



## EDITORIAL

### Another reason to favor exclusive breastfeeding: microbiome resilience ☆,☆☆



### Outro motivo para incentivar aleitamento materno exclusivo: resiliência do microbioma

Alessio Fasano<sup>a,b,c,d,e</sup>

<sup>a</sup> Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

<sup>b</sup> MassGeneral Hospital for Children, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Boston, Estados Unidos

<sup>c</sup> MassGeneral Hospital for Children, Department of Pediatrics, Basic, Clinical and Translational Research, Boston, Estados Unidos

<sup>d</sup> Massachusetts General Hospital, Center for Celiac Research and Treatment, Charlestown, Estados Unidos

<sup>e</sup> Massachusetts General Hospital, Mucosal Immunology and Biology Research Center, Charlestown, Estados Unidos

O conhecimento sobre o microbioma humano aumentou rapidamente graças ao Projeto de Microbioma Humano e à disponibilidade cada vez maior de tecnologia de sequenciamento de alto rendimento não relacionado à cultura. Com essas novas ferramentas, passando a valorizar a extrema complexidade e dinâmica do microbioma humano, principalmente aquele que coloniza nosso trato gastrointestinal. Apesar de estudos recentes parecerem sugerir um estabelecimento bastante caótico e aleatório do microbioma do intestino humano no início da vida, a pesquisa mais recente parece sugerir um modelo cuidadosamente planejado com base na integração coevolucionária de nossa composição do genoma com influência epigenética do microbioma simbiótico. Portanto, qualquer afastamento do plano

evolucionário sobre como o enxerto adequado de microbioma deve ocorrer, incluindo estilo de vida e dieta maternos, forma de parto, regime de alimentação, exposição a antibióticos e ambiente residencial,<sup>1,2</sup> apenas para nomear alguns, pode ter consequências clínicas possivelmente prejudiciais. De fato, agora há comprovação que sugere que a maturação mediada por microbioma das barreiras epiteliais e do tecido linfóide associado ao intestino (GALT) afeta a capacidade de o hospedeiro desenvolver respostas que mantêm homeostase normal e previne respostas pró-inflamatórias ou alérgicas anômalas. Isso implica que os transtornos no desenvolvimento de um ecossistema saudável de microbioma no início da vida podem ter efeitos duradouros.<sup>3</sup>

O estabelecimento de um microbioma saudável pode começar até mesmo antes do nascimento. Apesar de uma convicção de longa data de que o feto reside em um ambiente estéril, estudos recentes revelaram microbiota na placenta<sup>4</sup> e no mecônio.<sup>5</sup> Modelos atuais com ratos sugerem que a apresentação de componentes bacterianos comensais maternos no feto no último trimestre de gravidez é um mecanismo provável para maturação do sistema imunológico e tolerância oral.<sup>6</sup> Há comprovação cada vez maior de que a

DOIs se referem aos artigos:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.002>,

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmedp.2017.09.011>

☆ Como citar este artigo: Fasano A. Another reason to favor exclusive breastfeeding: microbiome resilience. J Pediatr (Rio J). 2018;94:224–5.

☆☆ Ver artigo de Carvalho-Ramos et al. nas páginas 258–67.

E-mail: [afasano@mgh.harvard.edu](mailto:afasano@mgh.harvard.edu)

exposição a várias espécies comensais saudáveis no início da vida confere proteção contra doenças inflamatórias crônicas (DICs). A tecnologia atualmente possibilita um estudo amplo e sofisticado do microbioma humano (micróbios presentes no hospedeiro humano e em suas funções), metagenoma (DNA extraído de amostras e suas funções), metatranscriptoma (conteúdo total de transcrição de genes, como RNA, e suas funções) e metaboloma (presença e função de metabólitos). Como a área se expande exponencialmente na esteira de tecnologias não baseadas em cultura para estudar o microbioma, uma abordagem de pesquisa em biologia de sistemas multiômicos em pediátrica tem o potencial de revolucionar nosso entendimento sobre várias doenças mais comuns em nossas crianças. Das muitas variáveis estudadas até o momento, os regimes de alimentação precoces parecem ter um forte impacto sobre o enxerto adequado de microbioma e sua função.

Nesta edição do *Jornal de Pediatria*, Carvalho-Ramos e colegas de trabalho apresentaram alguns dados intrigantes que sugerem que, além de o efeito benéfico da amamentação exclusiva já ter sido descrito com relação à composição de microbioma intestinal por meio de *imprinting* probiótico e prebiótico, outra vantagem adicional, a saber aumento na resiliência da comunidade microbiana, parece favorecer a amamentação exclusiva em vez da alimentação misturada nos primeiros seis meses.<sup>7</sup> Ao amostrar fezes de 11 neonatos mensalmente durante seu primeiro ano de vida, os autores mostraram um padrão bastante estável de evolução do microbioma ao longo do tempo em que as crianças foram exclusiva ou predominantemente amamentadas, em comparação às crianças com regime de alimentação misturada, que incluiu leite não materno e introdução de alimentos sólidos de forma precoce, mesmo que tenha havido uma variabilidade entre os indivíduos. O achado mais intrigante foi uma sucessão ecológica ininterrupta apesar da influência de fatores externos, como introdução de alimentos sólidos (alimentação complementar) e/ou administração de antibióticos em bebês amamentados, porém não alimentados de forma misturada.<sup>7</sup> Esses resultados sugerem que o microbioma intestinal de neonatos amamentados tem a capacidade de resistir a perturbações externas por meio do reestabelecimento do meio ecológico presente antes da exposição a fatores de perturbação.

Apesar de esses resultados serem intrigantes e ainda mais porque eles foram gerados em crianças de mães pobres em uma área urbana no Brasil e, portanto, mais suscetíveis a uma variedade de doenças infecciosas, o pequeno número e a natureza descritiva deste estudo devem alertar sobre tirar conclusões definitivas a esse respeito. Teoricamente, caso a composição microbiota inapropriada (disbiose) aumente a susceptibilidade de desenvolvimento da doença, então influenciar sua composição e resiliência ao promover práticas de alimentação específicas precocemente deve contribuir para uma melhora na saúde microbioma e, assim, modulação da doença ou até mesmo prevenção. Contudo, a profundidade de nosso entendimento da contribuição do microbioma à doença continua rasa. Acreditamos que um microbioma saudável é diversificado, e, de fato, há vários estudos que

mostram que uma falta de diversidade de microbioma está associado a muitas doenças. Ainda assim, continuamos a focar nossos esforços em simplesmente entender o que constitui um microbioma “normal”.<sup>8</sup>

Um trabalho mecanicista que sugere que algumas composições específicas de microbiota intestinal podem contribuir para melhorar a saúde intestinal foi realizado amplamente na ausência de consideração das redes biológicas complexas que, sabidamente, contribuem para o desenvolvimento da doença. Uma pesquisa futura deve focar na identificação de assinaturas microbiotas específicas associadas ao desenvolvimento da doença antes de quaisquer conclusões poderem ser tiradas sobre o que constitui um “microbioma saudável”. Contudo, para que seja possível uma medicina translacional promissora, precisamos mudar de estudos descritivos para mecanicistas do microbioma. Considerando a hipótese de que o desenvolvimento do microbioma durante os primeiros 1000 dias de vida possui um efeito duradouro sobre a saúde futura de um indivíduo e o risco de doença, estudos pediátricos, como o de Carvalho-Ramos e seus colegas de trabalho, caso bem projetado e alimentado, estão particularmente bem posicionados para causar essa transição.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. 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. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:11971–5.
2. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185:385–94.
3. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486:222–7.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6, 237ra65-5.
5. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, Collins MH, Mingler MK, Ahrens A, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2010;59:12–20.
6. Rescigno M, Urbano M, Valzasina B, Francolini M, Rotta G, Bonasio R, et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*. 2001;2:361–7.
7. Carvalho-Ramos II, Duarte RT, Brandt K, Martinez MB, Taddei CR. Breastfeeding increases microbial community resilience. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:245–54.
8. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*. 2016;352:560–4.