


## A microbiota adquirida de acordo com a via de nascimento: uma revisão integrativa

Gabriela Diniz Pinto Coelho<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-0044-3579>


Lilian Fernandes Arial Ayres<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-3809-2660>

Daniela Sezilio Barreto<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0003-4588-0948>

Bruno David Henriques<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-6844-6661>

Mara Rúbia Maciel Cardoso Prado<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-6314-0009>

Camila Mendes Dos Passos<sup>1</sup>





 <https://orcid.org/0000-0003-1230-2500>

**Objective:** analisar as evidências científicas existentes na literatura sobre a relação da via de nascimento com a microbiota adquirida pelo recém-nascido. **Método:** trata-se de uma revisão integrativa sobre a influência da via de nascimento na colonização microbiótica no recém-nascido. Foi realizada uma busca na literatura por meio das bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/ PubMed* e Biblioteca Virtual em Saúde, tendo como estratégia de busca a seleção de artigos baseados nos descritores desenvolvidos com *Medical Subject Headings* (termos MeSH) ou Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). **Resultados:** os recém-nascidos por via vaginal apresentam nos primeiros dias de vida maior concentração de *Bacteroides*, *Bifidobacterias* e *Lactobacillus* e, com o passar das semanas, mostram maior variabilidade microbiótica. Os recém-nascidos por cesárea apresentam microbioma semelhante ao da pele materna e do ambiente hospitalar e possuem menor diversidade, sendo, principalmente, constituído de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Clostridium*. **Conclusão:** a microbiota vaginal materna dispõe de uma maior variedade de microrganismos colonizadores, os quais são responsáveis por auxiliar na capacitação e melhor adequação ao sistema imunológico do recém-nato. Evidencia-se que o parto vaginal é a via ideal, ou seja, a cesariana deve ser realizada apenas quando existem indicações reais.

**Descritores:** Microbiota; Parto Obstétrico; Cesárea; Parto; Sistema Imunitário; Recém-Nascido.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem, Viçosa, MG, Brasil.

### Como citar este artigo

Coelho GDP, Ayres LFA, Barreto DS, Henriques BD, Prado MRMC, Passos CM. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2021;29:e3446. [Access    ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.4466.3446>

## Introdução

O cenário obstétrico brasileiro é preocupante e pode ser visto como um problema de saúde pública em consequência de diversos fatores, entre eles a epidemia de cesariana. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a taxa de cesárea não deve ser superior a 15%<sup>(1)</sup>. Entretanto, esta taxa na saúde suplementar está em torno de 90% e no Sistema Único de Saúde (SUS), de 45%<sup>(2)</sup>.

A cesariana possui um maior risco de hemorragia no intra e pós-operatório<sup>(3-5)</sup>, infecções no sítio cirúrgico<sup>(6-7)</sup>, sepse puerperal, trombose venosa profunda, choque endotóxico<sup>(8)</sup> e pode requerer um maior tempo de internação devido à sua recuperação mais lenta<sup>(6)</sup>.

A via de parto escolhida também pode influenciar a saúde do recém-nascido (RN). Crianças nascidas por cesariana têm maior risco de desenvolver asma, distúrbios sistêmicos do tecido conjuntivo, artrite juvenil, doenças inflamatórias do intestino, deficiências imunológicas e leucemia<sup>(9)</sup>. Acredita-se que parte destas doenças é relacionada com a maturação do sistema imunológico do RN<sup>(10-11)</sup>.

Estudos sugerem que o sistema imunológico do RN é amplamente estimulado pela primeira exposição aos microrganismos durante a vida neonatal<sup>(11)</sup>. E ainda, que o modo de nascimento molda as comunidades microbianas dos lactentes que, conseqüentemente, atuam na maturação do seu sistema imunológico<sup>(12)</sup>.

Desta forma, propõe-se que a via de nascimento influencia a colonização de microorganismos no corpo do RN, embora existam poucos estudos sobre os mecanismos envolvidos nesta adaptação, de acordo com a forma de nascer. Acredita-se que os resultados encontrados nesse trabalho ajudarão na escolha da via de nascimento e, por conseguinte, na redução das cesarianas sem indicações médicas e desnecessárias. E, também, na redução da morbidade e mortalidade fetal, neonatal e materna decorrente das cesáreas e da adaptação inadequada do sistema imunológico neonatal.

Portanto, o objetivo desse trabalho foi analisar as evidências científicas existentes na literatura sobre a relação da via de nascimento com a microbiota adquirida pelo recém-nascido.

## Método

Trata-se de uma revisão integrativa que pode ser definida como um método capaz de sintetizar o conhecimento científico existente sobre a problemática que se deseja estudar<sup>(13)</sup>. Permite, também, ao pesquisador acompanhar o desenvolvimento da temática, ao longo do

tempo, e, a partir disso, a formulação de novas teorias e a geração de conhecimento<sup>(14)</sup>. Ela permite incorporar pesquisas com delineamentos metodológicos diversos e, por isso, pode ser considerada uma ferramenta complexa<sup>(14)</sup>.

Este estudo seguiu com rigor as fases propostas<sup>(15)</sup>, sendo elas: 1.º definição do tema e da pergunta de pesquisa; 2.º escolha dos critérios de inclusão e exclusão de trabalhos; 3.º identificação dos estudos selecionados; 4.º categorização dos estudos selecionados; 5.º análise e interpretação dos resultados; 6.º síntese do conhecimento e apresentação da revisão.

Para a elaboração da questão norteadora da pesquisa foi utilizada a estratégia PICO, que corresponde ao acrônimo de: Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes (desfecho). Esses quatro componentes são importantes para o delineamento da pergunta de pesquisa e, conseqüentemente, para a busca de evidências científicas<sup>(16)</sup>.

Deste modo, a temática escolhida foi a microbiota do recém-nascido adquirida, conforme a via de nascimento e a pergunta norteadora: Qual é a produção de conhecimento sobre a relação da microbiota adquirida pelo RN com a via de nascimento? Nela, o primeiro elemento da estratégia (P) consiste no RN; o segundo (I) corresponde à via de cesárea; o terceiro é a via vaginal (C); e o quarto elemento (O) se refere à microbiota adquirida.

Os critérios de inclusão definidos para esse trabalho foram: artigos publicados em português, inglês ou espanhol, nos quais o tema da questão norteadora fosse contemplado e com até dez anos de publicação. Foram definidos como critérios de exclusão: cartas, editoriais, opinião de especialistas, revisões e estudos com prematuros ou que não estabeleçam comparações em relação à via de nascimento ou que não analisavam recém-nascidos.

A identificação dos estudos selecionados nesta revisão ocorreu por meio de uma busca avançada nas bases de dados eletrônicas consideradas mais importantes: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) (via PubMed) e MEDLINE, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS) (via Biblioteca Virtual em Saúde- BVS), no dia 10 de agosto de 2020, tendo como estratégia de busca a seleção de artigos baseados nos descritores: (("MICROBIOTA") AND ("DELIVERY, OBSTETRIC") OR ("CESAREAN SECTION") OR ("PARTURITION")) NOT ("MILK, HUMAN")) para o Pubmed e (tw:(MICROBIOTA)) AND (tw:(HUMANS)) AND (tw:(PARTURITION OR CESAREAN SECTION OR DELIVERY, OBSTETRIC)) AND NOT (tw:(HUMAN, MILK)) para a busca na BVS.

Os descritores utilizados para a busca na BVS também foram elaborados em português e espanhol, como estratégia para encontrar trabalhos latino-americanos, sendo eles: (tw:(MICROBIOTA)) AND (tw:(HUMANOS)) AND (tw:(PARTO OR CESÁREA OR PARTO OBSTÉTRICO)) AND NOT (tw:(LEITE HUMANO OR LECHE HUMANA))

Os descritores foram desenvolvidos para a busca na PubMed, de acordo com o *Medical Subject Headings* (termos MeSH), utilizados para uma indexação eficiente de publicações sobre o tema<sup>(17)</sup>. Para a busca na BVS foram usados os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS).

O guia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* – PRISMA foi adaptado para o relato desta revisão<sup>(18)</sup>, de forma a conduzir os autores. Após a junção das publicações das duas bases eletrônicas, as duplicatas foram retiradas, comparando-se título, autores, ano e país, e os artigos duplicados foram mantidos na base com maior número de referências encontradas (PubMed). Dois autores, de forma independente, realizaram uma triagem de título e resumo guiados pelos critérios de elegibilidade.

Após esse processo, todos os artigos selecionados foram obtidos na íntegra para nova triagem. Os pesquisadores examinaram, independentemente, todas as publicações para escolher os estudos que preenchiam os critérios de inclusão mencionados acima. Após a leitura, os conflitos foram resolvidos por meio de reunião de consenso.

Em seguida, os artigos foram analisados, utilizando-se um instrumento de coleta de dados<sup>(19)</sup> que contém título do artigo e periódico, nome dos autores, país, idioma, ano de publicação, instituição do estudo, tipo de revista

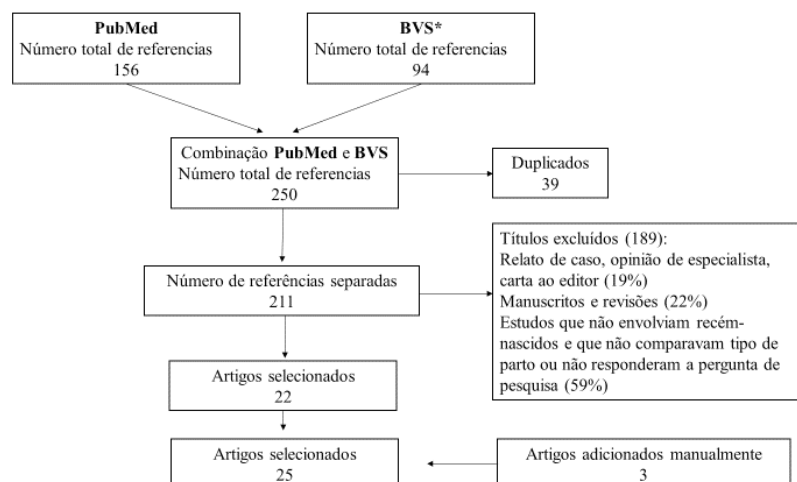
científica, características metodológicas dos estudos e avaliação do rigor metodológico. Essas informações foram inseridas no programa Excel.

As publicações também foram analisadas, segundo o nível de evidência. Neste estudo, eles foram organizados em sete níveis: no Nível I está a revisão sistemática ou metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados ou de diretrizes baseadas em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados controlados; no Nível II estão às evidências oriundas de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado controlado e bem-delineado; no Nível III está o estudo controlado sem randomização; o Nível IV trata de trabalhos provenientes de estudos bem-desenhados como caso-controle ou coorte; no Nível V destacam-se os estudos provenientes de uma revisão sistemática de trabalhos qualitativos e descritivos; no Nível VI estão as evidências de um único estudo descritivo ou qualitativo; no Nível VII estão as evidências provenientes da opinião de autoridades e/ou relatórios de comitês de especialistas<sup>(20)</sup>.

Após a identificação das publicações selecionadas, os artigos foram analisados, rigorosamente, interpretados e sintetizados de forma descritiva e tabular. Para melhor interpretação dos resultados, foram elencadas duas categorias temáticas, de acordo com os temas apresentados nos estudos.

## Resultados

Este estudo constituiu uma amostra de 25 trabalhos. Todo o processo de busca, exclusão e o número de artigos selecionados foram descritos passo a passo em um fluxograma (Figura 1).



\*BVS = Biblioteca Virtual em Saúde

Figura 1 - Processo de seleção de artigos: adaptado do fluxograma PRISMA(18)

Dentre os artigos selecionados, o ano de publicação variou de 2010 a 2019, no ano de 2016, a taxa de publicações foi de 32%, seguida por 12% nos anos 2018, 2017 e 2015. Quanto aos países dos estudos, os Estados Unidos foram o país com maior número de trabalhos, ou seja, 20%, seguido por Suécia e China com 16% das publicações cada um. O idioma encontrado em todos os artigos foi o inglês. O periódico com maior número de publicações foi o *PLoS One* com três trabalhos; os periódicos *Nature Medicine*, *Nat Commun*, *EBioMedicine*, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* e *Scientific Reports* publicaram dois estudos cada um.

Após a análise das publicações, encontraram-se informações similares nos resultados e discussões. Com isso, a categorização dos estudos selecionados se constituiu de duas categorias analíticas: a microbiota e o sistema imunológico e a via de nascimento e a microbiota neonatal, as quais serão apresentadas na discussão.

Na Figura 2, demonstra-se a síntese do conhecimento dos artigos selecionados com informações referentes aos autores, ano, tipo de estudo, nível de evidência e principais resultados.

Autores	Ano	Tipo de estudo/ Nível de evidência	Principais Resultados
Liu, et al. <sup>(21)</sup>	2019	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização/III	Apenas as amostras de líquido amniótico mostraram diferenças significativas ( $p < 0.001$ ), de acordo com o tipo de parto. Enquanto que as amostras de mecônio, da placenta e da membrana fetal não mostraram quaisquer diferenças significativas entre os recém-nascidos por via vaginal e cesárea. Parto vaginal: <i>Lactobacillus</i> e <i>Gardnerella</i> ; Parto cesáreo: <i>Thermus</i> e <i>Tepidiphilus</i>
Reyman, et al. <sup>(22)</sup>	2019	Coorte/IV	A comunidade microbiana em crianças nascidas por parto vaginal é mais estável, quando comparada com crianças nascidas por cesárea, até os 2 meses de vida. A abundância de <i>Bifidobacterium</i> está associada ao tipo de parto, idade e amamentação. No entanto, a amamentação não compensa a falta de <i>Bifidobacterium</i> em crianças nascidas por cesárea. Parto vaginal: <i>Bifidobacterium</i> e <i>Escherichia</i> ; Parto cesáreo: <i>Klebsiella</i> e <i>Enterococcus</i> .
Li, et al. <sup>(23)</sup>	2018	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização /III	O grupo de parto vaginal possui significativamente mais <i>Bifidobacterium</i> e <i>Akkermansia</i> , evidenciando o aspecto saudável do parto natural. Duas bactérias patogênicas comuns, <i>Providencia</i> e <i>Gardnerella</i> , também foram encontradas em alguns bebês desse grupo, o que pode ser justificado pela presença de mães com infecções vaginais não manifestadas.
Shi, et al. <sup>(24)</sup>	2018	Coorte/IV	O microbioma das crianças nascidas por parto normal é um pouco mais diferenciado do que o microbioma das crianças nascidas por parto cesáreo. Parto normal: <i>Actinobacteria</i> , <i>Gammaproteobacteria</i> e <i>Betaproteobacteria</i> ; Parto cesáreo: <i>Deinococcus</i> , <i>Alphaproteobacteria</i> e <i>Bacilli</i>
Wampach, et al. <sup>(25)</sup>	2018	Coorte/IV	O tipo de parto foi considerado o impulsor dominante da colonização do microbioma intestinal neonatal. O parto vaginal influencia a transferência de características funcionais envolvidas em vias microbianas, como a biossíntese de lipopolissacarídeos importantes na estimulação do desenvolvimento do sistema imunológico do recém-nascido.
Brazier, et al. <sup>(26)</sup>	2017	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização /III	O tipo de parto influenciou a composição microbiana fecal. Parto vaginal: <i>Bacteroides</i> e <i>Collinsella</i> ; Parto cesáreo: <i>Klebsiella</i> e <i>Sarcina</i> .
Chu, et al. <sup>(27)</sup>	2017	Coorte/IV	A estrutura da comunidade microbiana neonatal no momento do parto não demonstrou diferenciação significativa no local do corpo. Parto vaginal: <i>Lactobacillus</i> ; Parto cesáreo: <i>Propionibacterium</i> e <i>Streptococcus</i> . A microbiota de neonatos nascidos por via vaginal tendeu a ser mais semelhante à da vagina materna. Recém-nascidos por uma cesariana eletiva foram principalmente povoados por microbiota encontrada na pele materna.
Hill, et al. <sup>(28)</sup>	2017	Coorte/IV	A estrutura da microbiota intestinal do bebê é afetada pelo tipo de parto. Parto vaginal: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> ; Parto cesáreo: <i>Clostridium</i> . Houve grande diversidade de estruturas populacionais individuais dentro de cada grupo, mostrando a composição heterogênea da microbiota intestinal infantil em desenvolvimento.
Bokulich, et al. <sup>(29)</sup>	2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização /III	As crianças nascidas por cesariana exibiram uma diversidade filogenética significativamente maior ( $P < 0,05$ ). No entanto, estas diminuíram significativamente durante o primeiro mês após o nascimento, e as crianças nascidas de cesárea apresentaram subsequentemente menor diversidade e riqueza até os 2 anos de idade.
Bosch, et al. <sup>(30)</sup>	2016	Coorte/IV	As crianças nascidas por parto vaginal tendem a mudar para os perfis dominados por <i>Moraxella</i> e <i>Corynebacterium/Dolosigranulum</i> em um estágio anterior, em comparação com as crianças nascidas por cesariana, que permanecem por mais tempo no perfil dominado por <i>S. aureus</i>
Brumbaugh, et al. <sup>(31)</sup>	2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização /III	Foram observadas diferenças significativas no nível de filo e na abundância bacteriana no nível do gênero por tipo de parto para todos os tipos de amostras infantis. Parto vaginal: Orofaringe: Firmicutes ( <i>Lactobacillus</i> ). Amostras fecais: <i>Bacteroidetes</i> ; Parto cesáreo: Orofaringe: <i>Actinobacteria (Propionibacterium)</i> e <i>Proteobacteria</i> . Amostras fecais: <i>Proteobacteria</i> . Uma perturbação na colonização e sucessão intestinal do recém-nascido pode influenciar o risco de doença em longo prazo.

Autores	Ano	Tipo de estudo/ Nível de evidência	Principais Resultados
Dominguez-Bello, et al. <sup>(12)</sup>	2016	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização /III	Independentemente do local do corpo, os microbiomas de bebês que nasceram por via vaginal ou cesariana, embora expostos aos fluidos vaginais, foram mais semelhantes aos microbiomas vaginais maternos do que os bebês nascidos de parto cesáreo (não expostos).
Kristensen; Herinksen <sup>(32)</sup>	2016	Coorte/IV	O parto cesáreo foi associado à infecção e inflamação da mucosa. Com relação à asma, o efeito da cesárea eletiva foi maior que o da cesárea de emergência. As estimativas de doença do trato respiratório não se alteraram, após o ajuste para a morbidade respiratória neonatal.
Martin, et al. <sup>(33)</sup>	2016	Transversal/VI	O tipo de parto foi um dos fatores que tiveram maior impacto na composição inicial da microbiota do recém-nascido. Os bebês nascidos por parto vaginal tiveram contagens bacterianas significativamente mais altas no mecônio do que aqueles nascidos por cesárea. Os bebês nascidos por cesárea tiveram uma colonização tardia de vários grupos ou espécies bacterianas. Parto vaginal: <i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>B. ovatus</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. uniformis</i> , <i>B. caccae</i> e <i>B. longum subsp. Longum</i> ; Parto cesárea: <i>Enterococcus</i> e <i>C. perfringens</i> .
Shilts, et al. <sup>(34)</sup>	2016	Coorte/IV	O perfil taxonômico do microbioma nasal de recém-nascidos por via vaginal se aproximou mais do perfil de microbioma nasal observado anteriormente em adultos, comparado ao microbioma daqueles que nasceram por cesariana, sustentando a hipótese de que o microbioma nasal de bebês nascidos por via vaginal pode ser mais representativo de um ambiente que foi colonizado com sucesso por comensais estáveis. Parto vaginal: Actinobacteria ( <i>Corynebacterium</i> ); Parto cesárea: Firmicutes ( <i>Staphylococcus</i> ).
Stokholm, et al. <sup>(35)</sup>	2016	Coorte/IV	O tipo de nascimento foi associado aos diferentes padrões de colonização bacteriana intestinal na primeira infância, normalizando-se durante o primeiro ano de vida. A cesariana eletiva e a emergencial foram associadas aos padrões de colonização distintamente diferentes. Parto vaginal: <i>E. coli</i> ; Parto cesárea: <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Staphylococcus aureus</i> .
Bäckhed, et al. <sup>(36)</sup>	2015	Coorte/IV	A via de parto afetou fortemente as espécies de microbiomas em neonatos. Parto vaginal: <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> ; Parto cesárea: <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Haemophilus sp.</i> , <i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Streptococcus australis</i> e <i>Veillonella sp.</i>
Dogra, et al. <sup>(37)</sup>	2015	Coorte/IV	As bactérias que colonizam o corpo do recém-nascido ao nascer promovem um efeito duradouro no sistema imunológico ou na função da barreira intestinal, impulsionadas pelo tipo de parto. Parto vaginal: <i>Bifidobacterium</i> e <i>Collinsella</i> . Parto cesárea: <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Streptococcus</i> . Identificou-se uma colonização mais baixa ou mais tardia por bifidobactérias em bebês nascidos por cesariana, as quais são consideradas bactérias ideais para o organismo do recém-nascido.
Dong, et al. <sup>(38)</sup>	2015	Transversal/VI	A via de parto teve maior impacto na estrutura da microbiota intestinal do que na diversidade durante os primeiros 4 dias de vida do bebê. Parto vaginal: DIA 2: <i>E coli</i> e <i>Bacteroides sp.</i> DIA 4: <i>Bifidobacterium sp</i> e <i>Bacteroides sp</i> ; Parto cesárea: DIA 2: <i>Staphylococcus sp</i> , <i>Clostridium sp</i> e <i>Enterobacter sp.</i> DIA 4: <i>Clostridium sp</i> e <i>Streptococcus sp.</i>
Hesla, et al. <sup>(39)</sup>	2014	Coorte/IV	Parto vaginal: <i>Bacteroides</i> . Parto cesárea: <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Veillonella</i>
Jakobsson, et al. <sup>(40)</sup>	2014	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização/III	Foi encontrada uma menor diversidade microbiana nas crianças nascidas por cesárea, além de níveis circulantes mais baixos das quimiocinas CXCL10 e CXCL11 relacionadas com Th1.
Makino, et al. <sup>(41)</sup>	2013	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização/III	Entre os bebês que nasceram por cesárea, o número total de bifidobactérias foi significativamente menor do que nos bebês nascidos por via vaginal até os 7 dias de idade. Foi proposto que a colonização intestinal de bifidobactérias começa mais rapidamente entre os recém-nascido via vaginal, quando comparada à dos bebês nascidos por cesariana.
Pandey, et al. <sup>(42)</sup>	2012	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização/III	A colonização inicial e a aquisição da microbiota intestinal podem influenciar profundamente o status dos elementos celulares e humorais do sistema imune da mucosa intestinal, durante a vida dos neonatos. Parto vaginal: <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ; <i>Acinetobacter sp.</i> , <i>Bifidobacterium sp.</i> Parto cesárea: <i>Roseomonas pecuniae</i> , <i>Paracoccus sp.</i> , <i>Enterococcus sp.</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i> , <i>Chryseomicrobium imtechense</i> e <i>Staphylococcus sp.</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Citrobacter sp.</i> e <i>Escherichia coli</i> .
Biasucci, et al. <sup>(43)</sup>	2010	Ensaio clínico bem delineado e sem randomização/III	O estudo revelou a presença de <i>Bifidobacterium</i> em 13 de 23 (56,5%) amostras derivadas de recém-nascidos por via vaginal, mas, em nenhuma das amostras obtidas de recém-nascidos por cesariana.
Dominguez-Bello, et al. <sup>(44)</sup>	2010	Ensaio Clínico Randomizado/I	Os recém-nascidos abrigavam comunidades bacterianas que eram essencialmente indiferenciadas nos habitats da pele, nasais, nasofaringe e intestino, independentemente da via de parto, mostrando que, em seu estágio inicial de desenvolvimento comunitário, a microbiota humana é distribuída homogeneamente através do corpo.

Figura 2 - Síntese do conhecimento dos artigos selecionados

## Discussão

O aumento das taxas de cesariana, as alterações na dieta, o uso indiscriminado de antibióticos e agentes antimicrobianos têm alterado a composição microbiótica natural do ser humano. Estas ações podem perturbar o equilíbrio dos organismos comensais, de modo a alterar sua rede metabólica e favorecer o crescimento de constituintes potencialmente patogênicos, refletindo negativamente na saúde da população<sup>(23,45-46)</sup>.

Com base nessas afirmações, é essencial entender a importância da microbiota para o sistema imunológico, e qual a relação da via de nascimento com a composição dessa microbiota no corpo de um recém-nascido.

Estudos mostram que a microbiota é um indutor importante e ativo das respostas regulatórias do sistema imune<sup>(11,47)</sup>. Ela é capaz de induzir células T Reguladoras (TReg) e macrófagos a atuar contra antígenos patogênicos<sup>(48)</sup>. A disbiose pode prolongar a imaturidade imunológica e, conseqüentemente, aumentar o risco para doenças relacionadas com o sistema imunológico<sup>(11,34,40,49-54)</sup>.

O período neonatal é considerado uma janela crítica para o desenvolvimento do sistema imunológico. A estimulação microbiótica adequada se torna necessária para a maturação apropriada de respostas das células TReg<sup>(55)</sup>. Os ácidos graxos de cadeia curta, subproduto da fermentação bacteriana, também são conhecidos por modular a homeostase reguladora das células T (Treg)<sup>(56)</sup>. Essas são responsáveis pelas respostas imunomoduladoras ou imunossupressoras, ou seja, exercem um papel de tolerância imunológica no corpo, controlando, assim, as respostas inflamatórias<sup>(57)</sup>. A desregulação dessas células está diretamente ligada ao desenvolvimento de problemas alérgicos e doenças autoimunes<sup>(42,48)</sup>.

Além disso, a microbiota do organismo humano tem como função a limitação da colonização de patógenos, com base na competição por metabólitos, sendo esse processo conhecido como "resistência à colonização"<sup>(57-58)</sup>. A microbiota colonizadora estabelece uma relação homeostática com o hospedeiro, na qual os microrganismos colonizadores se beneficiam do ambiente rico em nutrientes, garantindo sua sobrevivência e fornecendo aos seus hospedeiros uma maior capacidade de absorver nutrientes dos alimentos, estabelecendo, ainda, redes e biofilmes capazes de proteger o organismo de antígenos patogênicos, entre outros benefícios<sup>(45,48)</sup>.

As *Bifidobacterium* e os *Lactobacillus* são considerados bactérias ideais para o organismo humano, pois exercem um papel de comensalismo no corpo<sup>(22,44,52,59)</sup>. A presença de *Bifidobacterium breve*, entre uma semana a três meses de idade, foi associada a um menor risco de

desenvolver eczema<sup>(59-60)</sup>. Além disso, o número diminuído de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* parece estar relacionado com o aparecimento de alergias<sup>(42,52,59)</sup>. Alguns estudos não encontraram diferença significativa entre a microbiota de indivíduos asmáticos e saudáveis, no entanto, baixos níveis de *Bifidobacterium* são encontrados em indivíduos portadores de asma em longo prazo, quando comparados às pessoas com diagnóstico recente<sup>(61)</sup>.

Outro componente encontrado na microbiota do RN são os Bacteroides. Alguns deles ajudam a regular a imunidade intestinal, e a deficiência dessas bactérias foi identificada em RNs por cesárea. Essa situação provoca o rompimento das reações tolerogênicas, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação e obesidade<sup>(37,42)</sup>. Além disso, essas bactérias estão envolvidas na digestão do leite humano, e a sua escassez no intestino neonatal pode provocar problemas digestivos<sup>(26,28)</sup>.

Essas afirmações podem ser explicadas, segundo a teoria *Old friends*. Os microrganismos comensais treinam o sistema imunológico a desenvolver mecanismos de tolerância como uma estratégia para sua própria sobrevivência. Assim, o sistema imune reconhece e elimina bactérias nocivas, mas não reage contra as espécies úteis e nem contra o próprio organismo<sup>(60,62)</sup>. As bactérias *old friends* têm a capacidade de ativar a produção de citocinas anti-inflamatórias, diferenciando-se assim dos patógenos que estimulam as citocinas pró-inflamatórias<sup>(52,62)</sup>.

Em relação à via de nascimento e à microbiota neonatal, a primeira influencia a aquisição e colonização de bactérias no corpo do neonato<sup>(22-44,52,63)</sup>, principalmente durante a primeira infância, e geralmente há estabilização desta no primeiro ano de vida<sup>(35)</sup>. Durante o nascimento do bebê através da via vaginal ou cesariana ocorre a primeira exposição do seu sistema imunológico aos microrganismos<sup>(12)</sup>.

Diversos sítios corporais do neonato entram em contato com a microbiota do meio e nesse momento ocorre à colonização. Os trabalhos analisaram a colonização microbiótica neonatal em diversos sítios corporais, sendo o intestino o local mais estudado, com base na análise de amostras fecais<sup>(12,21-22,24-26,28,31,33,36-37,40-41,43-44)</sup>. A pele<sup>(12,27,44)</sup> e mucosas oral e nasal<sup>(12,21,27,30-32,34-35,44)</sup> também foram utilizadas em outros estudos. No entanto, defende-se que as comunidades bacterianas mostram um padrão homogêneo de distribuição nos mais diversos habitats corporais, ou seja, independentemente da via de nascimento, a colonização microbiótica apresenta pouca ou nenhuma diferenciação entre os sítios corporais<sup>(27,42)</sup>.

Considera-se que os neonatos nascidos por via vaginal apresentam, nos primeiros dias de vida, maior concentração de *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e

*Lactobacillus* e, com o passar das semanas, mostram maior variabilidade microbiótica<sup>(22,33,43,47,62)</sup>. Esta microbiota é mais semelhante aos microbiomas vaginais maternos<sup>(21-22,27,44,64)</sup>. Cabe destacar que as principais comunidades bacterianas encontradas na vagina materna são os *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*<sup>(65-66)</sup>, entretanto, há controvérsias na literatura. A composição da flora vaginal, durante a gestação, representa diversidade relativamente menor, quando comparada à das mulheres não grávidas. Isso ocorre devido à redução de alguns membros da comunidade vaginal e enriquecimento de espécies-alvo de *Lactobacillus*. Sendo assim, a composição da microbiota vaginal da gestante é mais estável, uma vez que confere proteção contra infecções ascendentes<sup>(65)</sup>.

Os RNs por cesárea apresentam um microbioma semelhante ao da pele materna e do ambiente hospitalar<sup>(47,56,62-63)</sup>, possuem menor diversidade, sendo principalmente constituído de *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Clostridium*. Entretanto, em um estudo longitudinal<sup>(29)</sup>, com 43 bebês, encontrou-se uma diversidade bacteriana significativamente maior em crianças nascidas por cesárea, quando comparadas àquelas que nasceram por via vaginal. Mas essa variedade diminuiu, durante o primeiro mês de vida e, até os dois anos de idade, essas crianças apresentaram menor riqueza filogenética, quando comparadas com crianças nascidas por via vaginal<sup>(29)</sup>.

As espécies *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Enterococcus* foram mais frequentemente identificadas entre as crianças nascidas por meio de cesariana. Essas bactérias são resistentes a vários antibióticos, além de serem endêmicas no ambiente hospitalar<sup>(22-23,25-26,35,44)</sup>. Estudos propõem que a cesariana provoca efeitos semelhantes àqueles causados pelo uso de antibióticos, alterando os padrões de maturação da microbiota nos neonatos<sup>(29)</sup>.

Por outro lado, identificou-se que os efeitos da cesariana eletiva e de emergência são diferentes<sup>(35)</sup>. A cesárea eletiva provocou um maior risco para asma, quando comparada à cesárea de emergência<sup>(32)</sup>. Os RNs que nascem por uma cesárea de emergência passam pelos efeitos do trabalho de parto e, por isso, possuem uma composição bacteriana mais semelhante à dos RNs de parto vaginal<sup>(12)</sup>. Consequentemente, essas crianças possuem menos chances de desenvolverem problemas associados ao sistema imunológico, quando comparadas aos bebês de cesariana eletiva.

Em indivíduos adultos saudáveis, a microbiota se mostra diversificada e estável<sup>(67)</sup>. Microbiotas aberrantes e escassas estão relacionadas aos diversos distúrbios de saúde<sup>(40,42,52,54)</sup>, além disso, a baixa diversidade de bactérias

colonizadoras está relacionada com um maior número de células secretoras de anticorpos, provocando respostas imunes exageradas<sup>(67)</sup>. Neste sentido, propõe-se que o sistema imunológico apresenta uma resposta mais benéfica ao processo saúde-doença, uma vez que o organismo possui uma microbiota diversificada e constante.

Vale ressaltar que, apesar da sistematização na busca e seleção dos artigos, reconhece-se a impossibilidade de se esgotar toda a literatura disponível sobre esta temática. Deste modo, entre as limitações do método, destaca-se a busca limitada a apenas duas bases de dados, a limitação de 10 anos referente ao período de busca, bem como a limitação dos idiomas dominantes pelos autores (português, inglês e espanhol).

A despeito destas limitações, o presente estudo sintetizou evidências de 25 trabalhos, sendo a maioria composta de ensaios clínicos e estudos de coorte. Demonstrou-se claramente que a microbiota sofre influência da via de nascimento, pressupondo que isso possa comprometer a saúde infantil com o desenvolvimento de doenças alérgicas, imunológicas, metabólicas e obesidade. Diante disso, este estudo contribuiu para o avanço do conhecimento científico e ratificou a importância de políticas e práticas que visem à redução das cesarianas no mundo, mas, especialmente no Brasil.

## Conclusão

A colonização microbiótica, durante o período fetal, intraparto e após o nascimento, é o evento fundamental no mutualismo microbiano-hospedeiro que tem como principal função a maturação e desenvolvimento do sistema imunológico do neonato. A microbiota vaginal materna dispõe de uma maior variedade de microrganismos colonizadores que são responsáveis por auxiliar na capacitação e melhor adequação do sistema imunológico do RN. Desta forma, evidencia-se que o parto vaginal é a via ideal e que a cesariana deve ser realizada apenas quando existem indicações reais.

Atualmente, o serviço obstétrico brasileiro apresenta altas taxas de cesariana. As implicações desta via nascimento envolvem aumento da morbidade e mortalidade fetal, neonatal e materna. Neste sentido, compreende-se que este estudo contribuirá para a escolha criteriosa da via de nascimento e, por conseguinte, para a redução das cesarianas desnecessárias. Uma decisão informada, compartilhada e consciente entre a mulher e/ou casal grávido e os profissionais de saúde é fundamental.

A temática da microbiota na saúde dos seres humanos apresenta uma tendência de aumento na

produção de conhecimento, inclusive a sua associação à via de nascimento. Porém, outras pesquisas são essenciais para compreender as complexas interações entre a microbiota adquirida e o sistema imunológico, e como ambos são influenciados pela via de nascimento. Existem, ainda, lacunas para elucidar os mecanismos envolvidos no treinamento e maturação do sistema imunológico do neonato e quais são suas respectivas implicações para a vida adulta.

## Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Declaração da OMS sobre taxas de cesárea. Genebra: WHO; 2015.
2. Domingues RMSM, Dias MAB, Nakamura-Pereira M, Torres JA, d'Orsi E, Pereira APE, et al. Process of decision-making regarding the mode of birth in Brazil: from the initial preference of women to the final mode of birth. 2014;30(Supl. 1):S101-S116. doi: 10.1590/0102-311X00105113
3. Korb D, Goffinet F, Seco A, Chevret S, Deneux-Tharaux C, EPIMOMS Study Group. Risk of severe maternal morbidity associated with cesarean delivery and the role of maternal age: a population-based propensity score analysis. CMAJ. 2019 Apr;191(13):E352-E360. doi:10.1503/cmaj.181067
4. Mascarello KC, Horta BL, Silveira MF. Maternal complications and cesarean section without indication: systematic review and meta-analysis. Rev Saúde Pública. 2017;51(105); doi: 10.11606/S1518-8787.2017051000389
5. Rocha Filho EA, Costa ML, Cecatti JG, Parpinelli MA, Haddad SM, Pacagnella RC, et al. Severe maternal morbidity and near miss due to postpartum hemorrhage in a national multicenter surveillance study. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Nov 6;128:131-6. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.08.023
6. Cardoso PO, Alberti LR, Petroianu A. Neonatal and maternal morbidity related to the type of delivery. Ciênc Saúde Coletiva. 2010;15(2):427-35. doi: https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000200019
7. Monteiro TLVA, Da Silva RC, De Sousa GC, Neiva MJLM. Puerperal infection events in a reference maternity in the city of Caxias, Maranhão. Rev Enferm UFPI. 2016 Apr;5(2):11-5. doi: https://doi.org/10.26694/reufpi.v5i2.5110
8. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 13;6(9). doi: 10.1002/14651858.CD000078.pub3
9. Sevelsted A, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H. Caesarean Section and Chronic Immune Disorders. Pediatrics. 2015 Jan;135(1). doi: 10.1542/peds.2014-0596
10. Aguero MC, Ganai-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. Science. 2016 Mar 18;351(6279):1296-302. doi: 10.1126/science.aad2571
11. Arbolea S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. Ann Nutr Metab. 2018;73 Suppl 3:17-23. doi: 10.1159/000490843
12. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nature Med. 2016 Feb 01;(22):250-3. doi: 10.1038/nm.4039
13. Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. The integrative review method in organizational studies. Gestão Soc. 2011 Dec 02;5(11):121-36. doi: 10.21171/ges.v5i11.1220
14. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? Einstein (São Paulo). 2010;1(8):102-6. doi: https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134
15. Mendes KDS, Silveira RCD, Galvão CM. Integrative literature review: a research method to incorporate evidence in health care and nursing. Texto Contexto Enferm. 2008;17(4):758-64. doi: 10.1590/S0104-07072008000400018
16. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev. Latino-Am Enfermagem. 2007 May-Jun;15(3). doi: https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023
17. Pereira MG, Galvão TF. Steps on searching and selecting studies for systematic reviews of the literature. Epidemiol Serv Saude. 2014 Apr-Jun;23(2):369-71. doi: 10.5123/S1679-49742014000200019
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009;6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097
19. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem; 2005. doi: 10.11606/D.22.2005.tde-18072005-095456
20. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence-based practice. In: Melnyk BM, Fineout-Overholt E, organizers. Evidence-based practice in nursing and healthcare: A guide to best practice. 2nd



- ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 3-24.
21. Liu CJ, Liang X, Niu ZY, Jin Q, Zeng XQ, Wang WX, et al. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *EBioMedicine*. 2019 Nov; 49:354-63. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.045
  22. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun*. 2019; Nov 1;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7
  23. Li H, Wang J, Wu L, Luo J, Liang X, Xiao B, Zhu Y. The impacts of delivery mode on infant's oral microflora. *Sci Rep*. 2018; Aug 9;8(1):11938. doi: 10.1038/s41598-018-30397-7
  24. Shi YC, Guo H, Chen J, Sun G, Ren RR, Guo MZ, et al. Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section. *Sci Rep*. 2018; Feb 19;8(1):3255. doi: 10.1038/s41598-018-21657-7
  25. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*. 2018 Nov 30;9(1):5091. doi: 10.1038/s41467-018-07631-x
  26. Brazier L, Elguero E, Koumavor CK, Renaud N, Prugnolle F, Thomas F, et al. Evolution in fecal bacterial/viral composition in infants of two central African countries (Gabon and Republic of the Congo) during their first month of life. *PLoS One*. 2017 Oct 02;12(10):1-19. doi: 10.1371/journal.pone.0185569
  27. Chu DM, Ma J, Prince AL, Antony KM, Seferovic MD, Aagaard KM. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature Med*. 2017 Jan 23;23:314-26. doi: 10.1038/nm.4272
  28. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, Ulaszewska M, Jeffery IB, O'Shea CA, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome*. 2017 Jan 17;5(21):1-18. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
  29. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine*. 2016 Jun 15;8(343):343-82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
  30. Bosch AATM, Levin E, Van Houten MA, Hasrat R, Kalkman G, Biesbroek G, et al. Development of Upper Respiratory Tract Microbiota in Infancy is Affected by Mode of Delivery. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:336-45. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.05.031
  31. Brumbaugh DE, Arruda J, Robbins K, Ir D, Santorico AS, Robertson CE, et al. Mode of Delivery Determines Neonatal Pharyngeal Bacterial Composition and Early Intestinal Colonization. *JPGN*. 2016 Sep;63(3):320-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000001124
  32. Kristensen K, Henriksen L. Cesarean section and disease associated with immune function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):587-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.040
  33. Martin R, Makino H, Yavuz AC, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E, et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One*. 2016 Jun 30;11(6):1-30. doi: 10.1371/journal.pone.0158498
  34. Shilts MH, Rosas-Salazar C, Tovchigrechko A, Larkin EK, Torralba M, Akopov A, et al. Minimally Invasive Sampling Method Identifies Differences in Taxonomic Richness of Nasal Microbiomes in Young Infants Associated with Mode of Delivery. *Microbial Ecol*. 2016 Jan;71(1):233-42. doi: 10.1007/s00248-015-0663-y
  35. Stokholm J, Thorsen J, Chawes BL, Schjørring S, Kroghfelt KA, Bønnelykke K, et al. Cesarean section changes neonatal gut colonization. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Sep;138(3):881-9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.028
  36. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015 May 13;17(5):690-703. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.004
  37. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Brück WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *mBio*. 2015 Feb 03;6(1):1-9. doi: 10.1128/mBio.02419-14
  38. Dong L, Jialin Y, Luquan L, Qing A, Jinxing F, Chao S, et al. Bacterial Community Structure Associated With Elective Cesarean Section Versus Vaginal Delivery in Chinese Newborns. *JPGN*. 2015 Feb;60(2):240-6. doi: 10.1097/MPG.0000000000000606
  39. Hesla HM, Stenius F, Jaderlund L, Nelson R, Engstrand L, Alm J, et al. Impact of lifestyle on the gut microbiota of healthy infants and their mothers – the ALADDIN birth cohort. *FEMS Microbiol Ecol*. 2014 Dec 01;90(1):791-801. doi: 10.1111/1574-6941.12434
  40. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559-66. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303249
  41. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota.

- PLoS One. 2013 Nov 14;8(11):1-10. doi: 10.1371/journal.pone.0078331
42. Pandey PK, Verma P, Kumar H, Bavdekar A, Patole MS, Shouche YS. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *Bioscience J*. 2012 Dec;31(1):989-98. doi: 10.1007/s12038-012-9268-5
43. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Hum Dev*. 2010 Jun;86(1):13-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
44. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS*. 2010 Jun 29;107(26):11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107
45. Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT. Reciprocal Interactions of the Intestinal Microbiota and Immune System. *Nature*. 2012 Sep 12;489(7415):231-41. doi: 10.1038/nature11551
46. Francino MP. Birth Mode-Related Differences in Gut Microbiota Colonization and Immune System Development. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 3:12-16. doi: 10.1159/000490842
47. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2016 Jul 30;16(86):1-12. doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
48. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
49. Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *J Infect*. 2017 Jun 23;74(1):s84-8. doi: 10.1016/S0163-4453(17)30196-2
50. Jatzlauk G, Bartel S, Heine H, Schlöter M, Krauss-Etschmann S. Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy*. 2017 Jun 10;72(12):1859-67. doi: 10.1111/all.13220
51. Arbolea S, Suárez M, Fernández N, Mantecón L, Solís G, Gueimonde M, et al. C-section and the Neonatal Gut Microbiome Acquisition: Consequences for Future Health. *Ann Nutr Metab*. 2018;73 Suppl 3:17-23. doi: 10.1159/000490843
52. Miniello VL, Colasanto A, Cristofori F, Diaferio L, Ficele L, LiegGI, MS, et al. Gut microbiota biomodulators, when the stork comes by the scalpel. *Clin Chim Acta*. 2015 Dec 07;451:88-96. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.022
53. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynaecol*. 2013 Apr;208(4):249-54. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.009
54. Kozyrskyj AL, Bahrein S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic disease. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2011 Oct;11(5):400-6. doi: 10.1097/ACI.0b013e328349b166
55. McLoughlin RM, Mills KHG. Influence of gastrointestinal commensal bacteria on the immune responses that mediate allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 May;127(5):1097-107. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.012
56. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Sem Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;21(6):380-7. doi: 10.1016/j.siny.2016.04.004
57. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Nunez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunol*. 2013 Jun 18;14:685-90. doi: 10.1038/ni.2608
58. Oozeer R, Limpt K, Ludwig T, Amor KB, Martin R, Vento RD, et al. Intestinal microbiology in early life: specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul 03;98(2):561-71. doi: 10.3945/ajcn.112.038893
59. Ismail IH, Boyle RJ, Licciardi PV, Oppedisano F, Lahtinen S, Robins-Browne RM, et al. Early gut colonization by *Bifidobacterium breve* and *B. catenulatum* differentially modulates eczema risk in children at high risk of developing allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Sep 03;27(8). doi: 10.1111/pai.12646
60. Liao Z, Lamb KE, Burgner D, Ranganathan S, Miller JE, Koplin JJ, et al. No obvious impact of caesarean delivery on childhood allergic outcomes: findings from Australian cohorts. *Arch Dis Child*. 2020 Jul;105(7):664-70. doi: 10.1136/archdischild-2019-317485
61. Hevia A, Milani C, López P, Donado CD, Cuervo A, González S. Allergic Patients with Long-Term Asthma Display Low Levels of *Bifidobacterium adolescentis*. *PLoS One*. 2016 Feb 03;11(12). doi: 10.1371/journal.pone.0147809
62. Torrazza RM, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol*. 2011 Mar 30;31:s29-s34. doi: 10.1038/jp.2010.172
63. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Med*. 2016 Jul 07;22:713-22. doi: 10.1038/nm.4142
64. Moya-Pérez A, Luczynski P, Renes IB, Wang S, Borre Y, Anthony RC, et al. Intervention strategies for cesarean section-induced alterations in the microbiota-gut-brain axis. *Nutr Rev*. 2017 Apr 01;75(4):225-40. doi: 10.1093/nutrit/nuw069

65. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Nikita L, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome*. 2014 Feb 03;2(10). doi: 10.1186/2049-2618-2-4
66. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta T, Coarfa C. A Metagenomic Approach to Characterization of the Vaginal Microbiome Signature in Pregnancy. *PLoS ONE*. 2012 Jun 13;7(6). doi: 10.1371/journal.pone.0036466
67. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell Press*. 2012 Mar 16;148(6):1258-70. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.035

---

### Contribuição dos autores:

**Concepção e desenho da pesquisa:** Gabriela Diniz Pinto Coelho, Lilian Fernandes Arial Ayres, Bruno David Henriques, Mara Rúbia Maciel Cardoso Prado. **Obtenção de dados:** Gabriela Diniz Pinto Coelho, Daniela Sezilio Barreto, Bruno David Henriques, Camila Mendes Dos Passos. **Análise e interpretação dos dados:** Gabriela Diniz Pinto Coelho, Lilian Fernandes Arial Ayres, Daniela Sezilio Barreto, Bruno David Henriques, Mara Rúbia Maciel Cardoso Prado, Camila Mendes Dos Passos. **Redação do manuscrito:** Gabriela Diniz Pinto Coelho, Lilian Fernandes Arial Ayres, Daniela Sezilio Barreto, Mara Rúbia Maciel Cardoso Prado, Camila Mendes Dos Passos. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Lilian Fernandes Arial Ayres, Daniela Sezilio Barreto, Bruno David Henriques, Mara Rúbia Maciel Cardoso Prado, Camila Mendes Dos Passos. **Todos os autores aprovaram a versão final do texto.** **Conflito de interesse: os autores declararam que não há conflito de interesse.**


Recebido: 08.06.2020  
Aceito: 29.10.2020

Editora Associada:  
Maria Lúcia Zanetti

**Copyright © 2021 Revista Latino-Americana de Enfermagem**  
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

---

Autor correspondente:  
Gabriela Diniz Pinto Coelho  
E-mail: gaabi.dpc@hotmail.com  
 <https://orcid.org/0000-0002-0044-3579>