

WORKSHOP

1 0 1

Nutrição, microbioma e saúde
últimos achados e futuras pesquisas

Regimes Alimentares Direcionados ao Microbioma para Combater a Desnutrição Pediátrica



Siddarth Venkatesh

Instituto de Biologia de Sistemas, Washington, EUA

A desnutrição infantil continua sendo um sério problema de saúde global, especialmente em países de baixa e média renda, e é responsável por cerca de 45% da mortalidade infantil em todo o mundo¹. Em 2022, estima-se que 148 milhões de crianças menores de cinco anos em todo o mundo foram atrofiadas (ou seja, baixas para sua idade cronológica)², enquanto 45 milhões de crianças menores de 5 anos foram emagrecidas (ou seja, abaixo do peso para sua altura). No extremo oposto da escala nutricional, a disponibilidade de alimentos ultraprocessados pobres em nutrientes contribuiu para que 37 milhões de crianças menores de 5 anos fossem diagnosticadas com sobrepeso. Sobreviventes de desnutrição frequentemente apresentam complicações de longo prazo, exibindo crescimento atrofiado, desenvolvimento cognitivo e respostas a vacinas prejudicados, além de risco de anormalidades metabólicas de longo prazo.

Um crescente corpo de evidências indica que a desnutrição não é causada somente pela insegurança alimentar e é influenciada por uma série de fatores ambientais, como estado nutricional materno, saneamento precário e infecção por patógenos³. Como a microbiota intestinal impacta a fisiologia do hospedeiro por meio da coleta de nutrientes essenciais da dieta, preparando respostas imunes inatas e adaptativas, reforçando a integridade da barreira epitelial e fornecendo resistência à colonização por enteropatógenos, ela surgiu como um alvo atraente para o tratamento da desnutrição⁴. Estudos que caracterizam a biologia do desenvolvimento da microbiota intestinal em bebês e crianças pequenas revelaram que o crescimento saudável está associado ao crescimento linear e que a interrupção desse programa de desenvolvimento está causalmente ligada à patogênese da desnutrição (denominada "imaturidade da microbiota"). Esses estudos também mostraram que o tratamento de alimentos terapêuticos atuais para crianças desnutridas de Bangladesh resgata apenas temporariamente essa disbiose, provavelmente porque não foram projetados com uma consideração da biologia do desenvolvimento da comunidade microbiana intestinal^{5,6}.

Formulamos a hipótese de que o tratamento de crianças desnutridas com alimentos complementares direcionados à microbiota (MDCFs) para reparar a imaturidade da microbiota intestinal melhoraria os resultados relacionados à saúde, como melhor função da barreira intestinal, função imunológica, metabolismo e crescimento linear⁶. Ingredientes alimentares localmente disponíveis e culturalmente aceitos foram testados em um modelo de camundongo gnotobiótico para sua capacidade de promover as abundâncias absolutas de cepas bacterianas da fase de desmame que são sub-representadas na microbiota de crianças com desnutrição aguda moderada e grave (MAM e SAM, respectivamente).

Os principais ingredientes alimentares dessas triagens (amendoim, farinha de grão-de-bico, farinha de soja e banana) foram reunidos em protótipos MDCF que aumentaram seletivamente as abundâncias de táxons alvos e melhoraram os biomarcadores de crescimento em camundongos gnotobióticos e leitões gnotobióticos. Os protótipos do MDCF foram então avançados para um estudo randomizado e duplo-cego para testar os efeitos de três formulações em crianças de Bangladesh com MAM. O MDCF-2, que continha todos os quatro ingredientes principais e não continha leite em pó, melhorou os níveis de biomarcadores e mediadores de crescimento, formação óssea, neurodesenvolvimento e função imunológica em direção a um estado saudável⁶. Estas mudanças no proteoma do hospedeiro foram acompanhadas por mudanças induzidas pelo MDCF na configuração da microbiota intestinal⁷. Após este estudo, um ensaio com maior poder estatístico e tratamento mais longo foi realizado em 120 crianças de Bangladesh com MAM que foram alimentadas com MDCF-2 ou um alimento suplementar pronto para uso (RUSF) ao longo de três meses. O MDCF-2 produziu uma taxa de ganho de peso significativamente maior do que a observada com RUSF, embora a densidade calórica do MDCF-2 seja 15% menor do que a do RUSF⁸. As análises composicionais e metabolômicas também revelaram maiores abundâncias de bactérias que estão associadas a escores Z de peso para comprimento e maior enriquecimento de proteínas plasmáticas que estão associadas ao crescimento linear (por ex., relacionadas à função imunológica, desenvolvimento ósseo e cerebral). Trabalhos recentes indicam que esses efeitos são mediados por carboidratos MDCF-2, e que dois genomas metagenômicos associados ao crescimento de *Prevotella copri* são os principais utilizadores desses nutrientes^{9,10}.

As formulações de alimentos terapêuticos de última geração também devem levar em conta as demandas nutricionais únicas do cérebro humano. O estudo da Guatemala mostrou que crianças de aldeias que receberam um suplemento nutricional de alto teor calórico e baixo teor de proteína, em comparação com aquelas que receberam um suplemento rico em proteína, tiveram resultados de testes cognitivos e ganhos mais baixos quando adultas¹¹. Muita atenção e recursos foram direcionados para melhorar a nutrição durante os primeiros 1.000 dias críticos de vida e, conseqüentemente, o desenvolvimento de órgãos e sistemas de órgãos específicos no final da infância e adolescência foram negligenciados¹². Embora o cérebro humano atinja aproximadamente 85% de sua massa adulta aos 3 anos de idade, as evidências indicam que o desenvolvimento cerebral se estende muito além dos primeiros 1.000 dias¹³. De modo notável, o cérebro passa por remodelação em múltiplas escalas de tempo e níveis de organização ao longo da vida¹⁴, com plasticidade sináptica, mielinização e poda tendo altas demandas metabólicas e nutricionais.

As lições que aprendemos com nossos estudos sobre desnutrição são generalizáveis para outros contextos de doenças. Crianças com fibrose cística (FC) são afligidas por sintomas GI, incluindo obstrução intestinal, dor abdominal, tempos de trânsito intestinal prejudicados, bem como pH alterado, muco e absorção de nutrientes. Análises de amostras fecais coletadas em série de bebês com FC revelaram composições microbianas alteradas (ou seja, níveis mais altos de cepas de patobiontes) que estão associadas ao crescimento linear reduzido, capacidade prevista alterada de produzir ácidos graxos de cadeia curta e níveis circulantes mais baixos de fatores de crescimento semelhantes à insulina¹⁵. Assim, o trabalho em andamento no meu laboratório está focado no desenvolvimento de alimentos terapêuticos que retifiquem as manifestações GI em crianças com FC usando modelos animais gnotobióticos.

Referências

(* indica coautores)

- 1) Black RE et al. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 382, 427-451 (2013).
- 2) Levels and trends in child malnutrition: UNICEF / WHO / World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates: Key findings of the 2023 edition, 1-31 (2023).
- 3) Barratt MJ, Ahmed T, Gordon JI. Gut microbiome development and childhood undernutrition. *Cell Host Microbe*, 30, 617-626 (2022).
- 4) Roager HM, Stanton C and Hall LJ. Microbial metabolites as modulators of the infant gut microbiome and host-microbial interactions in early life. *Gut Microbes*, 15, 2192151 (2023).
- 5) Subramanian S et al. Persistent gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 510, 417-421 (2014).
- 6) Gehrig JL*, Venkatesh S*, Chang H-W* et al. Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science*, 365, eaau4732 (2019).
- 7) Raman et al. A sparse covarying unit that describes healthy and impaired human gut microbiota development. *Science*, 365, eaau4735 (2019).
- 8) Chen RY*, Mostafa I*, Hibberd MC* et al. A microbiota-directed food intervention for undernourished children. *NEJM*, 27, 1503-1506 (2021).
- 9) Hibberd MC*, Webber DM* et al. Bioactive glycans in a microbiome-directed food for malnourished children. *Nature*, 625, 157-165 (2024).
- 10) Chang HW*, Lee EM*, Wang Y* et al. *Prevotella copri* and microbiota members mediate the beneficial effects of a therapeutic food for malnutrition. *Nat. Microbiol.*, 9, 922-937 (2024).
- 11) Hodinott J., Maluccio JA, Behrman JR, Flores R and Martorell R. Effect of a nutrition intervention during early childhood on economic productivity in Guatemalan adults. *Lancet* 371, 411-416 (2008).
- 12) Goyal MS, Iannotti LL and Raichle ME. Brain Nutrition: A Life Span Approach. *Annu. Rev. Nutr.* 38, 381-99 (2018).
- 13) Goyal MS, Venkatesh S, Milbrandt J, Gordon JI, Raichle ME. Feeding the Brain and Nurturing the Mind: Linking Nutrition and the Gut Microbiota to Brain Development. *PNAS*, 112, 14105-14112 (2015).
- 14) Marder E and Goillard JM. Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function. *Nat Rev Neurosci* 7, 563-574 (2006).
- 15) Hayden et. al. Fecal dysbiosis in infants with cystic fibrosis is associated with early linear growth failure. *Nature Medicine*, 26, 215-221, 2020.



WORKSHOP

1 0 1

Nutrição, microbioma e saúde
últimos achados e futuras pesquisas

Siga-nos em nossas páginas de mídia social



Website

nnibrasil.com.br



LinkedIn

[@NNI Brasil](https://www.linkedin.com/company/nnibrasil)