



EDITORIAL

New insights into the fecal microbiota of children living in a slum: association with small bowel bacterial overgrowth ☆,☆☆



Novas ideias sobre a microbiota fecal de crianças que vivem em uma favela: associação com supercrescimento bacteriano do intestino delgado

Carlos Lifschitz^{a,b,*} e Agnieszka Siczekowska^c

^a Hospital Italiano, Section of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Transplantation, Buenos Aires, Argentina

^b Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital and Children's Nutrition Research Center, Houston, Estados Unidos

^c Medical University of Gdansk, Department of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Gdansk, Polônia

O estudo de Mello et al. do grupo do Dr. Mauro Batista de Moraes fornece informações adicionais sobre o impacto de viver em uma favela sobre o supercrescimento bacteriano do intestino delgado (SBID), alguns parâmetros nutricionais e antropométricos e acrescenta novos dados sobre a composição da microbiota fecal.¹ Com a aplicação de uma técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, os autores compararam a composição da microbiota fecal de crianças com ou sem supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) e presença de baixa estatura e o nível de hemoglobina e anemia. Foram estudadas 100

crianças, entre cinco e 11 anos, que moravam em uma favela na periferia de São Paulo, Brasil. O SBID foi diagnosticado por meio de teste respiratório (TR) de hidrogênio (H₂) e metano (CH₄) após a ingestão de 10 gramas de lactulose. Os resultados mostraram que 61% das crianças estudadas apresentaram TR compatível com SBID e menor escore média de estatura/idade ($[-0,48 \pm 0,90]$ em comparação com $[-0,11 \pm 0,97]$; $p = 0,027$), bem como hemoglobina capilar ($[12,61 \pm 1,03 \text{ g/dL}]$ em comparação com $[13,44 \pm 1,19 \text{ g/dL}]$; $p < 0,001$).

As crianças com SBID apresentaram maior frequência de *Salmonella* spp., em comparação com as sem SBID (37,7% em comparação com 10,3%; $p = 0,002$). Contagens mais elevadas de *Eubactérias* ($p = 0,014$) e *Firmicutes* ($p = 0,038$) totais foram observadas em crianças sem SBID, ao passo que foi encontrada contagem maior de *Salmonella* ($p = 0,002$) nas crianças com SBID.

Primeiramente, os autores precisam ser elogiados em seus esforços, pois envolver os participantes e suas famílias na coleta de amostras respiratórias e amostras de fezes não deve ter sido uma tarefa fácil. Sua experiência com estudos anteriores fez com que eles solicitassem a ajuda de um

DOIs se referem aos artigos:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.012>,

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.12.002>

☆ Como citar este artigo: Lifschitz C, Siczekowska A. New insights into the fecal microbiota of children living in a slum: association with small bowel bacterial overgrowth. J Pediatr (Rio J). 2018;94:455–7.

☆☆ Ver artigo de Mello et al. nas páginas 483–90.

* Autor para correspondência.

E-mail: carlosl1949@gmail.com (C. Lifschitz).

líder comunitário para garantir a conclusão bem-sucedida com um maior número de indivíduos.

SBID é definido como um aumento no número de bactérias simbióticas endógenas no intestino delgado e pode ser uma doença assintomática ou apresentar desde sintomas intestinais leves e não específicos a síndrome de má absorção grave.² Como consequência do SBID, as crianças podem sofrer de deficiências nutricionais, perda de peso e baixa estatura. O desenvolvimento de TRs não invasivos e amplamente disponíveis e um interesse renovado na investigação do SBID têm observado que essa doença é mais prevalente do que observado anteriormente e que isso pode ser uma causa subestimada de morbidez pediátrica. Estudos mostram que o SBID não é limitado a crianças com anomalias estruturais intestinais ou distúrbios gastrointestinais funcionais e de motilidade, porém a doença também afeta aquelas que moram em condições insalubres ou tratadas com inibidores da bomba de prótons.³⁻⁶

As bactérias responsáveis pelo SBID são, na maioria das vezes, Gram-negativas e têm lipopolissacarídeo (LPS) em suas membranas celulares. Os LPS causam o processo inflamatório local, levam a lesões na mucosa que resultam em aumento da permeabilidade intestinal de macromoléculas e síndrome de má absorção consequente e alta fermentação de nutrientes consequentes no cólon e isso pode resultar em maior produção de H₂, conforme observado no estudo de Mello et al.¹

Apesar de os TRs serem importantes para o diagnóstico das síndromes da má digestão de carboidratos e SBID, falta padronização com relação a indicações de teste, à metodologia de teste e à interpretação dos resultados. Recentemente, foram publicados resultados de uma reunião de consenso por especialistas para desenvolver diretrizes para médicos e pesquisa de teste em adultos.⁷ Para diagnóstico de SBID, lactulose ou glicose foram usadas e as doses de consenso foram 10 e 75 g, respectivamente. Além disso, os TRs são úteis no diagnóstico de constipação associada a CH₄ e na avaliação de inchaço/gases, porém não na avaliação de trânsito orocecal. Foi concordado que um aumento de ≥ 20 p.p.m. no H₂ aos 90 minutos durante um TR com glicose ou lactulose para SBID é considerado positivo, ao passo que os níveis de CH₄ ≥ 10 p.p.m. foram considerados positivos. O diagnóstico de SBID tem como base o surgimento de um pico de H₂ na respiração antes do pico colônico. O motivo pelo qual os TRs não são úteis na medição do tempo de trânsito orocecal é a maior variabilidade inter e intraindividual. Um estudo em adultos mostrou que a média e o desvio-padrão do tempo de trânsito da boca ao ceco foi de 68 + 24 minutos em não produtores de CH₄ e significativamente maior em produtores de CH₄ (111 + 52 minutos [$p < 0005$]).⁸ A partir da Figura 2 deste artigo, pode-se calcular que o tempo de trânsito da boca ao ceco foi tão baixo quanto aproximadamente 45 minutos em dois indivíduos e abaixo de 75 minutos em 20 dos 65 indivíduos estudados, independentemente de seu status de produção de CH₄. Nesses indivíduos, um pico de H₂ aos 60 minutos seria erroneamente interpretado como compatível com SBID. Para complicar ainda mais a interpretação dos resultados dos TRs, não há consenso para crianças. O comprimento do intestino delgado varia entre 90 e 100 cm entre três e sete anos e 120 a 160 cm naqueles com oito anos ao início da adolescência.⁹ Não se sabe se

o tempo de trânsito orocecal será compatível em crianças com extremos de comprimento intestinal (90 e 160 cm). Portanto, ao usar 60 minutos como ponto de corte de elevação de H₂ no diagnóstico de SBID, como fizeram Mello et al., há o risco potencial de sobrediagnóstico de SBID naqueles com tempo de trânsito orocecal rápido. Além disso, estudos de validação precoce em adultos feitos com doses de lactulose entre 5-40 g demonstraram que os tempos de trânsito orocecal são menores com aumento nas doses de lactulose.⁹⁻¹¹ Um criança de cinco anos pode pesar 14 kg (menos se de baixa estatura) e usar a dose de lactulose recebida de 0,7 g/kg. Como no estudo,¹ a mesma dose foi usada em todos os indivíduos, uma criança com 11 anos, cujo peso seria 35 kg, receberia 0,3 g/kg de lactulose. O impacto das doses sobre o tempo de trânsito é desconhecido em crianças, porém pode-se admitir a hipótese de que, em crianças mais novas, uma maior dose por quilograma de peso corporal levaria a um rápido tempo de trânsito e, novamente, sobrediagnóstico de SBID. Em adultos, estudos para comparação de TRs de H₂ com lactulose e cintilografia feitos simultaneamente mostraram forte correlação ($r = 0,945$, $p < 0,01$).¹² Apesar de não haver motivo para suspeitar que essa correlação não existiria em crianças, esses estudos não foram feitos por motivos éticos, na maior parte dos casos.

Independentemente dos problemas descritos acima, os autores observaram baixa estatura e menores níveis de hemoglobina no grupo em quem o SBID foi diagnosticado, corroboraram seus critérios de diagnóstico. Não se pode identificar, a partir deste estudo, se esses achados foram a consequência de má absorção do SBID, baixa ingestão de nutrientes, perdas e desperdícios a partir de doenças recidivas e/ou diarreia ou uma combinação dos dispostos acima.

Os outros gases medidos no estudo foram CH₄. As *arqueas metanogênicas* estão entre os micro-organismos anaeróbicos presentes na microbiota humana e produzem CH₄ ao metabolizar H₂ e CO₂.¹³ A *arquea metanogênica* mais prevalente em humanos é a *Methanobrevibacter smithii*, que pode constituir até 10% dos anaeróbios da microbiota intestinal. Estudos associaram a excreção de CH₄ na respiração com diverticulose, síndrome do intestino irritável, câncer colorretal e constipação crônica com incontinência fecal retentiva. Descobrimos que a prevalência de SBID foi significativamente maior em crianças que receberam três meses de inibidores da bomba de prótons (IBP) em comparação com controles (C), conforme determinado pela excreção de H₂ e CH₄.⁵ Apesar de não termos observado diferenças significativas na excreção de CH₄ entre os grupos, 19,4% dos IBP e 12,9% dos C apresentariam um resultado falso-negativo caso o CH₄ não tivesse sido considerado.

Por fim, foi observado que as crianças com SBID apresentaram maior frequência de *Salmonella* spp., em comparação com as sem SBID, ao passo que maiores contagens de *Eubacterias* e *Firmicutes* totais foram vistas em crianças sem SBID. Esses achados são diferentes do estudo anterior dos autores que compararam a microbiota de crianças de diferentes níveis socioeconômicos que moram na mesma área urbana.¹⁴ Nesse estudo, maiores contagens dos organismos dos filos *Eubacteria*, *Firmicutes* e *Bacteroidetes* totais, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* spp. e *Methanobrevibacter smithii* foram encontrados em crianças que moram em áreas pobres, ao passo que maiores contagens de *Salmonella* spp.,

C. difficile e *C. perfringens* foram observados nas crianças que moram em condições de moradia satisfatórias ($p < 0,05$). Obviamente muitos fatores influenciam a composição da microbiota, mas não todos ao mesmo tempo.

Há uma diversidade considerável interindivíduos na composição atual da microbiota e ocorrem mudanças na composição microbiana com a idade, com um alto nível de variabilidade nos dois extremos da vida, infância e velhice.¹⁵ Por exemplo, um dos fatores ambientais controláveis que influenciam a composição do microbioma hospedeiro é a dieta, na qual uma dieta ocidental com alto nível de gordura, rica em açúcar contribui para um microbioma no qual predomina *Bacteroides*, ao passo que com alta ingestão de fibras para um microbioma dominado por *Firmicutes*, com forte correlação entre uma dieta de longo prazo e enterotipos.¹⁶ Em termos de sucessão ecológica, a microbiota dominada por *Bifidobacterium* das crianças muda com o passar do tempo para microbiota dominada por *Bacteroidetes* e *Firmicutes* do adulto,¹⁷ continua razoavelmente estável até a vida adulta, na ausência de perturbações como mudanças alimentares de longo prazo ou intervenção antibiótica repetida.

Este estudo acrescenta outro importante tijolo na "construção da parede" do entendimento da complexidade da microbiota intestinal normal e anormal, pois ela é afetada por condições ambientais e, por sua vez, como ela afeta a saúde humana.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Mello CS, Rodrigues MS, Filho HB, Melli LC, Tahan S, Pignatari AC, et al. Fecal microbiota analysis of children with small intestinal bacterial overgrowth among residents of an urban slum in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:483–90.
- Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006;130:578–90.
- dos Reis JC, de Moraes MB, Oliva CA, Fagundes-Neto U. Breath hydrogen test in the diagnosis of environmental enteropathy in children living in an urban slum. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1253–8.
- Hegar B, Hutapea E, Advani N, Vandenplas Y. A double-blind placebo controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:381–7.
- Sieczkowska A, Landowski P, Kaminska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth associated with persistence of abdominal symptoms in children treated with proton pump inhibitors. *J Pediatr*. 2015;166:1310–2.
- Sieczkowska A, Landowski P, Zagodzón P, Kaminska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth in children: a comprehensive review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:196–207.
- Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American Consensus. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:775–84.
- Cloarec D, Bornet F, Gouilloud S, Barry JL, Salim B, Galmiche JP. Breath Hydrogen response to lactulose in healthy subjects: relationship to methane producing status. *Gut*. 1990;31:300–4.
- Reiquam CW, Allen RP, Akers DR. Normal and abnormal small bowel lengths: an analysis of 389 autopsy cases in infants and children. *Am J Dis Child*. 1965;109:447–51.
- Bond JH, Levitt MP. Investigation of small bowel transit time in man utilizing pulmonary hydrogen measurements. *J Lab Clin Med*. 1975;85:546–55.
- Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology*. 1980;79:1276–82.
- Yu D, Cheeseman F, Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut*. 2011;60:334–40.
- Balch WE, Fox GE, Magrum LJ, Woese CR, Wolfe RS. Methanogens: reevaluation of a unique biological group. *Microbiol Rev*. 1979;43:260–96.
- Mello CS, Rodrigues MS, Araújo-Filho HB, Melli LC, Tahan S, Pignatari AC, et al. Gut microbiota differences in children from distinct socioeconomic levels living in the same urban area in Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:460–5.
- O'Toole PW, Claesson MJ. Gut microbiota: changes throughout the lifespan from infancy to elderly. *Int Dairy J*. 2010;20:281–91.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334:105–8.
- Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012;2:104.