

Discurso de Posse como Membro Titular da Academia Cearense de Medicina

Acad. Aldo Ângelo Moreira Lima (Cadeira de Nº 51)



Gratidão, humildade e regozijo são as palavras que definem meu sentimento ao receber a mensagem do presidente desta arcádia, Acadêmico Janedson Baima Bezerra, acerca da associação de meu nome à Cadeira de Nº 51 em Ciências Aplicadas à Medicina.

Neste sentido, divido esta prédica em duas partes. Na primeira, discorrerei sobre o patrono na Cadeira de Nº 51 e acerca de seu segundo ocupante. Em segundo momento, falarei resumidamente sobre experiências de Ciências Aplicadas à Medicina, algumas relacionadas com alguns membros desta Magnífica Arcádia.

A Cadeira de Nº 51 em Ciências Aplicadas à Medicina desta academia tem como Patrono o Acadêmico Raimundo Vieira da Cunha, natural de Fortaleza, nascido em 20 de junho de 1913. Filho do enlace entre Miguel Cunha e Etelvira Vieira Cunha, concluiu seus estudos básicos em 1928 no Liceu do Ceará e, no vigor dos seus 15 anos, transferiu-se para Salvador, capital Bahiana, para cursar a Faculdade de Medicina, onde foi diplomado médico em 1934 com apenas 21 anos de idade. Num tempo em que o Centro Médico Cearense era a associação representativa da classe perante nossa sociedade, esse era o caminho a ser percorrido pelos alencarinos vocacionados ao exercício da Medicina, deixando patente a necessidade de dotar o Ceará de uma escola médica.



Raimundo Vieira da Cunha iniciou seu ofício oferecendo consultório em Medicina Clínica na cidade de Assaré no árido sertão do Ceará. A dificuldade para manter-se em uma região de escasso desenvolvimento econômico (e que o impunha a realizar graciosamente quase todas as consultas) fê-lo retornar a Fortaleza. Na capital cearense, em 1940, iniciou sua experiência como patologista clínico no Laboratório Eduardo Bezerra, instituição inaugurada em 1937, cuja sede ficava na Rua Governador Sampaio, 411. Compôs equipe formada por Dr. Carlos Ribeiro - diretor científico da seção de Biologia, Isnard Teixeira - diretor assistente, Juarez Furtado - diretor técnico-químico e Oswaldo Rabelo - farmacêutico chefe da seção quimioterapêutica-injetável.

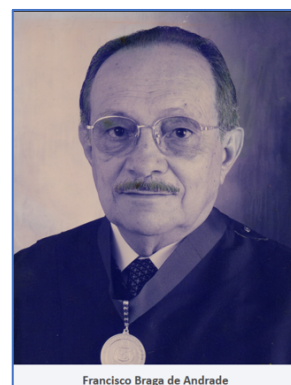
Tal experiência lhe permitiu aprofundar os conhecimentos científicos e experiências necessárias para fundar, juntamente com o Dr. José Banwarth Bezerra, o Laboratório Gaspar Viana. Este laboratório aglomeraria importantes cientistas à época, como o patrono da Cadeira Nº 18 desta Arcádia, Joaquim Eduardo de Alencar. Deste trio, surge núcleo científico profícuo que, de fato, foi verdadeira escola de Patologia Clínica, onde se formaram importantes patologistas clínicos cearenses, tendo como líder e mentor o Acadêmico Raimundo Vieira da Cunha.

A fundação da esperada Faculdade de Medicina só se deu em 1948 por iniciativa que contou com a participação dos ilustres Acadêmicos: Walter de Moura Cantídio (Cadeira Nº 56), Jurandir Marães Picanço (Cadeira Nº 19), Newton Teófilo Gonçalves (Cadeira Nº 48), José Carlos Ribeiro (Cadeira Nº 42), e José Waldemar de Alcântara e Silva (Cadeira Nº 46). Poucos anos depois, foi incorporada à criação da Universidade Federal do Ceará (UFC). No Instituto Evandro Chagas, localizado no bairro do Porangabuçu, o Acadêmico Raimundo Vieira da Cunha foi indicado para assumir a disciplina de Microbiologia e Imunologia Geral como titular. Posteriormente, em 1956, passa à condição de assistente da disciplina ao abdicar de sua posição por razões políticas em virtude da federalização da Faculdade de Medicina, contrárias às suas convicções. Na faculdade, por sua competência acadêmico-científica, adquire o título de Livre-Docente (1963) e Doutor (1975) em Microbiologia e Imunologia.

Na área de pesquisa e em parceria acadêmica com o Dr. Joaquim Eduardo de Alencar, então assistente da disciplina de Parasitologia, o Prof. Raimundo desenvolveu uma “Reação Imunológica de Fixação do Complemento”, útil na década de 1960 para a avaliação sorológica na detecção do calazar canino em aproximadamente 150.000 cães com custo zero para pesquisa de campo. A envergadura de tal esforço se fez mister pois a zona norte do Ceará entrava para a história com o registro do primeiro surto epidêmico de calazar no Brasil, fato que atraiu a atenção de autoridades sanitárias nacionais, incluindo o grande parasitologista Samuel Pessoa.

O Acadêmico Raimundo Vieira da Cunha se aposentou da Faculdade de Medicina em 1981, e permaneceu na direção do Laboratório Gaspar Viana até 1984, quando foi negociado para mudar de mãos. O Acadêmico partiu para sua vida eterna deixando seus familiares e amigos nessa Arcádia no dia 21 de setembro de 1999 em Fortaleza, Ceará¹.

Seu sucessor e discípulo, o Acadêmico Honorável Francisco Braga Andrade, tomou posse na Arcádia no dia 25 de janeiro de 2002. Nasceu em Aiuaba, Ceará em 25 de janeiro de 1935, filho de Luiz Napoleão de Andrade e Maria Blandina Braga de Andrade. Teve sua formação primária no Colégio da Sagrada Família, no Crato, e concluiu sua formação ginásial e científico no colégio Liceu do Ceará. Ingressou na Faculdade de Medicina da UFC em 1960, graduando-se em 1965. Concluiu seu curso de mestrado (1975) e doutorado (1980) nas linhas de pesquisas de anafilaxia cutânea e natureza dos anticorpos na Doença de Chagas na fase crônica, respectivamente, sob a orientação do Prof. Ivan Mota.



Francisco Braga de Andrade

Ingressou como professor auxiliar de ensino no Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, UFC em 1966, e progrediu até o cargo de Professor Adjunto IV, quando se aposentou no ano 2000. Foi também médico do Instituto Nacional de Assistência Médica e Previdência Social (INAMPS) lotado no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Geral de Fortaleza no período de 1970-1995. Em 1998, assumiu a chefia do Laboratório de Sorologia do Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), atribuindo-lhe tecnologias então inovadoras que elevaram significativamente a qualidade no serviço de imunologia daquele centro².

Após estes breves relatos biográficos, descrevo algumas impressões pessoais sobre a pandemia da Covid-19 em termos do impacto translacional entre investimento econômico em ciências básicas e saúde pública. Em seguida, um resumo de experiências de Ciências Aplicadas à Medicina envolvendo Acadêmicos dessa Arcádia.

É de amplo conhecimento que a Covid-19 (causada pelo vírus SARS-CoV-2) tem impactado significativamente a economia global. À guisa de exemplo, o governo dos EUA gastou cerca de US\$2,8 trilhões para compensar a paralisação econômica³. Por outro lado, o investimento em ciência pelo Instituto Nacional de Saúde daquele país foi de apenas US\$3 bilhões (incluindo no montante uma pequena fração destinada à Moderna para desenvolver a vacina contra Covid-19), o que equivale somente a 4 horas/dia do Produto Doméstico Bruto (GDP=US\$18 bilhões/dia) anual.

Fato semelhante ocorre na Inglaterra e em proporções alarmantes no Brasil. De fato, o que vimos foi uma verdadeira saga para, em menos de um ano e com relativo baixo custo financeiro, obtermos o desenvolvimento de vacinas eficazes e proteção contra complicações e mortes por Covid-19. Este foi um fato científico inédito e atribuído às ciências básicas aplicadas. A frase dita por um jovem investigador do Instituto Jenner - de Oxford, Inglaterra - traduz essa sensação: “Fazer uma vacina em um ano é como pousar um ser humano na Lua”⁴. Por meio das Ciências Aplicadas à Medicina, sagazes cientistas e médicos já despacharam bilhões de doses pelo mundo, reduziram complicações e internações e salvaram inúmeras vidas desde o início desta pandemia. Por isso, é preciso repensar o investimento em pessoal e ciência no setor público e privado como estratégia possível para prevenir o alto risco econômico e, principalmente, em saúde pública, associados à

prevenção e ao tratamento de pandemias frequentes ao longo dos séculos na nossa história e tão presentes nos dias de hoje.

Entretanto, foram as experiências vividas na área de Ciências Aplicadas à Medicina que me trouxeram até aqui. Para isso se tornar possível, preciso citar o Convênio Internacional de Colaboração Científica e Tecnológica entre a UFC e a Universidade de Virginia (UVA), nos EUA (Convênio UFC & UVA)⁵. Iniciado em 1977, este convênio contou com a participação de colegas internacionais e pesquisadores cearenses, contando inclusive com Acadêmicos desta Arcádia. Cito-os nominalmente: Edward W. Hook (UVA), Richard L. Guerrant (UVA), José Galba Araújo (MEAC, UFC), José Nogueira Paes Jr (UFC/ACM), Maria Auxiliadora de Souza (UFC) e Manassés Claudino Fonteles (UFC/ACM).

Aos 45 anos, a iniciativa é considerada o convênio internacional mais longo, produtivo, regular e ainda ativo em ambas as universidades, tornando-se modelo de colaboração internacional em ciências básicas e tecnologias aplicadas à Medicina, pedra fundamental na construção do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, originado no Departamento de Fisiologia e Farmacologia e que neste ano de 2022 foi elevado à nota máxima, o Nível 7 da CAPES, agência nacional que avalia os cursos de pós-graduação no Brasil.


A história também foi escrita por sacrifícios, inclusive pessoais. Em 1976, quando os Drs. Hook e Guerrant visitaram o Hospital Universitário Walter Cantídio para tentar estabelecer um programa internacional de colaboração com a UVA, foram recebidos pelo Acadêmico José Nogueira Paes (ACM Cadeira N° 31), então Diretor institucional. Quatro anos depois (1980), por obra do destino, a esposa do Dr. Nogueira apresenta uma súbita doença. Seu quadro incluía arritmia, hipocalemia e edema generalizado, o que levantou a suspeita de se tratar de um quadro de Cushing, embora diagnosticado em São Paulo como Apudoma, um tipo raro de tumor neuroendócrino.

Nessa época, o Dr. Guerrant novamente visitava Fortaleza e solicitou uma amostra de soro para realizar dosagens hormonais além do tecido tumoral para investigação no serviço de endocrinologia da UVA. O tumor foi estudado com técnicas histoquímicas e dosagens de vários hormônios, incluindo fator de liberação do hormônio do crescimento (GFGH) e hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), dentre outros. Com isso, as células tumorais foram cultivadas. Um ano depois, Dr. Guerrant pediu autorização para que a UVA em associação com a companhia *Genentech* (membro do grupo Roche) iniciassem a produção em larga quantidade do fator de liberação da somatotrofina. Graças a essa sequência de acontecimentos e colaborações internacionais, milhares de crianças no mundo voltaram a crescer quando indicado o uso de somatotrofina.

Vale ressaltar o papel fundamental exercido pelo Acadêmico Manassés Claudino Fonteles (ACM Cadeira N° 20 e Ex-Presidente da ACM) nos relatos que tenho aqui feito. Em 1980, o Acadêmico Manassés retorna de ano sabático nos Estados Unidos, onde trabalhou com o Prof. Julius Cohen no desenvolvimento e montagem de modelo de perfusão renal *ex-vivo* para estudos metabólicos e de mecanismos de transportes tubulares de sódio e potássio. Na época, o interesse era estudar os mecanismos de transportes de íons associados com mensageiros intracelulares, com ênfase na ainda recente descoberta da molécula de





adenosina monofosfato cíclica (AMPC). A toxina da cólera foi descrita como tendo uma ação potente ao estimular a síntese desse mensageiro hormonal intracelular, tornando-se assim uma importante ferramenta farmacológica para estudo no sistema de perfusão renal (**Figura 1**).




Um Hormônio Descoberto no Ceará com Ação Hidro Salina

Instituto de Biomedicina do Semi-Árido Brasileiro





Aldo AM Lima e Manassés C Fonteles
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará



Enterotoxina STa da *Escherichia coli* e Família das Guanilinas

Ações das Guanilinas:

- Natriurético, calurético, clorurético, e diurético
- Anticonstipante e analgésico intestinal
- Correção erétil no diabético
- Indução da morte celular no câncer: apoptose
- Correção do déficit de atenção e hiperatividade
- Ação moduladora na insuficiência cardíaca

Estruturas e fármacos:

- Enterotoxina (STa) da *E. coli*: AsnSerSerAsnTirCisCisGluLeuCisCisAsnProAlaCisThrGliCisTir
- Guanilina: ProGliThrCisGluIleCisAlaTirAlaAlaCisThrGliCis
- Fármacos aprovados no FDA: **Linacotide-2016 e Plecanatide-2018**

Figura 1 – Poster selecionado da importante descoberta científica⁶ em ciências básicas aplicadas a medicina no histórico de celebração dos 70 anos da Faculdade de Medicina, UFC (12.mai.2018).

Em 1981, após completar a Residência em Doenças Infecciosas, ingressei no Mestrado sob a orientação do Acad. Manassés Fonteles e, com a técnica experimental trazida por ele ao Brasil, estudei as ações da toxina produzida pelo *Vibrio cholera* nos mecanismos de transporte de sódio e potássio. Neste período, por intermédio do Dr. Galba Araújo, conheci o Dr. Guerrant. Um ano depois, o Dr. Guerrant descreveria uma nova toxina bacteriana produzida pela *Escherichia coli*, esta capaz de estimular a guanilato ciclase para produzir guanosina monofosfato cíclica (GMPc), outro potente mensageiro hormonal intracelular. Isolados de fezes obtidas de crianças com diarreia no município de Pacatuba, CE, possibilitaram o cultivo da bactéria em laboratório e o isolamento da toxina patogênica, termoestável, útil ferramenta farmacológica para estudo de mecanismos de transportes de sódio e potássio. Pouco tempo depois, usando o modelo experimental de rim isolado, descrevemos o efeito natriurético dessa toxina termoestável da *E. coli* o que fez surgir a hipótese da existência de um hormônio endógeno, o que gerou a descoberta da família das guanilinas. As estruturas desses peptídeos foram identificadas, clonadas e atualmente foram desenvolvidos os fármacos linacotide e plecanatide, ambos eficazes no tratamento da dor abdominal em pacientes com constipação idiopática crônica^{6,7,8}, uma vez que também estimulam a contratilidade intestinal.

Foi durante este período de trabalho (1980-1983) que passei a ter mais contatos com o Dr. Guerrant, o que resultou no convite para um *Postdoctoral Fellowship* na Universidade de Virginia (UVA), nos EUA, para onde me mudei com a família entre 1984 e 1988 para período de intensa formação acadêmica pautada no enfrentamento de problemas em saúde pública no âmbito local, nacional e até mesmo global. Incluem-se neste contexto, problemas causados por infecções entéricas em crianças, infecções entéricas repetitivas, enteropatia ambiental e desnutrição, complexo de doenças aqui resumido como Ciclo Vicioso Diarreia e Desnutrição.

Testemunho pessoal na ciência:

“Um ponto marcante que me levou a linha de pesquisa que ainda hoje trabalho foi no período da residência médica no Hospital São José e no estágio de seis meses no Hospital Albert Sabin (HIAS;1980). Trabalhando como residente nesse hospital tivemos várias experiências de atendermos e evoluir crianças com ciclo vicioso de diarreia e desnutrição, as quais recebiam o melhor que o hospital poderia dar como dieta balanceada para desnutrido, antimicrobianos de última geração e experiente equipe médica. No entanto, foi frequente observar que as crianças não conseguiam sair do quadro do ciclo vicioso de diarreia e

desnutrição. As perdas dessas crianças me marcaram, pois nessa época havia dito em silêncio que se tivesse de fazer alguma pesquisa na minha vida seria na linha de infecção entérica e desnutrição”.

De 1988 até os dias atuais, várias descobertas importantes e que ainda hoje me impressionam pelo quanto impactam no avanço do conhecimento acerca do ciclo vicioso diarreia e desnutrição. Ao retornar dos EUA, em 1988, realizamos um primeiro estudo coorte com 189 crianças, acompanhadas duas vezes por semana durante o estudo conduzido em uma comunidade pobre próxima à Faculdade de Medicina da UFC. Descobrimos que a ocorrência de diarreia persistente (duração >13 dias) em crianças sinalizava para déficits de crescimento e aumento nos episódios de diarreia nestes indivíduos. Pela primeira vez, sugeriu-se a necessidade de atenção imediata e duradoura para a diarreia infantil, sob risco de potenciais danos e impacto a longo prazo¹⁰. Um segundo estudo de coorte com 414 crianças dessa comunidade acompanhadas por período de dez anos, revelou que aquelas crianças que tiveram um episódio de duração mais curto de diarreia (7-13 dias) apresentavam também um maior risco para desnutrição e conseqüentemente para o aumento no ciclo vicioso diarreia-desnutrição¹¹.

Na observação dos efeitos a longo prazo (período de 10 anos) de doenças diarreicas e infecções parasitárias em crianças, utilizamos testes cognitivos (Teste de *McCarthy Draw-A-Design*), testes físicos de aptidão (*Harvard Step Test*), e a informação dos anos de escolaridade. Assim, documentamos pela primeira vez que crianças com mais episódios de diarreia nos primeiros dois anos de idade apresentavam déficit de cognição e aptidão física, e perda de pelo menos um ano de escolaridade quando avaliadas no período entre os 6-9 anos de idade. Crianças que tiveram episódios de diarreia e infecções por *Cryptosporidium* spp. também tiveram significantes déficits na cognição e atividade física¹².

Estes resultados chamaram atenção em saúde pública global e levaram ao estudo multicêntrico internacional denominado Desnutrição-Infecção Entérica (MAL-ED; <http://www.ibisab.ufc.br>) realizado em vários coortes envolvendo 2.145 crianças em oito países, Brasil, Peru, África do Sul, Tanzânia, Índia, Bangladesh, Paquistão e Nepal. Dados etiológicos dessas crianças demonstraram que patógenos entéricos foram negativamente associados com o desenvolvimento cognitivo em crianças de 0-24 meses de idade¹³. De 6.625 amostras de fezes diarreicas analisadas, mostramos importantes causas etiológicas específicas associadas com infecções entéricas, enteropatia ambiental, e o ciclo vicioso diarreia-desnutrição. Desta forma, os dez principais microrganismos associados com infecções entéricas em ordem decrescente foram: *Shigella* spp, sapovirus, rotavírus, adenovírus, *E. coli* enterotoxigênica, norovirus, astrovirus, *Campylobacter jejuni / coli*, *Cryptosporidium* spp, e *E. coli* enteropatogênica típica^{14,15}.

Foi possível associar a infecção por *Shigella* spp., *E. coli* enteroagregativa, *Campylobacter* spp., e *Giardia* com déficits no crescimento das crianças. Esta informação serve para enfatizar causalidades de infecções entéricas e enteropatia ambiental, associando-as com desnutrição infantil e o maior risco para aumento no ciclo vicioso diarreia-desnutrição.

Além destes, temos nos interessados em estudar a relação entre microbiota intestinal e o desenvolvimento de probióticos e prebióticos para prevenção e recuperação da barreira funcional do epitélio intestinal e, por consequência, no bloqueio efetivo do ciclo vicioso diarreia-desnutrição. Estudos pré-clínicos e clínicos envolvendo crianças de vários coortes incluindo o estudo MAL-ED demonstraram a associação da imaturidade da microbiota intestinal com a desnutrição infantil^{16,17,18}. Desenvolvimento de dietas que estimularam a flora intestinal saudável resultou em melhora clínica significativa na recuperação de crianças desnutridas¹⁷. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos realizados em comunidades urbanas em Fortaleza, demonstraram a eficácia do tratamento com glutamina e alanil-glutamina na recuperação da barreira funcional do epitélio intestinal em crianças, bem como na melhora clínica do estado nutricional^{19,20}. Estes resultados apontaram para o desenvolvimento de terapias promissoras na prevenção, recuperação da desnutrição infantil e bloqueio efetivo no complexo ciclo vicioso diarreia-desnutrição tão importante em saúde pública nacional e global.

Finalmente, na condição de atuante nesta área do saber, gostaria de enfatizar meu reconhecimento pela contribuição importante desta arcádia, através dos seus membros, no desenvolvimento da pesquisa em Ciências Básicas aplicadas à Medicina. E nesta solenidade de posse, chega o momento em que devo, finalmente, agradecer a todos os membros da ACM e, principalmente, aos acadêmicos que creditaram seus votos de confiança na eleição de meu nome para membro desta ilustre Academia de Medicina. Sinto-me honrado com essa missão como recipiendário da cadeira Número 51 de Ciências Aplicadas à Medicina tão importante na área Médica e de Saúde Pública Global.

Referências

1. *Academia Cearense de Medicina – Histórias e Patronos 1978 – 2018; p.149.*
2. Membros Titulares da Academia Cearense de Medicina. Anais – Academia Cearense de Medicina. v. 10, ano 10, 2003. p. 161-167.
3. Azoulay P. and Jone B. Beat COVID-19 through innovation. *Science* 368 (6491), 553, 2020.
4. An oral history of Oxford/AstraZeneca. *The Guardian*, Oliver Franklin-Wallis @olifranklin Sat 28 Aug 2021.
5. Richard L. Guerrant. Chapter 8, Notes from a Diarrhea DOC Copyright© 2022, p. 45-58. ISBN: 979-8-8377-1772-7.
6. Lima, AAM; Monteiro, HS; Fonteles, MC. The Effects of *Escherichia coli* Heat-Stable Enterotoxin in Renal Sodium Tubular Transport. *Pharmacology & Toxicology*, v. 70, n.3, p. 163-167, 1992.
7. Currie MG et al. Guanylin: an endogenous activator of intestinal guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 89:947, 1992.
8. L Chang, A J Lembo, B J Lavins, S J Shiff, X Hao, J G Chickering, X D Jia, M G Currie, C B Kurtz, J M Johnston. The impact of abdominal pain on global measures in patients with chronic idiopathic constipation, before and after treatment with linaclotide: a pooled analysis of two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1302-12.
9. Philip B Miner Jr, William D Koltun, Gregory J Wiener, Marianela De La Portilla, Blas Prieto, Kunwar Shailubhai, Mary Beth Layton, Laura Barrow, Leslie Magnus, Patrick H Griffin. A Randomized Phase III Clinical Trial of Plecanatide, a Uroguanylin Analog, in Patients with Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2017 Apr;112(4):613-621.
10. Lima AA, Moore SR, Barboza MS Jr, Soares AM, Schlepner MA, Newman RD, Sears CL, Nataro JP, Fedorko DP, Wuhib T, Schorling JB, Guerrant RL. Persistent diarrhea signals a critical period of increased diarrhea burdens and nutritional shortfalls: a prospective cohort study among children in northeastern Brazil. *J Infect Dis*. 2000;181(5):1643-51.
11. Moore SR, Lima NL, Soares AM, Oriá RB, Pinkerton RC, Barrett LJ, Guerrant RL, Lima AA. Prolonged episodes of acute diarrhea reduce growth and increased risk of persistent diarrhea in children. *Gastroenterology* 2010;139(4):1156-64.
12. DI Guerrant, S R Moore, A A Lima, P D Patrick, J B Schorling, R L Guerrant. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(5):707-13.
13. MAL-ED Network Investigators. Early childhood cognitive development is affected by interactions among illness, diet, enteropathogens and the home environment: findings from the MAL-ED birth cohort study. *BMJ Glob Health* 2018;3:e000752.
14. Platts-Mills JA et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to assess the aetiology, burden, and clinical characteristics of diarrhoea in children in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e1309–18.
15. Rogawski ET et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to investigate the effect of enteropathogen infections on linear growth in children in low-resource settings: longitudinal analysis of results from the MAL-ED cohort study. *Lancet Glob Health* 2018; 6: e1319–28.

16. Blanton LV et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. *Science*. 2016; 19;351(6275).
17. Ramon AS et al. A sparse covarying unit that describes healthy and impaired human gut microbiota development. *Science*. 2019; 12;365(6449):eaau4735.
18. Michael J. Barratt, Tahmeed Ahmed, and Jeffrey I. Gordo. Gut microbiome development and childhood undernutrition. *Cell Host & Microbe* 2022; 30, 617-626.
19. Lima AAM et al. Intestinal barrier function and weight gain in malnourished children taking glutamine supplemented enteral formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Jan;40(1):28-35.
20. Lima NL et al. Wasting and Intestinal Barrier Function in Children Taking Alanyl-Glutamine–Supplemented Enteral Formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 44:365–374.