

Discovery SCIENCE

HIGHLIGHTS
 ESPGHAN
2024



 ESPGHAN 56th ANNUAL MEETING
of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition | 15-18 May 2024 | Milan, Italy

 Nestlé
Nutrition
Institute

A reunião anual da ESPGHAN (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*) aconteceu nos dias 15 a 18 de maio em Milão, Itália.

Tratamentos inovadores e descobertas de estudos científicos foram divulgados na reunião anual da ESPGHAN, com o objetivo de melhorar a prática profissional de gastroenterologistas, hepatologistas e pediatras.

Nesse booklet, convidamos você a se atualizar nos principais destaques do 56º Encontro Anual ESPGHAN. Clique nos títulos e acesse o conteúdo:

1

Inteligência artificial na ESPGHAN: onde estamos e para onde vamos?



2

Impacto da prematuridade na mineralização óssea

3

Desordens do eixo intestino-cérebro: fatores de risco e consequências futuras

4

Microbioma: o que há de novo?

5

Nutrição e imunologia

6

Estratégias nas dificuldades do desenvolvimento infantil

7

Obesidade infantil: prevenção e fatores psicossociais envolvidos



Referências bibliográficas

ACOMPANHE O EVENTO DISCOVERY SCIENCE:
HIGHLIGHTS - ESPGHAN NO SITE NNI BRASIL



1

Inteligência artificial na ESPGHAN: onde estamos e para onde vamos?

Dr. Gabriel Benevides

- Médico formado na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo
- Residência em Pediatria e Hepato e Gastropediatria no Instituto da Criança e Adolescente (ICrAd) do HC/FMUSP
- Mestre em Ciências da Saúde pela UNIFESP
- Médico voluntário da Unidade de Gastroenterologia e Hepatologia do ICrAd do HC/FMUSP



Inteligência artificial clínica em gastroenterologia, hepatologia e nutrição pediátrica

Há um caminho típico pelo qual as pessoas reagem ao que acaba se revelando uma tecnologia revolucionária:

- Nunca ouvi falar.
- Estou achando cada vez mais útil.
- Ouvi falar, mas não sei o que é.
- Uso sempre.
- Entendo o que é, mas não sei qual a utilidade.
- Não sei como viver sem.
- Percebo como pode ser divertido se você for rico, mas não é para mim.
- Como as pessoas viviam sem?
- Uso, mas só para brincar.
- É poderosa demais e deveria ser regulamentada.



Morgan Housel, em seu livro "O mesmo de sempre – um guia para o que não muda nunca", descreve a trajetória típica das pessoas frente a uma tecnologia revolucionária: desde a ignorância inicial até a aceitação total, culminando na percepção da necessidade de regulamentação. Esse percurso pode ser observado claramente na evolução da Inteligência Artificial (IA), especialmente no campo da saúde. Em qual das etapas acima será que você se encontra em relação à inteligência artificial (IA)?

A inteligência artificial teve suas primeiras publicações já na década de 1950, mas era inicialmente restrita a publicações nas áreas de computação, matemática e engenharia. Hoje, aproximadamente 8% de todas as publicações científicas mencionam IA, com um crescimento significativo nas áreas de saúde. Existem cerca de 7.000 sistemas de IA liberados para prática clínica, embora apenas 4% sejam aplicados na gastroenterologia e urologia. A quantidade específica de sistemas para gastroenterologia pediátrica ainda é desconhecida.

A IA é um conjunto de técnicas que permite aos computadores imitarem habilidades humanas. No campo da saúde, é fundamental classificar corretamente os dados. Por exemplo, determinar se um achado em uma colonoscopia é indicativo de Doença de Crohn ou se uma combinação de exames sugere um prognóstico ruim em

pacientes com obesidade. Para isso, utilizamos o Machine Learning (ML), um tipo de IA que aprende padrões a partir de um banco de dados e forma algoritmos para categorizar dados antigos e novos, ao contrário do método tradicional, em que se desenhava um algoritmo para que a máquina identificasse padrões e separasse os dados.

Na era do Big Data, Big Computation e Deep Neural Networks, o ML tem suas maiores aplicações, permitindo avanços significativos. No entanto, isso exige financiamento, grandes quantidades de dados e profissionais treinados. A equipe necessária para um sistema de ML inclui analistas de dados, estatísticos, engenheiros de ML e profissionais de saúde para validar os dados. Na prática, os profissionais de saúde hoje têm que trabalhar com uma gama de outros profissionais para que uma pesquisa com IA seja realizada; não somos mais os únicos experts. Essa interdisciplinaridade destaca a revolução da nova medicina baseada em evidências, agora ao nosso alcance. Nos parágrafos abaixo descreverei onde o ML está sendo usado.



Na gastroenterologia, o ML já está sendo utilizado para reconhecimento de padrões de imagem, processamento de linguagem e medicina de precisão (classificar, estratificar, prever e dar suporte na decisão).

A Doença Inflamatória Intestinal (DII) tem parâmetros bem definidos, tornando-se um campo fértil para a aplicação de ML. O exame endoscópico, por exemplo, é essencial para diagnóstico, classificação, avaliação de severidade, rastreamento de neoplasias e controle de tratamento.

Estudos demonstram que sistemas de ML superam os endoscopistas na classificação de achados endoscópicos ao se utilizar o escore Mayo para colonoscopia, reduzindo a variabilidade largamente já demonstrada entre profissionais. Em pacientes com retocolite ulcerativa que foram submetidos a colonoscopia, o ML identificou remissão endoscópica com 90,1% de acurácia e previu remissão histológica sem biópsia com 92,9% de acurácia.

Nesse mesmo estudo, o sistema teve o mesmo índice de acerto dos endoscopistas em prever se o paciente iria evoluir com hospitalização, colectomia, recaída e uso de corticoide. Esses sistemas podem ser usados tanto para análise de imagens pós-exame quanto como assistentes em tempo real durante a colonoscopia. Ao se usar um sistema de ML durante uma colonoscopia, houve aumento no diagnóstico de adenomas colônicos. Logo, se a ML auxilia

na avaliação, você realizaria uma colonoscopia sem esse auxílio?

Em situações em que temos que lidar com uma grande quantidade de dados, que levaria a um trabalho bem tedioso pelo ser humano, os sistemas de ML podem ajudar muito. A videocápsula endoscópica tira várias fotos por segundo; ao final do exame, temos cerca de 120 mil fotos. Não à toa é um exame caro e que precisa de um profissional treinado, e com tempo, para analisar o seu resultado. Um sistema de ML conseguiu identificar quais são as fotos e em qual região da foto há uma alteração que precisa ser analisada por um profissional.

Esse sistema foi útil em identificar inflamação, úlcera, hiperplasia folicular linfoide, parasitas, sangramento, pólipos, linfangiectasia, divertículo, lesão protrusa para a luz e doença vascular. Ao se aplicar esse sistema em pacientes com Crohn, o uso de ML reduziu o tempo de análise de 96 para 6 minutos, alcançando uma sensibilidade de 99% e especificidade de 70%. Ao se comparar com analistas humanos que não utilizaram a ferramenta, a acurácia dos sistemas de ML foi de 91% em comparação com 78% dos humanos.

Na radiologia, é trabalhoso medir a espessura da parede do intestino em situações de inflamação por DII; já o sistema de ML auxilia (coloca os pontos na imagem de todo o cólon), facilitando esse trabalho. A ML também está sendo usada para prever a resposta clínica do paciente a diferentes tratamentos na DII (tiopurinas, AntiTNFa, Vedolizumab).

Para que um sistema de ML funcione corretamente, a qualidade dos dados é essencial. Como mostrado nos exemplos acima, o sistema de ML foi primeiro treinado em alguns dados e depois aplicado na vida real. A qualidade dos dados é essencial para que o sistema funcione corretamente. Caso os dados sejam inadequados (uma colonoscopia alterada que foi "informada" ao sistema como



normal, por exemplo) ou não representativos (o sistema "aprendeu" apenas com pacientes com Crohn caucasianos do norte da Europa, por exemplo), a reprodutibilidade do sistema fica comprometida e não poderá ser usada em outros cenários clínicos. Portanto, é crucial testar esses sistemas nas populações e em práticas médicas específicas antes de sua implementação.

É inimaginável a quantidade de aplicações possíveis da ML na gastroenterologia, hepatologia e nutrição pediátrica. Infelizmente, a maioria das aplicações está restrita à pesquisa e poucas migraram para a prática clínica. No entanto, o futuro dessa tecnologia é promissor, e nós, profissionais de saúde, devemos nos envolver ativamente para garantir seu desenvolvimento adequado e ético na prática clínica.

Aproveitando a IA em outras áreas da saúde: experiências e inovação na Nutrição

A aplicação de IA na área da saúde tem avançado rapidamente, trazendo inovações significativas em diversas especialidades, incluindo a nutrição. Durante a palestra "Inteligência artificial na ESPGHAN: onde estamos e para onde vamos? - Aproveitando a IA em outras áreas da saúde: experiências e inovação na Nutrição", vários aspectos cruciais dessa tecnologia emergente foram abordados. Notavelmente, muitos estudos de IA em nutrição focam na obesidade infantil, uma epidemia global.

Vivenciamos atualmente um novo ecossistema na saúde. A quantidade de dados na saúde aumentou exponencialmente, permitindo a coleta de informações detalhadas sobre pacientes. Em pacientes com obesidade, por exemplo, podemos analisar dados de microbiota, metabólitos fecais, sistema imunológico, exames de imagem, sensores na pele (smartwatch), além de fatores ambientais individuais (tabagismo) e coletivos (poluição), entre outros. Esse vasto conjunto de dados, conhecido como Big Data, é fundamental para a aplicação de ML na nutrição. O ML, uma subcategoria da IA, utiliza grandes volumes de dados para aprender padrões e



realizar previsões, sendo particularmente útil na análise de dados nutricionais, onde a personalização das recomendações pode levar a resultados significativamente melhores para os pacientes.

Um dos estudos apresentados conseguiu prever, através de um sistema de ML, se o paciente tinha sobrepeso e obesidade analisando apenas metabólitos do intestino e a microestrutura cerebral com uma acurácia de 90%. Esse achado é independente da análise antropométrica e da dieta do paciente. Esse tipo de análise pode transformar a abordagem de prevenção e tratamento da obesidade, oferecendo

insights detalhados sobre como essas condições se desenvolvem e como podem ser mitigadas, assim como levar a ver a doença sobre um novo ponto de vista, respondendo algumas perguntas e criando outras.



A palestrante Giulia Fiore apresentou um projeto seu em que cria um “gêmeo digital” da criança com obesidade. Primeiro, é coletada uma grande quantidade de dados desse paciente (desde o histórico pré-natal até todas as variáveis do presente) para criar um modelo virtual de como essa criança “funciona”. A partir desse modelo, são testados vários cenários para avaliar a chance dessa criança evoluir com diabetes mellitus tipo 2 ou complicações cardiovasculares da obesidade no futuro e, assim, propor intervenções específicas para cada criança para prevenir essa evolução. O recrutamento de pacientes para esse estudo começou este ano e ainda não temos dados.

Outra subtecnologia da IA é a IA generativa, principalmente o *large language model*. O grande exemplo é o ChatGPT, que é um sistema de processamento e criação de texto capaz de escrever textos prevendo qual é a próxima palavra estatisticamente mais correta, baseada no banco de dados

em que foi treinado. Pode-se perguntar ao ChatGPT qual é a dieta mais correta para uma criança com diabetes mellitus tipo 1. Ele responde com parâmetros genéricos da dieta e inclusive indica que o paciente deve passar em consulta com nutricionista. Além disso, ao se pedir um cardápio, ele monta um com sugestões para todas as refeições do dia, inclusive demonstrando receitas e concluindo tudo com uma lista de compras.

O uso do ChatGPT citado acima trouxe várias oportunidades para a nutrição, como trazer novas ideias, ter respostas simples de entender e detalhadas, estar em linha com as recomendações nutricionais básicas (inclusive referenciando para um nutricionista) e ser adequado para um padrão nutricional adaptado a uma condição clínica. Porém, seu uso traz algumas ameaças também, como uma dieta padronizada sem levar em consideração a especificidade de cada paciente e de cada doença no detalhe: a maioria das dietas propostas tem influência de dietas famosas (paleo, cetogênica etc.), as respostas podem variar para a mesma pergunta e ele “erra” em algumas condições e em situações clínicas mais complexas.

As IAs generativas têm esses erros levantados acima porque são fabricadas com dados que não foram baseados em evidências, não são referenciados e contêm informação antiga. A resposta que elas dão depende da pergunta feita, sendo que apenas mudando uma palavra (até um advérbio) a resposta pode ser muito diferente. As respostas não respeitam a privacidade e a proteção dos dados. E seu uso pode levar à diminuição do pensamento e julgamento crítico por quem o usa. Além disso, as informações respondidas podem ter o viés de marketing de uma empresa, por exemplo.

Para resolver as questões levantadas acima, foi criado um chatbot, como o ChatGPT, que foi “alimentado” apenas com informações



sobre nutrição que foram validadas por profissionais de saúde. Desse modo, a cada pergunta que o paciente fazia, ele apenas recebia informações confiáveis e já validadas. O objetivo dos autores foi dar suporte aos pais de pacientes e evitar que eles fossem expostos a informações falsas. O aplicativo foi um sucesso durante o período do estudo. Infelizmente, ele não está disponível para ser baixado até o momento (isso foi perguntado na aula).

Apesar dos avanços promissores, existem desafios e dilemas éticos a serem considerados. A qualidade e representatividade dos dados são cruciais para o sucesso dos sistemas de IA. Dados inadequados ou não representativos podem comprometer a eficácia e a reprodutibilidade das aplicações de IA em diferentes populações. Outra discussão é sobre a responsabilidade da informação: ela recai sobre o detentor do dado ou a empresa dona do sistema de IA? Além disso,

questões de privacidade, incluindo a proteção da criança e adolescente, e a necessidade de regulamentação são pontos críticos que precisam ser abordados para garantir o uso ético e seguro da IA na saúde.

A implementação de IA tem o potencial de revolucionar a prática nutricional. Ferramentas baseadas em IA podem auxiliar nutricionistas e outros profissionais de saúde na tomada de decisões informadas, reduzindo a carga administrativa e permitindo um foco maior no atendimento ao paciente. Por exemplo, sistemas de suporte à decisão computacional integrados ao sistema de atendimento e em apps para uso pelos pais têm mostrado eficácia na prevenção, diagnóstico e tratamento da obesidade infantil, fornecendo recomendações baseadas em evidências e melhorando os resultados do paciente.

A inteligência artificial está transformando a maneira como abordamos a nutrição e o cuidado com a saúde. Embora ainda haja muitos desafios a serem superados, as oportunidades para inovação e melhoria contínua são vastas. Queremos que no futuro a IA seja explicável, em que entendemos as respostas que ela dá. Que haja estudos clínicos randomizados que demonstrem o seu benefício. Que os profissionais da saúde validem os bancos de dados e as suas respostas.

Nós, como profissionais de saúde, devemos nos engajar ativamente no desenvolvimento e na implementação dessas tecnologias para garantir que sejam utilizadas de maneira ética e eficaz, beneficiando pacientes e avançando o campo da nutrição.

2 Impacto da prematuridade na mineralização óssea

Dra. Ana Beatriz Gonçalves

- Formada pela UEL
- Residência em Pediatria e Neonatologia pelo HCRP-USP
- Mestrado pelo Departamento de Puericultura e Pediatria USP Ribeirão Preto
- Instrutora do Programa de Reanimação Neonatal SBP
- Docente de Pediatria do Centro Universitário Barão de Mauá (2002 - 2022)



Aditivo de leite humano e mineralização óssea aos 5 anos em crianças nascidas pré-termo comparado a crianças nascidas a termo

Em 2020 nasceram cerca de 13,4 milhões de bebês prematuros, com idade gestacional menor que 37 semanas, em todo o mundo, com maior prevalência nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento¹.

A prevalência de prematuridade no Brasil é

de 11,1% dos nascimentos. O Brasil é o 10º país no mundo com maior número de neonatos prematuros².

O nascimento prematuro implica na perda de importante período de desenvolvimento intraútero do feto, quando há intensa mineralização



óssea e rápido crescimento, com grande incremento de cálcio e fósforo no organismo fetal³.

A evolução nos cuidados desses pacientes, decorrente dos progressos técnico-científicos incorporados em sua assistência, elevou suas taxas de sobrevivência e resultou na melhora da qualidade de vida⁴.

Os recém-nascidos de muito baixo peso (RNMBP), assim considerados os de peso ao nascer menor que 1500 g, ainda são os de maior risco de morbimortalidade durante a internação e após alta hospitalar⁵.

O bom desenvolvimento dos RNMBP está ligado ao processo nutricional pós-natal imediato, período de rápido crescimento e maturação estrutural, que exige aporte adequado de nutrientes, em quantidade e qualidade, para garantir não só uma boa evolução pondero-estatural assim como boa mineralização óssea, sem iatrogenias carenciais ou sobrecargas metabólico-digestivas indesejáveis⁶.

Apesar da melhoria na nutrição dos RNMBP com aumento da oferta de nutrientes, 16% a 40% desses pacientes podem apresentar

doença metabólica óssea (DMO), que em casos extremos pode levar a fraturas espontâneas⁷.

Isso ocorre pela alta necessidade de cálcio, fósforo e vitamina D que esses pacientes podem apresentar após o nascimento⁸. Para o RNMBP atingir a necessidade diária de calorias e micronutrientes é necessário o acréscimo de aditivo ao leite materno⁹.

O estudo apresentado no ESPGHAN 2024 teve como objetivo comparar a mineralização óssea aos 5 anos de idade de crianças que nasceram com muito baixo peso (MBP) e receberam dieta com adequado aporte de cálcio, fósforo e vitamina D após acréscimo de aditivo do leite materno conforme preconizado pelo guideline do ESPGHAN e comparado com a mineralização óssea de lactentes nascidos a termo^{8,10}.

O estudo foi realizado na Holanda e fez uso de 2 coortes; os critérios de inclusão foram¹⁰:

- Grupo BOND: idade gestacional (IG) < 30 semanas, necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal



(UTIN). Não foram incluídos pacientes com asfixia neonatal, hemorragia peri-intraventricular precoce (HPIV), infecção congênita e malformações.

- Grupo Sophia Pluto: IG > 37 semanas, gestação sem intercorrências. Não foram incluídos pacientes com asfixia e malformações.

Ao nascimento foi realizado questionário com os pais e avaliação antropométrica dos recém-nascidos, tendo sido avaliado uso de corticoide aos 3 e 5 anos de idade e, com 5 anos de idade, foi realizada uma visita para avaliações antropométricas e realização de DXA scan para avaliar a densidade óssea e composição corporal. A análise estatística foi realizada com o teste "T" de Student.

Foram avaliadas 259 crianças nascidas a termo e 94 crianças que nasceram com MBP com IG média de 28 semanas.

Analisando a composição corporal observou-se que o Grupo BOND apresentou a medida peso/comprimento significativamente menor que o Grupo SOPHIA.

O cálculo da densidade óssea foi realizado de 2 maneiras: corpo inteiro e sem segmento cefálico.

Foi observado que a densidade mineral óssea foi significativamente menor no Grupo BOND quando comparado com o grupo SOPHIA na avaliação da mineralização do corpo inteiro sem segmento cefálico. Na avaliação do corpo inteiro, apesar da menor densidade mineral óssea no Grupo BOND, não houve diferença estatística entre os grupos.



A análise das variáveis com significância estatística demonstrou que comprimento (altura) e escore peso/altura apresentam uma associação positiva com a densidade mineral óssea aos 5 anos de idade, a etnia só teve impacto nos pacientes nascidos com MBP.

Os pacientes nascidos com MBP apresentaram menor altura e menor escore peso/altura quando comparados com os pacientes nascidos a termo.

Por terem menor peso e menor escore peso/altura, ao avaliar a composição corporal e mineralização óssea, não foi observada diferença entre os dois grupos.

Foi possível concluir que a DMO não persistiu em lactentes nascidos com MBP aos 5 anos de idade.

3

Desordens do eixo intestino-cérebro: fatores de risco e consequências futuras

Dra. Jocemara Gurmini

- Pediatra com área de atuação em Gastroenterologia e Nutrologia Pediátrica
- Especialista em Terapia Nutricional Parenteral e Enteral
- Mestre em Ciências da Saúde (PUCPR)
- Doutora em Medicina Interna e Ciências da Saúde (UFPR)
- Professora de Pediatria da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)
- Coordenadora Clínica do Serviço de Suporte Nutricional Parenteral e Enteral do Hospital Pequeno Príncipe
- Membro do Departamento Científico de Nutrologia da SBP



Fatores do início da vida associados aos distúrbios da interação intestino-cérebro

Os distúrbios da interação intestino-cérebro (DIIC) podem ter origem na infância. Uma maior compreensão da etiopatogenia e fisiopatologia está surgindo e inclui componentes intestinais (inflamação, motilidade e microbiota), fatores centrais (aspectos psicológicos, sensibilização e/ou diferenças na conectividade ou atividade de certas regiões cerebrais), bem como fatores

extrínsecos (infecções). Em particular, o momento da perturbação do eixo microbiota-intestino-cérebro parece ser importante. O diagnóstico é desafiador, mas baseia-se principalmente nos sintomas clínicos e na exclusão de outras causas orgânicas, com ênfase em evitar procedimentos diagnósticos invasivos desnecessários. Atualmente, existem dados limitados sobre a

persistência do DGBI na idade adulta e os fatores de risco para sua manutenção. Um estudo recente concluiu que 10-20% dos pacientes mantêm os sintomas ao longo da vida.¹

Os Distúrbios da Interação Intestino-Cérebro (DIIC), anteriormente chamados de Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (DGF), são condições comuns na prática clínica e na comunidade. São definidos como "o conjunto de sintomas gastrointestinais crônicos ou recorrentes, não explicados por anomalias estruturais ou bioquímicas, com interferência significativa na qualidade de vida da criança e de sua família".² A ocorrência global de DIIC é de aproximadamente 40%, conforme indicado por uma pesquisa recente que utilizou os critérios de diagnóstico de Roma IV. Ao longo de quase três décadas, a Fundação Roma tem como objetivo validar e melhorar a nossa compreensão das DIIC.² Embora a intrincada fisiopatologia das DIIC seja cada vez mais reconhecida, com um papel central atribuído à microbiota intestinal, é essencial destacar que o conceito de disbiose, que é entendida como a perda de diversidade ou a alteração no equilíbrio da composição habitual da microbiota humana, quando estabelecida desde tenra idade, pode predispor ao desenvolvimento de um espectro de doenças, incluindo alterações gastrointestinais, doenças imunológicas e metabólicas e alergias.^{3,4}

As descobertas das principais características do microbioma, do metabolismo dos hidratos de carbono e dos aminoácidos fornecem novos conhecimentos sobre potenciais terapias ou estratégias preventivas para os DIIC.³ A microbiota de pacientes pediátricos e adultos saudáveis difere na diversidade de táxons bacterianos

intestinais. Nos adultos há maior número de proteobactérias em comparação às crianças que também apresentam a presença de actinobactérias, que são encontradas em menor proporção nos adultos. Fatores durante a gravidez começam a moldar o desenvolvimento da microbiota. O início da formação da microbiota intestinal ocorre no nascimento e é então moldado por mudanças dinâmicas durante os primeiros anos de vida. Estas mudanças abrangem uma série de influências ambientais e parentais, incluindo fatores como a genética do hospedeiro, bem-estar mental, hábitos alimentares, tipo de parto, práticas alimentares, utilização de antibióticos e atividade do sistema imunitário. A microbiota intestinal e os seus metabólitos influenciam a programação do sistema imunitário e do sistema nervoso central.

Os primeiros 1.000 dias são um período muito vulnerável a insultos que podem causar efeitos duradouros no eixo microbiota-intestino-cérebro. Após o nascimento, a microbiota intestinal do recém-nascido é transitoriamente dominada por *Enterobacteriaceae* e *Staphylococcus*. Posteriormente, *Bifidobacterium* e algumas bactérias produtoras de ácido láctico predominam na microbiota intestinal do bebê. A microbiota dominada pelas bifidobactérias é mantida até a introdução de alimentos sólidos.⁵ A nutrição no início da vida desempenha um papel fundamental na programação perinatal e na modulação da microbiota desde o nascimento.⁶ Antes do desmame, a microbiota precoce é rica em bactérias possuidoras de genes que auxiliam na utilização do lactato.

Após a transição para alimentos sólidos, há uma promoção do crescimento de bactérias que facilitam a utilização de uma gama mais ampla de hidratos de carbono, síntese de vitaminas e a degradação de xenobióticos. Ao iniciar a alimentação complementar, as bifidobactérias são superadas



por microrganismos do tipo adulto, representados principalmente por bactérias dos gêneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Clostridium* e *Veillonella*, que colonizam o intestino dos bebês. Aproximadamente aos três anos de idade, a

microbiota intestinal é semelhante à dos adultos. À medida que os indivíduos envelhecem, a diversidade da microbiota intestinal expande-se progressivamente até atingir um ponto de estabilidade na idade adulta.⁴

MICROBIOTA E MOTILIDADE INTESTINAL



A motilidade e o trânsito gastrointestinal prejudicados têm sido reconhecidos na fisiopatologia de DIICs como Síndrome do Intestino Irritável (SII) e Dispepsia Funcional. Existe uma interação recíproca entre a motilidade gastrointestinal e a microbiota intestinal, ressaltando uma conexão bidirecional. Os microrganismos intestinais podem acelerar o ritmo com que as substâncias se movem através do trato gastrointestinal. Por outro lado, o movimento acelerado dentro do trato gastrointestinal pode influenciar a composição e o arranjo das comunidades microbianas, criando condições favoráveis para o crescimento de grupos bacterianos específicos ou afetando a adesão bacteriana.^{2,7} Vários agentes derivados de bactérias foram reconhecidos como fatores influentes na motilidade gastrointestinal.

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e os ácidos biliares estão entre eles. Os AGCC emergem através da fermentação de amidos dietéticos ou carboidratos complexos pelas bactérias intestinais, enquanto a modificação dos ácidos biliares pelas bactérias intestinais

influencia o volume e as formas dos ácidos biliares no cólon. Os efeitos promotores dos ácidos biliares na motilidade intestinal podem ser canalizados através do receptor TGR5 de ácidos biliares acoplado à proteína G (ou GPBAR1), que está presente em neurônios entéricos e células enteroendócrinas, conforme sugerido por estudos em animais.

Notavelmente, os agentes microbianos que influenciam a motilidade gastrointestinal podem variar de acordo com a dieta, pois as concentrações de AGCC podem diferir de acordo com a ingestão de carboidratos e proteínas. Subprodutos ou metabólitos microbianos adicionais podem aumentar a viabilidade de neurônios entéricos ativando o Receptor Toll-Like 4 (TLR4). Investigações preliminares apoiam o papel de outros metabólitos microbianos como metano, sulfeto de hidrogênio, triptamina e gás hidrogênio na modulação da motilidade gastrointestinal humana devido aos seus efeitos no músculo liso gastrointestinal e no sistema nervoso entérico.⁷



DISTÚRBIOS DA INTERAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO MAIS COMUNS NA INFÂNCIA

CÓLICA

A cólica infantil tem sido caracterizada como “uma síndrome comportamental em bebês de 1 a 4 meses de idade, envolvendo longos períodos de choro. As crises de choro ocorrem sem causa para que sua natureza inexplicável seja uma das principais razões para as preocupações dos cuidadores. A causa exata da cólica infantil permanece incerta e acredita-se que resulte de múltiplos fatores. No entanto, um aumento conjunto de evidências indica que o microbioma intestinal desempenha um papel no início da condição. Vários outros fatores poderiam potencialmente contribuir para o surgimento de cólicas infantis, incluindo fatores de neurodesenvolvimento, aspectos gastrointestinais, métodos de alimentação e influências psicossociais”.⁸

A partir de estudos recentes, pode-se concluir que as crianças com cólica têm menor diversidade de seu microbioma intestinal com a presença de um maior número de proteobactérias, bacteroidetes e verrucomicrobia e menos firmicutes e actinobactérias, bem como menor número de lactobacilos e bifidobactérias. As alterações na microbiota intestinal podem intensificar a fermentação da lactose, carboidratos e proteínas. Isto poderia levar a um aumento nos flatos e distensão abdominal.⁹

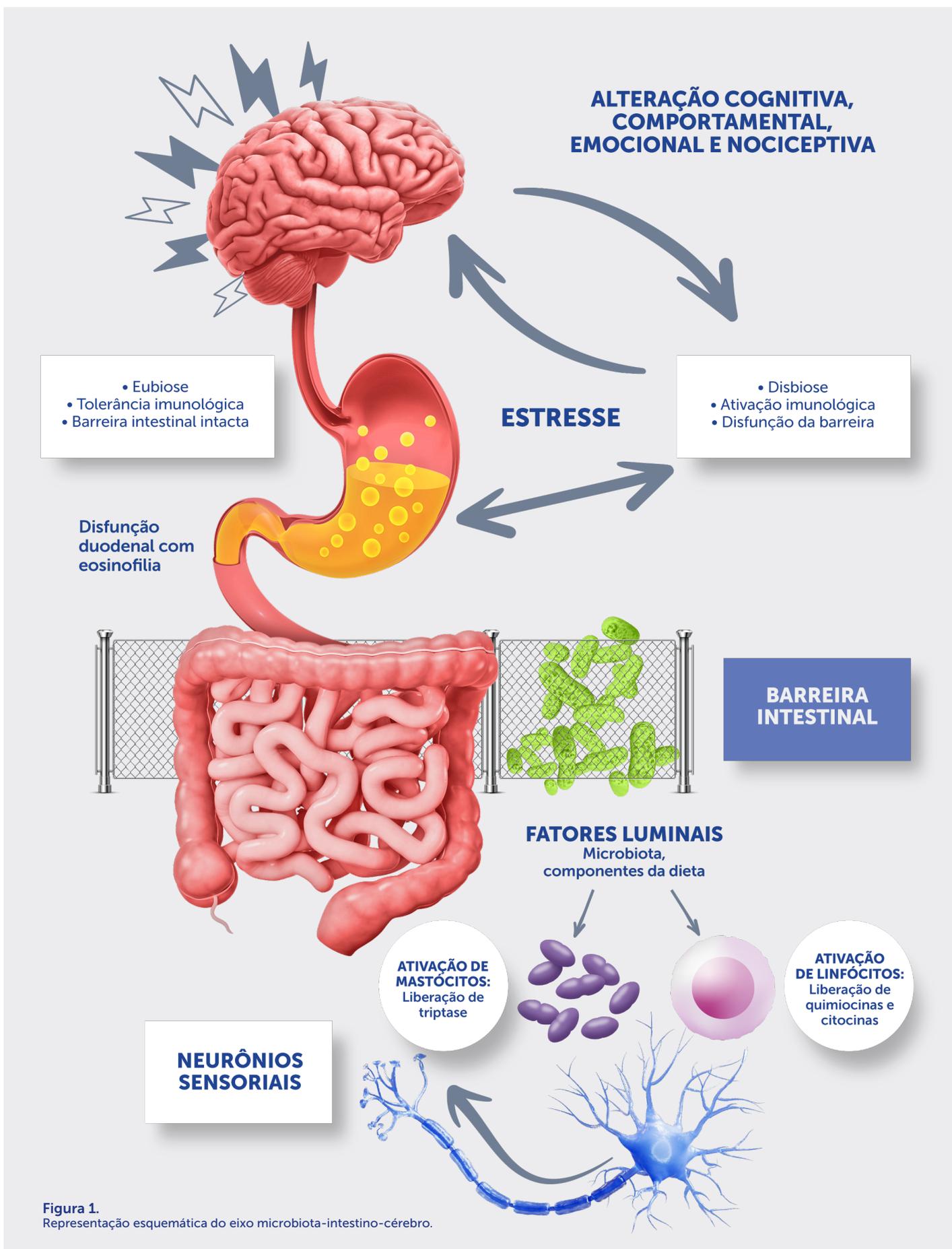
O aumento da permeabilidade intestinal poderia facilitar uma escalada na inflamação sistêmica e mucosa de baixo nível, que pode ser influenciada por níveis elevados de bactérias Gram-negativas, incluindo espécies como *Escherichia spp.*, *Bacteroidetes spp.* e *Klebsiella spp.* Lipopolissacarídeos, associados a patógenos e presentes nas membranas externas de bactérias Gram-negativas, podem estimular a liberação

de citocinas pró-inflamatórias, incitando assim uma reação no intestino.¹⁰

Concentrações elevadas de citocinas pró-inflamatórias, abrangendo IL-8, ligante de quimiocina 2 (CCL2) e CCL4, podem indicar a presença de níveis baixos de inflamação intestinal em casos de cólica infantil. O intricado eixo microbiota-intestino-cérebro poderia potencialmente mediar a influência da disbiose intestinal na função neuronal central e entérica, abrangendo aspectos como detecção de dor e choro.^{9,10}

A Figura 1 descreve como os Distúrbios da Interação Intestino-Cérebro são marcados pelo processamento cerebral comprometido associado a alterações no conteúdo luminal do intestino, incluindo disbiose. As alterações luminais no intestino delgado levam à inflamação intestinal acompanhada por hipersensibilidade visceral.²







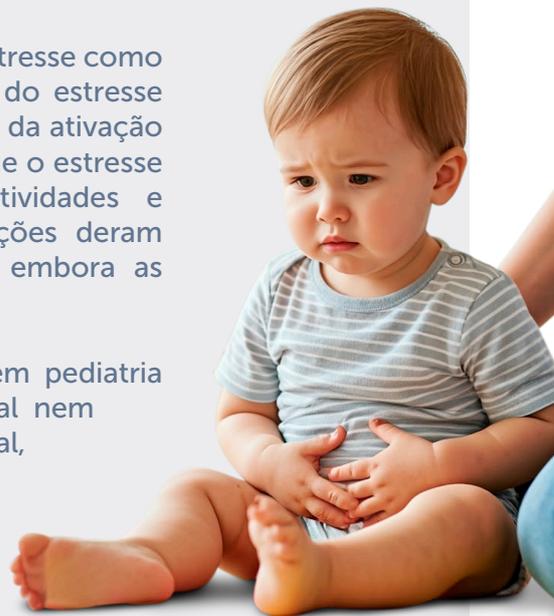
CONSTIPAÇÃO FUNCIONAL

As alterações na composição da microbiota intestinal são consideradas um fator contribuinte na constipação. O papel da microbiota permanece envolto em incertezas e os resultados entre crianças e adultos divergem. São necessárias mais investigações para determinar quais as principais alterações na microbiota e mecanismos determinantes da constipação.¹¹

DISPEPSIA FUNCIONAL

Até metade dos indivíduos com dispepsia inexplicada atribui o estresse como um catalisador para seus sintomas. Sugere-se que o impacto do estresse poderia ser canalizado através do aumento da permeabilidade e da ativação imunológica. Investigações pré-clínicas emergentes sugerem que o estresse pode desencadear disbiose intestinal, influenciando as atividades e comportamentos do sistema nervoso central. Estas observações deram origem à noção de um eixo intestino-cérebro bidirecional, embora as evidências substanciais permaneçam limitadas.¹²

Apesar dos avanços na tecnologia, existem poucos estudos em pediatria sobre a microbiota na Dispepsia Funcional. A microbiota fecal nem sempre reflete o que acontece com a microbiota intestinal, principalmente com o que está relacionado com a microbiota duodenal onde há menor densidade e maior diversidade de bactérias com predomínio de aeróbios Gram-positivos.^{12,13}



SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A SII é reconhecida como um distúrbio do eixo cérebro-intestino, onde sintomas individuais como diarreia, constipação, intensidade da dor e sofrimento psicossocial refletem os componentes afetados e sua extensão. Crianças com SII podem apresentar diversas formas de hipersensibilidade visceral, potencialmente ligadas a sofrimento psicológico como ansiedade e depressão.

Citocinas pró-inflamatórias e mucosas elevadas podem resultar de SII pós-infecciosa. Embora tenham sido demonstradas alterações no microbioma intestinal, a sua relação causal com a SII permanece obscura. Crianças com SII frequentemente relatam aumento de estresse, ansiedade, depressão e problemas emocionais; eventos nocivos no início da vida, como cirurgia, podem

aumentar o risco de desenvolver SII na infância.¹⁴

Um estudo em adultos, que examinou o microbioma de pacientes com SII e de controles saudáveis, descobriu que os pacientes com SII exibiam uma diversidade microbiana significativamente menor, o que foi correlacionado com uma abundância relativa reduzida de bactérias que produzem butirato. A presença de *Methanobrevibacter smithii* tem sido associada ao subtipo de constipação da SII, pois a produção de metano está associada ao trânsito intestinal

lento. Por outro lado, o subtipo de diarreia da SII tem sido associado a uma diminuição de bactérias produtoras de butirato, como *Faecalibacterium* e *Ruminococcus*, bem como a uma redução de *Clostridium leptum*. Esta bactéria em particular é capaz de converter ácidos biliares primários em secundários, o que tem implicações na consistência fecal.¹⁵

Uma revisão sistemática publicada em 2020 (Low et al., 2020) separou os fatores de risco para o desenvolvimento da SII em 3 grupos: perinatais, relacionados à infância e parental (figura 2).¹⁶

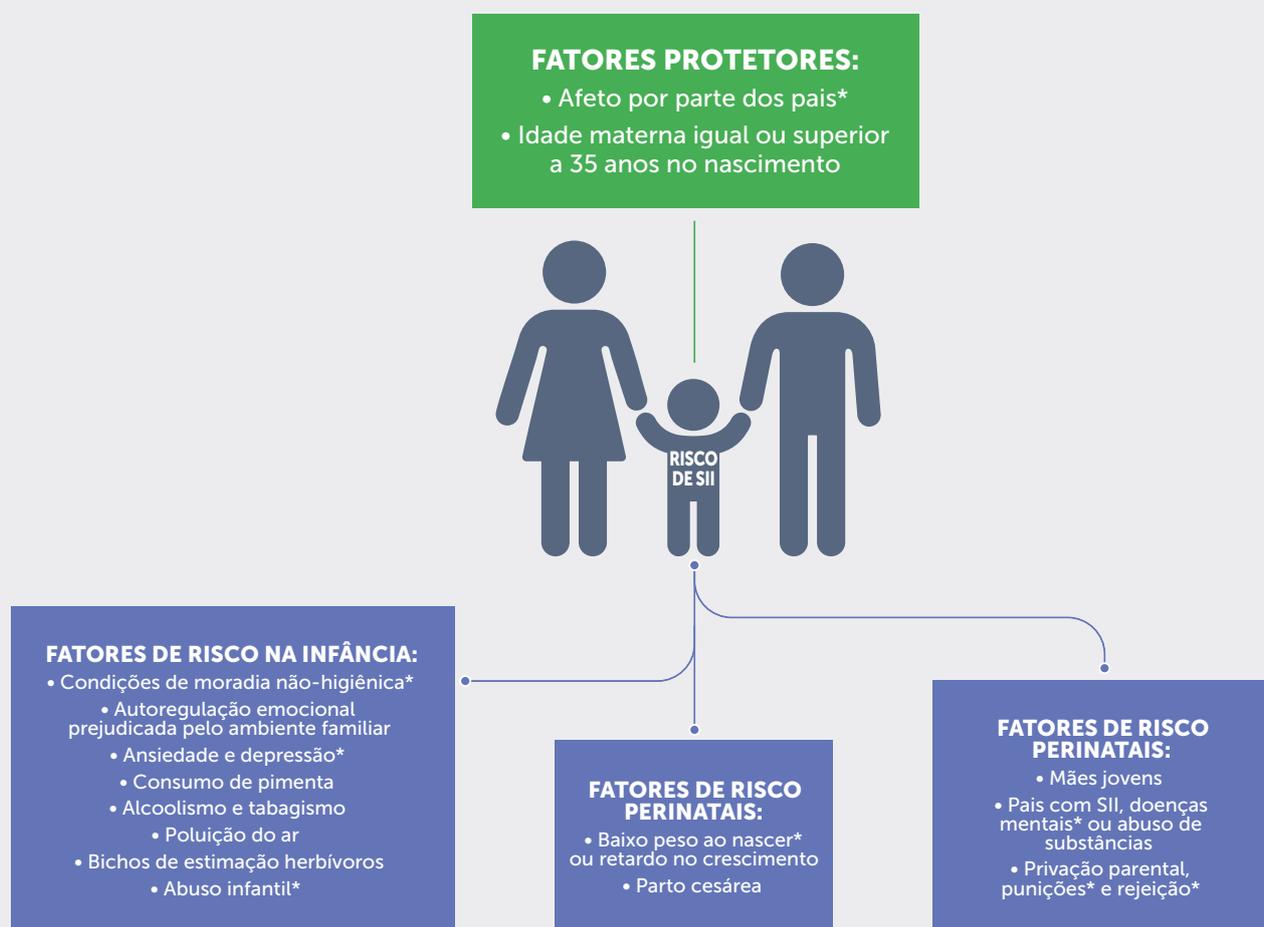


Figura 2. Resumo dos fatores de proteção e de risco no início da vida para a Síndrome do Intestino Irritável (SII).
*Demonstrado em > 1 estudo.

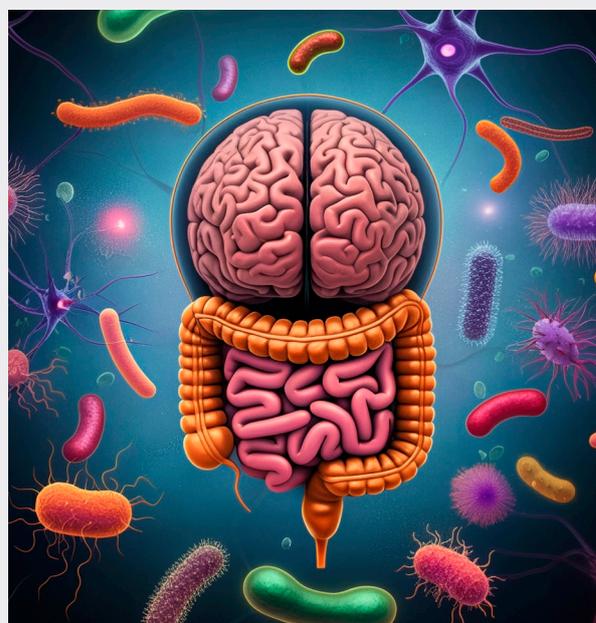
CONSIDERAÇÕES

Embora as descobertas do microbioma humano e a sua influência sobre a saúde ainda estejam numa fase inicial, um conjunto crescente de evidências indica que a microbiota tem um papel substancial na patogênese dos Distúrbios da Interação Intestino-Cérebro (DIIC). O perfil que caracteriza a disbiose em DIIC tem sido estudado e pode ser útil como biomarcador para o diagnóstico e tratamento precoce.²

Uma microbiota alterada, associada a uma barreira intestinal comprometida e a uma resposta imunitária da mucosa ativada, inicia a libertação de moléculas com propriedades inflamatórias e neuro ativas na corrente sanguínea. Posteriormente, essas substâncias chegam ao cérebro, desencadeando alterações cognitivas e comportamentais. Por outro lado, fatores externos como o stress podem perturbar a imunidade da mucosa, a microbiota intestinal e a função de barreira, levando potencialmente à disfunção intestinal. Este cenário descreve a interação entre o intestino, a microbiota e o cérebro, destacando as vias de comunicação do intestino para o cérebro e do cérebro para o intestino.¹⁷

Embora os insultos possam ocorrer em qualquer momento da vida, o início da vida pós-natal representa um período

especialmente vulnerável para perturbar o eixo intestino-cérebro, mas as alterações podem não ser evidentes até mais tarde na vida. As razões para este atraso não são claras e podem estar relacionadas com outros fatores ainda desconhecidos tais como alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hormônios sexuais ou alterações na estrutura ou função cerebral. Estas mudanças podem explicar por que as crianças na segunda década de vida são mais vulneráveis ao desenvolvimento de distúrbios funcionais.



Transição em DGBI: vale o esforço?

Os Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (FGIDs) ou Distúrbios da Interação Intestino-Cérebro (DGBI) são cada vez mais prevalentes nos cuidados primários e

secundários. Em todo o mundo, a prevalência combinada de FGIDs é superior a 40%, ocorrendo não apenas em adultos, mas também em crianças e adolescentes.¹

DESENVOLVENDO UM PROGRAMA DE TRANSIÇÃO APROPRIADO

Assim como em toda doença crônica, existe a necessidade de transicionar o paciente da clínica adolescente para a de adultos. Os riscos de uma transição deficiente incluem transferências atrasadas e inadequadas que podem resultar no desligamento dos cuidados de saúde. Os cuidados de transição estruturados podem melhorar o controle de doenças digestivas crônicas e os resultados relacionados com a saúde a longo prazo.

No Reino Unido é utilizada a diretriz sobre a transição de adolescentes e jovens com doenças digestivas crônicas de cuidados pediátricos para cuidados de adultos publicada em fevereiro de 2017.² A diretriz sugere o uso de programas de transição estruturados para melhorar o controle de doenças gastrointestinais crônicas, aumentando o conhecimento relacionado à doença em pacientes e cuidadores/pais. Um programa de transição estruturado pode melhorar os resultados psicológicos e relacionados à saúde e qualidade de vida em doenças gastrointestinais crônicas e reduzir resultados adversos como hospitalização e cirurgia em doenças gastrointestinais.

Pesquisas de diferentes programas de transição em diversas disciplinas médicas relataram que visitas clínicas combinadas



com contribuições de profissionais de saúde pediátricos e adultos são clinicamente benéficas e endossadas pelos pacientes. No entanto, o formato exato da transição pode ser altamente variável e pode incluir clínicas combinadas de adultos/pediátricas e/ou clínicas multidisciplinares conjuntas ou clínicas de transição "virtuais".

TIPO DE ENTREVISTA

Os adolescentes passam por um período de desenvolvimento biológico, social e psicossocial, e cada um desses domínios impacta-se mutuamente. As áreas psicossociais de preocupação surgem frequentemente durante o período da adolescência (tais como problemas de saúde mental, consumo de drogas e comportamento sexual de risco); aqueles com doenças crônicas correm maior risco. O atendimento de jovens visa identificar áreas de risco ou preocupação. Isto incluirá deixá-los à vontade, desenvolver relacionamento, atendê-los a sós e explicar a confidencialidade antes de iniciar a avaliação. Casa, Educação/Emprego, Alimentação, Atividades, Drogas, Sexualidade,

Ideação Suicida e Segurança (HEEADSSS) é um quadro de entrevista psicossocial reconhecido que permite uma melhor compreensão da situação do jovem e quais podem ser as suas necessidades específicas.³

Ao explorar cada seção de forma breve ou mais completa, o profissional tem uma impressão geral da vida do jovem e de quaisquer comportamentos ou preocupações de risco. Esta estrutura sistemática deve desenvolver uma abordagem facilmente acessível aos adolescentes como um grupo de pacientes, qualquer que seja o seu estágio de desenvolvimento.



CONSIDERAÇÕES

Mais tempo e recursos devem ser fornecidos aos profissionais de saúde para diagnosticar e tratar distúrbios funcionais. A melhoria da gestão das alterações funcionais fortalecerá as relações médico-paciente, abordará o estigma, melhorará a compreensão do paciente sobre a sua condição e, por sua vez, a sua adesão ao tratamento.

A transferência do paciente da clínica de criança/adolescente deve ser realizada com cuidado, de forma gradativa, envolvendo os profissionais de ambos os ambulatórios, de forma síncrona ou não.

4 Microbioma: o que há de novo?

Dra. Junaura Rocha Barretto

- Médica Nutróloga Pediatra Especialista pela SBP/ABRAN
- Doutora em Medicina e Saúde pela EBMSP
- Professora Adjunta e Coordenadora do Eixo de Pediatria da Escola Bahiana de Medicina
- Nutróloga da Secretaria Estadual de Saúde - Sesab e do Hospital Universitário Professor Edgard Santos

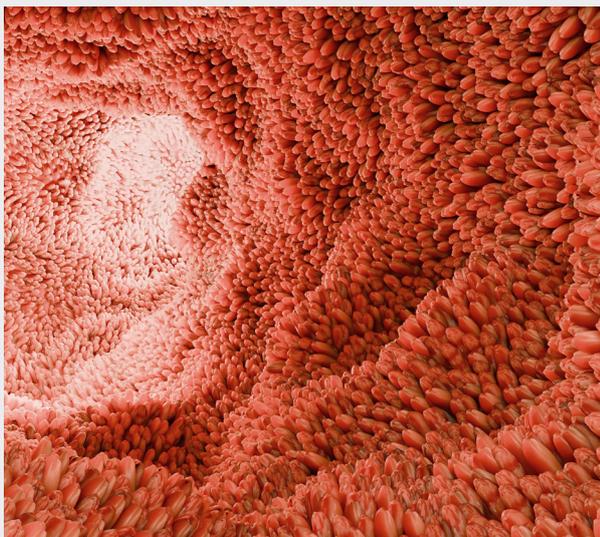


Microbiota e Transtornos Gastrointestinais Funcionais: um enfoque atual

A microbiota intestinal desempenha um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico e na saúde geral do lactente. Desde o nascimento, a colonização do intestino é influenciada por diversos fatores, tais como tipo de parto, aleitamento materno na primeira hora de vida, idade gestacional etc. O leite materno é considerado o padrão-ouro para a nutrição

infantil, não apenas por fornecer os nutrientes necessários, mas também por ser uma fonte rica de prebióticos, como os oligossacarídeos do leite humano (HMOs), que favorecem a formação de uma microbiota saudável. Estudos mostram que o leite materno contribui significativamente para o estabelecimento de uma microbiota equilibrada, essencial para a prevenção de

doenças e para o desenvolvimento do sistema imunológico. Por ser espécie-específico, o leite humano modifica a sua composição nutricional de acordo com a idade gestacional do bebê, e assim também ocorre com a microbiota do leite materno, que se relaciona com a idade gestacional, tipo de parto e peso de nascimento¹.



Nos últimos anos, a compreensão acerca dos Transtornos Gastrointestinais Funcionais tem avançado significativamente, e com esses avanços, o conhecimento do papel da microbiota intestinal na regulação do eixo intestino-cérebro e dos mecanismos pelos quais a microbiota intestinal alterada (disbiose) impacta nas manifestações clínicas desses distúrbios, tamanha é a importância e influência desta microbiota nas manifestações desses transtornos. Os distúrbios da interação intestino-cérebro, como recentemente são chamados os Transtornos Gastrointestinais Funcionais, são caracterizados por sintomas gastrointestinais secundários à hipersensibilidade visceral, distúrbio de motilidade, alteração de função mucosa e imunológica e processamento desordenado do sistema nervoso central, atribuindo-se à disbiose o papel de principal fator desencadeante. São definidos pelos critérios de Roma IV, e os mais comuns são:

refluxo gastroesofágico, cólica do lactente, constipação intestinal, síndrome do intestino irritável e dor abdominal recorrente².

A comunicação que esta microbiota exerce no eixo intestino-cérebro ocorre por pelo menos três vias básicas descritas: via nervo vago, via eixo HPA (hipófise-hipotálamo-adrenal) e via produção de metabólitos da microbiota (ácidos graxos de cadeia curta, dentre outros).

Estudos demonstram a influência do estresse crônico e a alteração da microbiota intestinal causando disbiose e, conseqüentemente, inflamação de baixo grau. A alteração causada como consequência dessa disbiose também altera a permeabilidade da mucosa, afetando a função e a barreira intestinal, aumentando a absorção de fragmentos proteicos e causando hipersensibilidade alimentar. Essa resposta imune local a antígenos alimentares pode inclusive causar dores abdominais, mecanismos frequentemente observados em pacientes com síndrome do intestino irritável³⁻⁵.

Sabe-se que a microbiota intestinal de pacientes com transtornos funcionais difere da microbiota de pacientes que não apresentam os transtornos. Em estudos experimentais em animais, foi visto que as toxinas bacterianas dessa microbiota disfuncional induzem respostas imunológicas com produção de IgE específicas para antígenos alimentares limitadas ao intestino. Em pacientes com síndrome do intestino irritável, por exemplo, quando submetidos à exposição em sigmoide de antígenos de glúten, soja e leite, apresentam edema local e ativação de mastócitos⁶.

Muito embora se saiba que a microbiota intestinal exerce um papel de extrema importância nos Transtornos Gastrointestinais Funcionais, ainda temos poucos estudos que

podem gerar evidências na suplementação rotineira de probióticos.

Para o refluxo gastroesofágico, são descritos poucos estudos; entretanto, tem-se demonstrado que a suplementação com *L. reuteri* acelera o esvaziamento gástrico e melhora os sintomas de refluxo⁷.

Na cólica do lactente, condição na qual a microbiota possui baixa diversidade, com escassez de algumas espécies, especialmente lactobacilos e bifidobactérias, e aumento de proteobactérias (gram-negativas, ex: *E. coli*), a suplementação com probióticos parece ter efeitos benéficos em lactentes com TGFs. Os efeitos dos probióticos dependem das cepas e não devem ser generalizados. Os probióticos se multiplicam e colonizam o intestino do lactente, promovendo assim um maior equilíbrio entre as bactérias comensais e os patógenos, especialmente em lactentes em aleitamento materno. De acordo com a Sociedade Europeia de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), 2 probióticos são recomendados para o manejo da cólica infantil em lactentes em aleitamento materno: o *L. reuteri* (dose de 10^8 UFC/dia por pelo menos 21 dias) e o *B. lactis*

(dose de 10^8 UFC/dia por pelo menos 21-28 dias).⁸

Na constipação intestinal, sabe-se que a disbiose está presente e contribui para a cronicidade da condição via regulação de transporte de serotonina local no intestino, afetando a motilidade. Mas, na literatura, ainda há escassez de evidências científicas consistentes que recomendem o uso de probióticos nessa condição⁹.

Apesar de não existir uma definição precisa sobre disbiose intestinal, sabe-se que a contribuição da mesma para o desenvolvimento e manutenção dos sintomas nos transtornos funcionais gastrointestinais é indiscutível. Sabemos também que o leite materno modula com maestria essa microbiota e a influencia de forma dinâmica continuamente, devido à presença de compostos bioativos, como os HMOs. Por isso, reforça-se que o investimento nos primeiros 1.000 dias de vida da criança como janela de oportunidades para modulação dessa microbiota que influenciará fortemente na prevalência dos Transtornos da Interação Intestino-Cérebro.

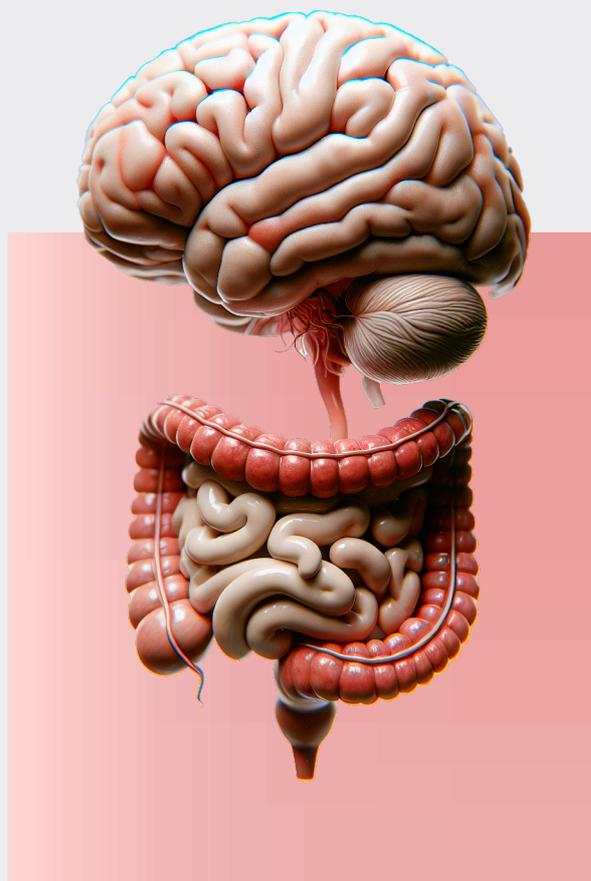


Microbiota e comportamento humano

Este assunto tornou-se um dos mais movimentados no meio científico nas últimas décadas, tornando-se um "hot topic" quando pesquisamos no *PubMed Papers* publicados sobre esta temática. Um enorme progresso vem ocorrendo na caracterização das interações bidirecionais entre o sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico e o sistema digestório. Uma série de estudos pré-clínicos provocativos sugere um papel proeminente da microbiota intestinal nessas interações intestino-cérebro.¹

A microbiota intestinal, composta por bactérias, fungos, vírus e protozoários que colonizam o trato gastrointestinal, interage com vários órgãos para manter a homeostase. Atualmente, o mecanismo exato de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro ainda é descrito com uma certa complexidade de entendimento devido à diversidade de vias e interações. De modo geral, a microbiota intestinal exerce efeitos no cérebro não apenas através do sistema nervoso (via neuroanatômica do intestino-cérebro), mas também através do sistema endócrino, sistema imunológico e sistema metabólico. Uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro é referida com o termo eixo intestino-cérebro. Por conta desta estreita comunicação, tem sido descrito o papel desta microbiota e da disbiose intestinal nas alterações comportamentais.²

A disbiose intestinal, que é descrita como um desequilíbrio na diversidade e composição da microbiota, está associada



a diversas doenças gastrointestinais, metabólicas, cerebrovasculares e do sistema nervoso central. Estudos clínicos recentes mostraram a presença de disfunções gastrointestinais em pacientes com transtornos de ansiedade, depressão, autismo, entre outros.³

A microbiota intestinal se comunica com o cérebro de forma complexa e multidimensional, influenciando funções cognitivas e comportamentais e recebendo sinais do cérebro que regulam o trato gastrointestinal. As vias de sinalização entre as partes ocorrem via neural (nervo vago), através de regulações imunológicas, endócrinas (GLP-1, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) e através da liberação e alteração na produção de neurotransmissores (serotonina, dopamina,

noradrenalina, GABA etc.). Alguns estudos relatam uma associação entre a alteração da integridade da barreira intestinal e disfunções neurocognitivas. Tem-se descrito, inclusive, uma associação entre a barreira intestinal (BI) e a barreira hematoencefálica (BHE), indicando que alguns metabólitos que regulam a BI também regulam a BHE. São descritas alterações similares às que ocorrem na BI na barreira vascular do plexo coroide, ou seja, a barreira vascular do plexo coroide é modulada pela inflamação intestinal. Em estudos conduzidos com modelos geneticamente modificados, observaram-se alterações na memória de curto prazo e ansiedade na presença de inflamação intestinal.⁴

Há descrição da presença de substâncias oriundas de bactérias intestinais no cérebro de pessoas com doença de Alzheimer, indicando que, além da inflamação através do aumento da permeabilidade da BI e da BHE, essa comunicação pode ocorrer através de vesículas de sinalização,



que podem aumentar atividades neuronais, a produção de serotonina e a neurosensibilidade, o que alguns autores descrevem como uma revolução da comunicação extracelular.⁵

Houve uma transformação significativa no domínio da comunicação entre células, com a descoberta de que os endossomos e outras vesículas extracelulares competem com o sistema endócrino na regulação de tecidos à distância. Esses avanços que alteram os paradigmas estão em consonância com as observações recentes de que as vesículas da membrana bacteriana desempenham um papel na sinalização entre diferentes reinos e podem ser um elemento essencial na comunicação dos microrganismos intestinais com o cérebro.⁵

Alguns estudos experimentais, nos quais foi realizado o transplante da microbiota humana para camundongos, mostraram que o novo comportamento animal adotado era o da pessoa doadora da microbiota. Atualmente, apesar da dificuldade de evidências quanto a suplementações específicas de probióticos, sabe-se que a classe dos psicobióticos (probióticos e metabólitos derivados destes) pode ter ações anti-inflamatórias e moduladoras e gerar alterações a nível de comportamento humano. Como classe de probióticos, essas bactérias são capazes de produzir e distribuir substâncias neuroativas, como o ácido gama-aminobutírico e a serotonina, que atuam no eixo cérebro-intestino.⁶

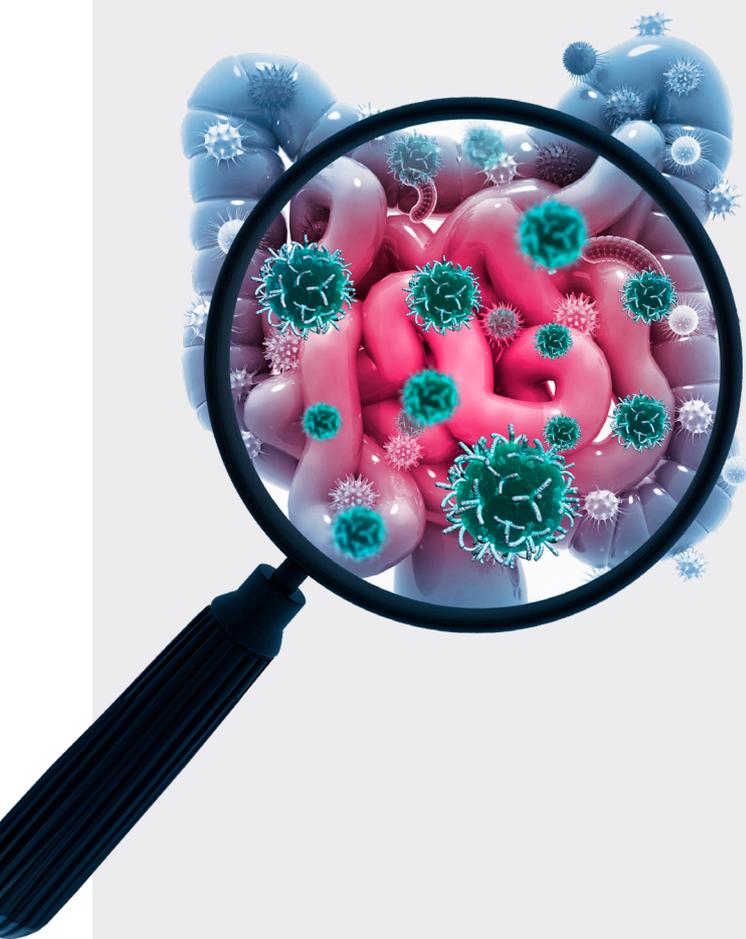
Apesar dos estudos de revisão sistemática com metanálise mostrarem uma heterogeneidade muito grande, com metodologias divergentes que podem descrever a composição da microbiota, escalas para análises comportamentais e diversas intervenções que afetariam a composição desta microbiota, reconhece-se a interferência dela no comportamento humano. Na população de

crianças prematuras, associações estatisticamente significativas foram observadas entre bactérias intestinais no início da vida, como *Veillonella dispar*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* e *Ruminococcus*, com comportamento posterior aos 4 anos de idade.^{7,9}

Alinhados com a janela de oportunidades, como sabemos que a microbiota intestinal humana se forma até os 3 anos de idade, alguns estudos observam que o uso precoce de antibióticos na infância (6 meses - 24

meses) está associado a uma redução na habilidade cognitiva e verbal, TDAH, impulsividade, função executiva, ansiedade e alterações emocionais diversas, bem como redução da linguagem receptiva e algumas alterações comportamentais aos 4-5 anos de idade¹⁰⁻¹².

Já sabemos que o mau funcionamento da barreira intestinal após alterações na composição microbiana intestinal pode contribuir para o desenvolvimento de várias condições patológicas, incluindo frequentemente distúrbios neurológicos e gastrointestinais. Assim, à luz dos conhecimentos atuais, faz-se necessário estudar a base molecular e celular dessa comunicação e mudar o paradigma habitual que descrevia de forma simplista um "intestino permeável". É importante ampliar os horizontes para perspectivas de modulação das barreiras da microbiota intestinal, especialmente durante janelas críticas de desenvolvimento na infância, que podem ser fundamentais para a compreensão da etiologia ou para a prevenção dos distúrbios gastrointestinais e neurológicos.



5 Nutrição e imunologia

Dra. Sabine Krüger Truppel

- Pediatra e Gastroenterologista Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria
- Mestra em Medicina Interna e Ciências da Saúde - Universidade Federal do Paraná
- Médica do Serviço de Gastroenterologia Pediátrica e Endoscopia Digestiva do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba - PR



Nutrição, microbiota intestinal e imunologia

MICROBIOTA INTESTINAL

A fase pré-natal e o início da vida pós-natal são períodos de extrema importância para o desenvolvimento do sistema imunológico. Além da genética, fatores ambientais interferem diretamente na maturação imunológica e na formação da microbiota intestinal do recém-nascido. A via de parto, a alimentação, tratamento com antibióticos, dentre outros fatores, podem ter um impacto importante na composição da microbiota no início da vida.¹⁻³

O ambiente intrauterino é considerado praticamente estéril, apesar de pesquisas que descrevem a presença de microorganismos na

placenta, no líquido amniótico e no cordão umbilical. A via de parto tem influência na formação da microbiota. Crianças nascidas de parto via vaginal apresentam predominantemente *Lactobacillus*, o que se assemelha à microbiota vaginal materna e crianças nascidas através de parto cesariano apresentam microbiota semelhante à microbiota da pele da mãe.⁴⁻⁵

Destaca-se que a quantidade e a diversidade do microbioma muda ao longo da vida. A flora intestinal da criança apresenta cerca de 50% de espécies idênticas à microbiota materna até 1 ano de vida e muda ao longo



do tempo de acordo com a exposição ambiental. Ocorre modulação da microbiota durante o período de introdução alimentar com alimentos sólidos e fases de alterações hormonais como a adolescência. Há também um incremento no número e diversificação da microbiota na fase adulta e descreve-se diminuição na diversificação da microbiota em pacientes idosos.⁶⁻⁷

NUTRIÇÃO E MICROBIOTA INTESTINAL

A relação mútua entre a microbiota intestinal e seu hospedeiro é influenciada pela dieta. O consumo de vários nutrientes fornece substratos para o metabolismo microbiano. Exemplos incluem diferenças na microbiota intestinal de lactentes amamentados com leite materno em relação aos que são alimentados com fórmulas e diferenças na composição microbiana em pessoas que consomem uma dieta à base de plantas versus uma dieta ocidental, que é rica em carne vermelha, carboidratos simples e gordura.⁹

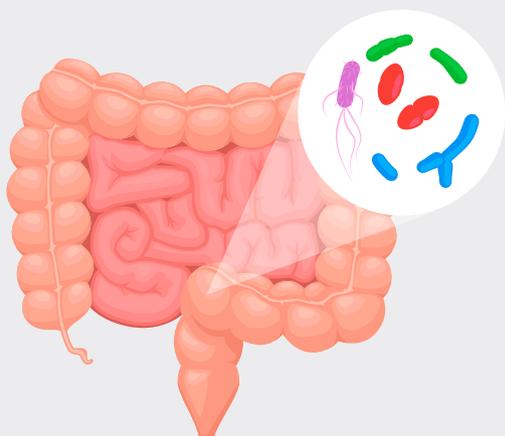
O aleitamento materno exclusivo é recomendado pela Organização Mundial de Saúde desde o nascimento até os 6 meses como padrão-ouro para nutrição infantil. O leite humano fornece proteção contra infecções, promove o desenvolvimento da microbiota intestinal, principalmente com colonização de bifidobactérias, e tem

Estudo demonstrou que a microbiota de pessoas que moram na mesma casa é mais semelhante que a de gêmeos idênticos adultos que moram em casas diferentes, o que ratifica que a exposição ambiental influencia diretamente na formação do microbioma.⁶

Existem três enterotipos principais observados no microbioma humano: *Prevotella*, *Bacteroides* e *Ruminococcus*. Estes enterotipos não são estáveis, mas sim dinâmicos, e de acordo com o tipo de dieta o enterotipo pode mudar entre um ou outro. Ainda não é possível afirmar que os enterotipos tenham associação com o maior risco de desenvolver determinadas doenças, mas já se sabe que pode haver resposta clínica diferente a tratamentos específicos para cada enterotipo, especialmente em tratamentos de câncer.⁸

um papel muito importante no desenvolvimento do sistema imunológico intestinal. Quando o leite materno não é disponível ou não é suficiente para satisfazer as necessidades nutricionais, fórmulas infantis são propostas como uma estratégia dietética adequada para estes lactentes.¹⁰⁻¹¹

Os oligossacarídeos do leite humano (HMOs) são o terceiro componente sólido mais importante do leite humano e atuam em conjunto com outros componentes bioativos. Os HMOs melhoram a barreira gastrointestinal e promovem um microbioma intestinal rico em bifidobactérias, agindo contra infecções, fortalecendo



a barreira epitelial e criando metabólitos imunomoduladores, que auxiliam o amadurecimento da imunidade local e sistêmica.¹²⁻¹³

Dietas diferentes têm um forte impacto na composição da microbiota. A dieta mediterrânea está associada a altos níveis de bifidobactérias e lactobacilos, bactérias benéficas, enquanto as dietas ocidental, cetogênica e *low FODMAPs* estão associadas à diminuição de bifidobactérias. Um estudo de coorte holandês descreveu que o estilo de dieta ocidental com maior ingestão calórica, consumo de maior quantidade de gorduras e carboidratos, ingestão de refrigerantes e outras bebidas açucaradas e consumo de alimentos industrializados entre as refeições, foi associado à menor diversidade do microbioma.¹⁵

MICROBIOTA, PERMEABILIDADE DA MUCOSA INTESTINAL E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS

Além da importância da diversidade da microbiota, atualmente descreve-se que o aumento da permeabilidade da mucosa intestinal é um fator importante para o desenvolvimento de doenças. As junções intercelulares, conhecidas como "*tight junctions*", formam a barreira intercelular contínua entre as células epiteliais, que é necessária para separar os espaços teciduais e regular o movimento seletivo de solutos através do epitélio.¹⁶

A homeostase da barreira intestinal é dependente da relação entre a microbiota intestinal e o epitélio intestinal. A barreira epitelial e a barreira vascular intestinal permitem a absorção seletiva de nutrientes e a entrada controlada de moléculas

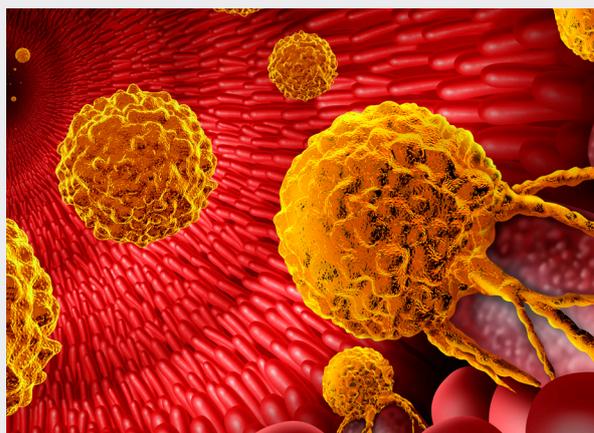
no organismo, com ação de proteção contra microorganismos patogênicos e toxinas que possam, através da corrente sanguínea, causar uma infecção sistêmica.¹⁷

É denominado o termo "*Leaky gut*", ou permeabilidade intestinal aumentada, quando há uma alteração nas barreiras de proteção intestinal com subsequente passagem de toxinas e bactérias indesejadas para a corrente sanguínea, desencadeando uma resposta imunológica ou inflamatória no organismo.¹⁶⁻¹⁷

Estudo recente publicado em 2024 demonstrou que a maior diversidade da microbiota, com presença de espécies de *Oscillibacter* e a menor permeabilidade da mucosa intestinal foram associadas a menor

risco cardiovascular, com diminuição nos níveis de triglicerídeos e de colesterol LDL e aumento de colesterol HDL.¹⁸

Pesquisa avaliou transplante de microbiota de ratos que realizaram dieta rica em gorduras para ratos com dieta padrão e verificou que os ratos previamente saudáveis com dieta padrão que receberam o transplante de microbiota de ratos que tiveram alto consumo de gordura apresentaram disbiose, esteatose hepática e cirrose.¹⁹



CONCLUSÃO

Os diferentes tipos de dieta têm impactos diferentes na composição da microbiota. As dietas ricas em carboidratos simples e gorduras podem aumentar a permeabilidade da mucosa intestinal com subsequente desenvolvimento de doenças alérgicas ou autoimunes (doença inflamatória intestinal, diabetes tipo 1, entre outras), esteatose hepática, câncer e transtornos psiquiátricos.

A dieta em cada fase da vida, desde o início da lactação com aleitamento materno ou fórmula infantil até a vida adulta, está diretamente relacionada à formação da microbiota, mudanças na permeabilidade da barreira intestinal e possível desenvolvimento de doenças. A orientação alimentar desde o nascimento, realizada por pediatras e nutricionistas, é extremamente importante para o desenvolvimento de uma microbiota saudável em crianças, adolescentes e adultos.



Distúrbios da interação intestino-cérebro e alergia à proteína do leite de vaca: como diferenciar na prática clínica?

ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

A alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é definida por uma reação de hipersensibilidade à proteína do leite de vaca que envolve mecanismos imunológicos que podem ser divididos em 3 categorias: mediada por

IgE, não mediada por IgE e mista. Os sintomas da APLV não são específicos e podem ser bastante semelhantes a sintomas presentes em lactentes saudáveis ou com outras condições clínicas.¹



Figura 1. Manifestações clínicas de APLV IgE mediada e não IgE mediada. Adaptado de Vandenplas Y et al. Nutrients 2023.

A APLV pode apresentar-se com sintomas gastrointestinais, dermatológicos, respiratórios, além de recusa alimentar, choro inconsolável, déficit pômbero-estatural e outros (figura 1). Devido ao impacto na saúde em curto e longo prazo, o diagnóstico de APLV só deve ser suspeitado com base em uma história clínica completa e exame físico adequado. Na alergia mediada por IgE, o início dos sintomas é considerado imediato e ocorre geralmente em minutos após a ingestão da proteína do leite de vaca; uma história clínica compatível associada com exames de IgE positivos definem a doença. Na alergia não mediada por IgE, o início dos sintomas é tardio (≥ 2 horas após a ingestão), geralmente entre 6 e 72 horas, e não há exames específicos para o diagnóstico. O desafio na prática clínica é diferenciar sintomas que estão ou não relacionados à APLV não IgE mediada.²⁻⁴

A prevalência da APLV pode ser variável de acordo com a metodologia e o desenho de

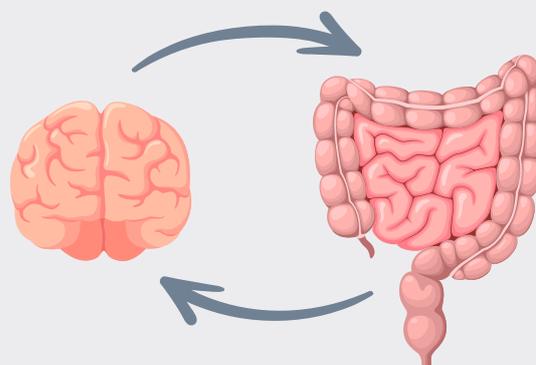
cada estudo. Estudo britânico demonstrou que a prevalência pode variar entre 1,8% e 7,5% dos lactentes. Estudo europeu de Coorte com 12.049 crianças acompanhadas do nascimento até os 2 anos de vida descreveu suspeita de APLV em 358 crianças, a qual foi confirmada por teste de provocação oral (TPO) duplo-cego placebo controlado em 0,54% (n=55).⁵⁻⁶

O diagnóstico da APLV não IgE mediada é um desafio devido à ausência de sintomas específicos e de testes diagnósticos com especificidade e sensibilidade suficientes. Portanto, quando há suspeita clínica é orientada a retirada da proteína do leite de vaca da dieta materna, em crianças em aleitamento materno, e o uso de fórmulas para tratamento da APLV em crianças que já estão em uso de fórmulas infantis, seguidas da realização de TPO diagnóstico após 2 a 4 semanas da eliminação da proteína do leite de vaca da dieta.⁷⁻⁸

DISTÚRBIOS DA INTERAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO

Os distúrbios da interação intestino-cérebro (DIICs) são alterações no trato gastrointestinal que causam sintomas que não podem ser explicados por anormalidades estruturais ou bioquímicas. Alterações na composição e na diversidade da microbiota intestinal têm sido amplamente associadas ao desenvolvimento de DIICs.⁹

Os mecanismos associados à disbiose e ao desenvolvimento de DIICs incluem: a alteração da motilidade intestinal; a modulação na produção de gases intestinais; a distribuição de ácidos biliares; a hipersensibilidade visceral; a inflamação da mucosa intestinal e as alterações de ácidos graxos de cadeia curta como butirato,



acetato e propionato, que são metabólitos primários produzidos a partir da fermentação dietética da microbiota intestinal.¹⁰

Os critérios de Roma IV descrevem como DIICs em crianças até 3 anos de idade: regurgitação do lactente; cólica do lactente; constipação funcional; disquezia do lactente;

síndrome de ruminação; síndrome dos vômitos cíclicos e diarreia funcional.¹¹

Estudo transversal multicêntrico com crianças entre 0 e 12 meses avaliou a presença de DIICs de acordo com os critérios de Roma IV em 1698 crianças belgas, italianas e holandesas. Observou-se que o DIIC mais comum nesta faixa etária foi a regurgitação do lactente (13,8%), que 24,7% dos lactentes têm algum DIIC e que 4,2% podem apresentar mais de um DIIC. Além disso, sabe-se que os DIICs podem coexistir com outras condições clínicas no lactente como APLV ou doença do refluxo gastroesofágico.¹²

Os DIICs mais prevalentes e que têm sintomas bastante semelhantes aos sintomas da APLV no primeiro ano de vida são: a regurgitação do lactente, a cólica do lactente e a constipação funcional.^{11,13}

A regurgitação do lactente é definida como dois ou mais episódios de regurgitação ao dia em crianças com idade entre 3 semanas e 12 meses com duração de pelo menos três semanas na ausência de sinais de alarme como hematêmese,

broncoaspiração, apneia, baixo ganho de peso, dificuldade de deglutição ou postura anormal.¹¹

A cólica do lactente inicia-se e termina até os 5 meses de vida e é descrita como períodos prolongados e recorrentes de choro, irritabilidade ou inquietação relatados pelos cuidadores, que ocorrem sem causa aparente e na ausência de baixo ganho ponderal, febre ou doença orgânica.¹¹

A constipação funcional em lactentes é definida como a presença de ao menos dois critérios, com duração de ao menos um mês em crianças até quatro anos de idade. Os critérios incluem: duas ou menos evacuações por semana, comportamento de retenção fecal, dor ou dificuldade para evacuar, fezes calibrosas ou fezes retidas no reto.¹¹

Em lactentes, com exceção da constipação funcional, a maioria dos DIICs são transitórios. Contudo, é necessário um acompanhamento adequado destas crianças, pois pode haver efeitos deletérios à saúde e à qualidade de vida das crianças e de seus cuidadores, como estresse familiar, dificuldades alimentares, interrupção do aleitamento materno e uso de medicações desnecessárias.¹³

DIICS E APLV: COMO DIFERENCIAR NA PRÁTICA CLÍNICA



Na prática clínica é importante lembrar que a prevalência de DIICs é significativamente maior que de APLV e que regurgitação, cólica e constipação do lactente são fenômenos considerados normais em lactentes saudáveis.^{1,12}

A distinção entre DIICs e APLV pode ser difícil, pois alguns sintomas e sinais são semelhantes e não há testes diagnósticos sensíveis e específicos para distinguir DIICs e APLV não IgE mediada. Portanto, algoritmos sobre o manejo de DIICs em

lactentes recomendam a tranquilização e orientação antecipatória como primeira abordagem e, na ausência de melhora dos sintomas, sugerem considerar a retirada de proteína do leite de vaca com subsequente TPO para diagnóstico (figura 2).¹⁴⁻¹⁵

O guideline da Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica (ESPGHAN) descreve o *Comiss (Cow's Milk-related Symptom Score)* como uma ferramenta para conscientização de APLV, mas não o considera uma ferramenta para diagnóstico de APLV, pois há falta de consenso sobre

qual ponto de corte utilizar para definição diagnóstica.¹

O TPO é obrigatório na investigação de lactentes com APLV, exceto naqueles que apresentam altos níveis de IgE e sintomas potencialmente fatais, como anafilaxia. O padrão-ouro para diagnóstico de APLV é o TPO duplo-cego placebo-controlado. Entretanto, na prática clínica, o TPO aberto — no qual médico e cuidadores/pacientes estão cientes da ingestão da proteína do leite de vaca — é mais viável, prático e suficiente para confirmar o diagnóstico de APLV, bem como para avaliação do desenvolvimento de tolerância.^{1,4}



Figura 2.

Fluxograma de orientações para lactentes com regurgitação. Adaptado do Guideline de Refluxo Gastroesofágico pediátrico – NASPGHAN E ESPGHAN, 2018

CONCLUSÃO



O diagnóstico de APLV e/ou DIICs e a distinção entre eles é um desafio na prática clínica pediátrica devido à ausência de especificidade dos sintomas e de testes diagnósticos que definam estas condições. Portanto, em casos de dúvida em relação ao diagnóstico, sugere-se considerar a maior prevalência de DIICs, e em casos em que não exista melhora clínica com orientações e tranquilização sobre tais condições, orienta-se a realização da retirada da proteína do leite de vaca da dieta seguida de um TPO para diagnóstico. O desaparecimento de sintomas com a retirada da proteína do leite seguido de retorno dos sintomas com a reintrodução reintrodução entre 2 e 4 semanas confirma o diagnóstico de APLV e o não retorno dos sintomas exclui o diagnóstico e evita restrições desnecessárias na dieta materna ou da criança.

6 Estratégias nas dificuldades do desenvolvimento infantil

Dra. Hildenia Baltasar Ribeiro Nogueira

- Doutorado pela Universidade Federal do Ceará e Mestrado pela Universidade Estadual do Ceará
- Preceptora da Residência Médica em Gastroenterologia Pediátrica e Coordenadora de Pesquisa do Hospital Infantil Albert Sabin
- Docente do Curso de Medicina da Universidade de Fortaleza
- Gastropediatra do Programa de Alergia Alimentar do Governo do Estado do Ceará
- Gastropediatra responsável pelo Serviço de Doença Inflamatória Intestinal do Hospital Infantil Albert Sabin



Quando usar suplemento oral?

A suplementação nutricional oral tem indicações precisas respaldadas por evidências na literatura, mas é essencial que seja utilizada de maneira adequada e consciente.

Este material foi desenvolvido para apresentar as principais evidências sobre suplementos nutricionais orais (SNO), além de discutir as indicações e os riscos associados ao seu uso.

SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS ORAIS

São projetados para serem consumidos por crianças que não recebem nutrição adequada apenas pela ingestão de alimentos da dieta habitual. Isto pode ocorrer pela falta de apetite, redução da ingestão de alimentos, aumento nas

necessidades nutricionais basais ou má absorção de nutrientes devido a doença.

Existem disponíveis no mercado diferentes tipos e preparações de SNO, como: opções "prontas para beber" em forma de bebidas

lácteas ou sucos, módulos com formulação hipercalórica e hiperproteica para pacientes que têm restrição hídrica, com composição vegetal, hipoalergênica, dentre outros. São fórmulas líquidas, semi-sólidas ou em pó com estabilidade de armazenamento contendo

pelo menos uma fonte não proteica de calorias (carboidratos e/ou lipídeos) e nitrogênio (como proteína intacta, proteína digerida e/ou aminoácidos) em quantidades equilibradas, além de uma ampla gama de micronutrientes.

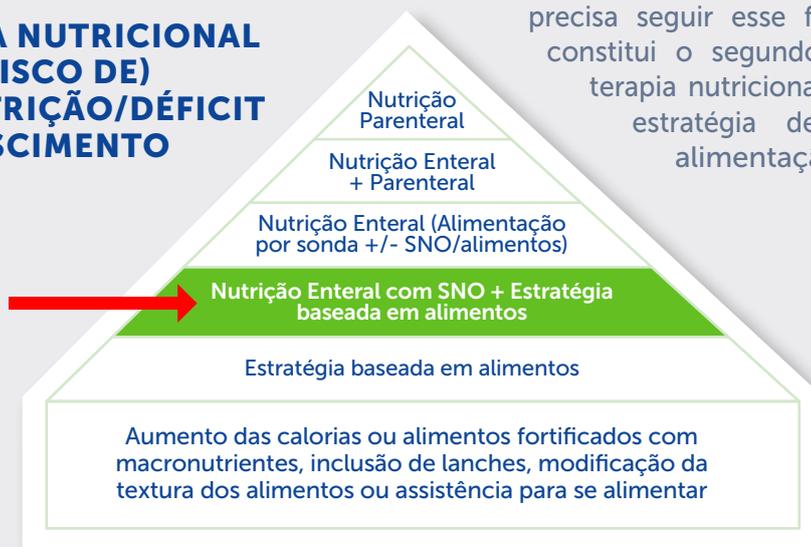
TIPOS DE SNO

TIPO	CONDIÇÕES ESPECÍFICAS
Líquido pronto para beber – Tipo leite	Plant based (> 3 anos)
Líquido pronto para beber – Tipo suco	Hipoalergênica/Elementar
Módulos altos em caloria para adicionar em refeições, ex: pós	MEDPass (adultos)
Tipo sopa	
Semi-sólido – Tipo pudim	
Hiperproteico e/ou hipercalórico que podem ser administrados em dose única	
Condições específicas	

Os SNO podem ser usados de diversas maneiras, entretanto devem ser indicados prioritariamente como suporte na nutrição usual do paciente e alguns podem ser usados como única fonte para atender às necessidades nutricionais em todas as faixas etárias, conforme ingestão diária recomendada.

Na avaliação do paciente com desnutrição ou falha do crescimento é importante considerar toda a pirâmide nutricional, usualmente utilizando um processo de progressão da base para o topo (*stepwise*), porém, a depender da gravidade da condição subjacente e do comprometimento do estado nutricional do paciente, esse processo não necessariamente precisa seguir esse fluxo. O uso do SNO constitui o segundo step na pirâmide de terapia nutricional, após ter sido usada a estratégia de ajuste na própria alimentação usual do paciente.

TERAPIA NUTRICIONAL PARA (RISCO DE) DESNUTRIÇÃO/DÉFICIT DE CRESCIMENTO



Passo a passo considerando a gravidade da condição e comprometimento do estado nutricional

Fonte: ESPEN 2006;ESPGHAN 2010; Nice 2017



EVIDÊNCIAS DO USO DE SNO NA DESNUTRIÇÃO

Uma revisão sistemática e meta-análise avaliou o efeito da suplementação nutricional oral no crescimento de crianças com desnutrição sem doenças crônicas. Foram incluídas crianças de 9 meses a 12 anos com desnutrição leve, moderada e grave. O estudo concluiu que para crianças com desnutrição, particularmente aquelas que estavam leve e moderadamente desnutridas, o uso de SNO em uma intervenção nutricional mostrou resultados precoces, após 7-10 dias do início da intervenção, de crescimento estatural e ponderal significativamente melhores quando comparado aos tratamentos de controle (dieta usual, placebo).

O QUE DIZEM OS GUIDELINES DAS DOENÇAS GASTROINTESTINAIS (GI)

NA FIBROSE CÍSTICA - A DIRETRIZ ESGHAN/ESPEN 2024 ORIENTA:

Considerar o uso de suplementos nutricionais orais (SNO) para crianças e adultos que não conseguem atingir taxas de crescimento e estado nutricional ideais apenas com ingestão alimentar oral.

Revisar e reavaliar regularmente os pacientes que estão em uso de SNO para determinar o impacto e considerar o uso continuado.

NA DII - DE ACORDO COM A DIRETRIZ IBD - ESPEN 2023

O SNO é o primeiro passo quando a nutrição médica é indicada para a Doença Inflamatória Intestinal (DII), como terapia de suporte além da alimentação normal.

Pacientes que não atendem às suas necessidades energéticas e/ou proteicas com alimentação normal devem ser



incentivados a tomar SNO durante o período perioperatório.

Podem ser recomendados em pacientes com Doença de Crohn em remissão se a desnutrição não puder ser tratada suficientemente por aconselhamento dietético.

INDICAÇÕES DE SNO

Para avaliar as indicações do uso de SNO é necessário primeiramente determinar o tempo de uso programado para o paciente e avaliar qual a comorbidade de base do mesmo.

INDICAÇÕES DE USO SNO

Uso de curto prazo versus uso de longo prazo

CRIANÇAS COM CRESCIMENTO DEFICIENTE E SINTOMAS GI

- Doenças alérgicas
- Doença cardíaca
- Doença celíaca
- Doença renal crônica
- Fibrose cística
- Desnutrição relacionada a doenças (crônica/aguda)
- Disfagia e distúrbio alimentar pediátrico
- Doença inflamatória intestinal
- Distúrbios da motilidade intestinal
- Má absorção intratável
- Comprometimento neurológico/síndromes clínicas
- Doença ortopédica
- Preparação pré-operatória e recuperação pós-operatória de pacientes desnutridos
- Síndrome do intestino curto

RISCOS PARA O USO DE SNO:

- Trocar a dieta habitual pelo suplemento
- Ingerir mais que o necessário levando a um aumento de peso maior que o necessário
- Síndrome de realimentação
- Efeitos colaterais do TGI como diarreia e aumento das perdas por ostomias nos suplementos com osmolaridade
- O potencial de desenvolver uma relação comprometida com o alimento
- O risco de cáries é relatado apenas em estudos em animais

Como usar SNO na prática clínica

Na escolha do suplemento nutricional é fundamental considerar a preferência e os hábitos do paciente e tentar adequar a escolha de forma individualizada, pois a adesão é um determinante primário da eficácia de uma intervenção nutricional clínica. Portanto, é consenso que a abordagem deve ser centrada no paciente.



O entendimento da família da importância da intervenção aumenta a aderência do uso do SNO, portanto é necessário que o manejo seja baseado não apenas na necessidade do paciente mas também no contexto familiar.

Na avaliação inicial do paciente, é essencial considerar não apenas a doença de base, mas também o tipo de tratamento atual, além de dados antropométricos, exames bioquímicos iniciais e história alimentar prévia. Um diário alimentar de 24 horas deve ser solicitado para calcular o suporte nutricional necessário e verificar se o paciente está atingindo adequadamente a taxa energética e de nutrientes.

A escolha de SNO vai depender de cada caso, devendo-se considerar sempre a relação proteína e caloria e, em pacientes que não toleram forma polimérica, pode ser

utilizada a extensamente hidrolisada. No contexto familiar é importante ser considerado a rotina diária, preferências de tipos de dieta, vida social, religião e custo financeiro.

ESCOLHENDO O SNO



Histórico de consumo alimentar e nutricional



Medidas antropométricas



Dados bioquímicos, exames médicos e procedimentos



Aparência física, deglutição



Histórico social do paciente (religião)



Conhecimento e crenças



Histórico com alimentos fortificados/NE/NP



Necessidade energética e de nutrientes



Gosto pessoal e preferência de sabor



Doença, sintoma e tratamento

NE = Nutrição Enteral
NP = Nutrição Parenteral

Após a avaliação inicial podemos escolher em conjunto com o paciente e a família o tipo de SNO, o melhor horário para ser administrado e fornecer dicas práticas para o uso.

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL COM SNO

Tipo	Formato, tamanho, sabor, composição nutricional, densidade energética, grau de hidrólise
Dose	Volume = número de comprimidos ou scoops/colheres de pó etc.
Quando	Horário de administração (ex: depois de refeições, à vontade etc.)
Como	Dicas e receitas

COMO ESCOLHER O SNO IDEAL?

Ingestão insuficiente de calorias/Alta necessidade calórica

- Fórmula hipercalórica completa (1.5 – 2.4 kcal/ml)
- Com ou sem fibras

Ingestão insuficiente de proteínas/Alta necessidade proteica

- Fórmula hiperproteica (proporção proteica 5-15%)
- Preferência por SNO completo
- Raramente é necessária a suplementação proteica sem o aumento da ingestão energética

Má absorção de lipídeos

- Fórmula completa com pelo menos 30% de TCM
- Óleo com TCM
- Suplementação com ácidos graxos essenciais + vitaminas A, D, E e K

Condições com prejuízo da função GI (quando SNO padrão não é tolerado)

- Proteína parcialmente ou extensamente hidrolisada
- 100% proteína do soro do leite para facilitar o esvaziamento gástrico

Patologias específicas podem se beneficiar de diferentes SNO

Fonte: Susan M Hill, Oral Nutritional Supplementation, a user's guide 2017

ACEITABILIDADE: TOLERÂNCIA E PREFERÊNCIA

Estudos de revisão sistemática e metanálise pontuam que, na maioria das vezes, há uma boa tolerância gastrointestinal do suplemento nutricional oral.

- Em relação à preferência e aceitabilidade, os produtos na forma "pronto para beber" apresentam melhor adesão, com boa aceitação do sabor. Isso facilita o consumo prolongado, mesmo que o uso diário não seja a preferência.
- Uma outra estratégia para a aceitabilidade é sugerir uma variedade de sabores para evitar a "fadiga gustativa".
- Tem sido sugerido também o uso de produtos com menor consistência, pois evita o comprometimento da saciedade precoce.

Algumas barreiras podem ser identificadas na suplementação oral. Devemos lembrar que o uso de SNO é apenas uma parte da

intervenção nutricional, portanto é importante considerar outros fatores, como o aconselhamento dietético e estratégias de mudança comportamental, e sempre lembrar que a família e o responsável pelo paciente devem ser envolvidos na decisão.

PRESCRIÇÃO DE SNO: SUGESTÕES PRÁTICAS

Paciente deve experimentar os sabores do SNO antes da prescrição

O SNO deve ser parte da intervenção nutricional para desnutrição, junto com o aconselhamento dietético para a fortificação alimentar e com a estratégia para mudança de comportamento

Paciente, família e prescritor devem trabalhar juntos para decidir sobre a melhor abordagem para o consumo e adesão ao SNO

Fonte: Aspen 2022; Gomez G et al. Clin Nutr. 2022; Tappenden KA, et al, JPEN 2013; BAPEN; S. Lester et al., J Nutr Health Aging 2022

DICAS PRÁTICAS

Para servir	Sirva resfriado com gelo. Adicione suco ou uma fatia de limão (para SNO tipo suco)
Para congelar	Congele em forminhas de picolé ou em cubos de gelo para adicionar às suas bebidas favoritas
Para misturar	Bata no liquidificador junto com sua vitamina favorita
Para cozinhar	Inclua em gelatinas para uma sobremesa leve
Para usar em receitas	Use como base de um sorbet frescante
Para adicionar	Adicione a bebidas geladas (ex: limonada, água gaseificada) para fazer uma bebida refrescante
Para beber	Beba da garrafa usando um canudo

MONITORAMENTO

Toda intervenção nutricional precisa ser monitorada da mesma forma na suplementação nutricional oral é necessário o acompanhamento. Lembrando que a suplementação nutricional oral deve ser um suporte e não substituição da alimentação padrão.

ACOMPANHAMENTO REGULAR:

- Mudança de peso
- Crescimento linear

- Ingestão de outros alimentos (recordatório de 24 horas - diário alimentar) e suplementos de micronutrientes
- Tolerância (sintomas gastrointestinais)
- Adesão (fadiga gustativa?)
- Opiniões dos pais ou responsáveis

A suplementação nutricional oral deve ser descontinuada quando os objetivos da intervenção foram alcançados, ou seja, a ingestão alimentar satisfaz as necessidades nutricionais, o peso atingiu o alvo, o IMC está dentro da faixa saudável, a condição médica do indivíduo mudou, por ex. um indivíduo com dificuldade de deglutição recupera parte/toda a sua funcionalidade e se o indivíduo não consegue mais tolerá-los devido a "fadiga" gustativa.

CONCLUSÃO

- A suplementação nutricional oral fornece uma fonte adicional de macro e micronutrientes, promovendo um aporte nutricional, crescimento e desenvolvimento adequados, especialmente quando a ingestão habitual não é suficiente.
- Recomenda-se uma abordagem personalizada em termos de escolha de produtos, frequência e incorporação na rotina diária
- Ao fornecer o SNO, o monitoramento contínuo da adesão, do crescimento e do estado nutricional é muito importante

7

Obesidade infantil: prevenção e fatores psicossociais envolvidos

Dra. Mara Alves da Cruz Gouveia

- Gastroenterologista e Nutróloga Pediátrica
- Professora de Pediatria da UFPE
- Gastroenterologista Pediátrica do Hospital das Clínicas - UFPE



Prevenção da obesidade infantil: impacto da nutrição durante a gravidez

Com base nas tendências dos dados de 2000-2016, a prevalência e o número de jovens (idades entre 5 e 19 anos) com sobrepeso ou obesidade deverá aumentar de mais de 430 milhões em 2020 (22%) para 770 milhões (39%) até 2035. Outrora considerado um problema dos países ricos, o excesso de peso vem aumentando nos países em desenvolvimento, especialmente nas zonas urbanas. No Brasil, na faixa etária de 5 a 9 anos, atingiu 34% das crianças. O aumento da prevalência do excesso de peso nas crianças tem contribuído para o aumento da carga global de doenças crônicas, como a obesidade na idade adulta, problemas de saúde mental, diabetes e doenças cardiovasculares.

Estudos mostram que o meio ambiente é muito importante na etiopatogenia da obesidade e de suas comorbidades e que a nutrição durante a gravidez tem um impacto importante na prevenção da obesidade infantil. Durante a gravidez, o estado nutricional materno (desnutrição e obesidade), doenças (diabetes e hipertensão), infecções, exposição a fatores químicos (tabaco, dioxinas, pesticidas, bisfenol A e arsênico) e estresse influenciam o risco de obesidade na prole através de fatores epigenéticos.

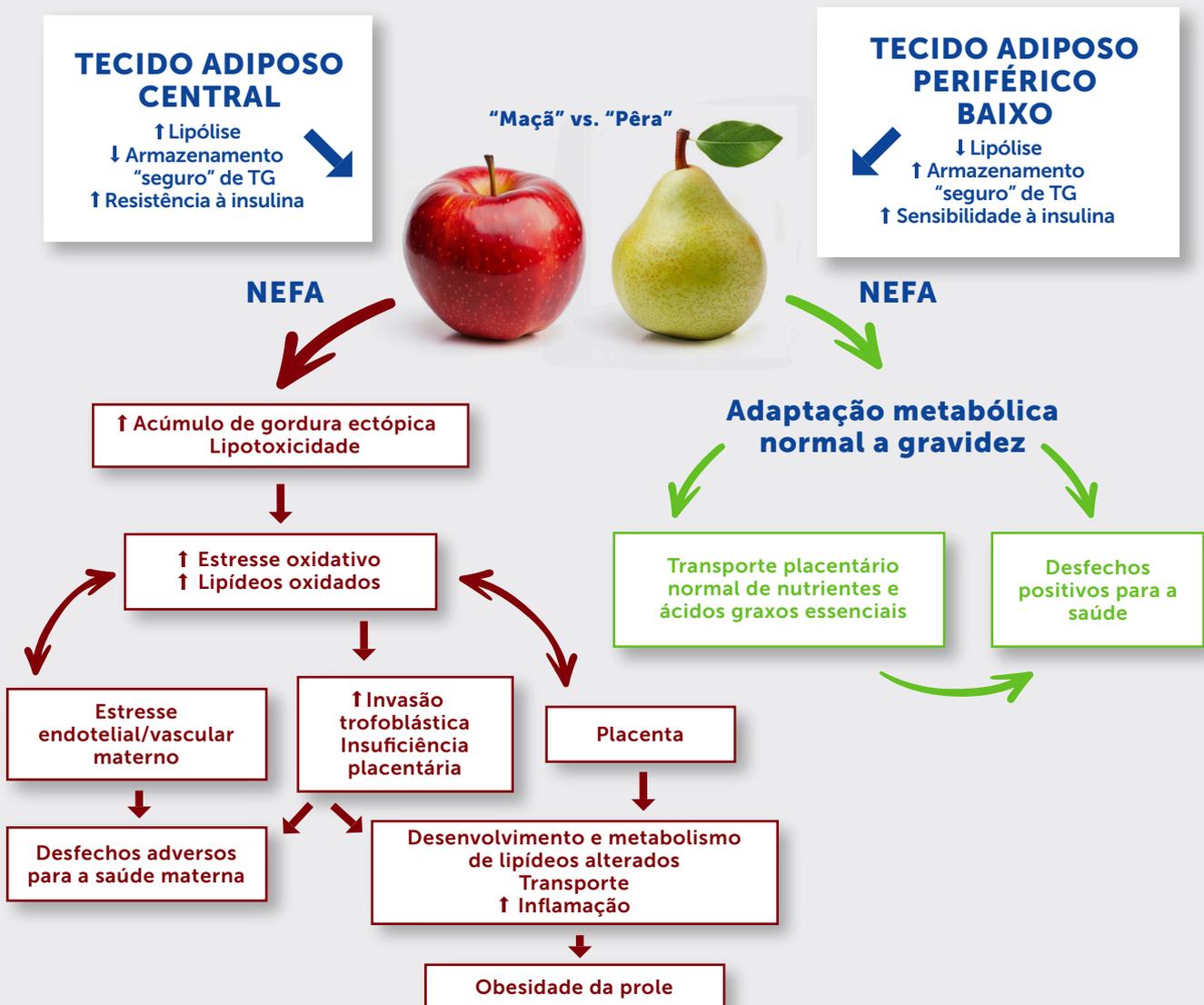
Os fatores ambientais e nutricionais podem modificar o expossoma através de mudanças estruturais permanentes, aceleração do envelhecimento celular

e modificação da expressão gênica (fatores epigenéticos). Os fatores epigenéticos envolvem: metilação do DNA, acetilação de histonas e presença de micro-RNAs. Eles interferem na transcrição e tradução do DNA de forma complexa e dinâmica, aumentando ou reduzindo a expressão gênica.

Nos primeiros mil dias, representados pelo período intrauterino e primeiros anos de vida, as células, tecidos, órgãos e sistemas são imaturos e apresentam maior plasticidade, sendo, portanto, mais suscetíveis às influências ambientais e aos fatores nutricionais em seu desenvolvimento e maturação. Durante a mesa redonda sobre obesidade na ESPGHAN de 2024 foram abordados esses mecanismos epigenéticos na gênese da obesidade infantil,

principalmente o impacto da nutrição durante a gravidez.

Jarvie *et al.* em 2010 demonstraram que um acúmulo central de gordura durante a gravidez leva ao acúmulo de ácidos graxos dos depósitos adiposos e à lipotoxicidade. Os efeitos lipotóxicos incluem disfunção endotelial materna, diminuição da invasão trofoblástica e alteração do metabolismo placentário. Isso pode resultar em resultados adversos na gravidez (como pré-eclâmpsia ou aborto espontâneo) e programação de obesidade na prole. Uma diminuição da massa gorda permite o armazenamento "seguro" de ácidos graxos e uma adaptação metabólica e fisiológica normal à gravidez, com transferência adequada de nutrientes para a prole.



NEFA = Ácidos graxos não esterificados
Figura de Jarvie et al.

Ademais, foram mostrados estudos atuais que ratificam os mecanismos epigenéticos da obesidade. Como o de Bokor *et al.* em 2024, que encontrou evidências da associação entre alterações no padrão de metilação do DNA de diferentes genes causadas por alto ou baixo consumo da gestante de vários nutrientes (proteína, frutose, gordura, vitamina D,

nutrientes doadores do grupo metil) durante 3 períodos críticos de programação (pré-concepção, gravidez, lactação) e o desenvolvimento de obesidade ou alterações metabólicas relacionadas (glicose, insulina, lipídios, leptina, níveis de adiponectina, pressão arterial, doença hepática gordurosa não alcoólica) na prole.

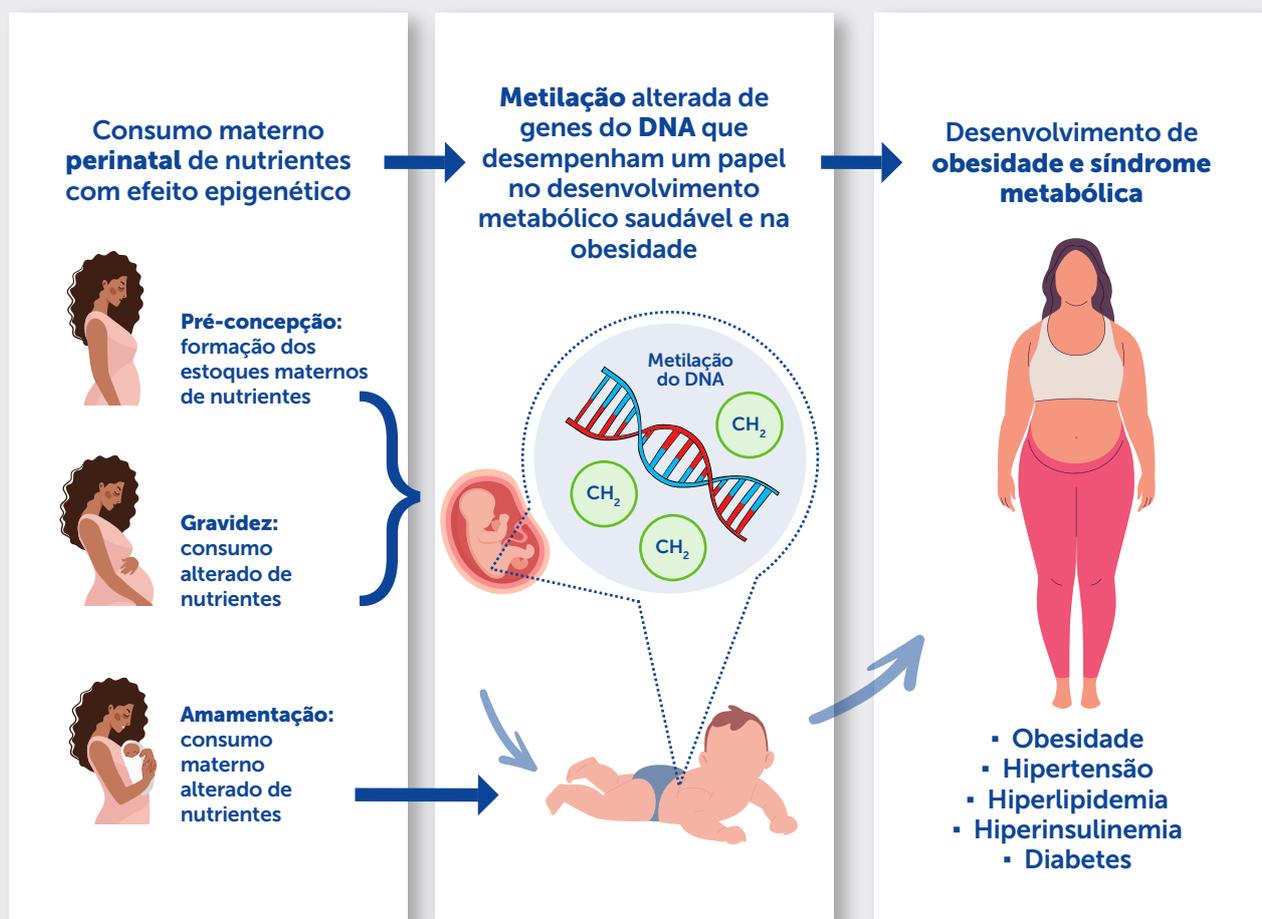


Figura de Bokor *et al.*

Villar *et al.* em 2022 evidenciaram que fenótipos fetais distintos de crescimento (crescimento acelerado, crescimento normal, crescimento deficiente) tiveram diferentes resultados de crescimento, grau de adiposidade, visão e desenvolvimento neurológico na primeira infância. Os fenótipos extremos (crescimento deficiente e crescimento acelerado precoce) tiveram uma relação recíproca significativa com a presença de um conjunto de metabólitos maternos no início da gravidez: ácido

5-hidroxi-eicosatetraenoico e 11 fosfatidilcolinas ligadas à oxilipina ou cadeias laterais de ácidos graxos saturados. Estes também estariam ligados ao maior risco de obesidade infantil.

Outro importante dado ressaltado na aula é que mulheres com sobrepeso e obesas que consumiram uma dieta com baixo índice glicêmico no início da gravidez, em comparação com uma dieta com índice glicêmico normal no início da gravidez, tiveram filhos com menor

IMC, índice de massa gorda total, índice de massa de gordura visceral e proporção de massa de gordura androide/ginoide aos 10 anos ($p < 0,05$). Ou seja, mesmo que a gestante se encontre com excesso de peso, se ela fizer uma dieta balanceada, com baixo índice glicêmico, ela é capaz melhorar as chances de sua prole não ter obesidade.

Ao final, a aula conclui que as intervenções preventivas da obesidade devem ser pensadas de formas mais abrangentes e avaliando os mecanismos epigenéticos. Devem ser realizadas antes da concepção através de: redução de peso, diagnóstico e correção das deficiências de micronutrientes, melhoria dos hábitos alimentares, controle da homeostase da glicose e correção de disbiose da microbiota intestinal.

Já durante a gestação é importante controlar o ganho de peso gestacional, contudo não se pode utilizar a gravidez para perder peso, não se deve realizar dietas muito restritivas e provocar desnutrição. As intervenções dietéticas e a atividade física precisam ser personalizadas. Além disso, a aula sugere que seria importante melhorar o rastreio da diabetes gestacional com métodos mais sensíveis e que se deveria fazer um estudo da condição metabólica da gestante para diferenciar a obesidade saudável da não saudável. Outra sugestão seria realizar a detecção precoce do padrão de crescimento fetal para avaliar as chances da criança em ter excesso de peso.



Controle comportamental e fisiológico da ingestão energética e do apetite em crianças e adolescentes que vivem com obesidade

Uma aula interessante que ocorreu na mesa de obesidade da ESPGHAN de 2024 foi sobre o impacto do exercício físico – ou sua ausência – no metabolismo energético. O exercício parece influenciar não só o gasto energético, mas também o apetite e a ingestão energética.

Devido ao aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em todo o mundo, os pesquisadores e profissionais de saúde estão pesquisando uma abordagem mais ampla do equilíbrio energético, incluindo entender as relações

entre a ingestão calórica (IC) e o gasto energético (GE). Uma revisão sistemática, incluindo estudos transversais e longitudinais mais recentes, realizados entre adultos saudáveis de 18 a 64 anos, ratificou que a relação entre IC e GE é em formato de J (Figura 1). De acordo com os resultados, indivíduos habitualmente ativos consomem alimentos com maior densidade energética para compensar o GE, mas não houve diferenças consistentes no apetite ou na ingestão energética absoluta em comparação com indivíduos inativos.

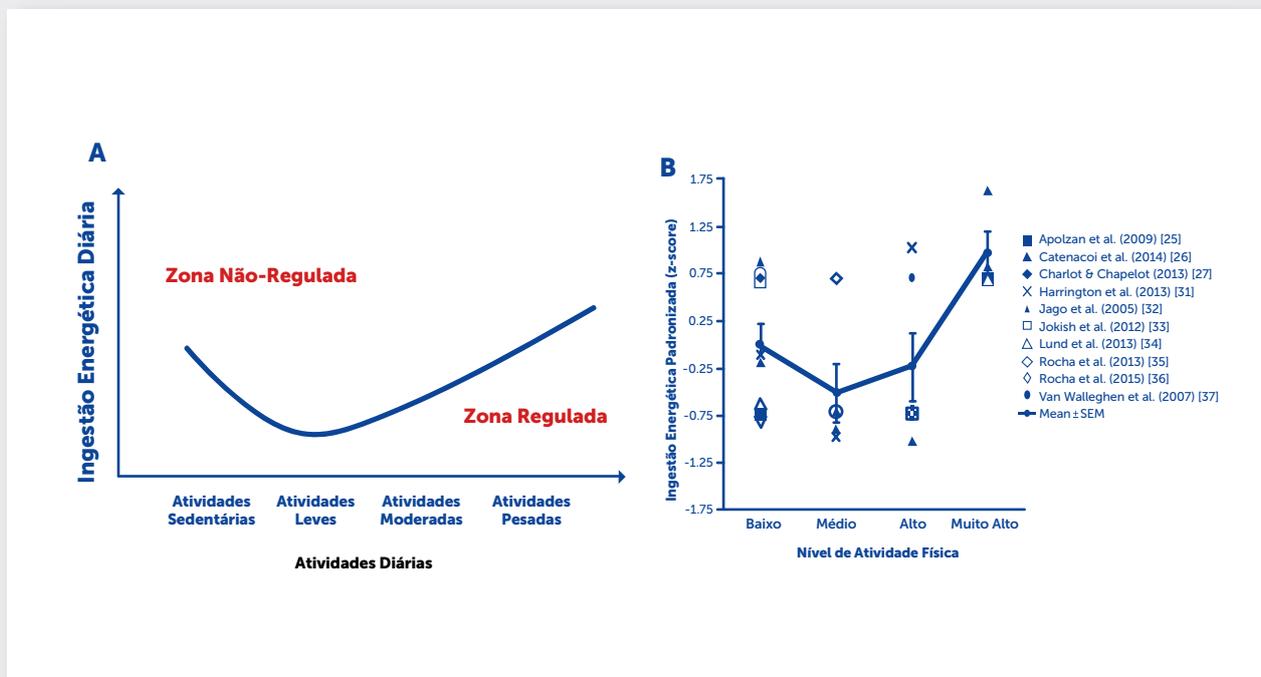


Figura 1

Embora a literatura disponível sobre o efeito do exercício agudo e crônico na IC e no controle do apetite em adultos seja abundante, essas questões permanecem menos exploradas entre crianças e adolescentes. Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada por Thivel *et al.* em 2016, aponta claramente para a capacidade do exercício agudo em reduzir a ingestão alimentar subsequente em crianças e adolescentes com excesso de peso/obesidade, mas não em magros. Contudo, é importante ressaltar que apenas o exercício de alta intensidade (acima de 70% VO₂max) diminui a IC.

Morris *et al.* estudaram o apetite e a resposta da IC a uma sessão de exercício físico de alta intensidade de 22 minutos em crianças de 9 a 11 anos de idade com peso normal. Seus resultados reforçam as conclusões da meta-análise citada acima, não encontrando nenhuma modificação na sensação de apetite, ingestão calórica e de macronutrientes após exercício em crianças com peso normal.



Outro estudo de Miguet *et al.* testou o efeito de uma sessão de exercício intervalado de alta intensidade na IC e no apetite em jovens de 12 a 15 anos com obesidade. Embora confirmem a capacidade do exercício de alta intensidade em induzir menor IC na refeição seguinte em adolescentes com obesidade, análises secundárias considerando o grau de obesidade (dividindo a amostra de acordo com o grau de peso corporal, FM ou IMC) pareceram indicar que esse efeito anorexígeno transitório aumenta com a gravidade da obesidade.

Uma vez que quase todos os estudos realizados até agora em jovens se baseiam em observações energéticas e comportamentais, faltam dados sobre as potenciais vias fisiológicas e os sinais envolvidos nestas respostas nutricionais pós-exercício. Baseado em estudos de adultos, sessões de exercícios de corrida ou de resistência favorecem efetivamente uma supressão transitória da grelina acilada (peptídeo estimulador do apetite), que dura cerca de uma hora após o exercício. Da mesma forma, vários estudos relataram que as concentrações plasmáticas de PYY (peptídeo YY; gastropeptídeo anorexígeno) aumentam durante o exercício aeróbico, tanto em adultos obesos quanto em adultos magros. Outros fatores anorexígenos, como o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e o polipeptídeo pancreático (PP), foram encontrados aumentados durante e por pelo menos 30 a 60 minutos após o exercício aeróbico.

Prado e colaboradores conduziram o primeiro estudo que questionou especificamente o efeito do exercício agudo sobre os hormônios relacionados ao apetite em adolescentes com obesidade. Neste trabalho, embora a concentração de leptina, a IC de 24 horas (autorrelatada) e a sensação de fome não tenham variado, houve um aumento agudo no PYY, levando os autores a reforçarem a existência de uma anorexia transitória induzida pelo exercício. Mais recentemente, Hunschede e colaboradores observaram uma diminuição na sensação de fome após o exercício, PYY e GLP1 inalterados e uma diminuição da grelina ativa em crianças magras e obesas em resposta ao exercício.

Curiosamente, Miguet e colegas questionaram recentemente pela primeira vez o efeito de uma sessão de exercício de alta intensidade de curta duração na recompensa alimentar em adolescentes com obesidade. Os autores observaram que o desejo implícito pelo sabor doce diminuiu em uma refeição *ad libitum* após o exercício. Por outro lado, o desejo aumentou após a condição de repouso. Além disso, as preferências por alimentos ricos em gordura (em relação a alimentos com baixo teor de gordura e alimentos salgados) foram significativas após o exercício, mas não durante a condição de controle.

Outro importante fator é a relação da duração do exercício e da IC. Alguns estudos recentes sugerem que programas estruturados de atividade física de média (3 meses) a longa (10 meses) duração de várias intensidades podem de fato favorecer o aumento da ingestão alimentar em jovens com obesidade. Embora esses estudos ainda precisem identificar os sinais e vias fisiológicas, comportamentais e neurocognitivas envolvidas, os resultados parecem apoiar a importância da massa magra (MM) no controle da IC. Miguet *et al.* observaram que a MM aumentou significativamente durante a segunda metade da intervenção, acompanhada por um aumento significativo na IC. Portanto, parece haver uma correlação

positiva entre IC e massa músculo-esquelética em adolescentes com obesidade (Figura 3).

A IC pode ser modificada também pelo tipo de atividade sedentária. Um estudo de Chaput *et al.* dividiu 22 adolescentes saudáveis, com peso normal e do sexo masculino em dois grupos com atividades distintas de duração de 1 hora: um grupo jogava videogame e outro grupo ficava sentado em repouso, seguido de almoço *ad libitum*. O gasto energético foi significativamente maior durante o jogo de videogame do que durante o repouso (aumento médio durante o repouso: 89 kJ; $P < 0,01$), e a ingestão de energia *ad libitum* após o jogo no grupo do videogame excedeu ao grupo em repouso em 335 kJ ($P < 0,05$) (Figura 2).

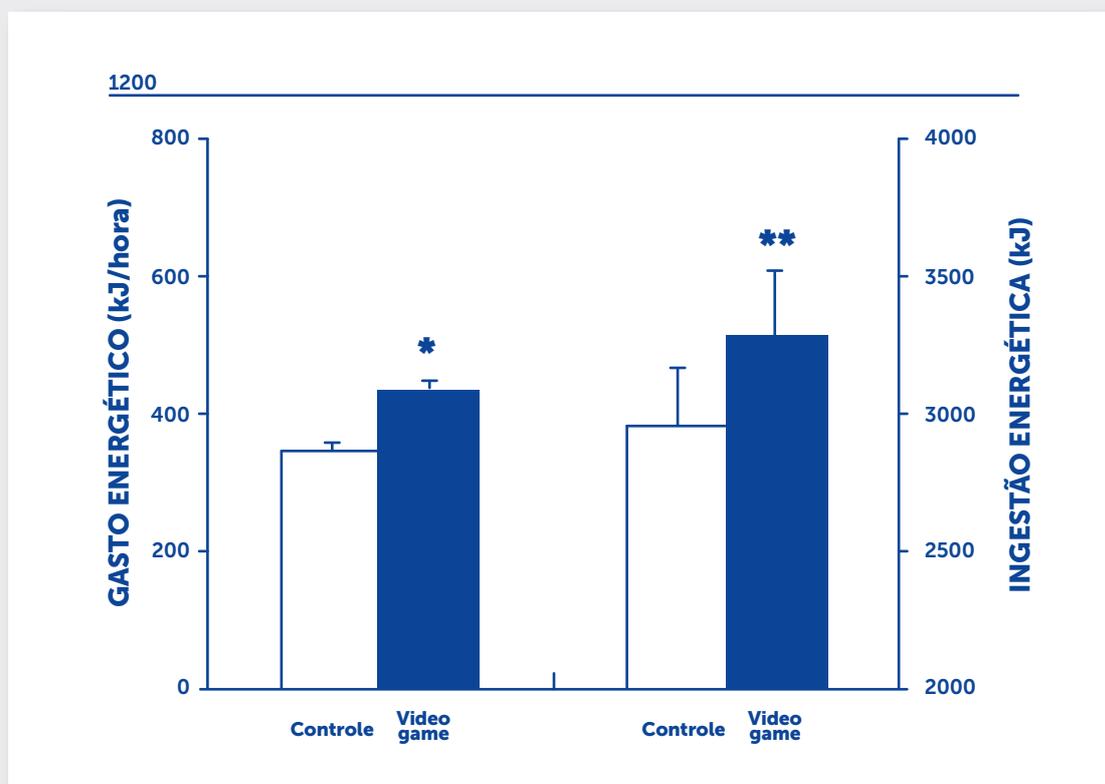
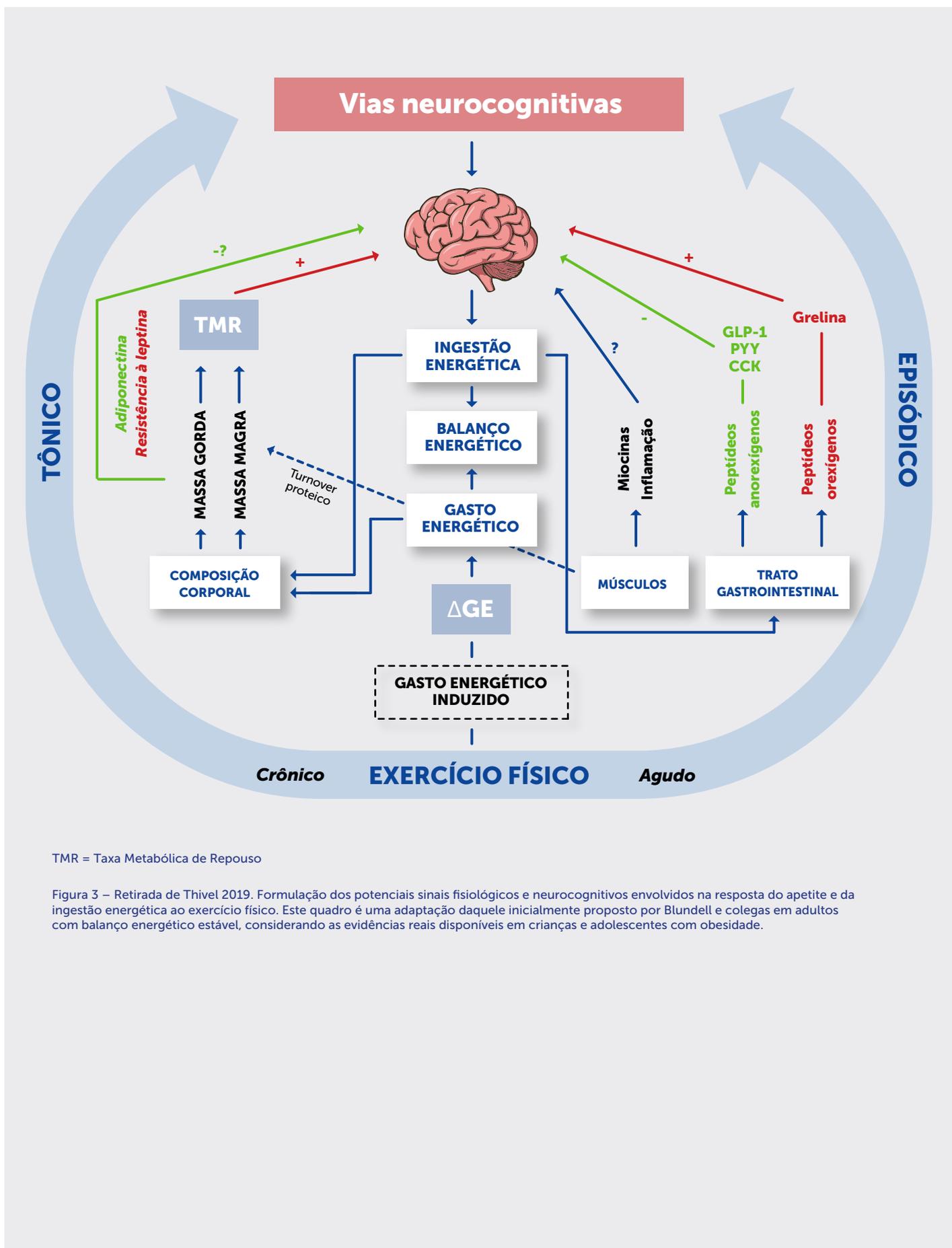


Figura 2 – Retirada de Chaput *et al.* Gasto energético média durante das duas condições experimentais de 1 hora e consumo energético espontânea no lanche *ad libitum* oferecido após a conclusão de cada condição. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

Em síntese, a mensagem da aula foi que o impacto do exercício ou de comportamentos sedentários impostos no balanço energético de adolescentes com obesidade não está relacionado apenas ao gasto energético induzido pelo exercício, mas também à sua ingestão

calórica, sendo necessário mais estudos para entender os mecanismos fisiológicos e hormonais. Assim, poderíamos prescrever não só uma dieta personalizada, assim como um programa de exercícios para redução da ingestão calórica.



TMR = Taxa Metabólica de Repouso

Figura 3 – Retirada de Thivel 2019. Formulação dos potenciais sinais fisiológicos e neurocognitivos envolvidos na resposta do apetite e da ingestão energética ao exercício físico. Este quadro é uma adaptação daquele inicialmente proposto por Blundell e colegas em adultos com balanço energético estável, considerando as evidências reais disponíveis em crianças e adolescentes com obesidade.

Referências bibliográficas

1. Inteligência artificial na ESPGHAN: onde estamos e para onde vamos?

Dr. Gabriel Benevides

- Inteligência artificial clínica em gastroenterologia, hepatologia e nutrição pediátrica
- Aproveitando a IA em outras áreas da saúde: experiências e inovação na nutrição

(Páginas 3 a 8)

1. Housel M. O mesmo de sempre: um guia para o que nunca muda. 1. ed. São Paulo: Alta Books; 2022.
2. Brooks-Warburton J, Ashton J, Dhar A, et al. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: practicalities and future prospects. *Frontline Gastroenterology*. 2022;13(5):325-331. doi:10.1136/flgastro-2021-102003.
3. Daperno M, Comberlato M, Bossa F, et al. Training programs on endoscopic scoring systems for inflammatory bowel disease lead to a significant increase in interobserver agreement among community gastroenterologists. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):556-561. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw181.
4. Schneider N, Hafner S, Rapp N, et al. Machine learning classification of inflammatory bowel disease in children based on a large real-world pediatric cohort CEDATA-GPGE® Registry. *J Crohns Colitis*. 2021;15(12):1978-1987. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab154.
5. Stidham RW, Enchakalody B, Waljee AK, et al. Artificial intelligence for disease assessment in IBD: how will it change clinical practice?. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):25-33. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab180.
6. Guizzetti L, Zou G, Khanna R, Dulai PS, Sandborn WJ, Jairath V, Feagan BG. Development of Clinical Prediction Models for Surgery and Complications in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 24;12(2):167-177. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx130. PMID: 29028958; PMCID: PMC5881746.
7. Maeda Y, Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Ogata N, Sasanuma S, Wakamura K, Oda M, Mori K, Ohtsuka K. Fully automated diagnostic system with artificial intelligence using endocytoscopy to identify the presence of histologic inflammation associated with ulcerative colitis (with video). *Gastrointest Endosc*. 2019 Feb;89(2):408-415. doi: 10.1016/j.gie.2018.09.024. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30268542.
8. Shaukat A, Lichtenstein DR, Somers SC, Chung DC, Perdue DG, Gopal M, Colucci DR, Phillips SA, Marka NA, Church TR, Brugge WR; SKOUT™ Registration Study Team. Compu-

- ter-Aided Detection Improves Adenomas per Colonoscopy for Screening and Surveillance Colonoscopy: A Randomized Trial. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):732-741. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.028. Epub 2022 May 25. PMID: 35643173.
9. Acosta JN, Wesslen R, Ghassemi M, Sjoding MW, Wiens J. Multimodal biomedical AI. *Nat Med*. 2022;28(9):1773-84. doi:10.1038/s41591-022-01999-0.
10. Chatelan A, Clerc A, Fonta PA. ChatGPT and future artificial intelligence chatbots: what may be the influence on credentialed nutrition and dietetics practitioners?. *J Acad Nutr Diet*. 2023;123(11):1525-31. doi:10.1016/j.jand.2023.08.001.
11. Hinchliff N, Altman R, Chatwood J, et al. The potential role of digital health in obesity care. *Obes Rev*. 2022;23(6). doi:10.1111/obr.13449.
12. Osadsgiy V, von Stumm S, Müller-Wirtz L, et al. Machine learning model to predict obesity using gut metabolite and brain microstructure data. *Metabolites*. 2023;13(1):37. doi:10.3390/metabo13010037.
13. Tryantafyllidis A, Iakovakis D, Tzallas AT, et al. Computerized decision support and machine learning applications for the prevention and treatment of childhood obesity: a systematic review of the literature. *Artif Intell Med*. 2020;104:101848. doi:10.1016/j.art-med.2020.101848.
14. Verduci E, Vizzuso S, Frassinetti A, Mariotti L, Del Torto A, Fiore G, Marconi A, Zuccotti GV. Nutripedia: The Fight against the Fake News in Nutrition during Pregnancy and Early Life. *Nutrients*. 2021 Aug 28;13(9):2998. doi: 10.3390/nu13092998. PMID: 34578875; PMCID: PMC8471128.
15. Kim M, Choi HJ. Digital Therapeutics for Obesity and Eating-Related Problems. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):220-228. doi: 10.3803/EnM.2021.107. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33761233; PMCID: PMC8090472.

2. Impacto da prematuridade na mineralização óssea

Dra. Ana Beatriz Gonçalves

- Aditivo de leite humano e mineralização óssea aos 5 anos em crianças nascidas pré-termo comparado a crianças nascidas a termo

(Páginas 9 a 11)

1. Ohuma E, Moller A-B, Bradley E, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023;402(10409):1261-1271. doi:10.1016/S0140-6736(23)00878-4.
2. *Epidemiol. Serv. Saúde* 32 (2) 19 Maio 20232023 • <https://doi.org/10.1590/S2237-96222023000200005>.

3. Don't Forget the Bones: Incidence and Risk Factors of Metabolic Bone Disease of Preterm Infants Perrone M, Casirati A, Stagi S, et al. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(18):10666.doi:10.3390/ijms231810666
4. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care-Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013 – 2018. Edward F Bell et al. JAMA. 2022.
5. Trends in Perinatal Practices and Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants during 16-year Period at NEOCOSUR Centers. Ivonne D'Apremont et al. J Pediatr. 2020 Oct.
6. Effect of Enteral Protein Amount on Growth and Health Outcomes in VLBW Preterm Infants: Phase II of Pre-B Project and na Evidence Analysis Center Systematic Review. Tanis R Fenton et al. Acad Nutr Diet 2021 Nov.; Practice of enteral nutrition in VLBW and extremely low birth weight infants. Thibault Senterre. World Ver Nutr Diet. 2014.
7. The nutrition of preterm infants. Mario De Curtis et al. Early Hum Dev. 2012 Mar.
8. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, Gerasimidis K, van Goudoever JB, Haiden N, Iacobelli S, Johnson MJ, Meyer S, Mihatsch W, de Pipaon MS, Rigo J, Zachariassen G, Bronsky J, Indrio F, Köglmeier J, de Koning B, Norsa L, Verduci E, Domellöf M. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2023 Feb 1;76(2):248-268.
9. Use of human milk and fortification in the NICU. David H Adamkin. J Perinatol. 2023 May.
10. Bone mineralization at around age 5 years in children born very preterm compared to children born term. Le Clercq, A.M. et al. Clinical Nutrition ESPEN, Volume 63, 1131.

3. Desordens do eixo intestino-cérebro: fatores de risco e consequências futuras

Dra. Jocemara Gurmini

• Fatores do início da vida associados aos distúrbios da interação intestino-cérebro

(Páginas 12 - 19)

1. Jones MP, Koloski NA, Walker MM, et al. A Minority of Childhood Disorders of Gut-Brain Interaction Persist into Adulthood: A Risk-Factor Analysis. Am J Gastroenterol. Published online April 24, 2024.
2. Rosa D, Zablah RA, Vazquez-Frias R. Unraveling the complexity of Disorders of the Gut-Brain Interaction: the gut microbiota connection in children. Front Pediatr. 2024; 11:1283389.
3. Montagnani M, Bottalico L, Potenza MA, Charitos IA, Topi S, Colella M, Santacroce L. The Crosstalk between Gut Microbiota and Nervous System: A Bidirectional Interaction between

- en Microorganisms and Metabolome. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 19;24(12):10322.
4. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017; 66(4):515–22.
 5. Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, de Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15 (8):479–96.
 6. Ratsika A, Codagnone MC, O'mahony S, Stanton C, Cryan JF. Priming for life: early life nutrition and the microbiota-gut-brain axis. *Nutrients.* 2021; 13:1–33.
 7. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17:256–74.
 8. Savino F, Cresi F, Pautasso S, Palumeri E, Tullio V, Roana J, et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004; 93 (6):825–9.
 9. De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013; 131(2): e550–558.
 10. Korpela K, Renko M, Paalanen N, Vänni P, Salo J, Tejesvi M, et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. *Pediatr Res.* 2020; 88(5):324–34.
 11. Wang JK, Yao SK. Roles of gut microbiota and metabolites in pathogenesis of functional constipation. *Evid Based Complement Altern Med.* 2021; 2021:5560310.
 12. Wauters L, Talley NJ, Walker MM, Tack J, Vanuytsel T. Novel concepts in the pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gut.* 2020; 69(3):591–600.
 13. Zhou L, Zeng Y, Zhang H, Ma Y. The role of gastrointestinal microbiota in functional dyspepsia: a review. *Front Physiol.* 2022; 13:910568.
 14. Rigsbee L, Agans R, Shankar V, Kenche H, Khamis HJ, Michail S, et al. Quantitative profiling of gut microbiota of children with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(11):1740–51.
 15. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology.* 2019; 157(1):97–108.
 16. Low EXS, Mandhari MNKA, Herndon CC, Loo EXL, Tham EH, Siah KTH. Parental, Perinatal, and Childhood Risk Factors for Development of Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020;26(4):437–446.
 17. Thapar N, Benninga MA, Crowell MD, et al. Paediatric functional abdominal pain disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):89

• Transição em DGBI: vale o esforço?

(Páginas 20 a 21)

1. Daly M, Zarate-Lopez N. Functional gastrointestinal disorders: History taking skills in practice. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(5):e480-e486.
2. Brooks AJ, Smith PJ, Cohen R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut*. 2017;66(6):988-1000.
3. Doukrou M, Segal TY. Fifteen-minute consultation: Communicating with young people-how to use HEEADSSS, a psychosocial interview for adolescents. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018;103(1):15-19.

4. Microbioma: o que há de novo?

Dra. Junaura Rocha Barretto

• Microbiota e Transtornos Gastrointestinais Funcionais: um enfoque atual

(Páginas 22 a 24)

1. Dinleyici M, Pérez-Brocal V, Arslanoglu S, Aydemir O, Ozumut SS, Tekin N, Vandenplas Y, Moya A, Dinleyici EC. Human milk mycobiota composition: relationship with gestational age, delivery mode, and birth weight. *Benef Microbes*. 2020 Mar 27;11(2):151-162. doi: 10.3920/BM2019.0158. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990220.
2. Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV—Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6), 1257–1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Essential Knowledge Briefing: Gut Health in Early Life: Implications and Management of Gastrointestinal Disorders- Essential Knowledge Briefings, Wiley, May, 2015 .
4. Sidik S. Chronic stress can inflame the gut - now scientists know why. *Nature*. 2023 Jun;618(7964):221-222. doi: 10.1038/d41586-023-01700-y. PMID: 37231256.
5. Kozlov M. How does chronic stress harm the gut? New clues emerge. *Nature*. 2024 Feb;626(7997):20. doi: 10.1038/d41586-024-00188-4. PMID: 38263310.
6. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, Cuende-Estevéz M, Fabre N, Van Beek K, Perna E, Balemans D, Stakenborg N, Theofanous S, Bosmans G, Mondelaers SU, Matteoli G, Ibiza Martínez S, Lopez-Lopez C, Jaramillo-Polanco J, Talavera K, Alpizar YA, Feyerabend TB, Rodewald HR, Farre R, Redegeld FA, Si J, Raes J, Breynaert C, Schrijvers R, Bosteels C, Lambrecht BN, Boyd SD, Hoh RA, Cabooter D, Nelis M, Augustijns P, Hendrix S, Strid J, Bisschops R, Reed DE, Vanner SJ, Denadai-Souza A, Wouters MM, Boeckxstaens GE. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*. 2021 Feb;590(7844):151-156. doi: 10.1038/s41586-020-

-03118-2. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442055; PMCID: PMC7610810.

7. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, Bisceglia M, Filannino A, Cavallo L, Francavilla R. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011 Apr;41(4):417-22. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x. Epub 2010 Nov 26. PMID: 21114493.
8. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Lo Vecchio A, Mihatsch WA, Mosca A, Orel R, Salvatore S, Shamir R, van den Akker CHP, van Goudoever JB, Vandenplas Y, Weizman Z; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Feb 1;76(2):232-247. doi: 10.1097/MP-G.0000000000003633. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36219218.
9. Cao H, Liu X, An Y, Zhou G, Liu Y, Xu M, Dong W, Wang S, Yan F, Jiang K, Wang B. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine. *Sci Rep*. 2017 Sep 4;7(1):10322. doi: 10.1038/s41598-017-10835-8. PMID: 28871143; PMCID: PMC5583244.

• Microbiota e comportamento humano

(Páginas 25 a 27)

1. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015 Mar 2;125(3):926-38. doi: 10.1172/JCI76304. Epub 2015 Feb 17.
2. Wang HX, Wang YP. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373-80. doi: 10.4103/0366-6999.190667.
3. Anand N, Gorantla VR, Chidambaram SB. The role of gut dysbiosis in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Cells*. 2022 Dec 23;12(1):54. doi: 10.3390/cells12010054.
4. Aburto MR, Cryan JF. Gastrointestinal and brain barriers: unlocking gates of communication across the microbiota-gut-brain axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Apr;21(4):222-247. doi: 10.1038/s41575-023-00890-0. Epub 2024 Feb 14. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 May;21(5):365. doi: 10.1038/s41575-024-00929-w.
5. Morreale C, Bresesti I, Bosi A, Baj A, Giaroni C, Agosti M, Salvatore S. Microbiota and pain: save your gut feeling. *Cells*. 2022 Mar 11;11(6):971. doi: 10.3390/cells11060971.
6. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. Epub 2013 Jun 10.
7. Caputi V, Hill L, Figueiredo M, Popov J, Hartung E, Margolis KG, Baskaran K, Joharapurkar P, Moshkovich M, Pai N. Functional contribution of the intestinal microbiome in autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and Rett syndrome: a systematic review of pediatric and adult studies. *Front Neurosci*. 2024:38516317. PMCID: PMC10954784.

8. Basso M, Johnstone N, Knytl P, Nauta A, Groeneveld A, Cohen Kadosh K. A systematic review of psychobiotic interventions in children and adolescents to enhance cognitive functioning and emotional behavior. *Nutrients*. 2022 Jan 30;14(3):614. doi: 10.3390/nu14030614.
9. Ozorio Dutra SV, Sarkar A, Yoo JY, Shaffer-Hudkins E, Groer M. Premature infant gut microbiome relationships with childhood behavioral scales: preliminary insights. *Front Nutr*. 2024 Feb 14;10:1294549. doi: 10.3389/fnut.2023.1294549.
10. Hunter S, Flaten E, Petersen C, Gervain J, Werker JF, Trainor LJ, Finlay BB. Babies, bugs and brains: how the early microbiome associates with infant brain and behavior development. *PLoS One*. 2023 Aug 9;18(8). doi: 10.1371/journal.pone.0288689.
11. Slykerman RF, Coomarasamy C, Wickens K, Thompson JMD, Stanley TV, Barthow C, Kang J, Crane J, Mitchell EA. Exposure to antibiotics in the first 24 months of life and neurocognitive outcomes at 11 years of age. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 May;236(5):1573-1582. doi: 10.1007/s00213-019-05216-0. Epub 2019 Apr 30.
12. Slykerman RF, Neumann D, Underwood L, Hobbs M, Waldie KE. Age at first exposure to antibiotics and neurodevelopmental outcomes in childhood. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 May;240(5):1143-1150. doi: 10.1007/s00213-023-06351-5. Epub 2023 Mar 17.

5. Nutrição e imunologia

Dra. Sabine Krüger Truppel

• **Nutrição, microbiota intestinal e imunologia**

(Páginas 28 a 31)

1. Donald, K., Finlay, B.B. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease. *Nat Rev Immunol* 23, 735–748 (2023).
2. Bokulich, N. A. et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci. Transl. Med.* 8, 343ra382 (2016).
3. Backhed, F. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 17, 690–703 (2015).
4. Perez-Muñoz ME, Arrieta M-C, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5:48.
5. 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 USA*. 2010;107:11971-5.

6. Valles-Colomer, M., Blanco-Míguez, A., Manghi, P. et al. The person-to-person transmission landscape of the gut and oral microbiomes. *Nature* 614, 125–135 (2023).
7. Dinan TG, Cryan JF. Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 2017 Jan 15;595(2):489-503.
8. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T, Tims S, Torrents D, Ugarte E, Zoetendal EG, Wang J, Guarner F, Pedersen O, de Vos WM, Brunak S, Doré J; MetaHIT Consortium; Antolín M, Artiguenave F, Blottiere HM, Almeida M, Brechot C, Cara C, Chervaux C, Cultrone A, Delorme C, Denariáz G, Dervyn R, Foerstner KU, Friss C, van de Guchte M, Guedon E, Haimet F, Huber W, van Hylckama-Vlieg J, Jamet A, Juste C, Kaci G, Knol J, Lakhdari O, Layec S, Le Roux K, Maguin E, Mérieux A, Melo Minardi R, M'rini C, Muller J, Oozeer R, Parkhill J, Renault P, Rescigno M, Sanchez N, Sunagawa S, Torrejon A, Turner K, Vandemeulebrouck G, Varela E, Winogradsky Y, Zeller G, Weissenbach J, Ehrlich SD, Bork P. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011 May 12;473(7346):174-80.
9. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1564-72. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.058. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24503132; PMCID: PMC4216184.
10. Ho, N. T. et al. Meta-analysis of effects of exclusive breastfeeding on infant gut microbiota across populations. *Nat. Commun.* 9, 4169 (2018).
11. Thompson, A. L., Monteagudo-Mera, A., Cadenas, M. B., Lampl, M. L. & Azcarate-Peril, M. A. Milk- and solid-feeding practices and daycare attendance are associated with differences in bacterial diversity, predominant communities, and metabolic and immune function of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect. Microbiol.* 5, 3 (2015).
12. Dinleyici M, Barbieur J, Dinleyici EC, Vandenplas Y. Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs). *Gut Microbes.* 2023 Jan-Dec;15(1):2186115. doi: 10.1080/19490976.2023.2186115. PMID: 36929926; PMCID: PMC10026937.
13. Hegar, B. et al. The role of two human milk oligosaccharides, 2'-fucosyllactose and lacto-N-neotetraose, in infant nutrition. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 22, 330–340 (2019).
14. Roggero P, Liotto N, Pozzi C, Braga D, Troisi J, Menis C, Gianni ML, Berni Canani R, Paparo L, Nocerino R, Budelli A, Mosca F, Rescigno M. Analysis of immune, microbiota and metabolome maturation in infants in a clinical trial of *Lactobacillus paracasei* CBA L74-fermented formula. *Nat Commun.* 2020 Jun 1;11(1):2703. doi: 10.1038/s41467-020-16582-1. PMID: 32483147; PMCID: PMC7264213.
15. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, Mujagic Z, Vila AV, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Imhann F, Brandsma E, Jankipersadsing SA, Joossens M, Cenit MC, Deelen P, Swertz MA; LifeLines cohort study; Weersma RK, Feskens

- EJ, Netea MG, Gevers D, Jonkers D, Franke L, Aulchenko YS, Huttenhower C, Raes J, Hofker MH, Xavier RJ, Wijmenga C, Fu J. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):565-9.
16. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Mar;19(2):275-293.
17. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, Penna G, Dejana E, Rescigno M. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. *Science*. 2015 Nov 13;350(6262):830-4.
18. Li C, Stražar M, Mohamed AMT, Pacheco JA, Walker RL, Lebar T, Zhao S, Lockart J, Dame A, Thurimella K, Jeanfavre S, Brown EM, Ang QY, Berdy B, Sergio D, Invernizzi R, Tinoco A, Pishchany G, Vasan RS, Balskus E, Huttenhower C, Vlamakis H, Clish C, Shaw SY, Plichta DR, Xavier RJ. Gut microbiome and metabolome profiling in Framingham heart study reveals cholesterol-metabolizing bacteria. *Cell*. 2024 Apr 11;187(8):1834-1852.e19.
19. Mouries J, Brescia P, Silvestri A, Spadoni I, Sorribas M, Wiest R, Mileti E, Galbiati M, Invernizzi P, Adorini L, Penna G, Rescigno M. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non-alcoholic steatohepatitis development. *J Hepatol*. 2019 Dec;71(6):1216-1228.

• **Distúrbios da interação intestino-cérebro e alergia à proteína do leite de vaca: Como diferenciar na prática clínica?**

(Páginas 32 a 36)

1. Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M, Indrio F, Lapillonne A, Pienar C, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Szajewska H, Thapar N, Thomassen RA, Verduci E, West C. An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023 Jul 26.
2. Vandenplas Y, Meyer R, Nowak-Węgrzyn A, Salvatore S, Venter C, Vieira MC. The Remaining Challenge to Diagnose and Manage Cow's Milk Allergy: An Opinion Paper to Daily Clinical Practice. *Nutrients*. 2023 Nov 13;15(22):4762.
3. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy*. 2013 Jul 8;3(1):23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23.
4. Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, Chen TX, Fleischer DM, Heine RG, Levin M, Vieira MC, Fox AT. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy*. 2017 Aug 23;7:26.
5. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, Clark AT; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI).

- BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(5):642-72.
6. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L, Rosenfeld L, Siegert S, Dubakiene R, Rudzeviciene O, Reche M, Fiandor A, Papadopoulos NG, Malamitsi-Puchner A, Fiocchi A, Dahdah L, Sigurdardottir ST, Clausen M, Stańczyk-Przytuska A, Zeman K, Mills EN, McBride D, Keil T, Beyer K. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children--EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015 Aug;70(8):963-72.
 7. Munblit D, Perkin MR, Palmer DJ, Allen KJ, Boyle RJ. Assessment of Evidence About Common Infant Symptoms and Cow's Milk Allergy. *JAMA Pediatr*. 2020 Jun 1;174(6):599-608.
 8. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, Dziubak R, Godwin H, Reeve K, Dominguez Ortega G, Shah N. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):403-8.
 9. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 Feb 19: S0016-5085(16)00223-7.
 10. Hofman D, Kudla U, Miqdady M, Nguyen TVH, Morán-Ramos S, Vandenplas Y. Faecal Microbiota in Infants and Young Children with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022 Feb 25;14(5):974.
 11. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15:S0016-5085(16)00182-7.
 12. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, Benninga MA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2020 Jun;221:107-114.
 13. Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi-Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr*. 2018 Jul;107(7):1276-1282.
 14. Salvatore S, Agosti M, Baldassarre ME, D'Auria E, Pensabene L, Nosetti L, Vandenplas Y. Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants? *Nutrients*. 2021 Jan 21;13(2):297.
 15. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, Gupta S, Langendam M, Staiano A, Thapar N, Tipnis N, Tabbers M. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Mar;66(3):516-554.

6. Estratégias nas dificuldades do desenvolvimento infantil

Dra Hildenia Baltasar Ribeiro Nogueira

- Quando usar suplemento oral?
- Como usar SNO na prática clínica

(Páginas 37 a 43)

1. Cawood A. Manual of Dietetic Practice. Chapter 3 - Oral Nutritional Support.
2. Zhang et al. Effect of Oral Nutritional Supplementation on Growth in Children with Under-nutrition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021, 13, 3036.
3. Soliman et al. Impact of oral nutritional supplements (ONS) on growth outcomes and IGF-1 level in underweight older children and young adolescents (5-14 years) with short stature and no systemic disease: High versus normal calories density formula. *Acta Biomed* 2021, 92; 4.
4. https://www.nutritioncare.org/uploadedFiles/Documents/Guidelines_and_Clinical_Resources/EN_Resources/Oral-Nutrition-Supplements.pdf
5. <https://www.bapen.org.uk/education/nutrition-support/nutrition-by-mouth/oral-nutritional-supplements-ons/>
6. BAPEN: <https://www.malnutritionpathway.co.uk/ons>
7. Hill SM, Oral nutritional supplementation: a user's guide, Paediatrics and Child Health (2017).
8. Liang R, et al. Benefit of oral nutritional supplements for children with acute lymphoblastic leukaemia during remission-induction chemotherapy: a quasi-experimental study. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2018;27(1):144-147.
9. Gürlek Gökçebay D. et al. BAssessment of Nutritional Status in Children With Cancer and Effectiveness of Oral Nutritional Supplements. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(6):423-32. doi:
10. Upma I, et al. The palatability of oral nutritional supplements: before, during, and after chemotherapy.
11. Cohen J. Paediatric oncology patient preference for oral nutritional supplements in a clinical setting..*Support Care Cancer.* 2011 Sep;19(9):1289-96.
12. Wright CM, et al. The impact of stopping high-energy oral nutritional supplements on eating behaviour and weight gain. *Arch Dis Child.* 2015 Nov;100(11):1024-7. doi: 10.1136/archdischild-2014-307564. Epub 2015 Mar 25.

7. Obesidade infantil: prevenção e fatores psicossociais envolvidos

Dra. Mara Alves da Cruz Gouveia

• Prevenção da obesidade infantil: impacto da nutrição durante a gravidez

(Páginas 44 a 47)

1. World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. London: World Obesity Federation, 2024.
2. Sarni ROS, Kochi C, Suano-Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. *J Pediatr (Rio J)*. 2022 Mar-Apr;98 Suppl 1(Suppl 1):S38-S46. doi: 10.1016/j.jped.2021.10.002. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34780713; PMCID: PMC9510906.
3. Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(3):123-129.
4. Bokor S, Csölle I, Felső R, Vass RA, Funke S, Ertl T, Molnár D. Dietary nutrients during gestation cause obesity and related metabolic changes by altering DNA methylation in the offspring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 20;15:1287255.
5. Villar J, Ochieng R, Gunier RB, et al. Association between fetal abdominal growth trajectories, maternal metabolite signatures early in pregnancy, and childhood growth and adiposity: prospective observational multinational INTERBIO-21st fetal study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):710-719. doi:10.1016/S2213-8587(22)00215-7
6. Wahab RJ, Jaddoe VWV, Gaillard R. Associations of maternal early-pregnancy dietary glycemic index with childhood general, abdominal and ectopic fat accumulation. *Clin Nutr*. 2021;40(4):1628-1636. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.046

• Controle comportamental e fisiológico da ingestão energética e do apetite em crianças e adolescentes que vivem com obesidade

(Páginas 48 a 51)

1. Casanova N, Beaulieu K, Finlayson G, Hopkins M. Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2019;78(3):279-89.
2. Chaput JP, Visby T, Nyby S, et al. Video game playing increases food intake in adolescents: a randomized crossover study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(6):1196-1203.
3. Thivel D, Metz L, Aucouturier J, Brakoniecki K, Duche P, Morio B. The effects of imposed sedentary behavior and exercise on energy intake in adolescents with obesity. *J Dev Behav Pediatr*. 2013;34(8):616-622.
4. Thivel D, Finlayson G, Blundell JE. Homeostatic and neurocognitive control of energy

- intake in response to exercise in pediatric obesity: a psychobiological framework. *Obes Rev.* 2019;20(2):316-324.
5. Beaulieu K, Hopkins M, Blundell J, Finlayson G. Does Habitual Physical Activity Increase the Sensitivity of the Appetite Control System? A Systematic Review. *Sports Med.* 2016;46(12):1897-1919.
 6. Thivel D, Rumbold PL, King N, Pereira B, Blundell JE, Mathieu ME. Acute post-exercise energy and macronutrient intake in lean and obese youth: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2016; 40(10): 1469–1479.
 7. Morris A, Cramb R, Dodd-Reynolds CJ. Food intake and appetite following school-based high-intensity interval training in 9-11-year-old children. *J Sports Sci* 2018 Feb; 36(3): 286–292
 8. Miguet M, Fillon A, Khammassi M, et al. Appetite, energy intake and food reward responses to an acute High Intensity Interval Exercise in adolescents with obesity. *Physiol Behav.* 2018;195:90-97. doi:10.1016/j.physbeh.2018.07.018
 9. Stensel D. Exercise, appetite and appetite-regulating hormones: implications for food intake and weight control. *Ann Nutr Metab* 2010; 57(Suppl 2): 36–42