

A influência do uso de antibióticos na infância no desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais: revisão sistemática

The influence of antibiotic use in childhood on the development of inflammatory bowel diseases: systematic review

Gabriella Micheten Dias¹, Thaise Ramos¹, Luis Gabriel Souza Perez¹, Thiago Machado¹, Marcos Fabiano Sigwalt¹

RESUMO

Introdução: As doenças inflamatórias intestinais (DII's) possuem etiologia complexa. Entre os principais fatores envolvidos em sua patogênese, destacam-se as alterações na composição da microbiota intestinal. Nesse contexto, o uso de antibióticos ganha importância, já que estes podem atuar como causadores do desequilíbrio da microbiota. Embora o mecanismo não seja completamente compreendido, a exposição a antibióticos durante a infância parece ter papel relevante no desenvolvimento das DII's, pois é nesta fase da vida que se inicia a formação da microbiota intestinal. **Metodologia:** Revisão sistemática embasada em artigos completos selecionados das bases de dados BVS e PUBMED, dos anos compreendidos entre 2017-2022, com idioma em português, inglês e espanhol. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi analisar as evidências existentes acerca da associação entre o uso de antibióticos na infância e o desenvolvimento de DII'S. **Desenvolvimento:** O uso de antibióticos afeta de modo significativo o equilíbrio da microbiota intestinal, favorecendo o desenvolvimento de condições patológicas. O mecanismo envolvido, parece ser uma resposta imune anormal o que, em pacientes geneticamente suscetíveis, pode resultar no desenvolvimento de doenças como as DII's. O impacto dos antibióticos na microbiota intestinal é dependente de fatores como o tipo de antibiótico, dosagem, duração do tratamento bem como a idade em que essa exposição ocorre. O uso de antibióticos no início da vida parece estar associado ao desenvolvimento de DC, sobretudo quando usado antes dos 6 meses de vida. Esta associação não pode ser evidenciada quando se trata de RCUI. **Conclusão:** O uso indiscriminado de antibióticos, principalmente na primeira infância, parece estar relacionado com alterações na microbiota intestinal e com o desenvolvimento subsequente de doenças. Portanto, o uso irracional dessa classe farmacológica deve ser evitado.

Descritores: Doença inflamatória intestinal; Crianças e antibióticos.

ABSTRACT

Introduction: Inflammatory bowel diseases (IBD) have a complex etiology. Among the main factors involved in its pathogenesis, changes in the composition of the intestinal microbiota stand out. In this context, the use of antibiotics gains importance, as they can act as causes of microbiota imbalance. Although the mechanism is not fully understood, exposure to antibiotics during childhood seems to have a relevant role in the development of IBD, as it is in this life stage that the formation of the intestinal microbiota begins. **Methodology:** Systematic review based on full articles selected from BVS and PUBMED databases, covering the years 2017-2022, in Portuguese, English, and Spanish. **Objectives:** The objective of this study was to analyze the existing evidence regarding the association between antibiotic use in childhood and the development of IBD. **Development:** The use of antibiotics significantly affects the balance of the intestinal microbiota, favoring the development of pathological conditions. The mechanism involved, appears to be an abnormal immune response that, in genetically susceptible patients, can result in the development of diseases such as IBD. The impact of antibiotics on the intestinal microbiota is dependent of factors such as the type of antibiotic, dosage, duration of treatment as well as the age at which this exposure occurs. The use of antibiotics at the beginning of life seems to be associated with the development of DC, especially when used before 6 months of life. This association cannot be evidenced when it comes to RCUI. **Conclusion:** The indiscriminate use of antibiotics, especially in early childhood, seems to be related to changes in the intestinal microbiota and with the subsequent development of diseases. Therefore, the irrational use of this pharmacological class should be avoided.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Children and antibiotics.

¹ Universidade Positivo - Curitiba/PR/Br.

Data de Submissão: 03/07/23 - **Data de Aceite:** 25/03/24

Conflito de Interesse: Os autores declaram que não há conflito de interesse.

Fonte de auxílio à pesquisa: Não há. **Comitê de Ética em Pesquisa Se houver:** Não há.

Autor correspondente: Thaise Ramos. Rua Carmelina Cavassin, 1280, casa 76; Tel.: (41) 99984-5782; E-mail: thaiseramos12@gmail.com

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII's) são caracterizadas pela inflamação crônica de segmentos do trato gastrointestinal. A doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) são, dentro desse espectro, as patologias mais prevalentes. A causa das DII's é complexa e envolve componentes genéticos, ambientais e distúrbios do sistema imunológico. Os principais fatores de risco nos adultos são tabagismo, dietas ricas em gorduras, disbiose e apendicectomia. Embora a doença possa ocorrer em qualquer idade, o pico acontece entre os 15 e 29 anos.^[1,2,3]

Atualmente, a prevalência das DII's ainda é maior nos países desenvolvidos, porém as taxas nos países em desenvolvimento vem aumentando, principalmente entre as crianças. Isto sugere que fatores etiológicos sejam os mesmos no mundo todo e que as crianças estão cada vez mais expostas a estes.^[1,2,3]

O papel das exposições ambientais, sobretudo nos primeiros anos de vida, no desenvolvimento das DII's permanece incerto, embora seja reconhecido que a amamentação atue como um fator protetor. Diversos trabalhos exploram o papel do uso de antibióticos no desenvolvimento das DII's. Os estudos mostram que a alteração da composição da microbiota intestinal leva ao crescimento desregulado de bactérias patogênicas, redução da diversidade de microrganismos e expressão de proteínas imunogênicas. Estas alterações desencadeiam resposta imunológica anormal em indivíduos geneticamente susceptíveis.^[1,2,3]

Sendo assim, embora ainda não completamente compreendida, a exposição ao uso de antibióticos durante a infância pode ter papel importante no desenvolvimento das DII's, já que é nesta fase da vida que se inicia a formação da microbiota intestinal e perturbações nesse processo podem levar ao desenvolvimento de doenças.^[1,2,3]

Nesse contexto, devido ao aumento da incidência de DII's nas últimas décadas, a maior disponibilidade de antimicrobianos e às recentes descobertas sobre o papel da microbiota na homeostase do organismo humano, o objetivo deste trabalho foi realizar revisão na literatura sobre a possível relação entre o uso de antibióticos durante a infância com o subsequente desenvolvimento das DII's.

METODOLOGIA

Para este estudo foi realizada uma revisão sistemática que seguiu as 6 etapas, de acordo com Donato e Donato (2019).^[4]

Na primeira etapa foi definida a pergunta norteadora do estudo usando a ferramenta PICO: "Por que o uso prolongado de antibióticos na infância pode alterar a composição da microbiota intestinal e influenciar no desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais?" e o tema "A influência do uso de antibióticos na infância no desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais".

Na segunda etapa, selecionamos os critérios de exclusão de títulos, sendo esses: títulos que abordassem exclusivamente sobre tratamento de DII's, que discutissem outras causas de DII's exceto por antibióticos, artigos que citassem exclusivamente pré e probióticos, que relacionassem a outras doenças que não DII's, que abordassem apenas o desenvolvimento de DII's no adulto, que discorressem apenas sobre alterações da microbiota intestinal e que estivessem duplicados no passo 4 (elucidado na figura 1).

Na terceira etapa, foram definidos os descritores "inflammatory bowel disease, children and antibiotics" junto com os booleanos "and" e "or". Para a pesquisa dos artigos, foram utilizadas as bases de dados BVS e PUBMED, nelas foram aplicados os filtros: anos (2017-2022), idioma (português, inglês e espanhol) e artigos completos.

Na quarta etapa, iniciamos a pesquisa pela plataforma BVS, com os descritores, foram encontrados 343 artigos, após o filtro de textos completos e de idiomas (inglês, português e espanhol) 194 artigos e 79 artigos após o critério dos últimos 5 anos (2017-2022). Pelos títulos 12 artigos foram separados para leitura dos resumos e destes, apenas 7 tiveram os textos lidos por completo. Para o texto final, 2 artigos foram escolhidos para compor a referência desse trabalho, além disso, vale ressaltar que 2 artigos foram excluídos por duplicidade. Já na PUBMED, a pesquisa inicial continha 706 artigos, dos quais, após a aplicação do filtro de textos completos resultaram em 606 e com o filtro dos últimos cinco anos (2017-2022), restaram 191 artigos. Na leitura dos títulos, 14 artigos foram selecionados e destes 8 foram lidos por completo e apenas 2 excluídos pelos critérios já definidos. Sendo assim, apenas 6 artigos foram usados para a síntese do texto. Todas as informações estão sintetizadas na figura 1.

Na quinta etapa, pela análise crítica dos textos escolhidos para compor a RI, pudemos classificar a revisão integrativa em nível B de evidência científica, uma vez que há poucos ensaios clínicos randomizados sobre o assunto, tal classificação está de acordo com a Prática Baseada em Evidência. Além disso, seguindo os critérios de exclusão, fizemos uma pesquisa em pares para melhor avaliação dos artigos selecionados, abordando a sexta etapa.

Na sétima etapa, discutimos sobre os resultados do desenvolvimento que nos trouxe a reflexão sobre a evidência de haver influência no desenvolvimento de DII's por uso prolongado de antibiótico, principalmente durante os 2 primeiros anos de vida. Assim, como

analisamos a relevância e a utilização dos artigos na RI, englobando a oitava etapa. Com base nas referências, produzimos a tabela 1 para a síntese dos resultados.

RESULTADOS

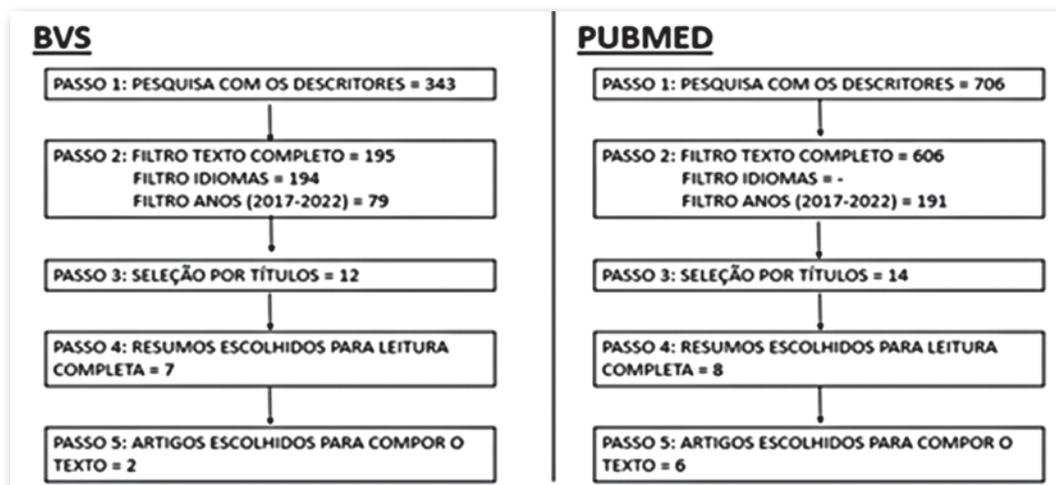


Figura 1. Fluxograma do desenvolvimento metodológico.

Tabela 1. Síntese dos resultados da revisão da literatura.

Número	Título	Autores	Tipo de estudo	Objetivo	Periódico
1	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	Canova, Cristina; Ludvigsson, Jonas F.; Di Domenicantonio, Riccardo; Zanier, Loris; Amidei, Claudio Barbiellini; Zingone, Fabiana.	Estudo de caso controle com coorte longitudinal.	Quantificar o impacto das condições perinatais e o uso de antibióticos nos primeiros 6 a 12 meses de vida sobre o risco de desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais em uma coorte de nascimento da população da região de Friuli-Venezia Giulia (Itália).	International Journal of Environmental Research and Public Health
2	Correlation between antibiotic use in childhood and subsequent inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis	Zou, Yunzhi; Wu, Lizhi; Xu, Wencai; Zhou, Xiong; Ye, Kun; Xiong, Huifang; Song, Conghua; Xie, Yong.	Revisão sistemática	Explorar a correlação indeterminada entre o uso de antibióticos na infância e subsequente doença inflamatória intestinal (DII).	Scandinavian Journal of Gastroenterology
3	Review article: changes in the epidemiology of Inflammatory bowel disease-clues for a etiology	Bernstein, C. N.	Revisão Sistemática	Revisar estudos e tendências epidemiológicas que identifiquem fatores de risco para o desenvolvimento de DII.	Alimentary Pharmacology and Therapeutics
4	Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review	Kamphorst, Kim; Daele, Emmy Van; Vlioger, Arine M.; Daams, Joost G.; Knol, Jan; Van Elburg, Ruud M.	Revisão Sistemática	Analisar a associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros 2 anos de vida em crianças nascidas a termo e a presença de distúrbios gastrointestinais crônicos mais tarde na infância.	BMJ Paediatrics Open
5	Linking the Gut Microbial Ecosystem with the Environment: Does Gut Health Depend on Where We Live?	Tasnim, Nishat; Abulizi, Nijjati; Puther, Jason; Hart, Miranda M.; Gibson, Deanna L.	Revisão Integrativa	Discutir os desafios que impedem o progresso para compreensão do papel do meio ambiente no desenvolvimento do microbioma intestinal.	Frontiers in Microbiology
6	Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis	Duong, Quynh A.; Pittet, Laure F.; Curtis, Nigel; Zimmerman, Petra.	Meta-análise	Analisar o aumento da resistência a antibióticos e a exposição precoce a estes medicamentos associado ao desenvolvimento de doenças durante a vida.	Journal of Infection
7	Antibiotic Use In Childhood and Adolescence and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study in the UK Clinical Practice Research Datalink	Troelsen, Frederikke S.; Jick, Susan.	Caso controle	Investigar a associação entre o desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais e o uso precoce de antibióticos.	Inflammatory Bowel Diseases
8	Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk for Crohn's Disease: A Nationwide Danish Birth Cohort Study	Mark-Christensen, Anders; Lange, Aksel; Erichsen, Runa; Froslev, Trine; Esen, Buket O.; Sorensen, Henrik Toft; Kappelman, Michael D.	Estudo de coorte	Analisar se o uso de antibióticos no início da vida pode alterar a flora intestinal e modificar o risco de desenvolver doença de Crohn.	Inflammatory Bowel Diseases

DISCUSSÃO

A microbiota refere-se ao conjunto de microorganismos que habitam o trato gastrointestinal do corpo humano. A composição da microbiota intestinal é dinâmica, ou seja, pode ser alterada por diferentes fatores, como exposição ambiental, dieta, estresse, uso de medicamentos e substâncias tóxicas.^[5,6] Desequilíbrios e alterações da microbiota intestinal são chamadas de disbiose, e estas, quando ocorrem, podem estar relacionadas à perda da homeostase do organismo, contribuindo para distúrbios e doenças gastrointestinais, cardiovasculares, autoimunes e metabólicas. Portanto, a microbiota intestinal é um ecossistema vivo, que possui relação direta, não só com o desenvolvimento, mas também, com a prevenção de doenças.^[3,6]

O uso de medicamentos, especialmente de antibióticos, afeta de modo significativo a microbiota intestinal e, assim, eleva a chance do desenvolvimento de condições patológicas. Alguns estudos encontraram relação dose-dependente do uso de antibióticos e o desenvolvimento de DII's, devido à perturbação persistente da microbiota intestinal e ao aumento dos processos inflamatórios locais.^[2,5,7]

Os antibióticos podem perturbar as bactérias intestinais, especialmente por a translocação de bactérias comensais nativas, as quais desempenham papel importante na regulação da função imunológica.^[2] Além disso, os antibióticos alteram a composição da flora intestinal, reduzindo sua diversidade, aumentando a expressão de proteínas, e assim, desencadeando uma resposta imune anormal com ativação de cascatas de respostas inflamatórias o que, em pacientes geneticamente suscetíveis, pode, possivelmente, resultar no desenvolvimento de DII's.^[2,8]

O impacto dos antibióticos na microbiota intestinal é dependente de vários fatores, dentre eles o tipo de antibiótico, a dosagem e a duração da exposição ao medicamento.^[5] Além disso, a idade de exposição é fator de grande importância a ser considerado. O intestino de um recém-nascido é quase estéril, com baixa diversidade de microrganismos, que ao longo do tempo, amadurece de acordo com os estágios crescentes de desenvolvimento.^[5,6]

Os mecanismos pelos quais os antibióticos podem predispor às DII's ainda não foram completamente esclarecidos; no entanto, evidências mostraram que o

uso de antibióticos na infância, especialmente entre os 2 primeiros anos de vida, resultam em mudanças da microbiota intestinal e isso pode desempenhar papel crítico no desenvolvimento do sistema imunológico

inato e adaptativo.^[1,5] O uso de antibióticos aumenta o risco do desenvolvimento de processos inflamatórios no trato gastrointestinal. Esses eventos parecem ser mediados por alterações imunológicas e podem estar relacionados ao desenvolvimento subsequente de DII's.^[2,5,8] Além disso, a disbiose causada pelo uso desses fármacos reduz a tolerância da microflora à colonização de microrganismos patogênicos, assim, o risco de infecções aumenta e altera ainda mais a microbiota normal. Devido a isso, nota-se que o uso de antibióticos na infância afeta diretamente o fortalecimento da imunidade, interrompendo o desenvolvimento e a variabilidade de microrganismos no intestino.^[2]

Na infância, a utilização de qualquer classe de antibiótico foi correlacionada ao risco moderado de desenvolvimento de DII's. Entretanto, a associação foi mais forte para penicilinas, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas.^[1,9] No caso da DC especificamente, o uso de antibióticos beta-lactâmicos, macrolídeos, lincosamidas e estreptograminas dentro do primeiro ano de vida foi associado a risco aumentado para o desenvolvimento da doença. Para os outros subgrupos de antibióticos, o número de crianças expostas foi muito pequeno para apoiar as análises.^[9] Em outros momentos da vida, foi notado ligeiro aumento no risco de desenvolver a DC entre indivíduos expostos à quinolonas e metronidazol em comparação com indivíduos que nunca foram expostos a essas drogas.^[1]

Além disso, o desenvolvimento de DII's pode estar associado não apenas ao uso prolongado de antibióticos na infância, mas também à fatores genéticos, principalmente na presença de mutações em genes que estão envolvidos na morte intracelular de bactérias e na eliminação de antígenos, sendo ambos achados comuns na DC. Com isso, os efeitos deletérios da alteração da composição de bactérias comensais intestinais podem ser mais graves em indivíduos geneticamente predispostos. Portanto, parece haver interação significativa entre fatores genéticos e uso de antibióticos na infância com o desenvolvimento das DII's.^[9]

O uso de antimicrobianos, nos primeiros três meses de vida, foi associado ao desenvolvimento subsequente de DC, o que pode ser evidenciado por resultados consistentes na maioria dos estudos dos quais foram utilizados antibióticos em comparação ao não uso dos fármacos através dos grupos controles.^[3] Entretanto, o uso dos antibióticos não parece aumentar o risco de desenvolvimento de RCUI.^[2,8] O risco aumentado para o desenvolvimento de DC, após exposição à antibióticos, foi evidenciado principalmente em indivíduos expostos a 4 ou mais prescrições de antibióticos nos primeiros 6 meses de vida.^[1]

No adulto, a microbiota intestinal também é suscetível aos efeitos do uso prolongado de antibióticos, porém não de forma tão danosa quanto nas crianças.^[3] Portanto, vale ressaltar a importância de se avaliar o risco-benefício do tratamento com antibióticos, especialmente no 1º ano de vida. O uso indiscriminado destes fármacos deve ser evitado.^[1,3]

CONCLUSÃO

O papel da microbiota e consequentemente da disbiose no desenvolvimento e prevenção de doenças é tema relativamente novo no meio científico. Nesse contexto, o uso indiscriminado de antibióticos, principalmente nos primeiros anos de vida do indivíduo, quando a microbiota ainda está em formação, ganha notoriedade, pois parece estar relacionado diretamente às alterações consistentes na microflora intestinal com posterior desenvolvimento de doenças.

É imperativo observar que o aumento da incidência de DII's coincide, entre outras coisas, com a ampliação do uso desses fármacos, que estão largamente disponíveis nos sistemas de saúde, principalmente nos países desenvolvidos, sendo utilizados, muitas vezes, de forma não criteriosa e sem acompanhamento médico adequado.

O mecanismo exato do uso de antimicrobianos, durante a infância, no desenvolvimento das DII's não está completamente elucidado, sendo necessários ainda mais estudos nessa área. Contudo, prescrições irracionais desses fármacos devem ser fortemente desencorajadas, visto que os estudos sugerem consequências negativas e ainda desconhecidas no organismo nessa fase da vida. Além disso, o acompanhamento médico adequado

durante todo o tratamento é importante para que se faça o uso correto dessa classe medicamentosa, evitando, assim, a necessidade de se repetir o tratamento com subsequente reexposição.

REFERÊNCIAS

1. Canova C, Ludvigsson JF, Di Domenicantonio R, Zanier L, Amidei CB, Zingone F. 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. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):1-13.
2. Zou Y, Wu L, Xu W, Zhou X, Ye K, Xiong H, et al. Correlation between antibiotic use in childhood and subsequent inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2020;55(3):301-11. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365521.2020.1737882>
3. Bernstein CN. Review article: changes in the epidemiology of inflammatory bowel disease—clues for aetiology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):911-9.
4. Donato H, Donato M. Stages for Undertaking a Systematic Review. *Actamedicaportuguesa*. 2019;18(FEV).
5. Kamphorst K, Van Daele E, Vlieger AM, Daams JG, Knol J, Van Elburg RM. Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: A systematic review. *BMJ Paediatr Open*. 2021;5(1):1-14.
6. Tasnim N, Abulizi N, Pither J, Hart MM, Gibson DL. Linking the gut microbial ecosystem with the environment: Does gut health depend on where we live? *Front Microbiol*. 2017;8(OCT):1-8.
7. Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2022;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.005>
8. Troelsen FS, Jick S. Antibiotic Use in Childhood and Adolescence and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(3):440-7.
9. Mark-Christensen A, Lange A, Erichsen R, Frøslev T, Esen BÖ, Sørensen HT, et al. Early-Life Exposure to Antibiotics and Risk for Crohn's Disease: A Nationwide Danish Birth Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(3):415