ, O, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. **PLoS One**, v. 3, p. 3056, 2008.

GOLDENBERG, R.L.; CULHANE, J.F.; IAMS, J.D.; ROMERO, R. Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**, v. 371, p. 75–84, 2008.

GUILBERT, T.W; STERN, D.A; MORGAN, W.J; MARTINEZ, F.D; WRIGHT, A.L. Effect of breast-feeding on lung function in childhood, and modulation by maternal asthma and atopy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, p. 843-848, 2007.

HARANDI, A.M; MEDAGLINI, D. Mucosal adjuvants. **Current HIV Research**, v. 8 n. 4, p. 330-335 jun. 2010.

HEIKKILÄ, M.P; SARIS, P.E. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by the commensal bacteria of human milk. **Journal of Applied Microbiology**, v. 95, p. 471–478, 2003.

HU, J; NOMURA, Y; BASHIR, A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. **PLoS One**, v. 8, p. 78257, 2013.

HUGON, P; DUFOUR, J.C; COLSON, P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. **Lancet Infect Diseases**, v. 15, n. 10, p. 1211-1219, 2015.

JAKOBSSON, H.E; ABRAHAMSSON, TR; JENMALNM, MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonization and reduced TH1 responses in infants delivered by cesarean section. **Gut**. v. 63, p. 559–566, 2014.

JIMÉNEZ, E; FERNÁNDEZ, L; MARÍN, M.L, et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. **Current Microbiology**, v. 51, p. 270-274, 2005.

JIMÉNEZ, E; FERNÁNDEZ, L; MARÍN, M.L, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? **Research in Microbiology**, v. 159, p. 187-193, 2008.

LEY R.E.; PETERSON D.A.; GORDON J.I. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 48-837, fev. 2006.

LIU, A.H.; LEUNG, D.Y. Renaissance of the hygiene hypothesis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 117, p. 1063-1066, 2006.

LOTZ, M; GÜTLE, D; WALTHER, S, et al. Postnatal acquisition of endotoxin tolerance in intestinal epithelial cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 203, p. 973-984, 2006.

MARTÍN, R; LANGA S; REVIRIEGO, C, et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, 754–758 (2003).

NOVERR, M.C; FALKOWSKI, N.R; MCCDONALD, R.A, et al. Development of allergic airway disease in mice following antibiotic therapy and fungal microbiota increase: role of host genetics, antigen and interleukin-13. **Infection and Immunity**, v. 73, p. 30–38, 2005.

OH, K.J.; SEE, L; JUNG, H, et al. Detection of ureaplasmas by the polymerase chain reaction in the amniotic fluid of patients with cervical insufficiency. **Journal of Perinatal Medicine**. v. 38, p. 261-268, 2010.

PELUCCHI, C; CHATENOU, L; TURATI, F, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. **Epidemiology**, v. 23, p. 402-414, 2012.

RAVEL, J; GAJER, P; ABDO, Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. In: National Academy of Sciences USA 108 Suppl 1, **Proceedings...** 2011. p. 4680–4687

ROMERO, R; DEY, S.K.; FISHER, S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. **Science**, v. 345, p. 760–765, 2014.

SATOKARI, R.; GRÖNROOS, T.; LAITINEN, K.; SALMINEN, S.; ISOLAURI, E. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. **Letters in Applied Microbiology**, v. 48, p. 8-12, 2009.

STEEL, J.H.; MALATOS, S; KENNEA, N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. **Pediatric Research**, v. 57, p. 404-411, 2005.

TAMBURINI, S; SHEN, N; WU, C.H.; CLEMENTE, J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. **Nature Medicine**, v. 22, p. 713–722, 2016.

THURSBY, E; JUGE, N; BIOCHEM, J. Introduction to the human gut microbiota. **Vaccine** v. 474, n. 11, p. 1823-1836, maio 2017.

VELASQUEZ, DE; PARASHAR, U; JIANG, B. Decreased performance of live attenuated, oral rotavirus vaccines in low-income settings: causes and contributing factors. **Expert Review of Vaccines**, v. 17, n. 2, p. 145-161, fev. 2018.

YATSUNENKO, T; REY, F.E; MANARY, M.J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, p. 222-227, 2012.