



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

ANA CAROLINA TORRIÃO FURTADO

**USO DE ANTIBIÓTICOS E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL EM CRIANÇAS**

CAJAZEIRAS, PB

2024

ANA CAROLINA TORRIÃO FURTADO

**USO DE ANTIBIÓTICOS E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cajazeiras, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Medicina.  
Orientadora: Profa. Me. Emmanuelle Lira Cariry

CAJAZEIRAS, PB

2024

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação -(CIP)

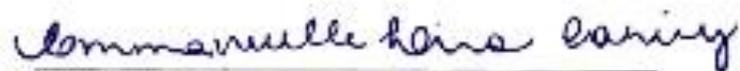
F992u	Furtado, Ana Carolina Torrião. Uso de antibióticos e desenvolvimento de doença inflamatória intestinal em crianças / Ana Carolina Torrião Furtado. - Cajazeiras, 2024. 58f. : il. Bibliografia.  Orientadora: Profa. Me. Emmanuelle Lira Cariry. Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2024.  1. Doença inflamatória intestinal infantil. 2. Antibióticos na infância. 3. Criança- doença intestinal. I. Cariry, Emmanuelle Lira. II. Título.
UFCG/CFP/BS	CDU – 616.34-053.2

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Denize Santos Saraiva Lourenço CRB/15-046

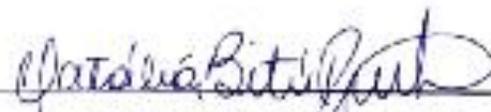
ANA CAROLINA TORRIÃO FURTADO

USO DE ANTIBIÓTICOS E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA  
INTESTINAL EM CRIANÇAS

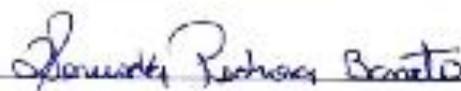
Aprovado(a) em 21 de novembro de 2024



Profa. Me. Emmanuelle Lira Cariry  
Orientadora - UAVC/CFP/UFCG



Prof. Dra. Natália Brito Pinto  
Examinador - UAVC/CFP/UFCG



Prof. Dra. Veruscka Pedrosa Barreto  
Examinador - UAVC/CFP/UFCG

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo apoio nessa caminhada.

## **AGRADECIMENTOS**

Chegando ao fim dessa jornada, quero agradecer primeiramente a Deus, razão de tudo e para quem e por quem desejo sempre doar a minha vida e a minha vocação.

Agradeço também à minha família, especialmente aos meus pais, minhas irmãs e meus sobrinhos, por todo amor, apoio e suporte, não só durante a graduação, mas por toda a minha vida.

À minha família espiritual, cada um dos meus irmãos do Instituto Oblatos Beneditinos Em Adoração, especialmente na pessoa do Diácono Eduardo Henrique e aos meus irmãos consagrados que também fizeram parte dessa jornada, sendo sustento em oração e em unidade.

Ao meu noivo, Diego, que em tantos momentos difíceis foi consolo e incentivo, me lembrando sempre qual era o meu objetivo, para que eu chegasse aonde cheguei.

Aos amigos que fiz durante a graduação, por serem companhia e tornarem os desafios dessa jornada mais leves.

À Universidade Federal de Campina Grande por me proporcionar a oportunidade de adquirir o conhecimento necessário para ser a profissional que desejo ser.

À minha orientadora, Emmanuelle Lira Cariry, por toda ajuda no tempo que lhe coube e por ser partícipe no encanto que cultivo pela Pediatria.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte da minha graduação, muito obrigada.

É justo que muito custe o que muito vale.

Santa Teresa de Ávila

## RESUMO

As doenças inflamatórias intestinais constituem um grupo de patologias que inclui a Doença de Crohn, a Retocolite Ulcerativa e a Colite Indeterminada. Essas condições crônicas resultam de uma reação inflamatória autoimune que provoca lesões no trato gastrointestinal, manifestando-se através de sintomas como dor abdominal, diarreia sanguinolenta e má absorção de nutrientes. Estima-se que de 25 a 30% dos casos de doenças inflamatórias intestinais tenham início antes dos 20 anos de idade, e observa-se uma relação direta entre a morbidade da doença e a idade de seu surgimento. A etiopatogenia dessas enfermidades é considerada um resultado da interação entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, com uma das hipóteses enfatizando as alterações na microbiota intestinal como um fator desencadeante. Assim, o uso de antibióticos na infância e a perturbação do microbioma emergem como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em crianças. O objetivo deste trabalho é discutir a relação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em crianças. Optou-se por realizar uma revisão integrativa da literatura utilizando os descritores: *inflammatory bowel disease, crohn disease, colitis, ulcerative, antimicrobial agents, antibiotics, antimicrobials, anti-bacterial agents, child, children, pediatric, e infant*. As bases de dados consultadas foram PubMed, LILACS e MedLine, abrangendo o período de 2009 a 2024. Os resultados foram obtidos extraídos de nove artigos selecionados por meio de leitura crítica e organizados em quadros sinópticos. Os estudos indicaram uma associação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em crianças, sendo essa associação mais pronunciada em casos de exposição nos primeiros anos de vida e proporcional ao número de doses de antibióticos recebidas. Essa correlação parece ser mais forte em casos de Doença de Crohn do que em casos de retocolite ulcerativa, sendo também mais comum após exposição a beta-lactâmicos e macrolídeos. Faz-se necessária a realização de mais estudos para um melhor entendimento da influência da exposição a antibióticos no desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em crianças, além de que medidas devem ser adotadas na atenção à saúde pediátrica para minimizar esse efeito.

**Palavras-chave:** Doença Inflamatória Intestinal. Antibióticos. Criança.

## ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases represent a group of conditions that include Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, and Indeterminate Colitis. These chronic pathologies result from an autoimmune inflammatory response leading to gastrointestinal tract lesions, presenting symptoms such as abdominal pain, bloody diarrhea, and nutrient malabsorption. It is estimated that 25% to 30% of all cases of inflammatory bowel disease begin before the age of 20, with a direct correlation observed between disease morbidity and the age of onset. The etiopathogenesis of these diseases is believed to involve an interaction among genetic, immunological, and environmental factors; one hypothesis emphasizes alterations in gut microbiota as a triggering factor. Thus, antibiotic use during childhood and disruption of the microbiome are potential risk factors for the development of inflammatory bowel diseases in children. The objective of this study is to discuss the relationship between antibiotic use in childhood and the development of inflammatory bowel diseases in children. An integrative literature review was conducted using the descriptors: *inflammatory bowel disease, crohn disease, colitis, ulcerative, antimicrobial agents, antibiotics, antimicrobials, anti-bacterial agents, child, children, pediatric, and infant*. The consulted databases included PubMed, LILACS, and MedLine, covering the period from 2009 to August 2024. The results were obtained from nine articles selected through critical reading and organized into synoptic tables. The studies indicated an association between antibiotic use in childhood and the development of inflammatory bowel diseases in children, with this association appearing more pronounced when exposure occurred in the first years of life and proportional to the number of antibiotic doses received. This correlation seems stronger in cases of Crohn's disease than in ulcerative colitis cases, and is more common following exposure to beta-lactams and macrolides. Further studies are needed to better clarify the influence of antibiotic exposure on the development of inflammatory bowel diseases in children, and measures should be taken in pediatric healthcare to minimize this effect.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease. Antibiotics. Child.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Distribuição das referências obtidas nas bases de dados de acordo com os descritores e ano de publicação de 2009 a 2024 ..... 28
- Tabela 2** – Caracterização dos estudos selecionados nesta pesquisa ..... 30
- Tabela 3** – Síntese dos estudos selecionados na pesquisa evidenciando seus achados sobre a associação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças ..... 44

## **LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS**

<b>CI</b>	Colite Indeterminada
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>DII</b>	Doenças Inﬂamatrias Intestinais
<b>RCU</b>	Retocolite Ulcerativa

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	14
2.1.1 Definições.....	14
2.1.2 Epidemiologia .....	15
2.1.3 Apresentação clínica.....	16
2.1.4 Diagnóstico .....	18
2.1.5 Tratamento.....	20
2.2 INFECÇÕES E USO DE ANTIBIÓTICO NA INFÂNCIA .....	22
2.3 FISIOPATOLOGIA DA DII E FATORES DE RISCO.....	24
<b>3 PERCURSO METODOLÓGICO</b> .....	27
3.1 ETAPAS DA REVISÃO INTEGRATIVA .....	27
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
4.1 ESPECIFICAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS .....	30
4.2 EVIDÊNCIAS A CERCA DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS....	33
4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO A CERCA DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS .....	42
<b>5 CONCLUSÃO</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48
<b>APÊNDICES</b> .....	54
Apêndice A – SÍNTESE DO ARTIGO SELECIONADO PARA REVISÃO .....	54
<b>ANEXOS</b> .....	55
Anexo A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Souza; Silva; Carvalho, 2010) .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) constituem um grupo de patologias que inclui a Doença de Crohn (DC), a Retocolite Ulcerativa (RCU) e a Colite Indeterminada (CI). Esta última se refere à situação em que não é possível diferenciar entre DC e RCU através de critérios endoscópicos, histopatológicos ou em peças cirúrgicas, estando presente em aproximadamente 10 a 15% dos casos. Essas condições caracterizam-se por serem crônicas e progressivas, apresentando períodos de exacerbação e remissão. Acredita-se que a patogênese das DII esteja relacionada a uma reação autoimune que ativa mecanismos inflamatórios, resultando em lesões do trato gastrointestinal, especialmente no íleo e no cólon. Essa dinâmica gera uma série de sintomas gastrointestinais, entre os quais se destacam dor abdominal, diarreia sanguinolenta, perda proteica e lipídica, vômitos e anorexia. Em casos mais severos, as DII podem levar a complicações graves como o megacólon tóxico, hemorragias maciças, obstrução intestinal, fístulas e abscessos intra-abdominais. Além disso, a absorção de nutrientes fica comprometida, frequentemente resultando em perda de peso, anemia, hipovitaminoses e desnutrição (BARBIERI, 2000; CATAPANI *et al.*, 2019)

Dados indicam que entre 25% a 30% dos casos de DII têm início antes dos 20 anos de idade, com um pico de incidência observado em crianças mais velha e adolescentes, cuja prevalência tem aumentando nos últimos anos. Considerando que a infância é uma fase crucial para o desenvolvimento, as implicações patológicas das DII podem ser mais severas nessa faixa etária do que em adultos. Os impactos adversos podem incluir comprometimento do crescimento e ganho de peso, atraso da puberdade e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose já na infância. Adicionalmente, estudos sugerem uma relação direta entre a morbidade da doença e a idade de seu início, indicando que manifestações precoces estão associadas a um curso clínico mais agressivo e a intervenções cirúrgicas mais precoces (CATAPANI *et al.*, 2019; MELO, 2016)

A etiopatogenia das DII ainda não está totalmente elucidada. Com os conhecimentos atuais, sabe-se que fatores genéticos, imunológicos e ambientais interagem de forma complexa. Uma das principais hipóteses investiga as alterações na microbiota intestinal, que podem envolver tanto a diminuição da quantidade de bactérias protetoras quanto o aumento de bactérias patogênicas, influenciando a resposta inflamatória local. Estudos recentes têm mostrado que

pacientes com DII apresentam uma diversidade reduzida da microbiota, especialmente de bactérias anaeróbicas (OOT, 2004). Além disso, pesquisas sugerem que o uso de antibióticos, com seus efeitos diretos sobre a microbiota, pode estar associado ao desenvolvimento de DII, principalmente na infância, dado o impacto na densidade e na diversidade bacteriana (CATAPANI *et al.*, 2019).

Diante desse contexto, o presente estudo se propõe a realizar uma revisão integrativa sobre os principais achados bibliográficos dos últimos quinze anos referentes à relação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças, buscando responder a seguinte questão: o uso de antibióticos na infância pode contribuir para o desenvolvimento de DII em crianças? Acredita-se que o aprofundamento neste tema poderá contribuir para o entendimento da etiopatogenia das DII, destacando possíveis intervenções que possam prevenir o surgimento dessas patologias, que apresentam significativa morbidade, especialmente em crianças. Assim, o objetivo deste trabalho é analisar a relação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças, pois, a partir do conhecimento que já se obteve a cerca da fisiopatologia desse grupo de doenças, a exposição a esses fármacos pode se caracterizar como um fator que contribui para o desencadeamento do processo patológico que culmina no desenvolvimento dessas patologias.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

#### 2.1.1 Definições

O termo Doença Inflamatória Intestinal (DII) engloba um conjunto de doenças crônicas que afetam o trato gastrointestinal, que tem fisiopatologia baseada na ativação de mecanismos de inflamação na mucosa intestinal. Esse grupo abrange principalmente a Doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa (RCU), além de uma condição menos comum chamada colite indeterminada (CI). A DII se caracteriza por um curso clínico imprevisível, alternando entre períodos de exacerbação e remissão, com sintomas que podem variar consideravelmente de leves a graves, dependendo da localização e da extensão da inflamação, além de fatores específicos do paciente (WGO, 2009; SDEPANIAN; JUNQUEIRA; KODA, 2010).

A DC é capaz de acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus, sendo notável pela inflamação transmural descontínua, que atinge toda a espessura da parede intestinal de maneira irregular. Pode se apresentar sob três formas principais: inflamatória, fistulizante ou fibroestenose. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, diarreia, perda de peso, febre, náuseas e vômitos. Além disso, podem surgir complicações graves, como fístulas, estenoses e abscessos (DANI; PASSOS, 2011; CHANDLER *et al.*, 2011). Já a RCU afeta principalmente o cólon e o reto, sendo caracterizada por uma inflamação contínua – ou seja, sem áreas de mucosa normal entre os segmentos afetados – e ascendente da mucosa intestinal. Os sintomas típicos da CU incluem diarreia com muco e sangue, dor abdominal, cólicas e tenesmo. A gravidade da doença pode variar figuradamente entre os pacientes, manifestando desde sintomas mais leves, como diarreia esporádica, até manifestações mais graves, como hemorragias maciças (CHANDLER *et al.*, 2011; BRASIL, 2002).

Em certos casos, pode ser difícil diferenciar a DC da CU apenas com base nos critérios clínicos, endoscópicos e histológicos. Quando isso ocorre, o diagnóstico é classificado como CI. Esse diagnóstico corresponde a 10 a 15% dos casos e é caracterizado por sintomas e características clínicas comuns a ambas doenças (WGO, 2009; SDEPANIAN; JUNQUEIRA; KODA, 2010; ROMANO *et al.*, 2008).

### 2.1.2 Epidemiologia

São recorrentes os casos de DII, tendo sido observado um aumento significativo na incidência da DII nas últimas décadas, especialmente em populações ocidentais, afetando diferentes grupos etários (BRAEGGER *et al.*, 2011). Estudos adicionais têm demonstrado um padrão aumentado nessa incidência, com picos mais expressivos nos Estados Unidos e na Europa. Neste último, a incidência de RCU varia de 10 a 20 casos por 100.000 habitantes por ano, enquanto na América do Norte esse número é de 2 a 14 casos. Em países do Norte da Europa e nos Estados Unidos, a incidência de RCU é de 3 a 5 vezes maior do que países do Sul das mesmas regiões (LANGAN *et al.*, 2007; SZIGETHY *et al.*, 2010; DANI; PASSOS, 2011). Em contraste, em países da Ásia e da América do Sul, a incidência de DC é mais baixa, variando de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes (Dani; Passos, 2011). Pesquisas apontam que a prevalência da DC parece ser mais alta em áreas urbanas e em classes socioeconômicas mais elevadas, mas essa correlação não se aplica ao Brasil (WGO, 2009; DANI; PASSOS, 2011).

O aumento da incidência de DII também é visível em países em desenvolvimento, onde o número de casos tem crescido expressivamente nos últimos anos, especialmente na China e na Índia. Isso reflete uma mudança nos padrões globais, com a DII se tornando um problema de saúde cada vez mais prevalente em regiões anteriormente não endêmicas para essas doenças (MAK *et al.*, 2020). No Brasil, embora a taxa de incidência tenha permanecido estável entre os anos de 2012 e 2020, oscilando entre 9,4 e 9,6 casos por 100.000 habitantes, tem-se observado um aumento expressivo na prevalência, demarcando um crescimento assustador de 30,0 para 100,1 casos por 100.000 (QUARESMA *et al.*, 2022).

Em relação à idade média ao diagnóstico, a distribuição etária apresenta características distintas. Entre as crianças, cerca de 5% são diagnosticadas com DII antes dos 5 anos de idade, enquanto apenas 15% dos adultos recebem o diagnóstico após os 60 anos (SANDHU *et al.*, 2010). Estima-se que entre 15% e 20% dos pacientes com DII sejam diagnosticados na infância ou adolescência. Segundo Guariso *et al.* (2010) e Sandhu *et al.* (2010), em crianças, a idade média de diagnóstico da DII gira em torno de 10,5 a 11,9 anos, enquanto em adultos a média é de 28 anos. Na faixa etária pediátrica, a DC tem um pico de incidência no final da adolescência e início da idade adulta, enquanto a RCU tende a se manifestar entre 10 e 18 anos de idade (GUARISO *et al.*, 2010). Um estudo retrospectivo com 210 pacientes realizado em Londres

observou um predomínio do gênero masculino em crianças com DC, enquanto em crianças com RCU a distribuição entre os sexos tendeu ao equilíbrio de gênero (NEWBY *et al.*, 2008).

A grande parte dos dados epidemiológicos sobre a DII na infância são oriundos da Europa e dos Estados Unidos, demarcando uma escassez de informações sobre a incidência dessa condição em países em desenvolvimento da Ásia, África e América do Sul (BRAEGGER *et al.*, 2011; BENCHIMOL EI *et al.*, 2011). No Brasil, por exemplo, a casuística de crianças e adolescentes atendidos em unidades especializadas tem mostrado um aumento progressivo nos diagnósticos de DII ao longo dos anos, refletindo uma tendência global (MELO *et al.*, 2005; KODA, 2011). Esse dado só reforça a urgência em um detalhamento mais robusto dos dados epidemiológicos sobre a DII nas demais regiões do globo, sobretudo no Brasil.

### **2.1.3 Apresentação clínica**

As manifestações clínicas das DII variam de acordo com a localização, extensão e atividade da inflamação, além de serem influenciadas por fatores individuais do paciente. A RCU geralmente se manifesta por episódios de diarreia crônica, por vezes noturna e em muitos casos acompanhada de sangue, muco e pus, cólicas abdominais, evacuações dolorosas, tenesmo, febre, perda de peso e mal-estar (DANI; PASSOS, 2011). Já os sintomas da DC dependem da fase da doença, local de lesão e presença de complicações, sendo os mais comuns dor abdominal, febre, diarreia, perda de peso e manifestações perianais, que podem se manifestar como lesões de pele, fístulas ou lesões no canal anal – como fissuras e plicomas inflamatórios –, as quais indicam maior gravidade e extensão da doença, sobretudo se estiverem presentes no momento do diagnóstico (DANI; PASSOS, 2011).

Em ambas as condições, as manifestações extra intestinais são frequentes, podendo envolver articulações, pele, olhos, fígado e rins (DANI; PASSOS, 2011). No caso da RCU, cerca de 20% dos pacientes desenvolvem manifestações extra intestinais, como artrite, lesões cutâneas, alterações oculares e hepáticas, incluindo a colangite esclerosante (DANI; PASSOS, 2011). As manifestações extra-intestinais da DC são observadas em até 36,6% dos pacientes, sendo especialmente comuns durante períodos de exacerbação da doença (SDEPANIAN; JUNQUEIRA; KODA, 2010).

Em crianças com RCU a manifestação mais comum da doença é a pancolite, com 90% dos casos observados no Reino Unido (SANDHU *et al.*, 2010). Estudos revelam que entre 44% e 49% das crianças com RCU apresentam lesões no reto sigmoides, e 36% a 41% desenvolvem colite esquerda, enquanto 14% a 37% apresentam pancolite (DIEFENBACH; BREUER, 2006). Já na DC, a doença tende a comprometer preferencialmente o íleo terminal, demarcada entre 50% e 70% dos pacientes pediátricos (DIEFENBACH; BREUER, 2006). Além dos sintomas intestinais, em até 40,6% dos casos, crianças com DII experimentam retardo de crescimento, que pode ser a primeira manifestação observada antes mesmo de sintomas gastrointestinais (HILL *et al.*, 2009; GUARISO *et al.*, 2010). A desnutrição – com repercussões como anemia e hipovitaminoses – é comum e resulta de vários fatores como má absorção, anorexia e interações entre drogas e nutrientes, contribuindo com quadros de atraso de puberdade, osteopenia e osteoporose ainda na infância (SHAMIR, 2009; BARBIERI, 2000; CATAPANI *et al.*, 2019)

O atraso no diagnóstico da DII é frequente e pode ocorrer devido à natureza insidiosa dos primeiros sintomas, como dor abdominal e perda de peso, passíveis de não ser imediatamente reconhecidos como indicadores da doença, o que contribui para o desenvolvimento de manifestações mais graves da doença (DIEFENBACH; BREUER, 2006). Devido à diversidade sintomatológica que esse grupo de doenças apresenta, a gravidade dos casos também é variada. Cerca de 60% dos pacientes apresentam doença leve, 30% apresentam doença moderada e 19% apresentam a forma grave de DII (DIEFENBACH; BREUER, 2006). Em crianças, há uma aparente tendência de quadros mais agressivos com maior morbidade e intervenções cirúrgicas mais precoces, proporcionalmente à idade de início do quadro, sobretudo em casos de DC. Dentre os quadros de maior gravidade que podem levar a risco de morte, são preocupantes o desenvolvimento de fístulas, abscessos intra-abdominais, megacólon tóxico, obstrução intestinal e hemorragias maciças (BARBIERI, 2000; CATAPANI *et al.*, 2019)

Em termos de evolução clínica, tanto a RCU quanto a DC seguem um curso crônico, com períodos de exacerbação intercalados com remissões. No caso da RCU, 50% dos pacientes têm recaídas em intervalos de um ano (SANDHU *et al.*, 2010), com episódios frequentes de dor abdominal, diarreia e sangramentos durante as crises. No caso da DC, embora a tríade clássica de dor abdominal, perda de peso e diarreia tenha sido predominante no passado, atualmente, esse padrão aparece em apenas 25% dos casos na infância (SANDHU *et al.*, 2010), com uma variedade maior de manifestações clínicas.

É importante também notar que pacientes com diagnóstico de DII têm risco aumentado para desenvolvimento de câncer colorretal, sendo mais proeminente em casos de RCU. Esta é uma preocupação importante sobretudo em pacientes jovens, visto que a incidência aumenta ao longo do tempo, especialmente em pacientes com mais de 10 anos ou mais de doença em atividade (CATAPANI *et al.*, 2019)

#### 2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico de DII é um processo complexo que envolve a combinação de avaliação clínica, exames laboratoriais, endoscopia, radiologia e histopatologia. O diagnóstico da RCU é tipicamente baseado em uma forte suspeita clínica, apoiada por achados macroscópicos durante a colonoscopia, além de características histológicas específicas observadas na biópsia. Também se faz importante realizar exames de fezes que excluem causa infecciosa (DANI; PASSOS, 2011). Já o diagnóstico da DC requer a demonstração de lesões focais com inflamação transmural e, em alguns casos, a presença de granulomas, que são identificados entre 40% e 60% dos pacientes (SANDHU *et al.*, 2010).

A anamnese completa é essencial, especialmente em crianças, incluindo a avaliação dos sinais e sintomas gastrointestinais e extra intestinais, febre, padrão evacuatório, velocidade de crescimento nos últimos meses e história de DII ou outras doenças autoimunes na família (VAN ASSCHE *et al.*, 2010). O exame abdominal pode ser normal, mas também pode revelar massas no quadrante inferior direito, indicativas de DC (HILL *et al.*, 2009). Além da avaliação completa de todos os sistemas, o exame físico deve incluir, especialmente, a inspeção oral e perianal, além da avaliação das medidas antropométricas e do estágio puberal (DIGNASS *et al.*, 2010).

Exames laboratoriais são parte fundamental do diagnóstico, incluindo triagem de inflamação aguda e crônica, avaliação de anemia e do estado nutricional (DIGNASS *et al.*, 2010; Diefenbach; Breuer, 2006). A triagem inicial deve incluir hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR) e testes de função hepática, como a albumina. Níveis baixos de hemoglobina, elevados marcadores inflamatórios (VHS e PCR) e redução da albumina falam a favor da presença de DII (SANDHU *et al.*, 2010; DIEFENBACH; BREUER, 2006). Embora a VHS ou PCR aumentados sejam mais comuns na DC do que na RCU, valores normais não excluem a possibilidade de DII, especialmente na RCU leve, onde

mais de 25% das crianças tendem a apresentar VHS normal (CARVALHO; HYAMS, 2007). Nesse contexto, a calprotectina e a lactoferrina fecal também devem ser solicitadas, pois se configuram como os marcadores mais sensíveis para detecção de inflamação intestinal – mais do que os marcadores séricos – apesar de não serem específicos para DII (CATAPANI *et al.*, 2019)

Testes sorológicos para anticorpos específicos, como p-ANCA e ASCA, são úteis para auxiliar na diferenciação entre RCU e DC. O p-ANCA é altamente específico para a RCU, enquanto o ASCA é comumente encontrado em pacientes com DC. No entanto, esses testes não substituem os exames endoscópicos e histopatológicos, considerados padrão-ouro para o diagnóstico de DII (KODA, 2011). O exame endoscópico – compreendendo endoscopia digestiva alta e colonoscopia – permite a visualização direta das lesões e a obtenção das biópsias, que confirmam o processo inflamatório (SHAMIR, 2009). Devem ser realizadas múltiplas biópsias de diferentes segmentos do trato gastrointestinal. Histopatologicamente, a lesão típica da RCU se caracteriza pela presença de edema de mucosa, focos de necrose no epitélio, abscessos de cripta e ulcerações, podendo também haver presença de pseudopólipos decorrentes da intensa reepitelização como resposta ao processo inflamatório crônico. Já na DC, é observado infiltrado leucocitário abundante com distorção de criptas e presença de granuloma não-caseoso em lâmina própria ou submucosa, observado em 50% dos casos (BARBIERI, 2000)

Além da endoscopia, outros exames de imagem são especialmente úteis para diagnosticar DII. A radiografia de abdome, por exemplo, é útil para detecção de quadro como megacólon tóxico ou obstruções intestinais (KODA, 2011; DIEFENBACH; BREUER, 2006). A ultrassonografia abdominal é sensível para identificar espessamento das alças intestinais e documentar complicações da DC, como abscessos (SANDHU *et al.*, 2010; CARVALHO; HYAMS, 2007). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética também desempenham papéis importantes, especialmente na avaliação de complicações extraluminais, como fístulas e abscessos pélvicos (DIGNASS *et al.*, 2010). Já a enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética, e a ressonância magnética em si, também têm mostrado eficácia na detecção de complicações da DC, especialmente quando o intestino delgado está envolvido (DANI; PASSOS, 2011). A endoscopia por cápsula também tem se mostrado útil em casos de suspeita de DC, especialmente quando a endoscopia do íleo terminal não é conclusiva (DIGNASS *et al.*, 2010; CARVALHO; HYAMS, 2007).

A idade no momento do diagnóstico pode ser usada para classificar as DII na faixa etária pediátrica. A classificação de Paris compreende a DC e a RCU em dois grupos distintos e as classifica de acordo com a extensão e gravidade, além de organizar dois grandes subgrupos etários. Os pacientes com menos de 10 anos são classificados como A1a, enquanto os com idades entre 10 e 17 anos são classificados como A1b; uma distinção importante, visto que os pacientes do primeiro grupo apresentam fenótipo de apresentação distinto do segundo grupo e dos adultos. (LEVINE *et al.*, 2011). Além disso, a DII pode ser classificada de acordo com a faixa etária de início em DII pediátrica (pacientes menores de 17 anos), DII de início precoce (menores de 10 anos), DII de início muito precoce (menores de 6 anos), DII da infância (menores de 2 anos) e DII neonatal (menores de 28 dias de vida) (UHLIG *et al.*, 2014).

### 2.1.5 Tratamento

O objetivo principal do tratamento da DII é induzir a remissão clínica, laboratorial e endoscópica e diminuir o número de exacerbações. Em crianças, a definição do tratamento que leve à remissão é essencial para o restabelecimento do ganho ponderoestatural e do desenvolvimento puberal. Outros objetivos do tratamento da DII compreendem: manutenção da remissão, redução do número de intervenções cirúrgicas, melhora da qualidade de vida, cicatrização da mucosa e restabelecimento do estado nutricional adequado, além de crescimento e desenvolvimento adequados (CATAPANI *et al.*, 2019; DIEFENBACH; BREUER, 2006)

A escolha do tratamento é feita de acordo com tipo da doença, localização, extensão, presença ou não de manifestações extra intestinais e estado nutricional. Nos casos de DC, deve-se levar em consideração a forma de apresentação – inflamatória, fistulizante ou fibroestenosante. (CATAPANI *et al.*, 2019; SANDHU *et al.*, 2010) O tratamento da DII se baseia em abordagens clínicas (farmacológico, medidas de suporte e terapia nutricional) e intervenções cirúrgicas.

A nutrição enteral exclusiva é a primeira linha de tratamento para indução da remissão da DC luminal ativa, pois causa menos efeitos colaterais que corticosteroides e auxilia no crescimento, sendo capaz de levar à remissão em até 80% dos casos (SANDHU *et al.*, 2010) Essa abordagem se baseia em protocolos de duração, formulação e via de administração variadas que têm como objetivos eliminar exposição a antígenos, restabelecer a permeabilidade da mucosa,

reduzir mediadores inflamatórios e modular a microbiota (RUEMMELE *et al.*, 2014; HARTMAN; ELIAKIM; SHAMIR, 2009).

Os corticosteroides também podem ser utilizados com o objetivo de indução da remissão tanto na DC quanto na RCU, além de atuarem sobre as manifestações extra intestinais (SANDHU *et al.*, 2010; SDEPANIAN; RODRIGUES, 2011). Podem ser utilizados via oral, na forma de enema ou via endovenosa, este último indicado em casos de doença em atividade muito grave com necessidade de internação. Segundo Sdepanian; Rodrigues (2011), o tratamento pode ser feito de 4 a 6 semanas com subsequente redução gradual para evitar surgimento de efeitos colaterais como supressão adrenal, atraso do crescimento e osteopenia. Casos de DC moderada a grave têm indicação de início precoce de imunomoduladores como azatioprina e 6-mercaptopurina, associado ao corticoide (SANDHU *et al.*, 2010; SDEPANIAN; RODRIGUES, 2011; DIGNASS *et al.*, 2010)

Aminossalicilatos são outra classe de drogas que podem ser usadas nas fases de indução e manutenção, principalmente para casos de RCU; na DC têm ação limitada, podendo ser úteis em casos leves restritos ao cólon. Seus representantes são a sulfassalazina e a mesalazina, seu metabólito ativo, e agem inibindo múltiplos processos da cascata inflamatória (GUARISO; GASPARETTO, 2017). Antibioticoterapia com metronidazol e/ou ciprofloxacino pode ser utilizada na fase da indução e no surgimento de complicações de natureza infecciosa, porém muitos pacientes exibem altas taxas de recaída após a suspensão (SDEPANIAN; JUNQUEIRA; KODA, 2010)

Na fase de manutenção, corticoides não devem ser utilizados devido aos efeitos colaterais decorrentes do seu uso prolongado. As drogas imunossupressoras são as mais eficazes para casos de DC. Metotrexato é uma opção nos casos de intolerância à 6-mercaptopurina ou quando existe artrite associada (KAMMERMEIER *et al.*, 2016) Quanto à RCU, os aminossalicilatos constituem o tratamento de primeira escolha, porém 6-mercaptopurina também pode ser utilizada em pacientes corticodependentes ou que desenvolvem recorrência em menos de seis meses ou recaídas duas ou mais vezes ou ano (SANDHU *et al.*, 2010)

Os imunobiológicos constituem outra classe muito importante no tratamento da DII, agindo em diferentes etapas da cascata inflamatória. Essa terapia é uma alternativa importante, pois auxilia na redução das complicações do tratamento, na diminuição dos episódios de exacerbação, na manutenção da remissão e leva a diminuição de desenvolvimento de

complicações futuras (CATAPANI *et al.*, 2019) Os imunobiológicos são indicados tanto em casos de DC quanto de RCU moderados a graves ou como alternativas para pacientes refratários ou intolerantes ao tratamento de primeira escolha (SANDHU *et al.*, 2010; SDEPANIAN; RODRIGUES, 2011). Alguns exemplos de drogas aprovadas no Brasil para este fim, incluem Infliximabe e Adalimumabe – ambos anti-TNF $\alpha$  –, Vedolizumabe (anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$ ) e Ustekinumabe (anti-IL12 e IL23) (CATAPANI *et al.*, 2019).

O tratamento cirúrgico é alternativa para casos com complicações - como abscessos, fístulas, estenoses, obstruções, doença perianal, entre outras -, na doença ileocecal isolada na DC, quando não se obtém sucesso com o tratamento clínico e quando há deterioração contínua do quadro nos casos de RCU. A intervenção precoce deve ser considerada em casos de deficiência do crescimento (SANDHU *et al.*, 2010; DIGNASS *et al.*, 2010).

## 2.2 INFECÇÕES E USO DE ANTIBIÓTICO NA INFÂNCIA

Segundo a Resolução RDC nº 44 da ANVISA, antibióticos são definidos como qualquer substância capaz de impedir a multiplicação de agentes infecciosos ou eliminar os responsáveis pela disseminação de uma infecção (BRASIL, 2010). Originalmente, os antibióticos eram substâncias naturais produzidas por microrganismos que inibiam ou destruíam outros microrganismos. Com o tempo, foram desenvolvidas substâncias antibacterianas sintéticas que também foram incluídas nesta categoria. Para que um antibiótico seja considerado como eficaz e seguro, é necessário que ele seja mais tóxico para os microrganismos invasores do que para o organismo hospedeiro (CORDEIRO, BRITO, 2012; KATZUNG, 2010). Por sua vez, para que isto seja verdade, é imprescindível o uso racional desses medicamentos com a escolha da classe e dosagem adequadas de acordo com o quadro infeccioso que o paciente apresenta, a fim de que se obtenha o menor número de efeitos colaterais e que o uso indiscriminado não leve ao surgimento de cepas resistentes e ao aumento da pressão seletiva sobre os microrganismos – uma das maiores ameaças à saúde pública global (GONÇALVES, 2015; RANG *et al.*, 2007)

O uso dessa classe de medicamentos em crianças é um tema de grande importância e preocupação, visto que os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos nessa faixa etária, com cerca de 35% das crianças hospitalizadas, pelas mais diversas causas, recebendo antimicrobianos. Dentre esses casos, quase metade dos antibióticos são prescritos de forma

inadequada como tratamento para quadros virais ou nos quais estaria indicada conduta conservadora, e em outros casos sem ponderar sobre as características e condições específicas da criança que influenciam na eficácia do tratamento (GONÇALVES, 2015; MONREAL *et al.*, 2009).

Com relação aos sítios de infecção mais prevalentes em crianças e as classes de antimicrobianos usadas no seu tratamento, as infecções dos tratos respiratório, urinário e gastrointestinal são as mais prevalentes. Souza (2012), ao analisar o padrão de prescrições médicas pediátricas em uma unidade de saúde de Leópolis, Paraná, relata que 26,5% das 2.745 prescrições analisadas incluíam pelo menos um antibiótico. Entre os antibióticos mais prescritos, a amoxicilina destacou-se com 32% das prescrições, seguida pela amoxicilina associada ao clavulanato (6%) e pela penicilina (6%), com destaque para o tratamento de faringoamigdalite. Outro antimicrobiano comum foi a azitromicina, indicada em 23% das prescrições, devido à sua praticidade posológica, que facilita a adesão ao tratamento. Para infecções urinárias, o ciprofloxacino foi prescrito em 7% dos casos e o cotrimoxazol (6%) foi utilizado principalmente no tratamento de infecções respiratórias.

Em um estudo realizado com crianças de 0 a 10 anos, Del Fiol *et al.* (2010) relatam que os antibióticos mais prescritos foram as penicilinas (45,1%), seguidas pelas cefalosporinas (26,4%) e quinolonas (14,65%). As sulfas e macrolídeos apareceram em menor frequência, mas ainda assim como opções terapêuticas. A predominância das penicilinas, tanto em contextos de infecções respiratórias quanto de outras origens, é consistente com o padrão de prescrição observado em outras pesquisas. De maneira semelhante, Marchete *et al.* (2010) analisaram 3.130 receitas médicas pediátricas em um hospital do norte do Espírito Santo. Os pesquisadores relatam que 86,9% das receitas continham pelo menos um antibiótico, com destaque para as penicilinas (19,3%), as cefalosporinas (10,1%) e os aminoglicosídeos (9,8%). Rodrigues; Bertoldi (2006) descrevem achados semelhantes para um estudo conduzido com 921 pacientes internos em hospital privado no interior do Rio Grande do Sul, onde os antibióticos mais utilizados foram penicilina, aminoglicosídeos e cefalosporinas para tratar infecções em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos.

É importante destacar também o amplo uso de antibióticos na faixa etária neonatal, em muitos casos realizada de forma empírica para tratar condições decorrentes de infecções de transmissão vertical, complicações relacionadas ao parto, infecções comunitárias e as

relacionadas à assistência à saúde. Em uma análise recente sobre o perfil dos antimicrobianos prescritos em uma UTI neonatal, Oliveira *et al.* (2021) observaram que os antibióticos frequentemente administrados são gentamicina, ampicilina, amicacina e oxacilina. Além disso, alguns tratamentos exigiram uso prolongado de antimicrobianos de amplo espectro, como vancomicina e meropenem, que, em média, foram utilizados por 56 dias, em casos de infecções mais graves ou complicadas. Além disso, o uso das penicilinas nessa faixa etária – penicilina benzatina e cristalina – usadas para tratamento de quadros de sífilis congênita (LOCATELLI *et al.*, 2009). Onzi *et al.* (2011) também descrevem uma alta frequência de uso de ampicilina-sulbactam em um estudo transversal com 2.012 pacientes neonatais, representando 59,6% das prescrições de antimicrobianos. A alta incidência de uso desse antibiótico se deve ao seu amplo espectro de ação, sendo eficaz no tratamento de variadas infecções comunitárias.

### 2.3 FISIOPATOLOGIA DA DII E FATORES DE RISCO

A fisiopatologia da DII se baseia na ativação de mecanismos inflamatórios na mucosa do trato gastrointestinal. Entretanto, a causa específica dessa ativação ainda não foi totalmente esclarecida. A teoria mais aceita considera que essas doenças se desenvolvem a partir da interação de diversos fatores, incluindo fatores ambientais, genéticos, imunológicos e os relacionados ao microbioma (DE SOUZA; FIOCCHI; ILIOPOULOS, 2017; DE SOUZA; FIOCCHI, 2018) Esses fatores se relacionariam através de uma resposta imunológica exacerbada, por falha na imunorregulação, a uma lesão do trato gastrointestinal – causada por infecção, disbiose, dieta, entre outros – em indivíduos geneticamente suscetíveis, causando inflamação crônica e destruição tecidual (DANI; PASSOS, 2011).

Particularmente, fatores genéticos têm se mostrado bastante relevantes no desenvolvimento dessas doenças, onde a história familiar positiva de DC ou RCU é um dos principais fatores de risco. Essa influência genética é especialmente observada em pacientes com menos de 20 anos, especialmente em crianças menores de 6 anos – subentende-se que em indivíduos mais velhos os fatores ambientais exerçam um papel mais significativo do que os genéticos (DANI; PASSOS, 2011) Quanto a genes específicos, mais de 150 *loci* foram relacionados com a susceptibilidade a DC e RCU. A maioria deles está relacionado a ambos os tipos de DII, causando doença a partir da interação entre vários deles e, assim, dando à doença

um caráter poligênico. Alguns poucos seriam específicos para DC ou RCU – genes relacionados a defeitos na barreira do epitélio intestinal e alterações nas funções imunológicas inata e adaptativa – causando uma doença monogênica e constituindo, assim, um grupo de doenças de fenótipo e apresentação específicos, com maior gravidade, na maioria dos casos (CATAPANI *et al.*, 2019) Um exemplo é o locus IBD 2 no cromossomo 12 que foi considerado como um possível locus de susceptibilidade para RCU, porém mais pesquisas ainda se fazem necessárias sobre o tema (DANI; PASSOS, 2011)

Quanto aos fatores ambientais, uma dieta rica em açúcares, gorduras e proteínas animais e pobre em fibras estaria relacionada a DII. Em crianças, o não aleitamento materno tem sido considerado como um potencial fator de risco, porém o uso de fórmulas não parece aumentar o risco (DANI; PASSOS, 2011; CATAPANI *et al.*, 2019). Tabagismo é um fator que discorda entre os dois subtipos, sendo considerado um fator de risco para DC e um fator de proteção para RCU – isso poderia ocorrer devido a uma diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa retal, efeitos ansiolíticos e imunossupressores, entre outros efeitos que o tabagismo causa (DANI; PASSOS, 2011) Entretanto, em crianças, não há evidências de que o tabagismo passivo funcione como um fator protetor para a RCU (CATAPANI *et al.*, 2019).

Em relação aos fatores imunológicos, considera-se que há uma interação em diversos pontos que levam à resposta imunológica exacerbada, inclusive alteração nos mecanismos de imunorregulação. O epitélio intestinal é a primeira barreira imunológica e uma das alterações que foram encontradas em casos de RCU foi uma alteração na expressão das junções celulares, causando um aumento na permeabilidade da mucosa, possibilitando a “invasão” de antígenos até a lâmina própria, onde entrariam em contato com células imunes (CHICHLOWSKI; HALE, 2008). A resposta imunológica em si, por sua vez, ocorre de forma defeituosa, se apresentando alterada nessas doenças através de um aumento na concentração de células imunes inatas e adaptativas na lâmina própria do epitélio intestinal como resposta a um antígeno agressor, sendo observado um aumento de citocinas como fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ), IgG1, IgG3, interleucinas e interferon gama, caracterizando um atividade inflamatória intensa e crônica que resulta na lesão tecidual (BARBIERI, 2000; DANI; PASSOS, 2011).

Outro fator considerado importante na etiopatogenia da DII, também relacionado à função imunológica, é a interação com a microbiota. Diversas pesquisas procuraram encontrar relação entre o desenvolvimento de DII com bactérias específicas, com vários sendo apontado

como possíveis influências no processo patológico, porém ainda sem resultados significativos (DANI; PASSOS, 2011) No entanto, a microbiota tem uma relação importante com a inflamação intestinal, podendo atuar como agente protetor ou estimulante. Apesar de ainda não estar claro se a disbiose é fator causador ou consequência da doença, acredita-se que uma alteração na tolerância do indivíduo a sua própria microbiota possa ser o gatilho para o desencadear da DII (CATAPANI *et al.*, 2019)

Foram observadas alterações na composição da microbiota comensal do intestino em paciente com DII, com diminuição de alguns representantes como *Clostridium* dos grupos IXa e IV e *Bacteroides* e aumento de bactérias nocivas como *Escherichia coli* e de subespécies de *Desulfovibrio* em pacientes com RCU (ROWAN *et al.*, 2010; CATAPANI *et al.*, 2019). Por esse motivo, considera-se a hipótese de que fatores que alteram a composição da microbiota levam a um aumento da susceptibilidade para DII. Dentre esses fatores, o uso de antibióticos, especialmente na infância, é marcante, visto que a composição da microbiota é determinada, essencialmente, no primeiro ano de vida, sofrendo alterações a depender das exposições de cada indivíduo e, notadamente, a cada ciclo de antimicrobiano com o qual o indivíduo tem contato. Corroborando com esta hipótese, estudos têm demonstrado a presença de uma relação entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento de doença inflamatória intestinal, configurando-se como sendo um possível fator de risco isolado para a patogênese nos casos de DII (CATAPANI *et al.*, 2019)

### 3 PERCURSO METODOLÓGICO

Trata-se de um estudo na forma de revisão integrativa de literatura, a qual se propõe a realização de uma análise crítica sobre o conhecimento já construído, integrando as teorias, opiniões, conceitos ou ideias advindas de estudos de diversas metodologias, para fornecer um raciocínio mais abrangente sobre o tema (BOTELHO, 2011) Essa metodologia de trabalho é realizada através de seis etapas, a saber: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão e busca ou amostragem da literatura; identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados; categorização dos estudos selecionados; análise e interpretação dos resultados; e síntese do conhecimento.

#### 3.1 ETAPAS DA REVISÃO INTEGRATIVA

##### **1ª etapa: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa**

O propósito da produção desse estudo foi discutir sobre um tema relevante para a saúde, porém fazê-lo através de uma ótica ainda não tão discutida. Nas primeiras buscas sobre o tema das doenças inflamatórias intestinais e sua fisiopatologia, a exposição a antibióticos já se mostrou como sendo um fator predisponente possível para este grupo de doenças e, devido à alta taxa de exposição que crianças têm a estes medicamentos, se considerou como relevante a discussão sobre o tema. Por esse motivo, foi selecionada a questão de pesquisa: o uso de antibióticos na infância pode levar ao desenvolvimento de DII em crianças?

##### **2ª etapa: estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão e busca ou amostragem da literatura**

Para a realização desse estudo, foram selecionados artigos nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MedLine e PubMed. Foram usados os descritores: *inflammatory bowel disease, crohn disease, colitis, ulcerative, antimicrobial agents, antibiotics, antimicrobials, anti-bacterial agents, child, children, pediatric, infant* com o uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão foram: publicações com as expressões usadas na busca no título ou nas palavras-chave ou ter explícito no resumo que o texto tratava da relação entre exposição a antibióticos durante a infância e desenvolvimento de DII em crianças, com texto completo, disponíveis gratuitamente, publicados em português, inglês ou espanhol, no período compreendido entre os anos de 2009 e 2024. A busca foi realizada no dia 19 de agosto de 2024. Foram excluídos estudos realizados em animais e duplicados.

A base de dados que mais apresentou resultados foi a PubMed, seguido da MedLine e LILACS, conforme demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1** – Distribuição das referências obtidas nas bases de dados de acordo com os descritores e ano de publicação de 2009 a 2024.

BASE DE DADOS	NÚMERO DE ESTUDOS
PubMed	657
MedLine	13
LILACS	6

Fonte: pesquisa direta (2024).

Foi realizada a busca no PubMed com os descritores já citados, com o resultado de 657 trabalhos. Após a utilização dos filtros *free full text, english, spanish, human, children (birth-18 years)* e publicados no período de 2009 a 2024, com o objetivo de refinar a pesquisa, obteve-se o resultado de 184 publicações. Nas bases de dados da BVS, MedLine e LILACS, foram aplicados os descritores e encontradas 13 publicações no MedLine, com o resultado de 7 publicações após aplicação dos filtros texto completo, inglês, espanhol e publicações no período entre 2009 e 2024 para refinamento da pesquisa. Já no LILACS, foram recuperadas 6 publicações, com o resultado de 4 após aplicação dos filtros texto completo, inglês, espanhol e publicações de 2009 a 2024.

### **3ª etapa: identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados**

Dos artigos encontrados no MedLine e no LILACS, nenhum artigo foi pré-selecionado, pois não foi obtida publicação que tratasse da questão de pesquisa escolhida. Alguns dos temas dos trabalhos obtidos através da busca foram: uso de probiótico para mitigar efeitos da disbiose (1), colite eosinofílica associada a DII (1), *Clostridium difficile* e diarreia em crianças (2), comparações de quadro clínico da DII em diferentes grupos étnicos (2) e manejo do Crohn colônico refratário a corticoides e sulfassalazina (1). Dos 184 trabalhos encontrados no PubMed após a aplicação dos filtros, foram pré-selecionados 12 artigos, após a análise dos critérios de inclusão e exclusão, os quais foram organizados em um quadro (apêndice A) quanto às suas características principais. Após a leitura desses artigos, foram excluídos 3 artigos por fugirem da temática da pesquisa, restando uma amostra de 9 publicações.

Dessa forma, o material bibliográfico utilizado neste trabalho consistiu de 9 publicações, todas encontradas no PubMed.

#### **4ª etapa: categorização dos estudos selecionados**

Para a categorização dos estudos foi utilizado o modelo de Souza; Silva; Carvalho (2010) – anexo A, que inclui dados como tipo de pesquisa, tamanho da amostra, método e resultados obtidos, com o objetivo de garantir que os dados relevantes para a pesquisa fossem extraídos. Os achados foram especificados neste trabalho de acordo com a pergunta norteadora e com os critérios de inclusão.

#### **5ª etapa: análise e interpretação dos resultados**

Para a análise e interpretação dos resultados, os trabalhos foram organizados em um quadro que compreende características como título, ano da publicação, nome dos autores, periódico, método de pesquisa e resultados. Dessa forma, foi possível uma análise crítica individual dos estudos utilizados quanto à metodologia empregada e aos resultados obtidos.

#### **6ª etapa: síntese do conhecimento**

Nesta fase foi realizada a síntese do conhecimento obtido através desta pesquisa.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ESPECIFICAÇÕES DOS ARTIGOS SELECIONADOS

Dos estudos selecionados para a produção deste trabalho, destacando-se os anos de publicação, tem-se um artigo publicado em 2012, um artigo publicado em 2019, um artigo publicado em 2020, três artigos publicados em 2021, dois artigos publicados em 2022 e um artigo publicado em 2023. A relação desses estudos é descrita na Tabela 2.

**Tabela 2** – Caracterização dos estudos selecionados nesta pesquisa.

<b>Identificação</b>	<b>Autores</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico, volume, número, pagina, mês e ano</b>
Artigo 1	DUONG, Q. <i>et al.</i>	Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis	Journal Of Infection, v. 85, n. 3, p. 213-300, set. 2022
Artigo 2	AGRAWAL, M. <i>et al.</i>	Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analyses	Eclinicalmedicine, v. 36, p. 100884, jun. 2021
Artigo 3	KAMPHORST, K. <i>et al.</i>	Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review	Bmj Paediatrics Open, v. 5, n. 1, p. 1-14, mar. 2021
Artigo 4	HASOSAH, M. <i>et al.</i>	Environmental Risk Factors for Childhood Inflammatory Bowel Diseases: a multicenter case-control study	Children, v. 9, n. 3, p. 1-12, mar. 2022
Artigo 5	CANOVA, C. <i>et al.</i>	Perinatal and Antibiotic Exposures and the Risk of Developing Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease: a nested case-control study based on a population-based birth cohort.	International Journal Of Environmental Research And Public Health, v. 17, n. 7, p. 2409, 2 abr. 2020

Continua

Artigo 6	MIRÓ-GONZÁLEZ, Á. <i>et al.</i>	Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: a case report and literature review	Cureus, v. 15, n. 1, p. 1-10, 16 jan. 2023
Artigo 7	KRONMAN, M. P. <i>et al.</i>	Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: a population-based cohort study.	Pediatrics, [S.L.], v. 130, n. 4, p. 794-803, 1 out. 2012
Artigo 8	BERNSTEIN, Charles N. <i>et al.</i>	Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases	Gastroenterology, [S.L.], v. 156, n. 8, p. 2190-2197, jun. 2019
Artigo 9	MARK-CHRISTENSEN, A. <i>et al.</i>	Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk for Crohn's Disease: a nationwide danish birth cohort study	Inflammatory Bowel Diseases, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 415-422, 14 maio 2021

Fonte: pesquisa direta (2024).

Quanto aos métodos empregados, três dos estudos selecionados (artigos 1, 2 e 3) conduziram revisões bibliográficas, sendo que em dois deles (artigos 1 e 2) foram realizadas metanálises e revisões sistemáticas e um (artigo 1) tratou de uma revisão sistemática. De acordo com Galvão; Swada; Mendes (2003), metanálises e revisões sistemáticas são considerados nível I de evidência por promoverem a síntese do conhecimento sobre um tema específico de forma reprodutível através da exaustão da busca dos dados, considerando critérios bem definidos de seleção dos estudos, além da utilização de métodos estatísticos para determinar a relevância dos resultados obtidos. Os três trabalhos selecionados neste estudo abordaram a manifestação de DII em crianças, sendo discutida como um tópico dentre um tema mais abrangente. Mais precisamente, o artigo 1 discutiu sobre efeitos adversos a longo prazo da exposição a antibióticos em crianças, o artigo 2 dissertou sobre exposições na infância e o risco de desenvolvimento de DII, enquanto o artigo 3 focou na exposição a antibióticos na infância e o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais.

Os artigos 7 e 9 tratam de estudos de coorte, sendo artigo 7 relativo a exposição a antibióticos e o risco de desenvolver DII e o artigo 9 sobre o risco para DC. Considerado como nível III de evidência, o estudo de coorte se baseia no acompanhamento ao longo do tempo de grupos com fatores em comum, partindo da exposição em busca do desfecho de interesse. Podem

ter caráter prospectivo ou retrospectivo e, por isso, podem ser utilizados como metodologia para auxiliar na compreensão da etiologia e história natural de doenças, fatores de risco e risco-benefício do uso de medicamentos (GALVÃO; SWADA; MENDES, 2003).

Três trabalhos foram baseados em estudos caso-controle (artigos 4, 5 e 8). O artigo 5 baseou-se em uma coorte de nascimento, o artigo 4 foi multicêntrico e o artigo 8 foi baseado em pesquisa de base de dados. Estudos caso-controle são considerados como nível III de evidência científica e se caracterizam como estudos observacionais retrospectivos, que obtêm dados do passado através de entrevistas, análise de registros, entre outras formas. Este tipo de estudo parte da doença em busca da exposição, utilizando dados de indivíduos de uma mesma população, selecionados em função da presença ou não da característica de interesse, possibilitando calcular a probabilidade de exposição entre os casos e controles. Devido ao seu caráter, o estudo caso-controle se faz útil na busca da compreensão em relação a fatores de risco para determinada doença, prognóstico, impacto de intervenções diagnósticas e terapêuticas (GALVÃO; SWADA; MENDES, 2003).

O artigo 6 tratou de um relato de caso e revisão narrativa. Esse tipo de estudo tem nível de evidência V, que se caracteriza como um estudo descritivo relacionado a um indivíduo, geralmente relatando uma doença ou associação incomum e que, por esse motivo, pode se fazer útil como auxílio para a tomada de decisões em casos raros semelhantes (OLIVERIA; VELARDE; SÁ, 2015).

Em relação ao idioma, 100% dos artigos que entraram nos critérios de inclusão foram publicados em língua inglesa. No que tange aos países onde as pesquisas foram conduzidas, nenhum é de origem brasileira; registrando-se estudos conduzidos na Arábia Saudita, Itália, Porto Rico, Reino Unido, Canadá e Dinamarca. No entanto, os estudos de revisões bibliográficas não especificaram o país origem da pesquisa. Esses estudos foram publicados em nove periódicos internacionais diferentes, a saber: *Journal Of Infection*, *eClinicalMedicine*, *Bmj Paediatrics Open*, *Children*, *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, *Cureus Journal of Medical Science*, *Pediatrics*, *Gastroenterology* e *Inflammatory Bowel Diseases*. As áreas de interesse destes periódicos compreendem tópicos como saúde da criança, saúde ambiental, epidemiologia, doenças crônicas e prevenção de doenças, gastroenterologia, doenças inflamatórias intestinais e outros de interesse médico.

Apesar de os artigos 1, 2, 3, 4 e 8 não tratarem especificamente sobre o tema principal – relação entre o uso de antibióticos em crianças e o desenvolvimento de DII –, a questão de pesquisa esteve presente como um dos tópicos das discussões destes trabalhos e, por esse motivo, foram incluídos na condução desta pesquisa.

#### 4.2 EVIDÊNCIAS A CERCA DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS

O risco aumentado de DII para indivíduos que foram expostos a antibióticos já foi observado em diversas pesquisas. Kronman *et al.* (2012) conduziram um estudo de coorte retrospectivo (artigo 7) no Reino Unido focado na exposição de indivíduos com 17 anos de idade ou menos a antibióticos anti-anaeróbios. O estudo consistiu no acompanhamento dos sujeitos através dos dados contidos na base de dados THIN (*The Health Improvement Network*), uma base de dados colaborativa que contém informações de registros médicos eletrônicos não-identificados provenientes de 464 clínicas gerais do Reino Unido, participantes durante o período do estudo. Além disso, também foram usados dados do sistema *Vision*, registro médico eletrônico que contém características demográficas, diagnósticos, prescrições e dados de exames laboratoriais, adotado pelas clínicas que usavam o THIN.

Os sujeitos que se encaixaram nos critérios do estudo de Kronman *et al.* (2012) contemplaram, além dos anteriormente informados, indivíduos inscritos na base de dados THIN com registros de 1994 a 2009 e com registro de retorno com dois anos ou mais, excluindo-se sujeitos com diagnóstico de DII antes da adesão dos prontuários informatizados e sujeitos com primeiro diagnóstico de DII nos primeiros seis meses da entrada na coorte. Foram acompanhados desde sua admissão na clínica, até o diagnóstico de DII, cancelamento de registro, 19 anos de idade ou morte. Foram capturados dados sobre as prescrições de antibióticos sistêmicos anti-anaeróbios, incluindo penicilina, amoxicilina, ampicilina, combinações de penicilinas com inibidores de betalactamase, tetraciclina, clindamicina, metronidazol, cefoxitina, carbapenêmicos e vancomicina oral. Um esquema de antibiótico foi considerado como exposição contínua com < 3 dias de interrupção, e a medição desses esquemas envolveu acompanhamentos semanais. Também foi considerado um período de latência para os sujeitos que desenvolveram DII de até 5 anos entre o surgimento do primeiro sintoma potencial de DII e o diagnóstico,

excluindo todos os episódios de exposição a antibióticos durante esse período, com o objetivo de mitigar o viés de classificação incorreta e de causalidade reversa. Os sujeitos foram classificados como exposto ou não exposto.

A coorte do estudo conduzido por Kronman *et al.* (2012) resultou em 1.072.426 sujeitos, dentre os quais 748 desenvolveram DII, registrando 0,07% tanto do grupo exposto quanto do não exposto. Aproximadamente 57% dos sujeitos foram expostos a pelo menos um antibiótico anti-anaeróbio e 64% dos sujeitos foram expostos a qualquer outra classe, recebendo uma média de uma semana de anti-anaeróbios. Em análise univariada, a exposição a qualquer anti-anaeróbio esteve associada com DII, existindo um efeito dose-resposta e uma relação significativa durante a infância, diminuindo com o aumento da idade durante a exposição. Em análise multivariada, a exposição com menos de 1 ano de idade esteve associada com aumento de 5.5 vezes no risco de DII comparado com aqueles não expostos nessa idade. Cada esquema de anti-anaeróbio esteve associado com aumento de 6% em risco para DII e cada semana de exposição com o aumento de 1% no risco.

Quanto às classes de antibióticos, exposição a qualquer antibiótico, penicilinas, penicilinas de amplo espectro e cefalosporinas estiveram associados a DII, enquanto macrolídeos, sulfonamida e tetraciclina não. A exclusão de sujeitos que receberam anti-anaeróbios para tratamento de infecções gastrointestinais e desenvolveram DII não alterou a associação primária de interesse. A exposição a metronidazol e fluorquinolonas também esteve associada a aumento no risco de DII. Resultados dos dois subgrupos de DII (DC e RCU) foram semelhantes (KRONMAN *et al.*, 2012).

Kronman *et al.* (2012) demonstrou que a exposição a antibióticos anti-anaeróbios durante a infância esteve associada ao desenvolvimento de DII, e exposição precoce e cumulativa esteve diretamente associadas com o aumento desse risco. Entretanto, os autores também levantaram a possibilidade de haver patógenos específicos que causem DII e que, assim, os antibióticos servissem apenas como substitutos nessa relação. Além disso, hipotetizaram que os antimicrobianos agissem exterminando espécies específicas que agiriam como protetores contra DII, entretanto, essa hipótese foi considerada como menos provável, visto que diversas classes de antibióticos estiveram associadas com o aumento no risco para DII.

A segunda coorte incluída neste trabalho (artigo 9), desenvolvida por Mark-Christensen *et al.* (2021), focou no desenvolvimento, especificamente, de DC em crianças expostas a

antibióticos no primeiro ano de vida, período crucial no desenvolvimento da microbiota. Os autores utilizaram dados a partir de uma coorte de todas as crianças (indivíduos com menos de 18 anos de idade) nascidas na Dinamarca no período de 1995 a 2009 que estivessem vivas e morando no país no seu primeiro aniversário, usando dados do *Danish Medical Birth Registry*. Para analisar a exposição de interesse – uso de antibiótico no primeiro ano de vida –, os autores consideraram prescrições ambulatoriais de antibióticos e contato hospitalar por “infecções sérias” que provavelmente refletiram uso de antibiótico. Esses dados foram coletados do *Register of Medical Product Statistics*, sistema que contém dados de prescrições ambulatoriais feitas na Dinamarca desde 1995. Nesse estudo, a definição de DC na pesquisa foi ter pelo menos três diagnósticos de DC na base de dados para se obter uma definição mais acurada. A história familiar positiva de DC foi usada como um controle positivo para que a forte associação entre história familiar e risco de DC na criança representasse um apoio para um estudo e uma definição do resultado válidos.

De 1995 a 2009, 979.039 crianças nasceram e sobreviveram até o primeiro aniversário na Dinamarca, das quais 3.487 tinham história familiar de DC. Destas, 208 crianças foram diagnosticadas com DC, a maioria com idades entre 10 e 15 anos, das quais 102 haviam sido expostas a antibióticos ou diagnosticadas com uma infecção séria no primeiro ano de vida, enquanto 106 não tinham história de exposição. Comparando os grupos de crianças expostas a antibióticos com as que não foram expostas, o risco foi maior para as que tiveram seis ou mais prescrições de antibiótico ou infecções no primeiro ano. Adicionalmente, o risco para DC no grupo com história familiar positiva foi similar ao observado no grupo sem história familiar. Na análise dos diferentes subgrupos dos antibióticos, prescrições de beta-lactâmicos ou macrolídeos, lincosamida e estreptograminas durante o primeiro ano de vida estiveram associadas a um aumento no risco para DC. O risco cumulativo para DC entre crianças expostas foi de 0,16% no seu 11º aniversário, comparado com 0,11% para crianças não expostas (MARK-CHRISTENSEN *et al.*, 2021).

Mark-Christensen *et al.* (2021), então, apontam um aumento moderado do risco para DC para exposição a antibióticos ou ocorrência de infecção séria no primeiro ano de vida, embora o risco absoluto tenha sido bem baixo. A associação se mostrou mais forte para penicilinas, macrolídeos, lincosamida e estreptograminas e crianças que receberam seis ou mais prescrições de antibiótico ou que tiveram registro de seis ou mais infecções tiveram maior risco,

contribuindo, por sua vez, com a hipótese de que a exposição cumulativa leve a um aumento do risco. O estudo não relata uma interação significativa entre fatores genéticos e uso de antibióticos, visto que a história familiar positiva não causou alterações significativas nos resultados. Em conclusão, Mark-Christensen *et al.* (2021) sugerem, através da análise, que aproximadamente 17% dos diagnósticos de DC poderiam ter sido prevenidos com completa eliminação da exposição a antibióticos. Um dos pontos importantes levantados como possíveis vieses desse estudo foi o fato de que não foi possível determinar se a prescrição ambulatorial realmente refletiu o uso do antibiótico, esse fator pode ter levado a uma subestimação da associação entre uso de antibióticos e DC.

Miró-González *et al.* (2023) (artigo 6) conduziram um relato de caso sobre DII de início muito precoce (em menor de 6 anos) com história de exposição a vários antibióticos em internações prévias. Neste caso, a paciente de 1 ano e 11 meses apresentava diversos episódios de diarreia sanguinolenta há 40 dias, associados a hipoatividade, astenia, perda de peso, pele e boca secas, história prévia de anemia refratária a suplementação de ferro e atraso no ganho de peso. Havia uma história de uso múltiplo de antibióticos devido a internações recorrentes por infecções (otite média, abscesso cutâneo em antebraço e enterite aguda) nos últimos dois meses com uso de metronidazol por um dia, amoxicilina-clavulanato e vancomicina por sete dias, além de história de autoimunidade na família paterna – o pai apresentava diagnóstico de artrite reumatoide e uveíte e o avô paterno era portador de hipotireoidismo autoimune. Após realização de exames laboratoriais, endoscópicos e biópsias, a paciente foi diagnosticada com RCU com envolvimento do trato gastrointestinal superior. Os autores do estudo acreditam que a paciente tinha uma predisposição genética para DII devido a história familiar de autoimunidade, que foi precipitada pela exposição a antibióticos no início da vida – mais especificamente, no primeiro ano de vida –, especialmente pelo uso de anti-anaeróbios como metronidazol e amoxicilina, os quais seriam fatores causadores de disbiose.

Canova *et al.* (2020) (artigo 5) conduziram um estudo caso-controle na região de Friuli-Venezia Giulia, no nordeste da Itália, buscando quantificar o impacto de condições perinatais e da exposição a antibióticos nos primeiros seis e doze meses de vida sobre o risco de desenvolver DII de início precoce (<10 anos), DII pediátrica (10–17 anos), DC e RCU. Foram incluídos sujeitos nascidos na região entre 1995 e 2012 diagnosticados com DII antes dos 18 anos. Esses dados foram obtidos através de uma coorte de recém-nascidos – cujos dados foram derivados dos

registros regionais de nascimento – e de bases de registros populacionais com diagnóstico de DII antes dos 18 anos, registros de mortalidade, de alta hospitalar, de isenções de pagamento por assistência à saúde e de prescrições de drogas. Os controles foram selecionados através da coorte de recém-nascidos residentes na região na data do diagnóstico de DII e combinados por sexo e ano de nascimento.

Dos 213.515 sujeitos da coorte, 164 tiveram DII diagnosticada antes dos 18 anos e foram combinados com 1.640 controles de acordo com idade e sexo. Foram descritos 83 casos de DC (53,9%) e 63 casos de RCU (40,9%), cuja idade média dos sujeitos foi de 8,8 anos. Nos primeiros 12 meses de vida, foram encontradas 749 prescrições de antibiótico (sendo 125 dentre os casos de DII e 624 dentre os controles). As penicilinas foram a classe mais comum (53,3%), seguida das cefalosporinas (25,8%) e dos macrolídeos (18,3%). Registrou-se apenas uma prescrição de quinolona, não havendo prescrição de metronidazol. Havia registro de pelo menos uma prescrição de antibiótico para 41,7% dos casos de DII e 45,7% dos controles. A estimativa de risco foi significativamente maior em casos de quatro ou mais prescrições, mesmo após ajuste para infecções intestinais nos primeiros 12 meses de vida. Os onze indivíduos que haviam recebido quatro ou mais prescrições nos primeiros 12 meses de vida receberam, no total, 92 prescrições, das quais 50% foram de amoxicilina, 23% de cefaclor e 11% de gentamicina (CANOVA *et al.*, 2020).

A análise estratificada mostrou risco maior nos casos de crianças com DII de início precoce (menores de 10 anos) e o uso de antibióticos nos primeiros seis meses de vida se mostrou associado a um risco maior de DII na infância em todos os subgrupos analisados (DII de início precoce, pediátrica, DC e RCU). Uma subanálise que levou em consideração do tipo de DII demonstrou que um risco significativo após exposição a antibióticos só foi encontrado em pacientes com DC, sendo especialmente mais alto em casos de exposição nos primeiros seis meses de vida e em exposição a quatro ou mais esquemas de antibiótico, tanto nos primeiros seis quanto nos primeiros doze meses (CANOVA *et al.*, 2020).

Corroborando com Mark-Christensen *et al.* (2021), Canova *et al.* (2020) confirmam uma considerável associação entre a exposição a altas doses de antibióticos nos primeiros 12 meses de vida e desenvolvimento de DII em crianças. Os autores descrevem ainda que este risco é especialmente aumentado quanto maior a quantidade de doses e quanto menor a idade na exposição. O fato de não terem sido encontrados casos de exposição a quinolonas e metronidazol

auxiliou na mitigação do fator de confusão que as infecções intestinais poderiam representar. Em relação às limitações da pesquisa, os autores consideraram que a amostra foi reduzida devido à falta de dados em relação ao uso de antibióticos em toda a população. Também não foi possível identificar uso de antibióticos durante hospitalizações e a falta de informações em relação aos sítios de infecção para os quais os antibióticos haviam sido prescritos pode levar ao fator de confusão de que o patógeno e o tipo de infecção poderiam ser reais responsáveis pelo desenvolvimento subsequente de DII. Assim, os autores consideraram que não é possível excluir a possibilidade de causalidade reversa e fator de confusão, porém acreditam que esses vieses não teriam uma influência significativa, visto que a maioria dos casos foram diagnosticados com DII anos após a exposição e que o risco permaneceu alto mesmo após a realização das análises de sensibilidade.

Por meio de uma pesquisa multicêntrica realizada na Arábia Saudita, o estudo caso-controle retrospectivo conduzido por Hasosah *et al.* (2022) (artigo 4) em dados hospitalares descreve a relação entre o risco de DII na infância e exposições ambientais, sendo uma delas a exposição a antibióticos. O estudo considerou dados provenientes dos registros de três hospitais terciários das cidades de Jeddah e Riyadh, durante o período de 2009 a 2021. Foram incluídos no estudo pacientes de 0 a 16 anos que possuíam registro nos três centros, combinados com controles selecionados por conveniência. Foram excluídos os sujeitos que tinham diagnóstico de síndrome do intestino irritável, que se autodeclararam com DII, que tinham imunodeficiência e os que apresentavam dados insuficientes.

A amostra consistiu de 335 sujeitos (167 diagnosticados com DII, sendo 93 com DC e 74 com RCU, e 168 controles) e foi aplicado um questionário, idealizado por um grupo de gastroenterologistas pediátricos, por comunicação direta e via site *SurveyMonkey*, para avaliar características demográficas, socioeconômicas e exposições. Dentre esses dados, foi avaliada a exposição a antibióticos além de exposição a infecções, admissões por infecções respiratórias > 2 ao ano, admissões por gastroenterites > 2 ao ano, gênero, idade, IMC, via de parto, amamentação, status vacinal, pais tabagistas e renda familiar (HASOSAH *et al.*, 2022).

Após análise dos dados, seis das exposições avaliadas foram consideradas como fatores de risco para DII. A exposição a antibióticos foi uma delas, e todos os fatores de risco mostraram uma relação mais forte com DC do que com RCU. Entretanto, a análise de regressão logística conduzida pelos autores não demonstrou relação significativa entre o uso de antibióticos e o

desenvolvimento de DII. Apesar de ter sido o primeiro estudo multicêntrico pediátrico conduzido na Arábia Saudita que examinou a relação entre DII e exposições ambientais, é importante citar algumas das limitações que este estudo apresentou. Pode ter havido uma subestimação das associações devido aos dados terem sido coletados em apenas três centros. Além disso, o estudo contou com uma pequena amostra e foi observada predominância de uma faixa etária (> 10 anos), superestimando os dados em relação a este grupo. Ademais, como o estudo foi conduzido através da aplicação de um questionário, dados obtidos dos pais podem conter viés de recordação (HASOSAH *et al.*, 2022).

Bernstein *et al.* (2019) (artigo 8) também conduziram um estudo caso-controle. Neste caso, focado em determinar se havia aumento no risco de DII entre pessoas que passaram por eventos críticos no nascimento ou no primeiro ano de vida que seria esperado que levassem a alterações na microbiota intestinal. O estudo considerou dados presentes na base de dados de epidemiologia da universidade de Manitoba sobre pacientes diagnosticados com DII entre 1984 e 2010, sendo combinados dez controles de acordo com a idade, sexo e área de residência com cada caso de DII. Foram acessados dados de hospitalizações, alta e consultas ambulatoriais durante o período neonatal e pós-natal dos sujeitos, dos anos de 1970 a 2010, em busca de 26 diferentes categorias de infecção, quatro categorias de doença gastrointestinal, atraso em ganho de peso e readmissão hospitalar. As infecções de interesse incluíram as que provavelmente precisaram de antibioticoterapia e infecções virais, pois foi considerado que se a criança estava suficientemente adoecida a ponto de precisar de hospitalização, ela provavelmente recebeu antibioticoterapia, mesmo que o registro de alta documente o quadro como viral. Essas variáveis foram analisadas dentre os primeiros três anos de vida dos sujeitos.

A coorte resultante foi constituída de 6.824 sujeitos, sendo 825 casos de DII e 5.999 controles. Apesar de este trabalho não ser exclusivamente sobre DII em crianças, a idade média da coorte utilizada foi de 17 anos, com 72% dos sujeitos sendo diagnosticados com menos de 20 anos. Ter tido quadro de infecção no primeiro ano de vida foi considerado um preditor de diagnóstico de DII com menos de 10 e menos de 20 anos de idade. Especialmente para casos de DC, história de infecção no primeiro ano de vida tendeu a ser considerado um fator preditivo para diagnóstico com menos de 20 anos, apesar de não ter alcançado um valor estatístico significativo para nenhum dos tipos de DII. No modelo de análise excluindo as infecções virais, história de infecção no primeiro ano de vida não se provou como sendo um preditor de DII. O mesmo

aconteceu quando a análise foi feita incluindo infecção nos primeiros três anos de vida (BERNSTEIN *et al.*, 2019).

Explorando o uso direto de antibióticos – análise possível para 33 sujeitos com DII e 270 controles –, o número de prescrições de antibiótico nos primeiros 10 anos de vida foi de 8,97 entre pessoas com DII e 7,59 entre controles. Houve uma tendência para prescrição de antibiótico no primeiro ano de vida ser um preditor de DII posterior, porém esse achado não foi estatisticamente significativo. A partir destes resultados, os autores supõem que história de infecção no primeiro ano de vida é um fator preditivo para desenvolvimento de DII em qualquer idade, observando-se uma associação mais forte para infecção no primeiro ano de vida e desenvolvimento de DII antes dos 10 anos de idade. Os autores frisam, também, que não ficou claro se o risco foi imposto pela infecção no primeiro ano de vida em si ou pelo uso de antibióticos como tratamento. (BERNSTEIN *et al.*, 2019).

Kamphorst *et al.* (2021) (artigo 3), por sua vez, conduziram uma revisão sistemática sobre a associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros dois anos de vida e a presença de distúrbio crônico gastrointestinal durante a infância. Os critérios de inclusão no estudo consideraram trabalhos que tratassem de administração de antibióticos em nascidos a termo até os 2 anos de idade, que o resultado do estudo fosse o diagnóstico de alguma doença crônica do trato gastrointestinal durante os primeiros 18 anos de vida, que o uso de antibiótico fosse antes do diagnóstico e que incluísse grupo controle.

Dos 22 trabalhos considerados apropriados para o estudo, seis eram sobre a associação entre uso de antibióticos na infância e DII. Essa associação foi encontrada em cinco dos estudos, sendo três deles descrevendo a relação com a dose do antibiótico e o risco aumentado após exposição a fluorquinolonas, metronidazol e fenoximetilpenicilina; e em dois dos estudos, a DII foi estratificada pelo tipo e somente a razão de probabilidade para DC foi considerada significativa. O estudo que não encontrou a associação de interesse discutia sobre DII de início muito precoce, considerada uma entidade distinta da DII que se instala em indivíduos mais velhos, pois fatores genéticos desempenham um forte papel na etiologia desse tipo de apresentação da doença, podendo explicar porque não houve associação com o uso de antibióticos e o desenvolvimento de DII nesse trabalho em particular. No entanto, a limitação desse estudo consiste no fato de que os resultados não foram avaliados quanto a sua precisão.

Além disso, o uso de antibióticos foi avaliado quanto ao uso em geral, não sendo aplicadas análises em relação aos tipos específicos de antimicrobianos (KAMPHORST *et al.*, 2021).

Agrawal *et al.* (2021) (artigo 2) conduziram uma revisão sistemática e metanálise sobre as exposições no início da vida, definidas como desde o intra-útero até os cinco anos de idade, com o risco subsequente de desenvolver DII. Foram incluídos os estudos observacionais, caso-controle, coortes que falassem sobre exposições nos primeiros cinco anos de vida, como saúde materna e exposições durante gravidez, fatores perinatais, mês de nascimento, amamentação, exposição a antibióticos e fatores relacionados com higiene, com resultado de interesse o diagnóstico de DC e/ou RCU.

Dos 114 trabalhos selecionados, 39 deles foram apropriados para a metanálise. Dentre esses trabalhos, quatro discutiam sobre a exposição a antibióticos nos primeiros 5 anos de vida e o desenvolvimento subsequente de DII. Baseado nos três estudos que foram apropriados para metanálise e um estudo de coorte – Kronman *et al.* (2012) foi considerado no estudo –, os autores perceberam que havia uma tendência não-significativa para a associação entre antibióticos na infância e desenvolvimento de DII, podendo haver uma associação entre exposição a antibióticos no início da vida e DII. Os autores sugerem ainda que novos estudos são necessários para confirmar essa associação, visto que o pequeno número de estudos que foram elegíveis pode ter limitado a pesquisa, além de não ter sido possível avaliar associações dose-resposta. Sugerem, também, que estudos translacionais e prospectivos a longo prazo sejam necessários para investigar como infecções e antibióticos podem alterar a microbiota de forma permanente, contribuindo para a patogênese da DII e mitigando possíveis estratégias protetoras (AGRAWAL *et al.*, 2021).

Duong *et al.* (2022) (artigo 1) realizaram uma revisão sistemática e metanálise sobre a associação entre a exposição a antibióticos e os desfechos adversos de saúde a longo prazo em crianças. A pesquisa foi realizada a partir de estudos encontrados na base de dados MedLine. Dentre os 161 trabalhos incluídos, seis tratavam da associação entre uso de antibióticos e desenvolvimento de DII. Cinco deles documentaram associação significativa entre a exposição e DII, sendo que um estudo encontrou associação maior com DC do que com RCU e outro só encontrou associação com DC, mas não com RCU. Quatro estudos focaram na exposição no primeiro ano de vida e dois estudos encontraram associação com o número de ciclos de antibiótico e aumento no risco para DII, mas outros dois não confirmaram essa associação. Um

estudo documentou que o risco era maior com exposição a metronidazol, penicilinas, cefalosporinas e fluoroquinolonas, outro com cefalosporinas e outro com penicilinas e macrolídeos.

Os seis estudos foram considerados apropriados para serem incluídos na metanálise e os autores chegaram à conclusão de que a evidência não falava a favor de uma associação entre exposição a antibióticos e desenvolvimento de DII, visto que 0,06% das crianças que foram expostas a antibióticos desenvolveram DII em comparação com 0,08% que não haviam sido expostas e também desenvolveram a doença. De acordo com os autores, revisões prévias que encontraram essa associação podem ter sido limitadas por terem incluído menos estudos, não ter juntado resultados de diferentes estudos ou terem incluído crianças prematuras. O estudo em si pode ser considerado limitado pelo fato de que a maioria dos estudos ter focado na exposição em menores de 2 anos o que diminuiu a heterogeneidade, porém pode ter minimizado o efeito que a exposição em outras faixas etárias causaria. O mesmo é verdade para qualquer exposição a antibióticos que não foi levada em consideração devido a múltiplas fontes potenciais – como em atendimentos de emergência, fornecidos por familiares, entre outras (DUONG *et al.*, 2022).

#### 4.3 SÍNTESE DO CONHECIMENTO A CERCA DO USO DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS

Os resultados deste estudo permitem concluir que, embora a evidência seja majoritariamente indicativa, existe uma associação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças. Essa associação parece ser mais pronunciada quando a exposição a antibióticos ocorre nos primeiros anos de vida, como evidenciado por estudos de Kronman *et al.* (2012), Mark-Christensen *et al.* (2021), Canova *et al.* (2020) e Kamphorst *et al.* (2021). Tal achado é relevante e se alinha a uma das principais teorias da patogênese das DII, uma vez que o estabelecimento da microbiota ocorre nessa fase crítica do desenvolvimento. Portanto, fatores que perturbam esse processo podem levar a alterações na concentração e diversidade das espécies microbianas, resultando na diminuição de espécies protetoras e no aumento de espécies patogênicas. Isso, por sua vez, pode contribuir para uma “intolerância” a

microbiota e ativação de uma resposta inflamatória exacerbada em indivíduos geneticamente suscetíveis, processo que culminaria no quadro de DII.

Importante ressaltar que essa associação parece ser mais robusta em casos de DC em comparação com a RCU. Seis dos nove artigos analisados observam essa diferença, sendo que um deles não investigou a associação em casos de RCU, focando apenas na DC. Esse achado levanta a hipótese de que, apesar de ambas as condições serem caracterizadas por uma resposta inflamatória exacerbada, podem existir mecanismos e fatores preditivos distintos que favorecem o desenvolvimento de uma ou outra forma de DII. Embora o artigo 6 mencione um caso de uma lactente que desenvolveu RCU após a exposição a múltiplos antibióticos, essa evidência é classificada como nível 5 e refere-se a um caso de DII de início muito precoce, entidade distinta que possui forte caráter genético, conforme evidenciado pela história familiar positiva da paciente para doenças autoimunes.

Nos diferentes tipos de antibióticos investigados, a associação mais consistente foi observada com a exposição a beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) e macrolídeos. Quanto ao metronidazol e às fluorquinolonas, cuja prescrição é comum para infecções bacterianas intestinais, a evidência sobre sua influência no desenvolvimento de DII permanece ambígua. Alguns estudos associam estas classes a um maior risco, enquanto outros não encontram essa relação. Entretanto, a maioria dos estudos esforçou-se para excluir indivíduos expostos a esses antibióticos para tratar infecções do trato gastrointestinal, minimizando, assim, o viés de causalidade reversa, sem que isso tenha impactado negativamente os resultados.

Das três pesquisas com os mais rigorosos delineamentos metodológicos considerados – revisões sistemáticas e metanálises – duas metanálises não encontraram associação significativa entre a exposição a antibióticos e o desenvolvimento de DII. Entretanto, uma limitação comum entre esses estudos foi a quantidade reduzida de artigos incluídos na metanálises, o que pode ter favorecido a subestimação dessa associação.

Outro desafio para elucidar essa temática reside na inviabilidade ética de se realizar estudos prospectivos ou randomizados, o que demanda a utilização de estudos de coorte ou caso-controle, como a maioria dos que foram analisados nesta pesquisa. Esses estudos frequentemente se baseiam em dados administrativos ou entrevistas, materiais suscetíveis a classificações errôneas e vieses de recordação, possivelmente afetando os resultados.

Embora os achados dos estudos incluídos sejam de evidência significativa, nenhum deles teve origem no Brasil, evidenciando uma lacuna de dados sobre a ocorrência de DII no contexto brasileiro. É essencial fomentar a produção científica nessa temática para obter uma compreensão mais aprofundada das particularidades locais, especialmente em relação ao uso de antibióticos na infância e suas associações com DII. Isso permitirá que os profissionais de saúde adotem condutas mais efetivas e promovam cuidados adequados para esses indivíduos.

Em termos de recomendações, é crucial a condução de pesquisas adicionais que visem esclarecer a associação entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento de DII em crianças, especialmente no que tange aos efeitos das diferentes classes de antibióticos sobre a microbiota e como isso pode predispor ao desenvolvimento da doença. Para mitigar esse potencial efeito, a evitação de ciclos desnecessários de antibióticos nos primeiros anos de vida pode favorecer a saúde, preservar a integridade da microbiota e atuar como medida preventiva primária. Quando o uso é inevitável, ajustes das doses para minimizar disbiose, a escolha de antibióticos de espectro estreito sempre que possível, e intervenções destinadas à restauração da microbiota – como a administração de probióticos durante e após o ciclo de antimicrobiano – são estratégias ponderadas para atenuar a associação entre antibióticos e o desenvolvimento de DII em crianças.

Abaixo, na Tabela 3, é apresentado um panorama global dos estudos incluídos nesta pesquisa e uma síntese de seus principais achados.

**Tabela 3** – Síntese dos estudos selecionados na pesquisa evidenciando seus achados sobre a associação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças.

Estudo	Principais achados
Artigo 1	Foram incluídos seis estudos: quatro discutiam sobre exposição no primeiro ano de vida. Dentre eles, cinco documentaram associação entre a exposição e DII, um estudo encontrou associação maior com DC do que com RCU e outro só com DC, mas não com RCU. Dois estudos encontraram associação com o número de ciclos de antibiótico e o risco para DII, mas dois não confirmaram essa associação. Na metanálise, 0,06% das crianças expostas a antibiótico desenvolveram DII em comparação com 0,08% das crianças que não tiveram exposição e desenvolveram DII.

Continua

- 
- A evidência não apoiou a associação entre exposição a antibióticos e desenvolvimento de DII.
- Artigo 2 Foram incluídos quatro estudos. Em um estudo de coorte de base populacional a exposição a antibióticos durante a infância estava associada ao desenvolvimento de DII e quanto maior o número de prescrições, maior o risco. A metanálise conduzida com três estudos elegíveis demonstrou que não havia associação significativa entre exposição a antibióticos e desenvolvimento de DII.
- Artigo 3 Os estudos mostraram forte evidência entre a exposição a antibióticos nos dois primeiros anos de vida e o desenvolvimento de DII. A associação foi encontrada em cinco dos seis estudos. Em três estudos foi encontrada relação com a dose. Em dois estudos, a DII foi estratificada pelo tipo e só a razão de probabilidade para DC foi considerada significativa.
- Artigo 4 Apenas o grupo > 10 anos mostrou relação significativa com DII e controles. Exposição a antibióticos foi um dos seis fatores de risco identificados para DII e mostrou mais significância com DC do que com RCU. O modelo de regressão logística não mostrou essa relação.
- Artigo 5 Uso de antibióticos nos primeiros seis meses de vida estava associado a um risco maior de DII na infância em todos os subgrupos analisados, especialmente nos casos de DII de início precoce. Um risco significativo só foi encontrado em pacientes com DC e foi especialmente mais alto em casos de exposição nos primeiros seis meses de vida e em exposição a quatro ou mais antibióticos, tanto nos primeiros seis quanto nos primeiros doze meses.
- Artigo 6 Caso de lactente do sexo feminino de 1 ano e 11 meses que apresentou quadro de RCU com acometimento de trato gastrointestinal superior com história de
-

---

exposição a múltiplos antibióticos e de doenças auto-imunes na família paterna.

Artigo 7 Exposição a qualquer anti-anaeróbio esteve associado com DII, um efeito dose-resposta existiu e essa relação permaneceu significativa durante a infância. Exposição no primeiro ano de vida esteve associada com aumento de 5.5 no risco de DII comparado com aqueles não expostos nessa idade. Cada esquema de esteve associado com aumento de 6% no risco para DII.

Artigo 8 Infecção no primeiro ano de vida foi um preditor significativo para desenvolver DC, mas não RCU, em qualquer idade, especialmente, antes dos 20 anos. Excluindo-se infecções virais no primeiro ano de vida, esse fator não se mostrou ser um preditor para DII. Houve uma tendência para prescrição de antibiótico no primeiro ano de vida ser preditor de desenvolvimento subsequente de DII, porém esse achado não foi estatisticamente significativo.

Artigo 9 A taxa de risco para DC foi 1,4 comparando crianças que receberam antibiótico ou tiveram infecção no primeiro ano de vida com as que não tiveram. Comparando com as que não foram expostas, o risco foi maior para as que tiveram 6 ou mais prescrições de antibiótico ou infecções no primeiro ano. O risco cumulativo para DC entre crianças expostas foi de 0,16% no seu 11º aniversário, comparado com 0,11% para crianças não expostas.

## 5 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos nesta pesquisa podemos concluir que existe alguma relação entre a exposição a antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII em crianças. Esta associação se mostrou mais forte quando a exposição aconteceu nos primeiros anos de vida e pareceu ter mais relação com a doença de Crohn do que com a retocolite ulcerativa. Beta-lactâmicos e macrolídeos foram as classes de antibiótico que mais estiveram presentes nos estudos, enquanto os resultados em relação à influência da exposição a metronidazol e fluorquinolonas permaneceram ambíguos.

Para minimizar esse efeito, são essenciais estratégias como: evitação de ciclos desnecessários de antibióticos nos primeiros anos de vida, ajustes das doses para minimizar disbiose, escolha por antibióticos de espectro estreito, e utilização de medidas para restauração da microbiota, como uso de probióticos durante e após o término do esquema de antimicrobiano.

Uma das limitações desse estudo foi a quantidade de trabalhos que foram considerados como aptos para serem incluídos na pesquisa – apenas 9 artigos foram encontrados que tratavam sobre o tema e entravam nos critérios de inclusão. A escassez de trabalhos de origem brasileira também limitou a possibilidade de uma melhor compreensão sobre o comportamento da DII no Brasil, as particularidades locais da prescrição de antibióticos na faixa etária pediátrica e sua relação com essas patologias.

Apesar de essa relação ter existido nos estudos, ainda há lacunas no conhecimento em relação à influência que a exposição a antibióticos durante a infância pode ter no desenvolvimento de DII em crianças. Percebemos, assim, que novas pesquisas, especialmente de origem brasileira, que abordem a relação que o uso de antibióticos pode ter no desenvolvimento de DII são essenciais para uma melhor compreensão dos fatores de risco e da fisiopatologia dessas doenças. Uma melhor elucidação desses pontos é essencial para que profissionais de saúde possam tomar condutas acertadas a fim de garantir uma atenção à saúde pediátrica mais refinada e, assim, uma melhor qualidade de vida a esses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

- AGRAWAL, M. *et al.* Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analyses. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 36, p. e100884, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100884>.
- BARBIERI, D. Doenças inflamatórias intestinais. **Jornal de Pediatria**, São Paulo, v. 76, n. 2, p. 173-180, nov. 2000.
- BENCHIMOL, E. I. *et al.* Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 423-439, jan. 2011. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21349>.
- BERNSTEIN, C. N. *et al.* Events Within the First Year of Life, but Not the Neonatal Period, Affect Risk for Later Development of Inflammatory Bowel Diseases. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 156, n. 8, p. 2190-2197, jun. 2019. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.004>.
- BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O Método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, n. 11, p. 121-136, maio 2011.
- BRAEGGER, C. P. *et al.* Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 141-144, ago. 2011. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e318218be35>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC n. 44, de 17 de agosto de 2009**. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. Diário Oficial da União. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044\\_17\\_08\\_2009.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/rdc0044_17_08_2009.pdf). Acesso em 18 nov 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 711, 17 de dezembro de 2010**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Crohn. Disponível em: [portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_doenca\\_de\\_crohn.pdf](portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_doenca_de_crohn.pdf). Acesso em 18 nov 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 861, 4 de novembro de 2002**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Retocolite Ulcerativa. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_retocolite\\_ulcerativa.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_retocolite_ulcerativa.pdf). Acesso em 18 nov 2024.
- BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 247-249, ago. 2012. <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442012000400002>.
- CANOVA, C *et al.* Perinatal and Antibiotic Exposures and the Risk of Developing Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease: a nested case-control study based on a population-based

- birth cohort. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 2409, 2 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17072409>.
- CARVALHO, R.; HYAMS, J. S. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. **Seminars in Pediatric Surgery**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 164-171, ago. 2007. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2007.04.003>.
- CATAPANI, A. N. S. *et al.* **Doença Inflamatória Intestinal em Pediatria**. São Paulo: Mazzoni, 2019.
- CHANDLER, M. B.; ZEDDUN, S. M.; BORUM, M. L. The role of positron emission tomography in the evaluation of inflammatory bowel disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S.L.], v. 1228, n. 1, p. 59-63, jun. 2011. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06032.x>.
- CHICHLOWSKI, M.; HALE, L. P. Bacterial-mucosal interactions in inflammatory bowel disease—an alliance gone bad. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, [S.L.], v. 295, n. 6, p. 1139-1149, dez. 2008. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.90516.2008>.
- DANI, R; PASSOS, M. C. F. **Gastroenterologia Essencial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara. Koogan, 2011. 1324p.
- DIEFENBACH, K.-A.; BREUER, C.-K. Pediatric inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, [S.L.], v. 12, n. 20, p. 3204, 2006. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i20.3204>.
- DIGNASS, A. *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. **Journal of Crohn'S and Colitis**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 28-62, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>.
- DUONG, Q. A. *et al.* Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, [S.L.], v. 85, n. 3, p. 213-300, set. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>.
- FERREIRA, E. M. S. *et al.* Os riscos que o uso indiscriminado de antibióticos pode ocasionar em crianças: uma revisão bibliográfica. **Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar**, [S.L.], v. 2, n. 11, p. 1-11, 9 dez. 2021. <http://dx.doi.org/10.47820/recima21.v2i11.901>.
- FIOL, F. S. del *et al.* Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 68-72, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822010000100015>.
- GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. **Revista Paulista de Pediatria**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 11-17, mar. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2015.06.023>.

GUARISO, G. *et al.* Inflammatory Bowel Disease Developing in Paediatric and Adult Age. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 51, n. 6, p. 698-707, dez. 2010. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181da1db8>.

GUARISO, G.; GASPARETTO, M. Treating children with inflammatory bowel disease: current and new perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, [S.L.], v. 23, n. 30, p. 5469, 2017. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5469>.

HARTMAN, C.; ELIAKIM, R.; SHAMIR, R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. **World Journal of Gastroenterology**, [S.L.], v. 15, n. 21, p. 2570, 2009. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.2570>.

HASOSAH, M. *et al.* Environmental Risk Factors for Childhood Inflammatory Bowel Diseases: a multicenter case-control study. **Children**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 438, 21 mar. 2022. <http://dx.doi.org/10.3390/children9030438>.

HILAL-DANDAN, R.; BRUNTON, L. L. GOODMAN & GILMAN'S. **Manual of Pharmacology and Therapeutics**. 2 ed. Nova Iorque: McGraw Hill, 2008

HILL, R. J. *et al.* Bone Health in Children With Inflammatory Bowel Disease: adjusting for bone age. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 48, n. 5, p. 538-543, maio 2009. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e31818cb4b6>.

HUANG, H. *et al.* Exposure to prescribed medication in early life and impacts on gut microbiota and disease development. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 68, p. 102428, fev. 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102428>.

KAMMERMEIER, J. *et al.* Management of Crohn's disease. **Archives of Disease in Childhood**, [S.L.], v. 101, n. 5, p. 475-480, 9 nov. 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-307217>.

KAMPHORST, K. *et al.* Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review. **Bmj Paediatrics Open**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-14, mar. 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001028>.

KATZUNG, B. G.; MASTERS, S. B.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica & Clínica**. 12 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2014. 1242 p.

KODA, Y. K. L. Doença inflamatória intestinal, pp. 343-356. In: PORTA, G; KODA, Y. K. L. (Org.). **Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica**. Indianópolis: Sarvier, 2011. 640 p.

KRONMAN, M. P. *et al.* Antibiotic Exposure and IBD Development Among Children: a population-based cohort study. **Pediatrics**, [S.L.], v. 130, n. 4, p. 794-803, 1 out. 2012. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2011-3886>.

LANGAN, R. C. *et al.* Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, [S.L.], v. 76, n. 9, p. 1323-1330, nov. 2007.

LEVINE, A. *et al.* Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 6, p. 1314-1321, jun. 2011. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21493>.

LOCATELLI, D. L. **Perfil de antimicrobianos utilizados em uma unidade de tratamento intensivo neonatal de um hospital materno infantil**. 2017. 29 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017.

MAK, W. Y. *et al.* The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 380-389, 24 nov. 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.14872>.

MARCHETE, A. G. G. *et al.* Análise das prescrições de antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital do Norte do Espírito Santo. **Revista Brasileira Farmacêutica**, [S.L.], v. 91, n. 4, p. 176- 82, 2010.

MARK-CHRISTENSEN, A. *et al.* Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk for Crohn's Disease: a nationwide danish birth cohort study. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 415-422, 14 maio 2021. <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izab085>.

MELO, M. C. B. *et al.* Intestinal Inflammatory disease in childhood. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 26, n. 2, p. 35-44, 2016. <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20160021>

MELO, M. C. B. *et al.* Parasitoses intestinais. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 3-12, 2004.

MIRÓ-GONZÁLEZ, Á. A. *et al.* Development of Very-Early-Onset Inflammatory Bowel Disease After Multiple Early-Life Antibiotic Exposures: a case report and literature review. **Cureus**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1-10, 16 jan. 2023. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.33813>.

MONREAL, M. T. F. D. *et al.* Avaliação dos indicadores de uso racional de medicamentos em prescrições de antimicrobianos em um hospital universitário do Brasil. **Latino Americano Journal of Pharmacy**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 421-6, 2009.

NEWBY, E. A. *et al.* Natural History of Paediatric Inflammatory Bowel Diseases Over a 5-Year Follow-up: a retrospective review of data from the register of paediatric inflammatory bowel diseases. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 539-545, maio 2008. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181596efd>.

OLIVEIRA, C. R. V. *et al.* Utilização de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: um estudo transversal retrospectivo. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-9, 15 jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i1.11794>.

OLIVEIRA, M. A. P.; VELARDE, G. C.; SÁ, R. A. M. Entendendo a pesquisa clínica V: relatos e séries de casos. **Femina**, [S.L.], v. 43, n. 5, p. 235-238, set. 2015.

ONZI, P. S.; HOFFMAN, S. P.; CARMARGO, A. L. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v. 2, n. 2, p. 20-25, mai./ago 2011.

OTT, S. J. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. **Gut**, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 685-693, 1 maio 2004. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.025403>.

QUARESMA, A. B. *et al.* Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: a large population-based study. **The Lancet Regional Health - Americas**, [S.L.], v. 13, p. 100298, set. 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lana.2022.100298>.

RANG, H. P. *et al.* **Farmacologia**. 6<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 829 p.

RODRIGUES, F. D'A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1239-1247, jun. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/s1413-81232010000700033>.

ROMANO, C. *et al.* Indeterminate Colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. **Pediatrics**, [S.L.], v. 122, n. 6, p. 1278-1281, 1 dez. 2008. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-230>

ROWAN, F. *et al.* Desulfovibrio Bacterial Species Are Increased in Ulcerative Colitis. **Diseases of the Colon & Rectum**, [S.L.], v. 53, n. 11, p. 1530-1536, nov. 2010. <http://dx.doi.org/10.1007/dcr.0b013e3181f1e620>.

RUEMMELE, F. M. *et al.* Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, [S.L.], v. 8, n. 10, p. 1179-1207, 1 out. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005>.

SANDHU, B. K. *et al.* Guidelines for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Children in the United Kingdom. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 1-13, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181c92c53>.

SDEPANIAN, V. L.; JUNQUEIRA, J. C. F.; KODA, Y. K. L. Doença inflamatória intestinal, pp. 81-93. In: SDEPANIAN, V. L (Org.). **Gastroenterologia Pediátrica: manual de condutas**. [S.L.]: Manole, 2010. 168 p.

SDEPANIAN, V. L.; RODRIGUES, M. Doença Inflamatória Intestinal na Infância - Manuseio Medicamentoso, pp. 146-55. In: SDEPANIAN, V. L. **Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal**. [S.L.]: Elsevier, 2011.

SNAPPER, S. B.; ABRAHAM, C. **Immune and microbial mechanisms in the pathogenesis of inflammatory bowel disease**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/immune-and-microbial-mechanisms-in-the-pathogenesis-of-inflammatory-bowel-disease?source=bookmarks>. Acesso em: 12 ago. 2024.

SOUZA, H. S. P.; FIOCCHI, C. Network Medicine: a mandatory next step for inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 671-679, 19 mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izx111>.

SOUZA, H. S. P.; FIOCCHI, C.; ILIOPOULOS, D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, [S.L.], v. 14, n. 12, p. 739-749, 23 ago. 2017. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.110>.

SOUZA, L. M. *et al.* Utilização de Antimicrobianos em uma Unidade Básica De Saúde no Município de Leópolis – PR. **ACTA Brasileira de Pesquisa em Saúde**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, jul set. 2012.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? how to do it?. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 8, n. 1, p. 102-106, mar. 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

SZIGETHY, E.; MCLAFFERTY, L.; GOYAL, A. Inflammatory Bowel Disease. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 301-318, abr. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chc.2010.01.007>.

SHAMIR, R. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, [S.L.], v. 48, n. 2, p. 86-88, abr. 2009. <http://dx.doi.org/10.1097/mpg.0b013e3181a15ca0>

UHLIG, H. H. *et al.* The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, [S.L.], v. 147, n. 5, p. 990-1007, nov. 2014. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>.

VAN ASSCHE, G. *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. **Journal Of Crohn'S And Colitis**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 63-101, fev. 2010. <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>.

WGO - World Gastroenterology Organisation. Doença inflamatória intestinal: uma perspectiva global. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines**, jun. 2009. Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-portuguese-2009.pdf> Acesso em: 12 ago. 2024.



## ANEXOS

### Anexo A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Souza; Silva; Carvalho, 2010)

#### IDENTIFICAÇÃO

Título do artigo:

Título do periódico:

Autores:

Nome:

Local de trabalho:

Graduação:

País:

Idioma:

Ano de publicação:

#### INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO

Hospital  Universidade  Centro de pesquisa  Instituição única  Pesquisa multicêntrica  Outras instituições  Não identifica o local

#### TIPO DE PUBLICAÇÃO

Publicação de enfermagem  Publicação médica  Publicação de outra área de saúde. Qual?

#### CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO

1. Tipo de publicação:

1.1 Pesquisa

Abordagem quantitativa  Delineamento experimental  Delineamento quaseexperimental  
 Delineamento nãoexperimental

Abordagem qualitativa

1.2 Não pesquisa

Revisão de literatura  Relato de experiência  Outras

2. Objetivo ou questão de investigação \_\_\_\_\_

3. Amostra

3.1 Seleção

Randômica

Conveniência

Outra \_\_\_\_\_

3.2 Tamanho (n)

Inicial \_\_\_\_\_

Final \_\_\_\_\_

3.3 Características

Idade \_\_\_\_\_

Sexo: M  F

Raça \_\_\_\_\_

Diagnóstico \_\_\_\_\_

Tipo de cirurgia \_\_\_\_\_

3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos

4. Tratamento dos dados

5.1 Variável independente

5.2 Variável dependente

5.3 Grupo controle: sim  não

5.4 Instrumento de medida: sim  não

5.5 Duração do estudo

5.6 Métodos empregados para mensuração da  
intervenção

6. Resultados

7.1 Tratamento estatístico

7.2 Nível de significância

8. Implicações:

8.1 As conclusões são justificadas com base nos  
resultados

8.2 Quais são as recomendações dos autores

9. Nível de evidência

### **AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO**

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados):

Identificação de limitações ou vieses: