

Ensaio Clínico Randomizado

Effect of an Exclusive Human Milk Diet on the Gut Microbiome in Preterm Infants A Randomized Clinical Trial

Referência:

EMBLETON, Nicholas D. et al. Effect of an Exclusive Human Milk Diet on the Gut Microbiome in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, v. 6, n. 3, p. e231165-e231165, 2023.

Escrito por: Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha e Patrícia Giulliane da Silva Barros Teixeira
Os autores declaram não apresentar conflito de interesse relacionado a esta publicação e expressões aqui registradas.

Com o objetivo de compreender os efeitos da dieta sobre a microbiota intestinal de prematuros, este ensaio clínico randomizado buscou comparar crianças alimentadas exclusivamente por leite materno, com aquelas que receberam leite bovino, sob a hipótese dos benefícios da primeira sobre a segunda na diversidade de microorganismos intestinais e na incidência de comorbidades.

A pesquisa foi realizada em quatro Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Reino Unido, com população composta por recém-nascidos prematuros extremos, nascidos com idade gestacional abaixo de 30 semanas, recrutados nas primeiras 72 horas de vida, que não tinham recebido nenhum outro leite que não fosse o materno. Crianças com malformações congênitas, com risco de vida, e impossibilitadas de serem acompanhadas até 34 semanas de idade corrigida, não participaram do estudo. Os grupos foram dicotomizados em “intervenção”, ou seja, aqueles que receberam leite materno exclusivo, fresco ou pasteurizado, cujos fortificantes eram derivados de leite humano, e “controle”, quando recebiam leites e fortificantes de origem bovina. Os fortificantes começaram dentro de 48 horas após o bebê ter atingido ingestão de leite de 150 mL/kg por dia. O acompanhamento ocorreu até 34 semanas de idade corrigida.

Dos 126 prematuros incluídos no estudo, 63 foram randomizados no grupo controle (mediana da idade gestacional: 27,0 semanas [26,0-28,1 semanas]; mediana do peso ao nascer: 910 g [704-1054 g]; 32 [51%] masculino), e 63 foram randomizados no grupo intervenção (mediana da idade gestacional: 27,1 semanas [25,7-28,1 semanas]; mediana do peso ao nascer: 930 g [733-1095 g]; 38 [60%] masculino). Assim, 472 amostras de fezes, de 116 lactentes, foram submetidas à extração e sequenciamento de DNA. Não houve diferenças na diversidade bacteriana intestinal ao longo do tempo. O grupo de dieta exclusiva de leite humano teve redução de *Lactobacillus* após ajuste de fatores de confusão, mas esse achado não se sustentou

nos ajustes finais. Não houve diferenças no tempo para alimentação plena, incidência de enterocolite necrotizante ou outras morbidades neonatais importantes.

Esses achados sugerem que o impacto clínico dos produtos derivados do leite humano não é modulado por mecanismos microbiômicos. Destaca-se, porém, que a exploração do microbioma é complexa, e nenhuma medida única reflete totalmente a comunidade microbiana. Também, a literatura mostra evidências de que o *Lactobacillus* spp está aumentado em lactentes amamentados, diferente do identificado nas análises iniciais deste estudo, assim como há diferenças no microbioma intestinal entre crianças que recebem ou não leite humano na literatura científica, mostrando que o leite materno promove a saúde intestinal no bebê prematuro e previne incidência de enterocolite.

Com base nos resultados desta pesquisa, os autores concluem que os mecanismos de ação do leite humano na redução da enterocolite necrotizante ou de outras morbidades são pouco compreendidos, mas sugerem que o leite humano pasteurizado, ou produtos derivados do leite humano, não exerce grande impacto sobre as bactérias intestinais quando usado em adição aos derivados de leite bovino.

Aplicabilidade dos resultados observados no atual cenário de atuação dos enfermeiros intensivistas brasileiros:

Este estudo possui relevante aplicabilidade prática, uma vez que sugere não existir diferença na constituição da microbiota intestinal dos recém-nascidos que foram alimentados com leite materno, em relação aos que receberam fortificantes e/ou fórmulas derivadas de leite bovino, num cenário em que há limitações nas captações de leite humano para suprir a demanda de todos os lactentes hospitalizados, trazendo luz às alternativas dietéticas.

Por outro lado, é comprovado os inúmeros benefícios do aleitamento materno, sendo a melhor opção para estabilidade nutricional e afetiva nessa troca do binômio mãe e bebê, promovendo nutrientes essenciais para o pleno desenvolvimento e crescimento infantil, e modulação da imunidade nos primeiros anos de vida da criança.

Pontos-chave a serem discutidos:

- Trata-se de ensaio clínico randomizado capaz de gerar bom nível de evidência, com robutez e cegamento das análises.
- A colonização da microbiota intestinal em lactentes é influenciada por diversos fatores, incluindo local do nascimento, tipo de parto (vaginal ou cesariana), período gestacional, uso de antibióticos e método de alimentação.
- O uso de prebióticos e probióticos promove a saúde gastrointestinal, ao conduzir a composição da microbiota. A microbiota de crianças amamentadas é nutrida por bifidobactérias e lactobacilos, enquanto a microbiota alimentada com fórmula láctea é altamente variável na sua composição.

- Os oligossacarídeos do leite humano têm papel essencial na efetivação do desenvolvimento normal da fisiologia do intestino e sistema imunológico em lactentes.
- Sobre os microorganismos no leite humano, cuja origem ainda carece de mais estudos, esses devem ser apontados como importante fonte no estabelecimento e desenvolvimento de uma microbiota intestinal saudável no início da vida, promovendo um cenário de simbiose e repercutindo em um impacto positivo na vida adulta.

Sugestões para pesquisas futuras:

As pesquisas futuras devem avaliar não só a microbiota intestinal dos recém-nascidos, mas também incluir variações dos movimentos peristálticos, eliminações fisiológicas, características das fezes, e se a inclusão de fórmula retarda alguma terapia medicamentosa.

Limitações do estudo:

- A microbiota intestinal em prematuros está mudando rapidamente, isso pode prejudicar comparabilidades com outros estudos.
- Falta de compreensão dos mecanismos de ação do leite humano na redução da enterocolite necrotizante ou de outras morbidades.
- A não sobrevivência e a transferência hospitalar não programada antes de 34 semanas foram maiores do que o previsto, por isso foram feitas modificações no protocolo para garantir que atingiriam o recrutamento alvo no período proposto.
- O local da UTIN tem grande efeito sobre a microbiota intestinal, e pode ter ocorrido pequenas diferenças nos protocolos de alimentação entre as instituições incluídas no estudo.
- Alterações na microbiota das fezes podem não refletir a microbiota no intestino delgado, local comumente acometido pela enterocolite.
- Não há dados de alta qualidade sobre os resultados funcionais a longo prazo, e os fortificantes mais utilizados de origem bovina.
- Algumas análises foram prejudicadas pela pandemia da covid-19.

Referências complementares:

1. Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatric Research*. 2015; 77(1).
2. Newburg DS, Morelli L. Human milk and infant intestinal mucosal glycans guide succession of the neonatal intestinal microbiota. *Pediatric Research*. 2015; 77(1).
3. Nylund L, Satokari R, Salmien S, De Vos WM. Intestinal microbiota during early life - impact on health and disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014; 73:457-469.
4. Li M, Monaco MH, Wang M, Comstock SS, Kuhlenschmidt TB, Junior GCF, Miller MJ, Donovan SM. Human milk oligosaccharides shorten rotavirus-induced diarrhea and modulate piglet mucosal immunity and colonic microbiota. *The ISME Journal*. 2014; 8:1609-1620.
5. Camilo AT, Bôto EG, Ferreira FV, Neto FC. Interações entre o aleitamento materno e a microbiota intestinal infantil: uma revisão de literatura. - *Revista de Pediatria SOPERJ*. 2020;20(3):96-101

6. Gregory EK, Samuel BS, Houghteling P, Shan G, Ausubel FM, Sadreyev RI, Walker WA. Influence of maternal breast milk ingestion on acquisition of the intestinal microbiome in preterm infants. *Microbiome*. 2016; 4(1):68.
7. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL et al. Desenvolvimento temporal do microbioma intestinal na primeira infância a partir do estudo TEDDY. *Natureza*. 2018;562(7728):583-588. DOI:10.1038/s41586-018-0617-xPubMedGoogle AcadêmicoReferência cruzada
8. Beck LC, Masi AC, Jovem GR et al. Os impactos específicos da cepa dos probióticos são um impulsionador significativo do desenvolvimento do microbioma intestinal em bebês muito prematuros. *Nat Microbiol*.



Cláudia Regina Silva dos Santos Cunha

Graduada pela Universidade Ceuma (UNICEUMA). Pós-graduada em Obstetrícia e Neonatal pelo Uniceuma (2013). Pós-graduação em Gestão em Saúde pela UEMA (2012). Mestra em Ciências da Saúde pela UFMA (2019). Doutoranda da UFMA no programa de Ciências da Saúde. Enfermeira na UTI do Hospital e Maternidade Natus Lumine.
E-mail: enfermeiracunhas@gmail.com



Patrícia Giulliane da Silva Barros Teixeira

Graduada pela Faculdade Ceuma (MA). Mestra em Gestão de Serviços de Saúde. Especialista em Neonatologia e Obstetrícia. Especialista em Terapia Intensiva Neonatal e Pediátrica. Título de especialista em Terapia Intensiva pela Associação Brasileira de Enfermagem (ABENTI). Especialista em Docência do Ensino Superior. Atualmente está na coordenação de enfermagem na UTI Neonatal do Hospital e Maternidade Natus Lumine.
E-mail: patybarrossh@hotmail.com

