

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ
WILLIAN EXPEDITO ALMEIDA DA SILVA

**A EFICÁCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO
TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INFANTIL**

Taubaté - SP

2023

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ
WILLIAN EXPEDITO ALMEIDA DA SILVA

**A EFICÁCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL
NO TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INFANTIL**

Trabalho de graduação
apresentado para obtenção do
título de bacharel em Nutrição
pelo Departamento de
Enfermagem e Nutrição da
Universidade de Taubaté.

Orientadora: Prof. Dra Fabiola F
Nejar

Taubaté - SP
2023

Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBi/UNITAU
Biblioteca Setorial de Biociências

S586e Silva, Willian Expedito Almeida da
A eficácia da modulação da microbiota intestinal no tratamento da desnutrição infantil / Willian Expedito Almeida da Silva. -- 2023. 42 f. : il.

Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté, Departamento de Nutrição, 2023.

Orientação: Profa. Dra. Fabíola Figueiredo Nejar, Departamento de Nutrição.

1. Desnutrição infantil. 2. Modulação da microbiota intestinal. 3. Probióticos. I. Universidade de Taubaté. Departamento de Nutrição. Curso de Nutrição. III. Título.

CDD- 613.2

UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ
WILLIAN EXPEDITO ALMEIDA DA SILVA

**A EFICÁCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO
TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INFANTIL**

Trabalho de graduação apresentado para obtenção do título de bacharel em Nutrição pelo Departamento de Enfermagem e Nutrição da Universidade de Taubaté.

Orientadora: Prof. Dra Fabiola F Nejar

Data: 27 de novembro de 2023.

Resultado: Aprovado.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dr^a.: Fabiola Figueiredo Nejar Universidade de Taubaté

Assinatura:



Documento assinado digitalmente

FABIOLA FIGUEIREDO NEJAR

Data: 04/12/2023 16:43:51-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Me. Aline Liz de Faria

Universidade de Taubaté

Assinatura:

Profa. Me.: Leticia Verissimo Dutra

Universidade de Taubaté

Assinatura:

AGRADECIMENTOS

Desejo expressar minha profunda gratidão à pessoa que desempenhou um papel fundamental na minha jornada até este ponto: meu namorado, Leonne. Quero agradecer por todo o amor e apoio incansáveis que me proporcionou.

Também gostaria de estender meus agradecimentos a todos os amigos que fiz ao longo deste percurso, muitos dos quais espero levar para toda a vida. Um reconhecimento especial vai para uma amiga muito especial, Tatiane, cujo apoio no início desta jornada foi inestimável.

À minha estimada orientadora, a professora Fabíola Figueiredo Nejar, quero expressar minha profunda gratidão. Além de me guiar na construção deste projeto, ela é uma verdadeira fonte de inspiração para mim.

E não posso deixar de mencionar todos aqueles que torceram por mim, minha família e amigos. Saibam que os amo profundamente.

RESUMO

Introdução: A desnutrição infantil continua sendo um importante agravo na saúde pública mundial. Sua ocorrência está associada às alterações na composição e funcionalidade da microbiota intestinal. A modulação da microbiota intestinal pode ser compreendida como todos os fatores que a configuram. A disbiose intestinal está associada a diversas doenças que levam à desnutrição. De forma terapêutica, agir modulando a microbiota pode ser uma estratégia potencial para o tratamento da desnutrição infantil. **Objetivo:** Revisar a eficácia do uso de moduladores da microbiota intestinal como opção terapêutica para o tratamento da desnutrição infantil. **Método:** Revisão da literatura disponível sobre o tema em bases de dados indexadas. **Resultados:** Através dos estudos avaliados, é possível afirmar que agir modulando a microbiota intestinal de crianças desnutridas por meio de estratégias terapêuticas, como suplementos alimentares (MDCF-2), probióticos (*Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus plantarum Dad-13* e *Bifidobacterium infantis*) ou alimentos funcionais (farelo de arroz e amaranto estourado), assim como com suplementação prolongada com ovos e a administração de bebida láctea fortificada com nutrientes, conferem importantes benefícios à saúde. Entre eles, estão o aumento da diversidade da microbiota intestinal associada à diminuição de bactérias patogênicas, a redução de marcadores inflamatórios entéricos, a promoção de ganho de peso e a prevenção da progressão para quadros de desnutrição grave. A suplementação com preparação em pó de micronutrientes possui efeitos potencialmente perturbadores na microbiota infantil que precisam ser melhor investigados. **Conclusão:** O uso de moduladores da microbiota intestinal possui eficácia como uma opção terapêutica nutricional adicional ao tratamento da desnutrição infantil. As intervenções nutricionais devem ser individualizadas, levando em consideração aspectos biopsicossociais do paciente, objetivando atingir o melhor resultado terapêutico. Contudo, são poucos os estudos com amostras populacionais significativas e em diferentes contextos que possam ser traduzidos para a prática clínica. Dessa forma, mais estudos sobre a eficácia da modulação da microbiota intestinal e sua influência nos resultados nutricionais em crianças que sofrem de desnutrição são necessários.

Palavras-chave: desnutrição infantil, modulação da microbiota intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Childhood malnutrition remains a significant concern in global public health. Its occurrence is associated with changes in the composition and functionality of the intestinal microbiota. Modulation of the intestinal microbiota can be understood as all the factors that shape it. Intestinal dysbiosis is linked to various diseases that lead to malnutrition. Therapeutically, modulating the microbiota can be a potential strategy for the treatment of childhood malnutrition. **Objective:** To review the effectiveness of using modulators of the intestinal microbiota as a therapeutic option for the treatment of childhood malnutrition. **Method:** Integrative review of the available literature on the topic in indexed databases. **Results:** Based on the evaluated studies, it can be stated that acting to modulate the intestinal microbiota of malnourished children through therapeutic strategies, such as dietary supplements (MDCF-2), probiotics (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus plantarum* Dad-13, and *Bifidobacterium infantis*) or functional foods (rice bran and popped amaranth), as well as prolonged supplementation with eggs and the administration of nutrient-fortified dairy drinks, confer significant health benefits. These include increased diversity of the intestinal microbiota associated with a decrease in pathogenic bacteria, reduction of enteric inflammatory markers, promotion of weight gain, and prevention of progression to severe malnutrition. Supplementation with powdered micronutrient preparations has potentially disruptive effects on the infant microbiota that need to be further investigated. **Conclusion:** The use of modulators of the gut microbiota is effective as an additional nutritional therapeutic option in the treatment of childhood malnutrition. Nutritional interventions should be individualized, considering the biopsychosocial aspects of the patient, aiming to achieve the best therapeutic outcome. However, there are few studies with significant population samples and in different contexts that can be translated into clinical practice. Therefore, more studies on the effectiveness of modulating the intestinal microbiota and its influence on nutritional outcomes in children suffering from malnutrition are necessary.

Keywords: childhood malnutrition, modulation of gut microbiota.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS - Organização Mundial da Saúde

UNICEF - Fundo Das Nações Unidas para a Infância

DPC - Desnutrição proteico-energética ou proteico-calórica

IMC - Índice de massa corporal

QI - Quociente de inteligência

TMF - Transplante de microbiota fecal

DAG - Desnutrição aguda grave

MDCF - *Microbiota-Directed Food Intervention* / Alimento complementar direcionado à microbiota

RUSF - *Ready-to-use Supplementary Food*/ Alimento suplementar pronto para uso

DEA - Disfunção entérica ambiental

sIgA - IgA secretora fecal total

LGG - *Lactobacillus rhamnosus GG*

BB-12 - *Bifidobacterium lactis BB-12*

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

BVS - Biblioteca Virtual em Saúde

WPRIM - *Western Pacific Region Index Medicus*

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

IBECS - *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*

DECS – Descritores em Ciências da Saúde

MESH - *Medical Subject Headings*

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 - Fluxograma de artigos selecionados22

Quadro 1 - Relação dos artigos selecionados para a pesquisa sobre a modulação da microbiota intestinal e sua eficácia no tratamento da desnutrição infantil.....24

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3. REFERENCIAL TEÓRICO	13
3.1. DESNUTRIÇÃO INFANTIL NA ATUALIDADE E PRINCIPAIS CAUSAS	13
3.2. DIETA E MICROBIOTA NOS PRIMEIROS 1000 DIAS E O IMPACTO NA SAÚDE DA CRIANÇA E NOS QUADROS DE DESNUTRIÇÃO INFANTIL	15
3.3. MODULAÇÃO DA MICROBIOTA E O TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INFANTIL.....	18
4.	19
5.	21
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

A microbiota existente no trato gastrointestinal é considerada a comunidade microbiana mais variada, numerosa e complexa do corpo humano, com cerca de cem trilhões de microrganismos de aproximadamente mil espécies diferentes.¹ A microbiota intestinal afeta o estado de saúde do hospedeiro por meio de diferentes mecanismos e está associada a uma ampla variedade de doenças.

Sugere-se que, sob a ótica da genética, nossa microbiota se desenvolve de acordo com o nosso desenvolvimento, alterando sua composição e expressão gênica em resposta a fatores extrínsecos e intrínsecos inerentes à nossa interação com o ambiente.²

O intestino é considerado um importante órgão para o nosso sistema imunológico. Uma microbiota saudável e útil auxilia na digestão e absorção de nutrientes, produz vitaminas, diminui a proliferação de agentes patogênicos e funciona como barreira contra a translocação bacteriana. Além de diminuir os riscos do desenvolvimento de diversas patologias, estimula o sistema imunológico. Uma microbiota em desequilíbrio, um quadro chamado de disbiose intestinal, pode levar a má absorção de nutrientes e à formação de toxinas, estando relacionada a inúmeras patologias.^{3 4}

A modulação da microbiota intestinal pode ser compreendida como todos os fatores ambientais, incluindo a ingestão alimentar, que configuram a microbiota. De forma terapêutica, deve-se destacar o uso de prebióticos, probióticos, pós-bióticos, antibióticos e o transplante de microbiota fecal como potenciais estratégias.⁵

Tanto a desnutrição infantil quanto a obesidade estão ligadas a alterações na composição e funcionalidade da microbiota intestinal. Elucidar os mecanismos adjacentes que levam à alteração na absorção intestinal e agir modulando a microbiota de forma terapêutica tem se mostrado uma estratégia potencial de tratamento para a desnutrição infantil.⁶ O panorama da desnutrição infantil no mundo continua sendo um agravo alarmante. A Organização Mundial da Saúde (OMS), em seu último informe publicado em 2021, apresentou dados ainda preocupantes para a saúde pública, onde cerca de 149,2 milhões de crianças menores de 5 anos (22% dessa população) ainda são afetadas pelo atraso de crescimento relacionado à desnutrição.⁷

Embora o acesso inadequado a alimentos nutritivos ainda seja a principal causa da desnutrição, a inter-relação entre o desenvolvimento funcional da microbiota intestinal em crianças e seu estado nutricional, assim como os mecanismos subjacentes na manutenção da microbiota, são fatores importantes no manejo da desnutrição.^{8,9} Países da África e da Ásia continuam sendo os mais afetados por todas as formas de desnutrição. As síndromes diarreicas ainda são um fator causal expressivo da desnutrição infantil, especialmente em países de baixa renda.¹⁰

As causas da desnutrição, juntamente com estratégias para neutralizá-la, são de interesse significativo para a saúde pública global. A manipulação da microbiota intestinal, por meio do uso de prebióticos, probióticos e outras substâncias moduladoras, oferece uma potencial oportunidade para aliviar a desnutrição infantil.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia do uso de moduladores da microbiota intestinal como opção terapêutica para o tratamento da desnutrição infantil.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais moduladores da microbiota utilizados em ensaios clínicos recentes.
- Verificar como o uso dos moduladores da microbiota impactam a microbiota intestinal em diferentes casos de desnutrição infantil.
- Analisar e discutir os resultados apresentados, quanto a sua eficácia no tratamento da desnutrição infantil.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DESNUTRIÇÃO INFANTIL NA ATUALIDADE E PRINCIPAIS CAUSAS

O panorama da desnutrição infantil no mundo, com foco na prevalência de desnutrição em crianças menores de cinco anos em países em desenvolvimento, continua sendo um agravo alarmante. A Organização Mundial da Saúde (OMS), o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e o Grupo Banco Mundial apresentaram, em seu último informe publicado em 2021, que havia 149,2 milhões de crianças menores de 5 anos (22% dessa população) afetadas pelo atraso de crescimento relacionado à desnutrição, 45,4 milhões de crianças menores de 5 anos (6,7%) com baixo peso para estatura e cerca de 38,9 milhões de crianças menores de 5 anos (5,7%) com sobrepeso ou obesidade. A África e a Ásia continuam sendo os continentes mais afetados por todas as formas de desnutrição. Deve-se ressaltar que os dados foram coletados antes de 2020 e não levam em conta o impacto da pandemia de COVID-19.⁷

A desnutrição pode ser definida como um estado de desequilíbrio nutricional resultante da ingestão insuficiente de nutrientes para atender às necessidades fisiológicas normais.¹¹ A má nutrição se manifesta de diferentes formas, que podem se apresentar isoladamente ou coexistir, e pode ser classificada em:

1. Desnutrição relacionada aos quadros de "nanismo nutricional", caracterizada pelo atraso do crescimento esquelético (baixa altura para a idade) e definido como "*stunting*" pela OMS, ou aos quadros de crianças excessivamente magras para sua altura "*wasting*". Essas duas apresentações clínicas representam as manifestações biológicas mais características da desnutrição.¹²
2. Deficiência de micronutrientes, também chamada de "fome oculta", caracterizada pela presença de múltiplas deficiências de micronutrientes (principalmente ferro, zinco, iodo e vitamina A), que podem ocorrer sem déficit na ingestão de energia, como resultado do consumo de uma dieta densa em energia, mas pobre em nutrientes.^{13,14}

3. Desnutrição por excesso, relacionada aos casos de sobrepeso e obesidade, que ocorre devido a uma ingestão excessiva de alimentos pobres nutricionalmente, levando ao acúmulo de gordura corporal e ao desenvolvimento de doenças associadas. ¹⁴

A desnutrição também pode ser o termo utilizado para se referir ao quadro resultante da carência de proteínas e/ou energia, chamado desnutrição proteico-energética ou proteico-calórica (DPC). Classificada como primária, quando há falta de oferta ou disponibilidade adequada de nutrientes, ou secundária, devido a distúrbios que interferem na digestão, absorção e/ou transporte de nutrientes. Quando as duas causas estão presentes, a desnutrição é chamada de mista. ¹⁵

Quanto à duração do quadro clínico, a desnutrição pode ser aguda ou crônica. Ambas resultam da má nutrição no útero, da ingestão insuficiente de nutrientes na primeira infância e/ou de infecções e doenças. Crianças afetadas pela desnutrição crônica (déficit de crescimento) podem nunca alcançar seu crescimento linear completo. Além disso, seu cérebro pode nunca desenvolver capacidade cognitiva total, o que impacta seu desempenho de aprendizagem e até suas oportunidades na vida. Por outro lado, as crianças que apresentam um quadro de desnutrição aguda (baixo peso) têm um sistema imunológico enfraquecido, maior risco de infecções e maiores taxas de morbimortalidade. Elas são mais propensas a crescimento atrofiado e atrasos no desenvolvimento a longo prazo. ^{7,8}

As causas mais comuns e imediatas de desnutrição em crianças são a ingestão alimentar inadequada e doenças (como diarreia, pneumonia e malária), de acordo com a estrutura conceitual da UNICEF sobre as causas da desnutrição nessa faixa etária. ^{16, 17}

A UNICEF agrupou os fatores causais da desnutrição infantil em três categorias principais: causas imediatas, causas subjacentes e causas básicas. As causas imediatas são a ingestão alimentar e doenças. As causas subjacentes são a insegurança alimentar familiar, práticas maternas e infantis, acesso precário à saúde e saneamento. Esses são fatores que causam ingestão alimentar inadequada e o desenvolvimento de doenças nesse grupo etário. As causas básicas, também

conhecidas como causas raízes, estão relacionadas aos recursos políticos, culturais e psicológicos. ¹⁸

Embora o acesso inadequado a alimentos nutritivos continue sendo a principal causa da desnutrição, a inter-relação entre o desenvolvimento funcional da microbiota intestinal em crianças e seu estado nutricional, assim como os mecanismos subjacentes na manutenção da microbiota intestinal, é importante no manejo desse quadro clínico. ^{8,9}

As síndromes diarreicas são um importante fator causal da desnutrição infantil, especialmente em países de baixa renda. ^{10, 19} As alterações na microbiota intestinal, que ocorrem devido ao aumento no filo Proteobacteria e diminuições nas espécies de Bifidobacterium e Lactobacillus, estão associadas a quadros de diarreia. ^{20, 21, 22}

As causas da desnutrição, juntamente com as estratégias para neutralizá-la, são de interesse significativo para a saúde pública global.

3.2 DIETA E MICROBIOTA NOS PRIMEIROS 1000 DIAS E O IMPACTO NA SAÚDE DA CRIANÇA E NOS QUADROS DE DESNUTRIÇÃO INFANTIL

Os primeiros 1.000 dias de vida de um indivíduo, o período compreendido entre a concepção e o segundo aniversário, é considerado um período único de oportunidades em que são estabelecidos os alicerces de saúde, crescimento e neurodesenvolvimento humano. ²³

A primeira grande colonização microbiana do intestino humano ocorre ao nascimento, e sua composição se altera com o tempo. São vários os fatores materno-infantis que influenciam essa colonização, como a idade gestacional, a via de parto, o índice de massa corporal (IMC) materno, a microbiota intestinal materna, as práticas de alimentação infantil, a exposição da criança a antibióticos, a genética, a exposição aleatória a micróbios no ambiente e até mesmo o número de irmãos. ^{24, 25, 26, 27} A via de parto, vaginal ou cesariana, é um importante fator determinante na colonização primária do intestino do neonato. Crianças nascidas por parto vaginal têm sua

microbiota inicial formada a partir de fontes vaginais e fecais maternas, enquanto as nascidas por cesariana são inicialmente colonizadas pela microbiota relacionada à pele da mãe.

É amplamente difundido que as fontes de colonização bacteriana no leite materno incluem a pele e a cavidade oral de recém-nascidos expostos à microbiota vaginal e intestinal da mãe durante o parto. O momento do parto é considerado por vários estudos como um dos momentos-chave na composição inicial do microbioma humano; é importante ressaltar que as exposições microbianas pré-natais e pós-natais têm efeitos profundos na maturação do sistema imunológico. ^{24, 28}

Partos cesáreas estão relacionados a uma colonização retardada da microbiota intestinal em recém-nascidos.

Diferenças significativas de espécies colonizadoras foram observadas em comparação com partos vaginais na microbiota de lactentes durante seu primeiro ano, embora tais diferenças diminuam após o primeiro semestre de vida. ^{29, 30, 31}

O efeito da via de parto apresenta uma diferença significativa na microbiota intestinal de bebês, principalmente durante os primeiros meses de vida, passando a ter menos impacto mais tarde na infância, a partir dos 6 meses, quando os alimentos complementares são geralmente introduzidos e passam a agir conjuntamente na modulação dessa microbiota. ³²

O leite materno é composto por um diversificado microbioma com propriedades probióticas, sendo uma fonte de energia e nutrientes vitais para os bebês. ²⁷ O microbioma do leite humano varia em resposta ao IMC materno, à localização geográfica, à duração da gestação, à lactação e à via de parto. ^{24, 25, 26}

Grupos de bactérias importantes para a modulação da resposta imunológica, que agem contra patógenos, atuam na manutenção da barreira intestinal e na produção de vitaminas, foram isolados em fezes maternas e neonatais, corroborando a tese da transmissão materno-infantil através da amamentação. ^{29, 33}

Quando comparada a composição da microbiota intestinal de crianças em aleitamento exclusivo com aquelas em alimentadas com fórmula láctea infantil, notou-se uma

abundância de espécies de bactérias formadoras de produtos tóxicos no segundo grupo. Enquanto na microbiota de bebês amamentados com leite materno, notou-se um enriquecimento de bifidobactérias, que têm como característica suprimir a atividade de bactérias potencialmente patogênicas. ^{34, 35}

É evidente que as primeiras práticas de alimentação possuem impactos a curto e longo prazo na saúde da criança. ^{36, 37} Após os 6 meses de idade, observa-se um aumento na diversidade microbiana intestinal, isso se relaciona à introdução de alimentos complementares, com teores altos de proteínas e fibras, tornando a microbiota mais complexa. ^{38, 39} Dessa forma, entre os 3 e 5 anos de idade, a microbiota intestinal já possui uma conformação comparável à de um indivíduo adulto. ^{40, 41}

O principal impulsionador da mudança da microbiota intestinal em bebês é a introdução alimentar variada durante os primeiros anos de vida. ³⁸ A introdução de alimentação complementar, incluindo cereais, frutas e carnes, leva a um aumento da diversidade da microbiota intestinal. ⁴²

Atualmente, a ingestão inadequada de alimentos em conjunto com infecções do trato gastrointestinal, associada a quadros de diarreia, são as duas causas mais prevalentes de desnutrição infantil em nível global. A diarreia pode levar à desnutrição devido à redução da absorção de nutrientes e dano à mucosa intestinal, bem como pela depleção de nutrientes associada a cada episódio diarreico. ⁴³

Vários estudos mostram a mudança que ocorre na microbiota intestinal durante e após doenças diarreicas. ^{44, 45, 46}

A depleção de *Bifidobacterium* foi notada como sendo o passo inicial no processo de disbiose intestinal na desnutrição entre lactentes, que é acompanhada pela colonização concomitante do trato gastrointestinal por bactérias potencialmente patogênicas como *Streptococcus* spp, *Fusobacterium mortiferum* e patovariantes de *Escherichia coli*, eventualmente resultando em diarreia e má absorção de nutrientes essenciais. ⁴⁷ O esgotamento da microbiota benéfica específica para a idade, como *Bacteroidaceae*, *Ruminococcaceae*, *Eubacteriaceae* e *Lachnospiraceae*, juntamente com o enriquecimento de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Enterococcus faecalis*, também foi associado aos quadros de desnutrição infantil. ⁴⁸

A diarreia em crianças menores de 2 anos de idade que vivem em áreas com poucos recursos pode levar à diminuição da altura (em média, déficit de 8 cm) e uma diminuição de 10 pontos no quociente de inteligência (QI) ao atingirem a idade de 7 a 9 anos. ⁴⁹

As mudanças na microbiota intestinal infantil parecem estar intimamente associadas às diferenças nas dietas pós-desmame. Quanto à configuração da dieta, isso tem um impacto sobre o desempenho metabólico dessa microbiota, o que afeta a saúde e o bem-estar desses indivíduos.

As comorbidades adjacentes à desnutrição afetam a qualidade de vida de diversas formas, corroborando a necessidade de combater todos os fatores causais associados à desnutrição infantil.

Compreender de forma mais aprofundada como a dieta afeta a microbiota intestinal de bebês e crianças pequenas pode levar a abordagens inovadoras para melhorar a saúde global desses indivíduos e pode abrir o caminho para novas estratégias de combate à desnutrição infantil.

3.3 MODULAÇÃO DA MICROBIOTA E O TRATAMENTO DA DESNUTRIÇÃO INFANTIL

A modulação da microbiota intestinal pode ser definida como uma ação terapêutica cujo objetivo é reverter a disbiose microbiana, em que probióticos, prebióticos, pós-bióticos, antibióticos e transplante de microbiota fecal (TMF) podem ser empregados. As alterações da composição, diversidade e estabilidade da microbiota intestinal, quadro tido como disbiose intestinal, têm sido associadas a várias doenças gastrointestinais e sistêmicas. ⁵⁰

Evidências e possibilidades das abordagens nutricionais usando probióticos, prebióticos e suas combinações (simbióticos) já estão bem estabelecidas na literatura. Estudos recentes elucidam o arsenal de possibilidades que a modulação da microbiota intestinal possui na prevenção e no tratamento de múltiplas doenças, como, por exemplo, sua associação como coadjuvante terapêutico no COVID-19, além de estratégia terapêutica no manejo do câncer colorretal. ^{51, 52}

Os probióticos podem ser definidos como cepas vivas de microrganismos selecionados, que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro, equilibrando a flora intestinal. As cepas probióticas mais utilizadas pertencem aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mas também *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Bacillus* spp., assim como algumas cepas de leveduras do gênero *Saccharomyces*.⁵³ Os prebióticos podem ser definidos como biomoléculas de carboidrato indigeríveis, que estimulam o crescimento e a atividade de bactérias simbióticas, consideradas benéficas à microbiota intestinal. Os oligossacarídeos não digeríveis, como fruto-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e inulina, um polissacarídeo, estão entre os prebióticos mais estudados.⁵³

Pós-bióticos são produtos metabólicos produzidos por microrganismos que têm efeitos benéficos para a saúde. Normalmente, os pós-bióticos contêm apenas metabólitos bacterianos e seus substratos, e não há microrganismos vivos. Seus efeitos incluem propriedades imunomoduladoras, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas.⁵⁴

Antibióticos são substâncias capazes de eliminar ou impedir a replicação de bactérias, amplamente reconhecidas e utilizadas. Uma substância semelhante a um antibiótico é um composto que possui propriedades antimicrobianas que podem ser derivadas de alimentos, plantas e ervas, e que agem reduzindo a atividade antimicrobiana contra o microbioma intestinal.⁵⁵

O transplante de microbiota fecal ou bacterioterapia fecal consiste na infusão ou enxerto de fezes filtradas de um doador saudável para o intestino de um receptor. O TMF possui evidências marcantes quanto às suas possibilidades no tratamento de doenças, pela sua modulação, principalmente no tratamento de infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, com taxas de eficácia superiores a 90%.⁵⁶

A modulação da microbiota intestinal oferece inúmeras oportunidades e linhas de estudo, com vários consensos científicos acerca das estratégias utilizadas para realizar essa modulação já bem estabelecidos. Contudo, ainda se faz necessário realizar cada vez mais estudos que avaliem os reais impactos da modulação da microbiota intestinal frente à multiplicidade de patologias associadas.⁵⁷

Os quadros de saúde que levam à desnutrição infantil resultam em prejuízos à microbiota intestinal, levando a diversas consequências a longo prazo. Diversos estudos sugerem que a interrupção do desenvolvimento normal da microbiota intestinal está relacionada aos quadros de desnutrição. ^{58, 59, 60, 61}

É possível que intervenções pré e probióticas ajudem a apoiar a microbiota no combate a doenças diarreicas e, dessa forma, participem do tratamento da desnutrição infantil. ⁶² O uso de prebióticos pode ser uma ferramenta importante no manejo da desnutrição aguda grave (DAG), em que crianças recebem antibióticos como parte do tratamento, podendo reduzir os efeitos adversos da antibioticoterapia na microbiota intestinal. ⁶³

Se a disbiose intestinal no início da vida pode contribuir para a desnutrição, agir modulando a microbiota em conjunto com ações sobre os fatores causais básicos pode ser uma estratégia complementar no tratamento da desnutrição infantil.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaboração deste trabalho, o método empregado foi o de revisão da literatura, tendo como fundamento a pesquisa bibliográfica a partir do levantamento de referências teóricas publicadas em bases de dados indexadas. A fim de obter informações concretas e confiáveis para embasar a discussão e os resultados do trabalho, foram selecionados somente artigos de revisão sistemática, ensaios clínicos, metanálise e estudos observacionais. Para o desenvolvimento do conteúdo da revisão de literatura, acrescentou-se a revisão do assunto em livros e em demais tipos de artigos disponibilizados nas bibliotecas virtuais.

A pesquisa foi realizada nos portais de busca PUBMED e BVS, e as bases de dados adotadas para a busca dos artigos foram: PUBMED CENTRAL, MEDLINE, WPRIM, LILACS, IBECs. Foram utilizados os seguintes descritores com auxílio da plataforma DeCS/MeSH: *Malnutriton* e *gut microbiota* (desnutrição e microbiota intestinal), os quais foram combinados entre si para a realização da pesquisa.

A seleção dos artigos seguiu os seguintes critérios de inclusão:

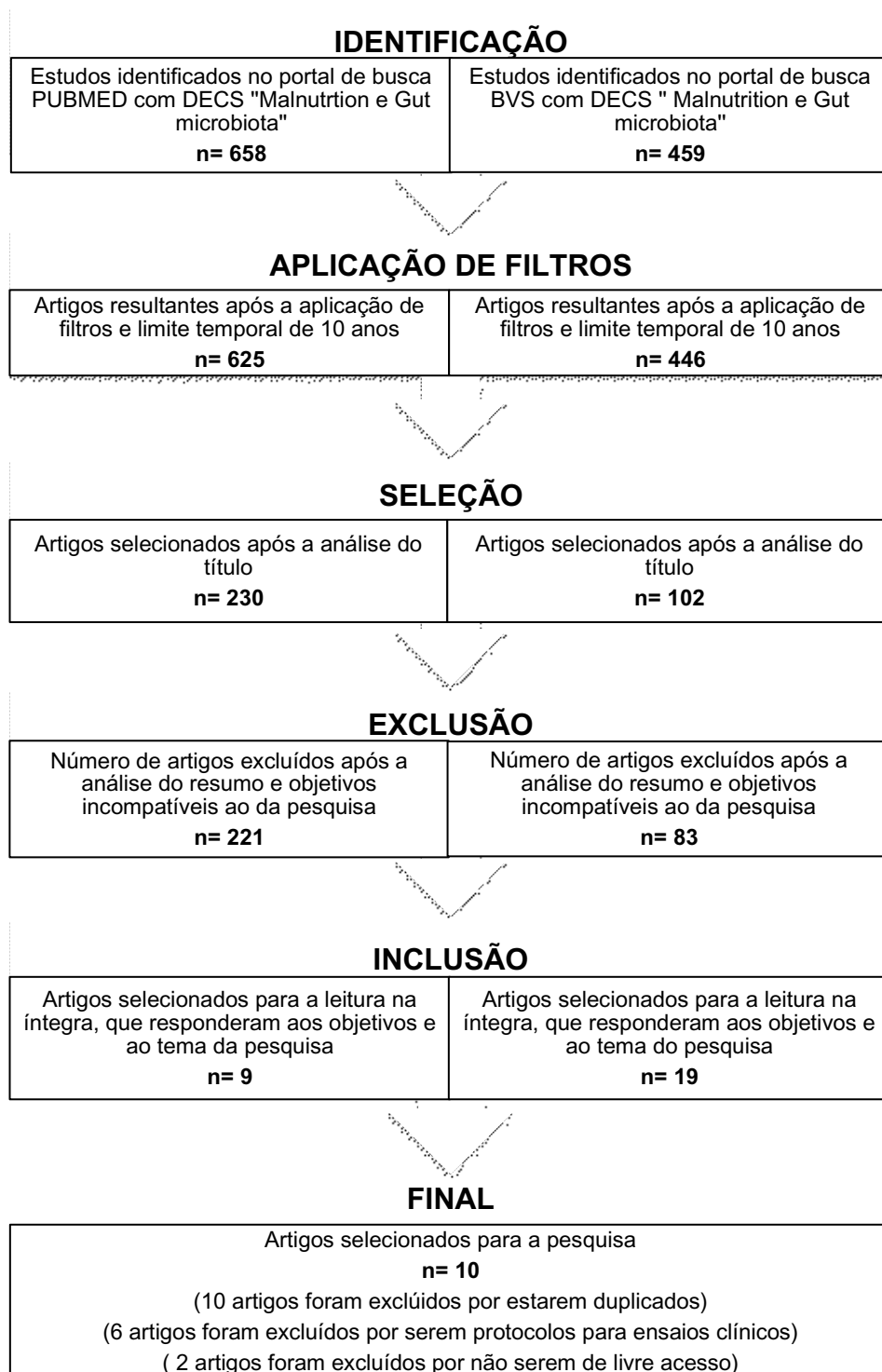
- a) Publicados nos últimos 10 anos (a partir de 2013).
- b) Artigos de acesso livre e disponibilizados em inglês, português ou espanhol.
- c) Artigos relacionados ao uso de moduladores da microbiota intestinal (alimentos terapêuticos, prebióticos, probióticos, pós-bióticos e TMF) em crianças desnutridas, hospitalizadas ou não, que discutam a eficácia do seu uso na recuperação nutricional e no prognóstico clínico.

A adequação da metodologia dos estudos não foi utilizada como critério de inclusão inicialmente; todos os estudos foram incluídos, e foram pesquisados padrões de possíveis influências metodológicas nos resultados. Como critérios de exclusão, foram excluídos os artigos com data de publicação superior a dez anos, artigos não disponibilizados gratuitamente na íntegra, e todos os artigos incompatíveis com os objetivos do trabalho.

A pesquisa incluiu 1.117 potenciais artigos identificados, disponibilizados pelas plataformas de pesquisa PUBMED e BVS. Após filtragem, avaliação e análise aprofundada, foram selecionados 10 artigos para serem apresentados nos resultados

e discussão da revisão. O fluxograma detalhado da seleção pode ser visualizado na figura abaixo.

Figura 1- Fluxograma de artigos selecionados



5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa têm como objetivo sintetizar as descobertas dos últimos 10 anos sobre a modulação da microbiota intestinal e sua eficácia no tratamento da desnutrição infantil, fornecendo uma compreensão mais clara dos impactos que a microbiota intestinal possui no processo de saúde e doença, e como a sua modulação influencia o prognóstico do tratamento da desnutrição infantil em diferentes cenários. A seleção dos artigos escolhidos para análise aprofundada, bem como os aspectos extraídos que foram utilizados na discussão, podem ser observados no quadro abaixo.

Quadro 1 - Relação dos artigos selecionados para a pesquisa sobre a modulação da microbiota intestinal e sua eficácia no tratamento da desnutrição infantil. Taubaté, outubro de 2023.

Autor(es) / País e ano de publicação	Título	Tipo de estudo	Sujeito da Pesquisa	Objetivos	Intervenção realizada
Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al. / Bangladesh, 2019. ⁶⁴	Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego.	Crianças de 6 a 36 meses com desnutrição aguda grave (DAG) em transição para desnutrição aguda moderada.	Identificar alvos microbianos na reparação da microbiota imatura (biomarcadores e mediadores relacionados ao crescimento). Identificar ingredientes na alimentação complementar que aumentam as funções benéficas relacionadas ao desenvolvimento da microbiota.	O estudo analisou crianças com desnutrição aguda grave (DAG), avaliando seu estado biológico e microbiota, seguido pela colonização de camundongos com microbiota representativa de crianças saudáveis e da microbiota deficiente de pacientes após DAG. Foram realizadas intervenções com alimentos complementares direcionados à microbiota para compreender seu impacto.
Robert Y. Chen, Ishita Mostafa, Matthew C. Hibberd et al. / Bangladesh, 2021. ⁶⁵	A microbiota-directed food intervention for undernourished children	Ensaio clínico, randomizado, controlado.	Crianças com desnutrição aguda moderada entre 12 e 18 meses de idade.	Examinar os efeitos do alimento complementar direcionado à microbiota (MDCF-2) em comparação com um alimento suplementar pronto para uso (RUSF) em quatro indicadores de crescimento em crianças de Bangladesh, com idades entre 12 e 18 meses, que estavam sofrendo de desnutrição aguda moderada.	O estudo investigou 123 crianças de Bangladesh, entre 12 e 18 meses de idade, com desnutrição aguda moderada. As crianças receberam um alimento complementar direcionado à microbiota (MDCF-2) ou um alimento suplementar pronto para uso (RUSF) por 3 meses, com 1 mês de monitoramento. Vários parâmetros de crescimento foram avaliados, juntamente com análises de proteínas plasmáticas e táxons bacterianos fecais.
Castro-Mejía, O'Ferrall et al. / Uganda, 2020. ⁶⁶	Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (Lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12) during treatment for severe acute malnutrition	Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Crianças entre 6 e 59 meses com DAG.	Avaliar o efeito dos probióticos na diarreia entre crianças com DAG e investigar se a suplementação de probióticos tem efeito sobre a microbiota intestinal durante o tratamento hospitalar e ambulatorial de DAG.	O estudo realizou uma análise da microbiota fecal, processando e analisando o DNA de amostras coletadas em diferentes momentos durante a hospitalização. O tratamento seguiu as diretrizes da OMS, incluindo o uso diário de uma combinação de duas cepas probióticas, BB-12 e LGG, ou um placebo. A dose total de probióticos foi de 10 bilhões de unidades formadoras de colônias por dia, metade de cada cepa, administrada ao longo da internação, que durou de 8 a 15 dias.

Autor(es) / País e ano de publicação	Título	Tipo de estudo	Sujeito da Pesquisa	Objetivos	Intervenção realizada
Kamil RZ, Murdiati A, Juffrie M, Rahayu ES./ Indonésia, 2022. ⁶⁷	Gut Microbiota Modulation of Moderate Undernutrition in Infants through Gummy Lactobacillus plantarum Dad-13 Consumption: A Randomized Double-Blind Controlled Trial.	Ensaio Clínico Randomizado Duplo-Cego Controlado	Lactentes desnutridos.	Avaliar a modulação da microbiota intestinal, a antropometria e a melhoria do estado nutricional de lactentes com desnutrição moderada após intervenção com Lactobacillus plantarum Dad-13.	O estudo consistiu em dois grupos de crianças com desnutrição moderada, um recebendo placebo e o outro recebendo Lactobacillus plantarum Dad-13 por 50 dias. A análise da microbiota intestinal foi conduzida por sequenciamento de 16S rRNA e qPCR, enquanto a cromatografia gasosa foi utilizada para examinar os ácidos graxos de cadeia curta. A ingestão alimentar diária de ambos os grupos foi registrada.
Barratt MJ, Nuzhat S, Ahsan K, et al. / Bangladesh, 2022. ⁶⁸	Bifidobacterium infantis treatment promotes weight gain in Bangladeshi infants with severe acute malnutrition.	Ensaio simples-cego, controlado por placebo	Lactentes de 2 a 6 meses de idade com DAG.	Compreender o potencial da modulação da microbiota intestinal por meio da suplementação de Bifidobacterium infantis em bebês com DAG.	O estudo examinou os efeitos da administração diária da cepa comercial de B. infantis EVC001, com ou sem o HMO lacto-N-neotetraose, ao longo de 28 dias. Além disso, cepas fecais de B. infantis de bebês de Bangladesh foram cultivadas e utilizadas para colonizar camundongos gnotobióticos, que receberam uma dieta de desmame típica dos bebês de Bangladesh de 6 meses, com ou sem suplementação de HMO.
Vilander AC, Hess A, Abdo Z, et al. / Multicêntrico – Mali e Nicaragua, 2022. ⁶⁹	A Randomized Controlled Trial of Dietary Rice Bran Intake on Microbiota Diversity, Enteric Dysfunction, and Fecal Secretory IgA in Malian and Nicaraguan Infants	Ensaio clínico randomizado e controlado	Lactentes do Mali e da Nicarágua com seis meses de idade.	O objetivo desta análise secundária foi avaliar os efeitos da suplementação diária de farelo de arroz nos marcadores de disfunção entérica ambiental (DEA), na IgA secretora fecal total (sIgA) e na microbiota em bebês com alto risco de desnutrição.	O estudo envolveu bebês de seis meses do Mali e da Nicarágua, que foram divididos em grupos de controle ou suplementados diariamente com farelo de arroz (1 a 5 g/d). A análise mensal das fezes visava avaliar a sIgA fecal, os marcadores de DEA e a diversidade da microbiota.
Calva-Cruz OJ, Ovando-Vázquez C, De León-Rodríguez A, et al. / Mexico, 2023. ⁷⁰	Dietary Supplementation with Popped Amaranth Modulates the Gut Microbiota in Low Height-for-Age Children: A Nonrandomized Pilot Trial.	Ensaio piloto não randomizado	Crianças entre 6 e 7 anos.	Avaliar as mudanças na composição, estrutura e função da microbiota intestinal em crianças com baixa estatura que receberam quatro gramas de amaranto estourado diariamente durante três meses.	O estudo investigou os efeitos do consumo diário de quatro gramas de amaranto estourado em crianças com baixa estatura. Foram realizadas análises de fezes e soro no início e no final do estudo, com foco na quantificação dos ácidos graxos de cadeia curta e na análise da composição bacteriana intestinal por meio do sequenciamento do gene 16S rRNA. Não foram identificadas outras patologias além da baixa estatura para a idade nas crianças avaliadas, de

Autor(es) / País e ano de publicação	Título	Tipo de estudo	Sujeito da Pesquisa	Objetivos	Intervenção realizada
					acordo com os resultados de biometria e hematologia.
Suta S, Surawit A, Mongkolsucharitkul P, et al. / Tailândia, 2023. ⁷¹	Prolonged Egg Supplement Advances Growing Child's Growth and Gut Microbiota.	Ensaio clínico randomizado por cluster	Crianças e adolescentes entre 8 e 14 anos alunos de escola rural.	Investigar os efeitos prolongados da suplementação de ovos no crescimento e na microbiota em crianças do ensino fundamental.	O estudo investigou os efeitos prolongados da suplementação de ovos no crescimento e na microbiota em crianças do ensino fundamental, dividindo os participantes em três grupos: ovo integral, substituto proteico e grupo controle. Após a intervenção, foram realizadas análises de medidas antropométricas, exames de sangue e análise da microbiota intestinal.
Owolabi AJ, Senbanjo IO, Oshikoya KA, et al. / Nigéria, 2021. ⁷²	Nutrient Fortified Dairy-Based Drink Reduces Anaemia without Observed Adverse Effects on Gut Microbiota in Anaemic Malnourished Nigerian Toddlers: A Randomised Dose-Response Study.	Estudo randomizado aberto	Crianças nigerianas com anemia e malnutridas	Avaliar o impacto do uso de uma bebida láctea fortificada com nutrientes na microbiota intestinal para o tratamento da anemia e desnutrição.	O estudo investigou o efeito de uma bebida láctea enriquecida com nutrientes na microbiota intestinal para tratar anemia e desnutrição. A intervenção consistiu na administração diária de diferentes quantidades da bebida ao longo de 6 meses. Parâmetros como hemoglobina, ferritina e proteína C reativa foram medidos para determinar a prevalência de anemia e deficiência de ferro. Além disso, amostras fecais foram coletadas para analisar a composição da microbiota intestinal.
Popovic A, Bourdon C, Wang PW, et al. / Paquistão, 2021. ⁷³	Micronutrient supplements can promote disruptive protozoan and fungal communities in the developing infant gut.	Ensaio clínico randomizado por cluster	Crianças de 12 a 24 meses	Compreender o impacto da suplementação de micronutrientes nas complexas interações entre a microbiota eucariótica e bacteriana no intestino infantil em desenvolvimento.	O estudo realizou análises de amplicon 18S rRNA e 16S rRNA em amostras de fezes de 80 crianças aos 12 e 24 meses de idade. Esse ensaio investigou os efeitos da suplementação de pós de micronutrientes contendo vitaminas, ferro e zinco no crescimento e na morbidade de 2.746 crianças.

Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al.⁶⁴ A partir da integração de um modelo pré-clínico realizado em animais gnotobióticos e um ensaio clínico com humanos, visaram compreender o desenvolvimento da microbiota de crianças com desnutrição aguda grave durante o processo de recuperação, com o objetivo de identificar novas abordagens terapêuticas direcionadas a essa microbiota deficiente. A identificação de proteomas, conjuntos de proteínas e variantes, e suas diferenças entre crianças desnutridas e saudáveis, possibilitou o desenvolvimento de um protótipo alimentar suplementar, denominado MDCF-2. Esse protótipo tem como objetivo ajustar os proteomas plasmáticos de forma que crianças com desnutrição aguda grave passem a ter a mesma composição proteica plasmática que crianças saudáveis, sendo essas proteínas envolvidas no crescimento linear, desenvolvimento ósseo, neurodesenvolvimento e função imunológica. O estudo mostrou que o uso do MDCF-2 aumentou os níveis de biomarcadores e mediadores de crescimento, formação óssea, neurodesenvolvimento e função imunológica em camundongos colonizados com a microbiota de pacientes pós-desnutrição aguda grave. Embora o MDCF-2 tenha se mostrado uma ferramenta moduladora da microbiota com resultados positivos, são necessárias mais investigações, especialmente em ensaios clínicos com humanos, em diferentes populações e com diferentes graus de desnutrição.

Robert Y. Chen, Ishita Mostafa, Matthew C. Hibberd et al.⁶⁵ apresentaram em seu estudo resultados que apoiam o MDCF-2 como um suplemento dietético para crianças pequenas com desnutrição aguda moderada e forneceram informações sobre os mecanismos pelos quais essa manipulação direcionada dos componentes da microbiota pode estar ligada ao crescimento. Mudanças nos z-scores de peso para comprimento e peso para idade mostraram um benefício da suplementação no crescimento das crianças que completaram a intervenção ao longo de 1 mês. Uma mudança expressiva nos níveis de 70 diferentes proteínas, incluindo mediadores de crescimento e neurodesenvolvimento, e em 21 táxons bacterianos foi positivamente correlacionada com as mudanças no z-score de peso para comprimento. Mudanças na composição corporal não foram testadas. Os biomarcadores plasmáticos e da microbiota identificados permitiram uma melhor caracterização e estratificação dos participantes em intervenções futuras, em regiões geográficas diferentes e com amostras maiores para avaliar melhor a eficácia dessa abordagem terapêutica no tratamento da desnutrição infantil.

Castro-Mejía, O’Ferrall et al.⁶⁶, em seu estudo, estabeleceram pontos importantes para a terapia nutricional em pacientes com desnutrição aguda grave. Foi possível concluir que a composição e diversidade da microbiota intestinal dos indivíduos afetados mudam ao longo da reabilitação e se aproximam daquelas de indivíduos saudáveis com a progressão do tratamento. O estudo também trouxe diferenças entre a composição da microbiota intestinal nos quadros edematoso e não edematoso da desnutrição aguda grave, diferenças que podem ter implicações em futuros tratamentos específicos. O uso das cepas de probióticos *Bifidobacterium lactis* BB-12 e *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) em conjunto com o tratamento padrão da OMS para desnutrição aguda grave reduziu a incidência de dias com diarreia após a alta. Embora os resultados sejam modestos e outros estudos já tenham indicado essas melhorias transitórias do uso de probióticos nesses quadros, os resultados encontrados indicam uma direção potencial para futuras pesquisas e gerenciamento da desnutrição aguda grave.

Segundo o estudo de Kamil RZ, Murdiati A et al.⁶⁷, os resultados de uma intervenção de 50 dias com goma *L. Plantarum* Dad-13 em lactentes desnutridos agiram modulando positivamente a composição da microbiota intestinal. O estudo revelou que o grupo que fez uso do probiótico teve melhorias em relação à antropometria e ao seu estado nutricional. *L. plantarum* Dad-13 modulou as bactérias produtoras de ácido butírico. Essa modulação intestinal foi associada ao aumento de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente AGCC total, ácido propiônico e butírico. O número de *L. plantarum* aumentou após a intervenção probiótica. Entretanto, o *L. plantarum* Dad-13 não foi capaz de alterar a diversidade alfa e beta, o que indica que a diversidade da microbiota não sofreu alterações durante a intervenção. Sugere-se que a administração de *L. plantarum* Dad-13 promova o crescimento de bactérias benéficas, e que o incremento total de AGCC seja benéfico para o equilíbrio energético, a inibição de patógenos e a adipogênese, inferindo que este probiótico possui potencial para prevenir a progressão da desnutrição grave em bebês.

Segundo o estudo realizado por Barratt MJ, Nuzhat S, Ahsan K, et al.⁶⁸, a *Bifidobacterium infantis*, uma bactéria intestinal adaptada exclusivamente para metabolizar os carboidratos do leite materno, é deficiente em bebês de Bangladesh com desnutrição aguda grave. A suplementação com uma cepa de *B. infantis*

melhorou o ganho de peso e reduziu a inflamação intestinal em bebês com desnutrição aguda. Uma cepa cultivada a partir de uma criança saudável de Bangladesh com capacidade expandida para metabolizar carboidratos vegetais e lácteos alcançou maior colonização e aumentou o ganho de peso em camundongos gnotobióticos colonizados com uma comunidade microbiana fecal de uma criança com desnutrição aguda grave. Esta cepa probiótica pode ajudar a tratar bebês com desnutrição aguda, especialmente aqueles que têm uma dieta pobre em leite materno. Portanto, são necessários estudos maiores, principalmente ensaios clínicos em humanos, para avaliar o significado clínico desses resultados e seu impacto na saúde nutricional.

De acordo com os resultados encontrados por Vilander AC, Hess A, Abdo Z, et al.⁶⁹, o farelo de arroz pode ser considerado um ingrediente alimentar funcional direcionado à mucosa intestinal capaz de modular a microbiota intestinal em crianças com alto risco de desnutrição. O estudo mostrou que nos grupos que sofreram a intervenção proposta, foi possível identificar uma queda nos marcadores de disfunção entérica, como mieloperoxidase fecal e α 1-antitripsina fecal, bem como do IgA fecal e da neopterinina. Foi possível estabelecer um aumento na diversidade alfa da microbiota, o que sugere uma maturação mais precoce da microbiota com o uso desse alimento terapêutico.

Calva-Cruz OJ, Ovando-Vázquez C, De León-Rodríguez A, et al.⁷⁰, realizaram seu estudo para avaliar o impacto que o consumo de amaranto estourado tem na composição da microbiota intestinal. Os resultados encontrados observaram uma diminuição na abundância relativa das bactérias *Alistipes putredinis*, *Bacteroides coprocola* e *Bacteroides stercoris*, relacionadas à inflamação e colite, e um aumento na abundância relativa das bactérias *Akkermansia muciniphila* e *Streptococcus thermophiles*, associadas à saúde e longevidade. Os resultados demonstram que o amaranto estourado é um alimento nutritivo que ajuda a combater a desnutrição infantil por meio da modulação da microbiota intestinal.

Suta S, Surawit A, Mongkolsucharitkul P, et al.⁷¹ investigaram os efeitos prolongados da suplementação com ovos no crescimento e na microbiota em crianças do ensino fundamental. Os resultados foram medidos nas semanas 0, 14 e 35. No início do estudo, 17% dos alunos estavam abaixo do peso, 18% apresentavam atraso no

crescimento e 13% estavam debilitados. Na semana 35, em comparação com o grupo controle, a diferença de peso e altura aumentou significativamente no grupo 1. Não foram observadas diferenças significativas no peso ou na altura entre os grupos 2 e 3. Diminuições significativas nas lipoproteínas aterogênicas foram observadas no grupo 1, mas não no grupo 2. O HDL-colesterol tendeu a aumentar no grupo 1. A diversidade bacteriana foi semelhante entre os grupos. A abundância relativa de *Bifidobacterium* aumentou 1,28 vezes no grupo 1 em comparação com a linha de base, e a análise de abundância diferencial indicou que *Lachnospira* aumentou e *Varibaculum* diminuiu significativamente. Concluiu-se que a suplementação prolongada com ovos é uma intervenção eficaz para melhorar o crescimento, os biomarcadores nutricionais e a microbiota intestinal, com efeitos adversos inalterados nas lipoproteínas do sangue.

O estudo realizado por Owolabi AJ, Senbanjo IO, Oshikoya KA, et al.⁷² em crianças nigerianas anêmicas e desnutridas teve como objetivo avaliar o uso de uma bebida láctea fortificada com vários nutrientes para o tratamento da anemia, ao mesmo tempo em que esclareceu o efeito do tratamento na microbiota intestinal. Em relação à microbiota intestinal, as Enterobacteriaceae diminuíram ao longo do tempo sem diferenças entre os grupos, enquanto as Bifidobacteriaceae e a *E. coli* patogênica não foram afetadas. Em conclusão, a bebida láctea fortificada com vários nutrientes reduziu a anemia de uma forma dose-dependente, sem estimular potenciais bactérias patogênicas intestinais e, portanto, parece ser segura e eficaz no tratamento da anemia em crianças nigerianas. Todas as três dosagens reduziram a prevalência de anemia para 47%, 27% e 18%, respectivamente.

Popovic A, Bourdon C, Wang PW, et al.⁷³ realizaram um estudo para compreender o impacto da suplementação de micronutrientes nas interações entre a microbiota eucariótica e bacteriana no intestino infantil em maturação. O estudo mostrou um excesso de episódios diarreicos e disentéricos significativos entre as crianças que receberam a suplementação de micronutrientes em pó. Foi possível mostrar uma colonização diversa de protozoários, helmintos e fungos da microbiota intestinal de crianças desnutridas e saudáveis. As crianças que receberam os micronutrientes tiveram a diversidade bacteriana reduzida, enquanto as vitaminas e o ferro foram associados ao aumento do transporte de protozoários e mucormicetos específicos,

um efeito mitigado pela adição de zinco. O estudo sugere que os riscos e benefícios das intervenções com micronutrientes podem depender das comunidades eucarióticas, potencialmente exacerbadas pela exposição a um ambiente rural. Conclui-se que os pós de micronutrientes impactam a microbiota infantil, com efeitos potencialmente perturbadores impulsionados pela promoção de organismos específicos durante os estágios iniciais do desenvolvimento do microbioma. Essas conclusões são relevantes para as estratégias de suplementação de micronutrientes, especialmente aquelas destinadas a crianças vulneráveis em ambientes com poucos recursos. O estudo sugere que fatores importantes atuam na modulação da microbiota, uma complexa associação entre a suplementação, o local de residência da população (urbano ou rural), a idade e o estado nutricional.

Os estudos demonstraram que o protótipo alimentar MDCF-2 possui eficácia na melhoria da microbiota intestinal em crianças desnutridas. Além disso, a administração de probióticos como as cepas B12 e LGG mostrou potencial na prevenção da desnutrição grave em bebês, assim como o probiótico *L. plantarum* Dad-13, que promoveu o crescimento de bactérias benéficas e a inibição de patógenos. A suplementação com *B. infantis* melhorou o ganho de peso e reduziu a inflamação intestinal em bebês com desnutrição aguda grave. Em relação a alimentos terapêuticos, o amaranto estourado e o farelo de arroz mostraram benefícios na redução de marcadores de disfunção entérica e na melhoria da diversidade bacteriana. Além disso, a suplementação prolongada com ovos, assim como a bebida láctea fortificada com nutrientes, demonstrou melhorias no crescimento e nos biomarcadores nutricionais, sem efeitos adversos significativos. No entanto, a suplementação com pó de micronutrientes exige investigações mais aprofundadas devido ao potencial impacto perturbador na microbiota.

6. CONCLUSÃO

Este trabalho foi realizado com o objetivo de compreender melhor as informações sobre o papel da microbiota intestinal na manutenção da saúde nutricional, sintetizar dados dos últimos dez anos sobre a eficácia da manipulação da microbiota intestinal em crianças e discutir as descobertas da modulação da microbiota como opção terapêutica em diferentes casos de desnutrição. Para isso, utilizou-se a metodologia de revisão da literatura.

Com o intuito de compreender melhor o objetivo geral, no referencial teórico foi apresentado o panorama global atual da desnutrição infantil e suas principais causas. Observou-se que, atualmente, a desnutrição na faixa etária inferior a 5 anos continua sendo um alarmante problema de saúde pública. Dados recentes da OMS e da UNICEF indicam que 34,4% do total de crianças menores de 5 anos, ou seja, 233,5 milhões de pessoas, são afetadas por alguma forma de desnutrição, seja atraso de crescimento relacionado à desnutrição, baixo peso para estatura ou sobrepeso e obesidade. O maior número de casos é registrado na África e Ásia, sendo as principais causas a ingestão alimentar inadequada e doenças como diarreia, pneumonia e malária.

Em seguida, ao explicar o impacto da dieta na configuração da microbiota intestinal nos primeiros 1000 dias e relacionar a manutenção e a vitalidade da microbiota com a saúde da criança e os casos de desnutrição infantil, verificou-se que, embora o momento do nascimento represente a primeira grande colonização microbiana do intestino humano, são as diferenças nas dietas pós-desmame que realmente impactam a composição dessa microbiota. A configuração da dieta oferecida implica no desempenho metabólico dessa microbiota e, conseqüentemente, na saúde e no bem-estar desses indivíduos.

Ao discutir as opções terapêuticas relacionadas à modulação da microbiota intestinal no tratamento da desnutrição, pode-se concluir que a modulação da microbiota intestinal oferece inúmeras oportunidades terapêuticas e linhas de estudo, por meio de probióticos, prebióticos, pós-bióticos, antibióticos ou transplante de microbiota fecal.

Por fim, ao realizar a revisão da literatura e discutir os resultados apresentadas em estudos clínicos sobre a eficácia da modulação da microbiota intestinal no tratamento da desnutrição infantil nos últimos 10 anos, conclui-se que os diferentes resultados mostraram desfechos positivos em relação ao manejo da desnutrição infantil com moduladores da microbiota, e possibilitam uma melhor compreensão dos aspectos envolvidos na recuperação de uma microbiota deficiente. Pode-se inferir que a modulação da microbiota intestinal em crianças é eficaz em casos de desnutrição infantil.

Entretanto, sugere-se que pesquisas futuras sejam realizadas em diferentes cenários e populações, a fim de expandir a compreensão sobre o papel dos moduladores da microbiota intestinal na população infantil. Considerando que aspectos socioambientais também influenciam a gênese da desnutrição infantil e afetam a microbiota de diferentes maneiras, são necessários cada vez mais estudos que avaliem os impactos dessa modulação. A manutenção agravante do panorama da desnutrição infantil em todo o mundo configura um agravante em saúde pública e sugere a necessidade de ações constantes que atuem de forma preventiva na saúde desses indivíduos. Agir modulando a microbiota intestinal por meio do uso de substâncias terapêuticas pode ser considerado como uma alternativa para reduzir a morbimortalidade nesses casos. Compreender melhor as causas da desnutrição, juntamente com estratégias para neutralizá-la, deve ser um interesse constante para a saúde pública global.

6. REFERÊNCIAS

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar;464(7285):59–65. [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779803/>]
2. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, et al. Evolution of Mammals and Their Gut Microbes. *Science*. 2008 Jun 20;320(5883):1647–51. [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649005/>]
3. Almeida LB, Marinho CB, Souza C da S, Cheib VBP. Disbiose intestinal: [revisão]. *Rev bras nutr clín*. 2009;58–65. [Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-600432>]
4. Brandt KG, Sampaio MMSC, Miuki CJ. Importância da microflora intestinal. *Pediatria (São Paulo)*. 2006;117–27. [Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-450873>]
5. Walsh CJ, Guinane CM, O’Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Letters*. 2014 Mar 26;588(22):4120–30.
6. Pekmez CT, Dragsted LO, Brahe LK. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition – The role of short chain fatty acids. *Clinical Nutrition*. 2019 Apr;38(2):615–30. [Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418300773>]
7. WHO. UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition. 2021. [Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257>]
8. Claus S. Fighting Undernutrition: Don’t Forget the Bugs. *Cell Host & Microbe*. 2013 Mar;13(3):239–40.
9. Monira S, Shabnam SA, Alam NH, Endtz HPh, Cravioto A, Alam M. 16S rRNA Gene-targeted TTGE in Determining Diversity of Gut Microbiota during Acute Diarrhoea and Convalescence. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2012 Oct 20;30(3).
10. Talbert A, Thuo N, Karisa J, Chesaro C, Ohuma E, Ignas J, et al. Diarrhoea Complicating Severe Acute Malnutrition in Kenyan Children: A Prospective Descriptive Study of Risk Factors and Outcome. Nizami Q, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jun 4;7(6):e38321.

11. Health Sciences Descriptors: DeCS. 2023 ed. São Paulo (SP): BIREME / PAHO / WHO. 2023 [updated 2016 Jun 30; cited 2023 May 01]. [Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=38061#Details>]
12. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. WHO Working Group. Bulletin of the World Health Organization. 1986;64(6):929–41. [Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3493862/>]
13. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. The Lancet. 2013 Aug;382(9890):427–51.
14. Guidelines on food fortification with micronutrients. [Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9241594012>]
15. Morley JE. Desnutrição proteico-calórica (DPC). Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021 [cited 2023 May 13]. [Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-nutricionais/desnutri%C3%A7%C3%A3o/desnutri%C3%A7%C3%A3o-energ%C3%A9tico-proteica-dep>]
16. S I T U A Ç Ã O M U N D I A L D A I N F Â N C I A 2 0 Crescendo saudável em um mundo em transformação Crianças, alimentação e nutrição. [Disponível em: https://www.unicef.org/brazil/media/5566/file/Situacao_Mundial_da_Infancia_2019_ResumoExecutivo.pdf]
17. Nutrition, for every child. [Disponível em: <https://www.unicef.org/reports/nutrition-strategy-2020-2030>]
18. Strategy for improved nutrition of children and women in developing countries. Indian J Pediatr. 1991 Jan;58(1):13–24.
19. Irena AH, Mwambazi M, Mulenga V. Diarrhea is a Major killer of Children with Severe Acute Malnutrition Admitted to Inpatient Set-up in Lusaka, Zambia. Nutr J [Internet]. 2011 Oct 11;10(1). Disponível em: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-10-110>
20. Smith MI, Yatsunencko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, et al. Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. Science. 2013 Jan 30;339(6119):548–54.
21. Ma C, Wu X, Nawaz M, Li J, Yu P, Moore JE, et al. Molecular Characterization of Fecal Microbiota in Patients with Viral Diarrhea. Curr Microbiol. 2011 Jul 8;63(3):259–66.
22. Solano-Aguilar G, Fernandez KP, Ets H, Molokin A, Vinyard B, Urban JF, et al. Characterization of fecal microbiota of children with diarrhea in 2 locations

- in Colombia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 May 13];56(5):503–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23254448/>
23. UNICEF. The first 1,000 days of life: The brain's window of opportunity [Internet]. UNICEF-IRC. 2013. Disponível em: <https://www.unicef-irc.org/article/958-the-first-1000-days-of-life-the-brains-window-of-opportunity.html>
 24. Kumar H, du Toit E, Kulkarni A, Aakko J, Linderborg KM, Zhang Y, et al. Distinct Patterns in Human Milk Microbiota and Fatty Acid Profiles Across Specific Geographic Locations. *Front Microbiol*. 2016 Oct 13;7.
 25. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul 25;96(3):544–51.
 26. Toscano M, De Grandi R, Grossi E, Drago L. Role of the Human Breast Milk-Associated Microbiota on the Newborns' Immune System: A Mini Review. *Front Microbiol*. 2017 Oct 25;8.
 27. Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;21(6):400–5.
 28. 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* [Internet]. 2010;107(26):11971–5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566857>
 29. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Rochat F, Chassard C. Vertical mother-neonate transfer of maternal gut bacteria via breastfeeding. *Environ Microbiol*. 2013 Sep 3;16(9):2891–904.
 30. 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).
 31. Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, Bryant A, Bergerat A, Cher A, et al. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota. *Cell Rep Med* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2021 Oct 4];1(9):100156. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379120302032>
 32. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol*. 2006 Oct 27;73(1):179–85.

33. Martín V, Maldonado-Barragán A, Moles L, Rodríguez-Baños M, del Campo R, Fernández L, et al. Sharing of Bacterial Strains Between Breast Milk and Infant Feces. *J Hum Lact*. 2012 Jan 19;28(1):36–44.
34. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. *Sci Rep*. 2020 Sep 25;10(1).
35. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev* [Internet]. 2017 Nov 8;81(4). Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
36. Kalliomäki M, Carmen Collado M, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Mar 1;87(3):534–8.
37. Bernstein CN, Burchill C, Targownik LE, Singh H, Roos LL. Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019 Jun 1;156(8):2190-2197.e10.
38. Laursen MF, Bahl MI, Michaelsen KF, Licht TR. First Foods and Gut Microbes. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2021 May 21];8. Disponible em: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffmicb.2017.00356>
39. Laursen MF, Andersen LBB, Michaelsen KF, Mølgaard C, Trolle E, Bahl MI, et al. Infant Gut Microbiota Development Is Driven by Transition to Family Foods Independent of Maternal Obesity. *mSphere* [Internet]. 2016 Feb 10 [cited 2019 Apr 16];1(1). Disponible em: <https://msphere.asm.org/content/msph/1/1/e00069-15.full.pdf>
40. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222–7.
41. 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;17(5):690–703.
42. Qasem W, Azad MB, Hossain Z, Azad E, Jorgensen SCJ, Castillo S, et al. Assessment of complementary feeding of Canadian infants: effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2017 Feb 14;17(1).
43. Brown KH. Diarrhea and Malnutrition. *J Nutr*. 2003 Jan 1;133(1):328S-332S.

44. The HC, Florez de Sessions P, Jie S, Pham Thanh D, Thompson CN, Nguyen Ngoc Minh C, et al. Assessing gut microbiota perturbations during the early phase of infectious diarrhea in Vietnamese children. *Gut Microbes*. 2017 Aug 24;9(1):38–54.
45. Youmans BP, Ajami NJ, Jiang ZD, Campbell F, Wadsworth WD, Petrosino JF, et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes*. 2015 Feb 19;6(2):110–9.
46. Hsiao A, Ahmed AMS, Subramanian S, Griffin NW, Drewry LL, Petri WA, et al. Members of the human gut microbiota involved in recovery from *Vibrio cholerae* infection. *Nature* [Internet]. 2014 Sep 17;515(7527):423–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature13738>
47. Pop M, Walker AW, Paulson J, Lindsay B, Antonio M, Hossain M, et al. Diarrhea in young children from low-income countries leads to large-scale alterations in intestinal microbiota composition. *Genome Biol*. 2014;15(6):R76.
48. Million M, Tidjani Alou M, Khelaifia S, Bachar D, Lagier JC, Dione N, et al. Increased Gut Redox and Depletion of Anaerobic and Methanogenic Prokaryotes in Severe Acute Malnutrition. *Sci Rep*. 2016 May;6(1).
49. Guerrant RL, DeBoer MD, Moore SR, Scharf RJ, Lima AAM. The impoverished gut—a triple burden of diarrhoea, stunting and chronic disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2012 Dec 11 [cited 2019 Jul 1];10(4):220–9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2012.239>
50. Lavelle A, Hill C. Gut Microbiome in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Jun;48(2):221–35.
51. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 2];10(13):2903. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/13/2903/htm>
52. Wang Y, Li H. Gut microbiota modulation: a tool for the management of colorectal cancer. *J Transl Med* [Internet]. 2022 Apr 21 [cited 2022 May 28];20(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9022293/>
53. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2017 Sep 15;9(9):1021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/>
54. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients* [Internet]. 2020 Jul 23;12(8). Disponível em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7468815/?fbclid=IwAR1NGs0y0AIK5NBNytnB33wUMXruA0H4XhgMQBXR83Mm9_8pIKkug6cfyXs

55. Waksman SA. What is an Antibiotic or an Antibiotic Substance? *Mycologia*. 1947 Sep;39(5):565–9.
56. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet* [Internet]. 2019 Aug;394(10196):420–31. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31266-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31266-8/fulltext)
57. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. *BMJ* [Internet]. 2018 Jun 13;361(361):k2179. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/361/bmj.k2179>
58. Smith MI, Yatsunencko T, Manary MJ, Trehan I, Mkakosya R, Cheng J, et al. Gut Microbiomes of Malawian Twin Pairs Discordant for Kwashiorkor. *Science*. 2013 Jan 30;339(6119):548–54.
59. Blanton LV, Barratt MJ, Charbonneau MR, Ahmed T, Gordon JI. Childhood undernutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics. *Science*. 2016 Jun 23;352(6293):1533–3.
60. Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, Barratt MJ, Venkatesh S, Ilkaveya O, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science*. 2016 Feb 18;351(6275):aad3311–1.
61. Maryam Tidjani Alou, Million M, Sory Ibrahima Traore, Donia Mouelhi, Saber Khelaifia, Bachar D, et al. Gut Bacteria Missing in Severe Acute Malnutrition, Can We Identify Potential Probiotics by Culturomics? *Front Microbiol*. 2017 May 23;8.
62. Bandsma RHJ, Sadiq K, Bhutta ZA. Persistent diarrhoea: current knowledge and novel concepts. *Paediatr Int Child Health*. 2018 Aug 6;39(1):41–7.
63. Johnson L, Walton G, Psichas A, Frost G, Gibson G, Barraclough T. Prebiotics Modulate the Effects of Antibiotics on Gut Microbial Diversity and Functioning in Vitro. *Nutrients*. 2015 Jun 4;7(6):4480–97.
64. Gehrig JL, Venkatesh S, Chang HW, et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*. 2019;365(6449):eaau4732. doi:10.1126/science.aau4732.
65. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, Das S, Mahfuz M, Naila NN, et al. A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med*. 2021 Apr 22;384(16):1517–28.

66. Castro-Mejía JL, O’Ferrall S, Krych Ł, O’Mahony E, Namusoke H, Lanyero B, et al. Restitution of gut microbiota in Ugandan children administered with probiotics (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12) during treatment for severe acute malnutrition. *Gut Microbes*. 2020 Jan 20;11(4):855–67.
67. Rafli Zulfa Kamil, Murdiati A, Juffrie M, Endang Sutriswati Rahayu. Gut Microbiota Modulation of Moderate Undernutrition in Infants through Gummy *Lactobacillus plantarum* Dad-13 Consumption: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Nutrients*. 2022 Mar 1;14(5):1049–9.
68. Vilander AC, Hess A, Abdo Z, Ibrahim H, Doumbia L, Douyon S, et al. A Randomized Controlled Trial of Dietary Rice Bran Intake on Microbiota Diversity, Enteric Dysfunction, and Fecal Secretory IgA in Malian and Nicaraguan Infants. *J Nutr*. 2022 Jul 1;152(7):1792–800. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9258582/>
69. Popovic A, Bourdon C, Wang PW, Guttman DS, Soofi S, Bhutta ZA, et al. Micronutrient supplements can promote disruptive protozoan and fungal communities in the developing infant gut. *Nat Commun*. 2021 Nov 18;12(1).
70. Oscar, Cesarè Ovando-Vázquez, Antonio De León-Rodríguez, Veana F, Espitia-Rangel E, Treviño S, et al. Dietary Supplementation with Popped Amaranth Modulates the Gut Microbiota in Low Height-for-Age Children: A Nonrandomized Pilot Trial. *Foods*. 2023 Jul 20;12(14):2760–0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10379428/>
71. Suta S, Apinya Surawit, Pichanun Mongkolsucharitkul, Bonggochpass Pinsawas, Thamonwan Manosan, Suphawan Ophakas, et al. Prolonged Egg Supplement Advances Growing Child’s Growth and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023 Feb 24;15(5):1143–3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10005095/>
72. Barratt MJ, Nuzhat S, Ahsan K, Frese SA, Arzamasov AA, Sarker SA, et al. *Bifidobacterium infantis* treatment promotes weight gain in Bangladeshi infants with severe acute malnutrition. *Sci Transl Med*. 2022 Apr 13;14(640).
73. Owolabi AJ, Senbanjo IO, Oshikoya KA, Boekhorst J, Eijlander RT, Kortman GAM, et al. Multi-Nutrient Fortified Dairy-Based Drink Reduces Anaemia without Observed Adverse Effects on Gut Microbiota in Anaemic Malnourished Nigerian Toddlers: A Randomised Dose–Response Study. *Nutrients*. 2021 May 6;13(5):1566.