

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O Papel das Infecções em Idade Precoce no Desenvolvimento de Doença Inflamatória Intestinal em Crianças e Adolescentes: Uma Revisão Bibliográfica Narrativa

João Francisco Moreira Martins

M

2024



**O PAPEL DAS INFECÇÕES EM IDADE PRECOCE NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA
INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Maio de 2024

Estudante: João Francisco Moreira Martins (up201807688@up.pt)
Mestrado Integrado em Medicina – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Orientador: Dr. Francisco José Ribeiro Mourão
Assistente de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade Local de Saúde de
Santo António

Coorientadora: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva
Assistente Graduada de Pediatria do Centro Materno-Infantil do Norte, Unidade Local de
Saúde de Santo António
Professora Associada Convidada de Pediatria no Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Universidade do Porto

João Francisco Moreira Martins

Assinatura do Estudante: João Francisco Moreira Martins

Assinatura do Orientador: Dr. Francisco José Ribeiro Mourão

Assinado por: **ERMELINDA RAMALHO
SANTOS SILVA**

Num. de Identificação: BI06531542

Data: 2024.05.17 22.27.33 GMT Daylight time



Assinatura da Coorientadora: Prof. Doutora Ermelinda Ramalho Santos Silva

Agradecimentos

Ao Dr. Francisco, por todo o apoio na escolha do tema e toda a ajuda e orientação prestada na realização deste trabalho. À Prof. Doutora Ermelinda, por toda a ajuda e disponibilidade.

Aos meus pais, Matilde e João Paulo, à minha irmã Margarida e à Bekas, por serem a âncora nos períodos mais difíceis e por todo o apoio incondicional ao longo destes 6 anos, sem os quais não seria possível chegar até aqui. À minha restante família, por acreditarem sempre em mim. À Inês, amiga de todas as horas e que viveu debaixo do mesmo teto este percurso.

Aos meus colegas que se tornaram amigos e, muitos deles, família, com os quais foi uma honra poder partilhar este percurso, e que certamente guardarei para a vida.

A Biomédicas, por todos os valores transmitidos que me fizeram crescer e acreditar no impossível.

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	iii
Abstract	v
Lista de Abreviaturas.....	vii
Introdução	1
1. Definições e Classificação	1
2. Epidemiologia da DII em crianças e adolescentes.....	2
3. Manifestações Clínicas de DII em idade pediátrica.....	2
4. Prognóstico da DII em Idade Pediátrica.....	4
Objetivos	6
Metodologia	7
Desenvolvimento	8
1. Mecanismos fisiopatológicos da DII	8
1.1. Fatores de Risco conhecidos	8
1.2. Importância dos fatores genéticos	9
1.3. Importância da Microbiota Intestinal	10
2. Infecções Gastrointestinais	11
2.1. Hipótese da Higiene e a DII	11
3. Infecções Respiratórias	13
4. Outras Infecções	14
5. Uso de Antibióticos e Desenvolvimento de DII.....	15
6. Relação entre Infecções, Antibióticos e Microbiota e o Desenvolvimento da DII.....	15
Conclusão	17
Bibliografia.....	20

Resumo

Introdução: A Doença Inflamatória Intestinal (DII) é uma entidade complexa que inclui a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn (DC), patologias distintas, mas com semelhanças na fisiopatologia e fatores de risco associados. Apesar de menos frequente na idade pediátrica, tem um grande impacto nesta faixa etária, estando associada a progressão clínica mais rápida e a um fenótipo clínico mais agressivo quando comparada com a apresentação clínica em idade adulta, com impacto ao nível do crescimento e desenvolvimento esquelético e redução marcada da qualidade de vida das crianças e adolescentes.

Objetivos: Revisão bibliográfica narrativa do papel das infeções em idade pediátrica na fisiopatologia e desenvolvimento da DII, nomeadamente a sua interferência com o normal desenvolvimento da microbiota e resposta imunológica, bem como a relação entre o uso de antibióticos em crianças e o risco aumentado de desenvolvimento da DII.

Métodos: Pesquisa da literatura médico-científica em bases de dados da PubMed e Google Scholar com recurso às palavras-chave infracitadas, de forma combinada. Selecionaram-se para a revisão bibliográfica artigos publicados em revistas de elevado fator de impacto ($IF > 2,0$), em língua inglesa e publicados nos últimos 20 anos, envolvendo indivíduos em idade pediátrica (menores de 18 anos de idade).

Desenvolvimento: A DII é uma doença multifatorial cuja etiologia ainda não é completamente conhecida, sabendo-se, contudo, que envolve fatores ambientais, genéticos e imunológicos. Os primeiros anos de vida são um período crítico para exposição aos fatores ambientais e para a formação e consolidação da microbiota intestinal, responsável pela modulação do sistema imunológico e fortalecimento da função barreira associada à mucosa. Distúrbios neste processo de consolidação e consequente desestabilização da flora intestinal potenciam respostas inflamatórias exacerbadas que poderão contribuir para o desenvolvimento da DII. As infeções gastrointestinais e respiratórias em idade pediátrica são bastante frequentes e são eventos com capacidade de alterar e afetar a flora e microbiota intestinal, podendo contribuir para o desenvolvimento da DII, especialmente os casos que necessitem de hospitalização. Por outro lado, o crescimento em ambientes limpos e higiénicos associa-se a um menor contacto com microrganismos benéficos capazes de regular a resposta inflamatória como os parasitas Helminths. Também o uso de antibióticos em crianças e adolescentes aparenta contribuir positivamente para o surgimento de DII, em particular DC, em idade pediátrica.

Conclusão: Destaca-se a importância dos processos infecciosos comuns na infância no desenvolvimento da DII, bem como a necessidade de mais investigação para compreender exatamente quais os mecanismos por detrás dessa relação, não só acerca do papel das infeções gastrointestinais e respiratórias, mas também outras infeções pediátricas. É importante identificar os microrganismos envolvidos e aprofundar o impacto que a antibioterapia tem na microbiota.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal; Doença de Crohn; Colite Ulcerosa; Pediatria; Infecção; Gastroenterite; Infeções Respiratórias; Microbiota Intestinal; Antibióticos.

Abstract

Introduction: Inflammatory Bowel Disease (IBD) is a complex entity comprising Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD), distinct conditions, yet sharing similarities regarding their pathophysiology and associated risk factors. Despite being less common in paediatric age, it is a disease with significant impact in this age group, often being associated with a more aggressive clinical phenotype when compared with the clinical presentation of IBD cases in adults, impacting growth and skeletal development and compromising the quality of life in children and adolescents.

Objectives: Narrative bibliographic review of the role paediatric infections play in the pathophysiology and development of IBD, particularly their interference with the normal development of the intestinal microbiome and immune response, as well as the link between the use of antibiotics in children and adolescents and the increased risk of development of IBD.

Methods: Bibliographic search of medical-scientific literature in PubMed and Google Scholar databases, using the keywords mentioned below in combination. The selected articles were published in high impact factor journals (IF > 2,0), in the English language, and within the last 20 years, involving individuals in paediatrics age (under 18 years old).

Development: IBD is a multifactorial disease with still unknown aetiology, involving environmental, genetic and immunological factors. The early years of life are a critical period for exposure to environmental factors and for the formation and consolidation of the intestinal microbiota, responsible for modulating the immune system and strengthening the mucosal barrier function. Disruptions in this consolidation process and consequent destabilization of the intestinal flora can potentiate exaggerated inflammatory responses that may play a role in the development of IBD. Gastrointestinal and respiratory infections in paediatric age are quite frequent. They can constitute events capable of affecting the microbiota, positively contributing to the development of IBD, especially in cases requiring hospitalisation. On the other hand, growing up in a clean and hygienic environment is associated with less contact with potentially beneficial microorganisms, capable of regulating the inflammatory response, such as Helminth parasites. Additionally, the use of antibiotics in children and adolescents appears to positively contribute to the onset of IBD, particularly Crohn's disease, in paediatric age.

Conclusion: The importance of common infections during childhood in the development of IBD is highlighted, as well as the need for further research to understand exactly the mechanisms behind this relationship, not only regarding the role of gastrointestinal and respiratory infections but also

other paediatric infections. It is also important to identify the microorganisms involved and further explore antibiotic therapy's impact on the microbiota.

Keywords: Inflammatory Bowel Disease; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; Paediatrics; Infection; Gastroenteritis; Respiratory Infections; Intestinal Microbiota; Antibiotics.

Lista de Abreviaturas

CU: Colite Ulcerosa

DC: Doença de Crohn

DII: Doença Inflamatória Intestinal

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

IL: Interleucina

TGI: Trato Gastrointestinal

TGF- β : *Transforming Growth Factor - Beta*

Treg: Células T reguladoras

Th: Células T *helper*

Introdução

1. Definições e Classificação

A DII é uma entidade clínica complexa que pode envolver várias áreas do TGI, compreendendo duas grandes doenças crônicas – a Colite Ulcerosa (CU) e a Doença de Crohn (DC) – que, apesar de apresentarem algumas diferenças do ponto de vista patológico e clínico, partilham diversas características, principalmente ao nível da fisiopatologia e fatores de risco.¹

A DII, na forma de CU, atinge tipicamente apenas o cólon, surgindo sob a forma de inflamação de atingimento superficial da parede intestinal, envolvendo unicamente a camada mucosa, com início normalmente ao nível do reto e, classicamente, com extensão contínua ao longo da parede cólica. A classificação da CU tem por base a sua extensão, definindo-se a proctite ulcerosa quando a doença se encontra limitada ao reto; protossigmoidite ulcerativa quando para além do reto acresce a presença de inflamação ao nível do cólon sigmóide; colite esquerda, que pode significar uma afetação da parede cólica até ao ângulo esplénico e ainda formas mais graves e avançadas de pancolite, em que toda a mucosa do cólon, incluindo porções ou a totalidade do cego, estão também afetadas pelo processo inflamatório característico da doença.¹

A outra forma de DII, a DC, apresenta algumas diferenças significativas em relação à CU, podendo surgir de forma dispersa em qualquer porção do tubo digestivo, desde a boca até à região perianal, ainda que a maior frequência de incidência ocorra ao nível do íleo e cólon proximal.²

Na DC, ao contrário do que ocorre na CU, o processo inflamatório é transmural, ou seja, ocorre um envolvimento simultâneo de todas as camadas da parede. Adicionalmente, também a extensão da doença ao longo do TGI é significativamente diferente, dado que a DC surge com áreas de inflamação transmural rodeadas por áreas de tecido normal, pelo que estas áreas afetadas podem estar consideravelmente dispersas por todo o TGI. O atingimento transmural da DC leva a que esta se possa manifestar de acordo com três fenótipos distintos: inflamatório, fibroestenótico/obstrutivo e ainda fistulizante/perfurante.^{1,3} A classificação da DC pode ser feita de forma sistematizada, como os sistemas de classificação de Montreal e Paris. Estes usam diversos critérios como a idade de diagnóstico e localização da doença, comportamento e o impacto no crescimento e desenvolvimento pubertário.⁴

Estima-se que à apresentação, 44-49% das crianças com CU tenham doença na região retossigmoideia, 36-41% tenham doença restrita ao cólon esquerdo e entre 14 a 37% tenham pancolite.^{5,6} Dessa forma, e no que concerne a severidade da doença, a grande maioria apresenta-

se com doença ligeira (entre 50-60%), enquanto que manifestações mais severas com formas moderadas e graves compreendem cerca de 30% e 19% das crianças e adolescentes diagnosticados com CU, respetivamente.^{6,7} Por outro lado, a grande maioria dos doentes pediátricos com DC, entre 50% a 70%, apresentam doença na região do íleo terminal, frequentemente com atingimento concomitante da porção ascendente do cólon. Uma proporção mais pequena de doentes com DC apresenta doença isolada do cólon (10%-20%) e doença isolada afetando o intestino delgado (10%-15%), sendo que o envolvimento gastroduodenal pode estar presente em até 30%-40% dos casos.⁶

2. Epidemiologia da DII em crianças e adolescentes

As patologias que compõem a DII, no seu conjunto, apresentam um pico de incidência em doentes entre os 15 e os 30 anos, com cerca de 20-25% dos casos diagnosticados antes dos 20 anos. Atualmente, observa-se um aumento progressivo do número de diagnósticos a nível mundial, tanto em adultos como em crianças e adolescentes.^{8,9}

A verdadeira incidência da DII a nível mundial é desconhecida, e varia de acordo com a região, verificando-se números mais elevados em países industrializados do ocidente, em particular no Norte da Europa e Canadá. Adicionalmente, verificam-se níveis de incidência cada vez mais elevados em países considerados “em desenvolvimento”, em particular diversos países da Ásia (com o aumento da industrialização) e Leste Europeu (após o fim dos regimes comunistas).^{9,10}

Apesar de ser uma entidade relativamente rara em crianças pequenas, a DII manifesta-se ainda no período da infância ou adolescência em cerca de 5 a 10% dos casos. 10% dos casos de DII em idade pediátrica surgem antes dos 10 anos e 4% antes dos 4 anos. Adicionalmente, a DII com início em idade pediátrica está associada a uma progressão clínica mais acelerada, envolvimento mais extenso e fenótipo clínico mais agressivo, existindo ainda uma maior associação com história familiar de DII.⁸

3. Manifestações Clínicas de DII em idade pediátrica

Apesar das diferenças ao nível de atingimento e progressão, ambas as entidades da DII podem ter manifestações clínicas sobreponíveis, que dependem da localização e da extensão da doença. Os sintomas gastrointestinais correspondem às principais manifestações da doença, e incluem dor

abdominal, diarreia, hematoquézias, melenas, tenesmo ou úlceras na mucosa oral ou genital, bem como sintomas inespecíficos como astenia, anorexia e febre.^{2,8}

Para além dos sintomas tipicamente relacionados com o TGI, à semelhança do que ocorre nos adultos, a DII em crianças e adolescentes cursa ainda com manifestações extraintestinais, que podem ocorrer em até cerca de 35% da população pediátrica com DII, sendo o atingimento articular o mais comum, sob a forma de artrite em cerca de 7%-35% dos doentes. Os sintomas extraintestinais compreendem uma grande variedade de manifestações em múltiplos sistemas que, no caso da DII pediátrica, por vezes podem surgir anos antes das primeiras manifestações gastrointestinais. Tais manifestações podem ser sob a forma de atingimento cutâneo (como o eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou mesmo doença perianal); atingimento hepático, com desenvolvimento de colangite esclerosante primária (que apresenta uma maior associação com CU), hepatite e colelitíase; atingimento ocular, com surgimento de uveíte, episclerite ou conjuntivite, entre outros. O facto da DII constituir uma doença crónica com atingimento intestinal numa grande proporção de doentes pode ainda conduzir ao surgimento de anemia de doença crónica ou ferropénica, trombocitose, anemia hemolítica autoimune e deficiências em vitamina B12.^{2,6,8,11}

Uma das principais particularidades da DII em idade pediátrica relaciona-se com o impacto que a doença e o tratamento podem ter sobre o crescimento e desenvolvimento esquelético das crianças, bem como no seu desenvolvimento pubertário.⁶ Estima-se que em mais de 35% das crianças e adolescentes com DC e 10% das crianças e adolescentes com CU exista um atingimento do crescimento linear, que pode mesmo preceder o diagnóstico da DII em vários anos, havendo estudos que indicam valores de atraso de crescimento na ordem dos 85% para a DC e 65% para a CU na altura do diagnóstico, com cerca de um quinto dos doentes com DC a atingir valores de altura significativamente abaixo da altura esperada (>8 cm abaixo da estatura alvo).^{9,11-13} Adicionalmente, os corticóides, utilizados frequentemente no tratamento de adultos com DII, podem não ser a forma de tratamento mais adequada em idade pediátrica, por potenciarem o risco de atraso de crescimento. No entanto, apesar do impacto na progressão ponderal e crescimento ser bem conhecido, é de salientar que nos últimos anos se tem verificado um aumento do número de diagnósticos de DII em crianças com excesso de peso e obesidade, em linha com as tendências observadas na população pediátrica geral.^{9,11}

De acordo com a idade de instalação dos sintomas, podem ser definidos três grupos de doentes com base na divisão feita pela Classificação de Paris para a DC⁴, que irão apresentar diferenças na progressão clínica. Define-se, de forma mais específica, a DII pediátrica como a doença com um

diagnóstico entre os 10 e os 17 anos e a DII precoce quando existe instalação da doença em idades inferiores a 10 anos.¹⁴ Quando a sintomatologia típica de DII tem início antes dos seis anos de idade e, em particular, antes dos dois primeiros anos de vida, pode ser definida a entidade de DII de início muito precoce. De acordo com alguns estudos, este grupo de doentes constitui uma entidade específica e possui uma probabilidade aumentada de associação a alteração monogénica e a um curso mais severo de sintomas, apresentando-se frequentemente com o desenvolvimento de quadros complexos de doença fistulizante e com elevadas resistências à terapêutica. Para além do início muito precoce de sintomas, é frequente a existência de história familiar de DII ou de imunodeficiência, infeções recorrentes, manifestações adicionais de autoimunidade (como colangite esclerosante, anemia ou artrite) e ainda lesões na pele, unhas e cabelo.^{8,15}

4. Prognóstico da DII em Idade Pediátrica

Os indivíduos com DII apresentam risco aumentado de neoplasia, em particular ao nível do cólon (CU e DC) e intestino delgado (DC), sendo que no caso dos doentes pediátricos, o desenvolvimento das neoplasias pode ocorrer quando atingem a idade adulta. O risco neoplásico na DII é influenciado por vários fatores, entre eles a extensão da doença, idade do doente ao diagnóstico, tempo decorrido desde o diagnóstico bem como o tempo de exposição à terapêutica, sugerindo a possibilidade de que doentes em idade pediátrica possam apresentar um risco acrescido dado maior tempo de evolução da doença. Nesse sentido, existem estudos que apontam um risco 2,5 vezes superior de desenvolvimento de neoplasias ao longo da vida em crianças e adolescentes com DII, em comparação com a população geral.^{9,16,17}

A DII em idade pediátrica poderá também estar associada a um aumento da taxa de mortalidade, com alguns estudos a apontar um valor 3 vezes superior ao da população adulta com DII.^{16,18} Para além das neoplasias, em particular cancros gastrointestinais, o suicídio e as infeções foram apontadas como as principais causas de mortalidade neste grupo de doentes.¹⁶

Adicionalmente, é impossível dissociar o impacto que doenças crónicas, como é o caso da DII, têm ao nível do desenvolvimento psicossocial das crianças e adolescentes, apresentando desafios únicos. O impacto da DII, ao ser diagnosticada em idades precoces, relaciona-se com o desenvolvimento de elevados níveis de stress, muitas vezes associados a múltiplas ausências escolares, isolamento dos colegas ou mesmo a contínua necessidade de tratamento, acompanhamento médico e internamentos prolongados, resultando consequentemente em taxas

mais elevadas de transtornos depressivos e relatos de uma menor qualidade de vida neste grupo de doentes, apresentando inclusivamente níveis mais elevados de taxas de suicídio.^{3,6,9,19}

Objetivos

A DII é uma doença complexa, com uma incidência em ascensão a nível mundial, tanto em adultos como em crianças e adolescentes, e com elevada morbidade e impacto psicossocial neste grupo populacional. Atualmente, ainda se discute extensivamente o papel que determinados agentes ambientais e imunológicos poderão ter no seu desenvolvimento. No entanto, apesar de existirem alguns fatores de risco com relação estabelecida, é ainda incerto o papel que muitos outros agentes poderão ter na fisiopatologia da doença. Na população pediátrica é possível realizar uma avaliação mais exata dos fatores com possível relação com a doença, dada a menor exposição a agentes ambientais com papel potencialmente importante para o seu desenvolvimento.

O objetivo desta dissertação foi efetuar uma revisão narrativa da literatura científica internacional acerca do papel que as infeções que atingem a população pediátrica, nomeadamente os quadros infecciosos mais frequentes envolvendo o trato gastrointestinal e trato respiratório, bem como o contacto com os mais diversos microrganismos ao longo destas faixas etárias, poderão ter no desenvolvimento da DII.

Metodologia

Pesquisa de bibliografia com recurso às bases de dados da PubMed e Google Scholar, usando os seguintes termos de busca: “Inflammatory Bowel Disease”, “Crohn Disease”, “Ulcerative Colitis”, “Pediatrics”, “Children”, “Adolescents”, “Infection”, “Viral Infections”, “Bacterial Infections”, “Sepsis”, “Respiratory Tract Infections”, “Pneumonia”, “Bronchiolitis”, “Tonsillitis”, “Gastroenteritis”, “Urinary Tract Infections”, “Central Nervous System Infections”.

Foram elegíveis apenas os artigos de revisão e de investigação publicados nos últimos 20 anos, em língua inglesa, e envolvendo indivíduos em idade pediátrica (menores de 18 anos de idade). Os artigos foram selecionados por 2 investigadores (JFMM e FRM), e quando existiram dúvidas na sua inclusão, o desempate foi realizado por um terceiro investigador (ESS). Foram incluídos apenas estudos publicados em revistas de elevado fator de impacto ($IF > 2,0$). Foram excluídos os estudos envolvendo adultos ou sem especificação de idade, ou com publicação apenas sob a forma de *abstract*.

Desenvolvimento

1. Mecanismos fisiopatológicos da DII

A etiologia concreta da DII permanece ainda desconhecida, mesmo após longos anos de extensa investigação. O consenso atual reconhece que a DII é uma doença multifatorial, com múltiplas teorias que postulam o envolvimento complexo de fatores ambientais, genéticos e imunológicos como base para a fisiopatologia da doença, sendo que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DII parecem ser distintos para a CU e DC, com cada componente afetando de formas diferentes o seu desenvolvimento. Alguns elementos de âmbito ambiental, parecem já ter uma relação estabelecida com a DII, havendo, no entanto, uma multitude de outros fatores com possível influência no desenvolvimento da doença, destacando-se nesta dissertação o papel dos processos infecciosos precoces no surgimento da DII em idade pediátrica. A interação complexa entre a influência genética, do sistema imunológico, da microbiota intestinal e de fatores ambientais externos revela os principais desafios na compreensão da DII na população pediátrica.^{6,10,20}

1.1. Fatores de Risco conhecidos

A fisiopatologia da DII resulta de uma interação complexa e ainda pouco compreendida entre fatores genéticos e ambientais. De acordo com a teoria de *Developmental Origins of Health and Disease*, os primeiros anos de vida constituem um período crítico para a exposição a fatores que poderão ter consequências na saúde a curto e a longo prazo. O reconhecimento de que o microbioma presente nos primeiros anos de vida desempenha um papel central no condicionamento do sistema imunológico destaca a importância de caracterizar os efeitos que eventuais exposições nos períodos pré, peri e pós-natais possam ter no sistema imunológico, em especial na DII.²¹

Alguns fatores ambientais apresentam já um papel bastante reconhecido no desenvolvimento da DII, destacando-se o tabagismo materno, a exposição a antibióticos e a presença de infeções em idade precoce, em particular a otite média aguda.²¹ O tabagismo materno é um fator de risco importante, estando ainda relacionado com o desenvolvimento de obesidade infantil e alterações comportamentais.^{21,22} O papel dos antibióticos no desenvolvimento da DII poderá estar relacionado com a sua influência na colonização microbiana *in utero*, havendo uma relação estabelecida com outras doenças imunomediadas como asma e dermatite atópica.^{21,23} A relação entre infeções em idades precoces e o desenvolvimento da DII encontra-se ainda pouco explorada, existindo apenas

uma relação plausível com quadros de otite média aguda, havendo ainda alguma evidência que propõe um papel importante de infecções gastrointestinais no desenvolvimento de DII.^{21,24} Contrariamente, o aleitamento materno tem sido associado a um papel protetor na DII.^{21,25} Existem ainda outros fatores que poderão ter alguma influência positiva no desenvolvimento da DII, destacando-se o mês ou estação do ano em que ocorreu o nascimento, modo de parto, fatores sociais, atividade física, vacinação e fatores higiênicos.²¹ Adicionalmente, alguns estudos apontam também relações entre a DII e dietas altamente calóricas, eczema atópico e divórcio dos pais.²⁴

1.2. Importância dos fatores genéticos

Os estudos de associação genética em larga escala têm proporcionado informações relevantes acerca dos *loci* associados à DII, estimando-se que exista associação da doença com mais de duzentos *loci*, muitos dos quais conferindo um risco aumentado tanto para a DC como para a CU. Alguns destes genes poderão estar envolvidos na patogênese da DII ao potenciar um certo grau de disfunção no sistema imunológico gastrointestinal e na sua função barreira, enquanto que outros poderão influenciar indiretamente a composição do microbioma intestinal. Para além da predisposição genética, as diferenças entre a DC e a CU poderão estar também relacionadas em parte com o impacto das exposições ambientais e outros *triggers* que afetam a imunidade do hospedeiro.^{10,26}

As associações genéticas relacionadas com a DII são mais evidentes em populações com ascendência judaica, tanto para a DC como para a CU, existindo também um risco genético mais elevado em países industrializados, com prevalência e incidência elevada de DII, apesar de esta associação poder estar relacionada com fatores de risco ambientais, como a industrialização, saneamento e a dieta e estilo de vida ocidentais.⁹

A associação genética a determinados *loci* não é, contudo, suficiente para explicar a totalidade dos casos de DII em idade pediátrica, não existindo em muitos casos um padrão de hereditariedade definido. Alguns estudos apontam uma frequência de DII em familiares de primeiro grau de até 40%.⁶ Existe uma maior concordância para gémeos monozigóticos quando comparado com gémeos dizigóticos, sendo esta concordância superior na DC.⁶ Na DC existe uma frequência aumentada para HLA-A11 e HLA-A7, enquanto que na CU existe uma menor frequência de HLA-A9.⁶ Por outro lado, está provado que doentes com genótipo NOD2/CARD15 demonstram predominantemente doença fibroestenotante, com maior incidência no íleo e com uma instalação mais precoce. O gene IBD5 está, por sua vez, associado com doença perianal na DC.^{6,27}

1.3. Importância da Microbiota Intestinal

O período perinatal constitui uma época de extrema importância no desenvolvimento do sistema imunológico e da microbiota intestinal. Não é certa a esterilidade do líquido amniótico e do ambiente *in utero*²⁸, mas a evidência mostra que o primeiro grande processo de colonização da mucosa intestinal ocorre após o nascimento, tendo esta origem em bactérias da microbiota vaginal materna, bem como em exposições ambientais precoces, tais como o contacto com a pele materna e o aleitamento materno precoce.^{10,29} O equilíbrio deste ecossistema é de extrema importância. O microbioma é responsável por interações importantes com diversas entidades. Por um lado, a interação com o hospedeiro passa pela produção de ácidos gordos de cadeia curta, que para além de contribuírem para a indução do sistema imune associado à mucosa, fortalecem a função barreira da mucosa. As disrupções da microbiota intestinal nesta fase precoce poderão estar associadas a várias condições médicas, nomeadamente asma e doenças atópicas.^{10,15,30}

De acordo com a literatura, sabe-se que a diversidade da microbiota intestinal nos doentes com CU e DC encontra-se marcadamente reduzida.²⁰ A disbiose da microbiota intestinal conduz a uma redução de bactérias com potencial benéfico como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Ruminococcaceae*, ao mesmo tempo que promove um aumento da colonização por agentes patogénicos.¹⁵ Dessa forma, coloca-se a questão do possível papel que a flora comensal e a sua descompensação motivada por fatores externos possa ter no desenvolvimento da DII. A acumulação excessiva de bactérias potencialmente patogénicas ou com menor capacidade protetora será responsável por um processo de desregulação imunológica que aumenta a suscetibilidade para a DII. Importa por isso perceber quais são os eventuais responsáveis pela desregulação da microbiota intestinal das crianças, com um foco nos fatores ambientais externos.²⁰

Dada a elevada prevalência de DII com origem em idade pediátrica, pode-se suspeitar que eventos externos que ocorram nesta faixa etária e que possam modular a função imune, possam ter um papel significativo na patogénese da doença, destacando-se dentro desses fatores, as infeções em idade pediátrica que poderão assim estar associadas a um risco mais elevado de desenvolvimento de DC e CU, apesar de o mecanismo que poderá estar na base dessa correlação ser ainda pouco claro. As infeções representam assim eventos modeladores da doença, podendo precipitar a DII ao expor antígenos presentes no TGI ou ao gerar uma resposta imunológica contra alvos presentes na mucosa intestinal, dada a sua semelhança com antígenos patogénicos. As infeções em idade pediátrica poderão também influenciar o processo de desenvolvimento da DII ao alterar a função imune regulatória, ou mesmo por promoverem a exposição a outros fatores potencialmente importantes no desenvolvimento da DII como, por exemplo, os antibióticos.^{10,31}

2. Infecções Gastrointestinais

Apesar de a etiologia da DII ser ainda alvo de vasta discussão, reconhece-se amplamente que a inativação inapropriada do sistema imune devido à confluência de fatores ambientais e genéticos terá um papel importante na sua origem. Nesse sentido, e colocando em foco as infecções que afetam a população pediátrica, torna-se pertinente avaliar qual o impacto que as infecções gastrointestinais têm neste processo etiológico. As infecções gastrointestinais estão entre as entidades mais frequentes em idade pediátrica, e os vírus (Rotavírus, Norovírus, Enterovírus) são os principais agentes etiológicos; no entanto, os agentes bacterianos, menos frequentes, podem associar-se a uma morbidade significativa.³²

Reconhece-se em inúmeros estudos a relação importante que existe entre a hospitalização por gastroenterite em idade pediátrica e o desenvolvimento de DII.^{10,24,31} Destaca-se em alguns estudos uma associação particularmente mais significativa entre a DC e infecções gastrointestinais ocorridas entre os cinco e os dez anos de idade.¹⁰ A necessidade de conhecer os mecanismos que podem estar subjacentes a esta associação, entre infecções do TGI e desenvolvimento da DII, obriga a explorar o papel que estes microrganismos poderão ter na mucosa intestinal, na microbiota associada, e ainda na própria resposta imunológica desencadeada.

Como referido anteriormente, a microbiota intestinal inicia a sua formação logo ao nascimento, a partir da colonização da mucosa intestinal por microrganismos de origem materna, passando por mudanças significativas durante a infância, antes de se estabilizar por volta dos três ou quatro anos, tornando-se a partir daí semelhante à microbiota dos adultos. O que a literatura sugere é que este processo de maturação e consolidação da flora que habita a mucosa intestinal poderá ser afetado pela exposição a um agente infeccioso entérico de origem vírica ou bacteriana, desencadeando uma alteração da própria resposta do sistema imunológico que irá conferir uma maior predisposição para o desenvolvimento da DII.^{9,31}

2.1. Hipótese da Higiene e a DII

É impossível abordar a questão da microbiota intestinal e da influência dos processos infecciosos na DII pediátrica sem referir a “hipótese da higiene”. Esta teoria tem sido considerada uma potencial explicação para o crescimento do número de casos de DII, bem como a sua predominância em países industrializados. A hipótese postula que a diminuição da exposição microbiana durante a infância condiciona uma perda de interação imunológica com microrganismos potencialmente

patogénicos, bem como a uma menor exposição a microrganismos com um papel benéfico como Helmintas e lactobacilos. Esta alteração do padrão de exposição irá inevitavelmente conduzir a uma alteração da composição da microbiota intestinal e da própria resposta imunológica, potenciando não só a colonização e infeção do trato gastrointestinal por bactérias patogénicas, bem como o surgimento de processos inflamatórios de maior intensidade e com papel mais prejudicial, que irão conduzir posteriormente a uma maior suscetibilidade à DII e a outras doenças, nomeadamente patologias do foro alérgico.^{20,33-35}

Esta hipótese baseia-se na constatação da relação temporal coincidente entre o aumento de casos de DII e um período de melhoria das condições de higiene ao longo do século XX, nomeadamente na sua segunda metade. A crescente urbanização populacional, melhoria das condições de acesso a água potável, incremento das condições de limpeza, agregados familiares de menor dimensão, melhoria dos parâmetros de controlo e segurança alimentar, e maior acesso a produtos de higiene permitiu melhorar significativamente as condições de vida das populações, em particular das populações em idade pediátrica. Esta melhoria das condições de vida, a par da implementação de programas de vacinação, tem contribuído para a redução da mortalidade infantil e das taxas de infeção nestas idades.^{33,35} No entanto, as melhorias sanitárias e o menor contacto das crianças com ambientes considerados menos higiénicos levam, conseqüentemente, a uma menor exposição a microrganismos durante esta fase da sua vida, afetando o processo de colonização da microbiota intestinal e o processo de programação e modulação do sistema imune, em detrimento do desencadeamento de respostas imunitárias agressivas no intestino. A exposição a determinados microrganismos considerados inofensivos é, por isso, de extrema importância, tendo em conta o potencial de induzir a maturação de células dendríticas, permitindo-lhes facilitar o sistema regulador de células T (Treg).³⁴

De um modo particular, são vários os estudos que estabelecem a relação entre a redução da exposição das crianças a parasitas do género *Helmintha*, normalmente presentes no solo, com um risco aumentado de desenvolvimento da DII nesta faixa etária.^{26,35,36} Acredita-se que estes parasitas tenham um papel muito importante como imunorreguladores na microbiota intestinal, ao induzirem no hospedeiro uma resposta imune mediada por células Th2, contrastando com a resposta Th1 que está tipicamente associada a doenças como a DC. Adicionalmente, a infeção e presença prolongada destes microrganismos como parte da comunidade microbiana que habita o intestino humano, potencia a estimulação e produção de células Treg, que por sua vez libertam citocinas com capacidade de modulação da resposta inflamatória como *Transforming Growth Factor – β* (TGF- β) e Interleucina-10 (IL10). Estas moléculas sinalizadoras, para além de conseguirem regular a resposta inflamatória mediada por células Th1, controlam as respostas mediadas por Th2

mediadas exacerbadas em condições alérgicas crônicas.^{33,35} Para além disso, a infecção por estes parasitas poderá estar também relacionada com a ativação de outros fatores protetores contra a colite, destacando-se o aumento da secreção de muco e água no lúmen intestinal, bem como a interação direta com bactérias intestinais e a microbiota, sugerindo-se assim um papel protetor contra o desenvolvimento de DII nestas idades.³³

No contexto das infecções gastrointestinais, importa ainda abordar o papel que a bactéria *Helicobacter pylori* poderá ter no desenvolvimento da DII. São vários os estudos que vão demonstrando um possível papel protetor desta bactéria em relação ao desenvolvimento de diversas patologias com componente autoimune, como a asma e a própria DII.^{26,36–38} Frequentemente associada ao desenvolvimento de patologias com impacto significativo na população, como a gastrite crónica ou mesmo o carcinoma gástrico, a infecção por esta bactéria pode, no entanto, conferir proteção contra a DII ao induzir tolerância imunológica e limitar as respostas inflamatórias associadas à mucosa do TGI.³⁷ Embora pouco explorados, os mecanismos subjacentes a esta proteção poderão estar associados a um desvio da resposta pró-inflamatória Th1/Th17 mediada, em favor de uma resposta Treg com potencial imunorregulador.³⁸ A literatura analisada apenas estabelece a associação entre a infecção por *H. pylori* e a DII em adultos, não tendo sido encontrados dados relativos a um possível papel protetor em crianças e adolescentes.

3. Infecções Respiratórias

As infecções que afetam as vias respiratórias representam uma das patologias do foro infeccioso mais comuns em idade pediátrica, compreendendo uma grande quantidade de quadros, desde infecções víricas comuns que originam frequentemente infecções leves como as nasofaringites agudas, por norma benignas, até situações menos frequentes, mas potencialmente mais graves como pneumonias bacterianas. Como referido anteriormente, a literatura estabelece uma associação significativa entre a presença de quadros de otite média aguda, em particular em crianças com idade inferior a cinco anos e o desenvolvimento precoce de DII, sendo esta associação evidente tanto para a CU como para a DC.^{10,21} Todavia, o papel de outras infecções respiratórias no desenvolvimento de CU e DC é ainda pouco explorado, pelo que se torna relevante avaliar o papel que este grupo de patologias, tão comum em crianças e adolescentes, possa ter no desenvolvimento da DII nestas idades.

À semelhança do que se verifica com as infecções gastrointestinais, são vários os estudos que estabelecem uma associação positiva entre episódios de hospitalização motivada por infecções

respiratórias em crianças e o desenvolvimento de DII. O que a literatura demonstra é que o internamento motivado por pneumonias, nomeadamente em crianças com idade inferior a cinco anos, está associado a um risco até três vezes mais elevado de desenvolvimento de DC.^{20,39} O processo subjacente a esta associação não é bem conhecido, mas teoriza-se que os quadros de infeção respiratória baixa em crianças e adolescentes poderão ser indicadores de uma desregulação imunológica subjacente, responsável por aumentar a suscetibilidade para o desenvolvimento de quadros infecciosos, bem como de outras doenças, entre as quais a DC.³⁹ Adicionalmente, alguns estudos apontam também para uma associação entre a DII e infeções das vias aéreas superiores, em particular quadros de faringite e amigdalite, com um papel importante no processo de desenvolvimento tanto para a CU como para a DC.^{10,24} Esta associação torna-se mais significativa em crianças nas quais se registem três ou mais internamentos motivados por quadros de infeções respiratórias altas. Nestes quadros mais graves, para além dos agentes infecciosos, também o uso de antibióticos poderá estar implicado no incremento do risco de desenvolvimento de DII, sendo que a associação entre estes agentes farmacológicos e a DII será desenvolvida em secção própria adiante.²⁴

4. Outras Infeções

Da revisão da literatura destaca-se ainda o papel relevante que outras infeções poderão ter no desenvolvimento da DII. Importa por isso refletir sobre a importância que infeções víricas precoces provocadas pelo vírus do Sarampo e da Parotidite Epidémica poderão ter no desenvolvimento desta doença em idade pediátrica. Alguns estudos mostram que crianças com menos de dez anos de idade, com dois quadros infecciosos provocados por estes microrganismos no mesmo ano, apresentam um risco significativamente mais elevado para o desenvolvimento de DII, tanto de CU como de DC.⁴⁰ A infeção sintomática pelo vírus do sarampo pode mesmo contribuir para aumentar o risco de desenvolvimento de DC pediátrica em quatro vezes.³¹ Por outro lado, alguns estudos demonstraram também um menor risco de desenvolvimento de DII em crianças vacinadas com a vacina contra o sarampo, parotidite epidémica e rubéola (VASPR), pelo que se pode especular que a vacinação possa ter um papel protetor contra a doença nesta faixa etária.⁴⁰

Para além das infeções que acometem o TGI e o sistema respiratório, são vastos os quadros infecciosos que afetam outros órgãos e sistemas na população pediátrica, destacando-se pela sua frequência e/ou grau de importância as infeções do sistema nervoso central e trato urinário. Estas patologias têm um impacto substancial na morbilidade e mortalidade infantil e podem resultar em complicações graves como meningites, encefalites e pielonefrites, com comorbidades graves e, em

alguns casos, letais. Dessa forma, para além de representarem uma carga significativa para a população pediátrica, estas infeções, à semelhança das infeções abordadas anteriormente, podem ter o potencial de desencadear respostas imunológicas complexas que poderão influenciar o desenvolvimento de condições inflamatórias crónicas como a DII em crianças e adolescentes. Apesar de a revisão efetuada não ter permitido encontrar achados na literatura que possam avaliar objetivamente esta associação, compreender a interação entre estes quadros infecciosos e a patogénese da DII poderá ajudar a compreender melhor a patogénese da doença.

5. Uso de Antibióticos e Desenvolvimento de DII

O uso de antibióticos está intimamente relacionado com a presença de infeções, já que são indispensáveis no seu tratamento, em grande parte dos casos, tanto em adultos como em crianças. Nos últimos anos, tem surgido um crescente interesse e preocupação sobre o possível papel que o uso de antibióticos em idades precoces terá no desenvolvimento de várias doenças ao longo da vida. Alguns estudos têm apontado uma relação entre o uso de antibióticos e determinadas condições crónicas, como é o caso da Asma, Diabetes Mellitus de tipo I e mesmo da DII.^{20,41}

Alguns estudos destacam uma correlação robusta e significativa entre o uso de antibióticos e o desenvolvimento de DII em idade pediátrica, considerando mesmo a possibilidade de a incidência crescente de DII nesta faixa etária poder estar relacionada com o aumento da utilização destes fármacos, com destaque para as quinolonas, macrólidos e cefalosporinas.²⁰ De acordo com a literatura analisada, existe uma maior associação entre o uso de antibióticos ao longo do primeiro ano de vida, em particular nos primeiros seis meses. O risco de associação é tanto mais elevado quanto maior for o número de tratamentos de que a criança tenha sido alvo, sendo a associação bastante significativa em crianças expostas a quatro ou mais ciclos de tratamento com antibióticos. Adicionalmente, a associação entre a antibioterapia e o desenvolvimento de DII parece ser mais evidente para a DC, incluindo uma maior probabilidade de diagnósticos mais precoces.^{10,14,21,41}

6. Relação entre Infeções, Antibióticos e Microbiota e o Desenvolvimento da DII

Ao longo da dissertação, foram várias as menções ao papel importantíssimo que a microbiota tem no correto funcionamento da função imunológica do TGI. Para além da sua responsabilidade na indução e modulação da resposta imunológica associada à mucosa intestinal, é responsável por proporcionar mecanismos de proteção contra processos de colite, ao mesmo tempo que compete

com microrganismos com potencial patogénico e de desregulação e, consequentemente, com capacidade de conduzir a alterações imunológicas e inflamatórias que propiciam o desenvolvimento de DII em indivíduos suscetíveis.^{15,33} Contudo, após a influência que os processos infecciosos e o uso de antibióticos têm na DII, surge uma questão importante: serão os processos infecciosos em si os responsáveis pelo desenvolvimento da DII, ou esta última será desencadeada pela influência da antibioterapia? Importa explorar esta possível associação.

O potencial disruptivo que as infeções possuem em relação à microbiota é bastante importante. No entanto, propõe-se igualmente que os antibióticos contribuam para a desestabilização do processo normal de colonização e consolidação da microbiota infantil, possuindo mesmo a capacidade de impor alterações alargadas e persistentes na sua constituição, em particular em indivíduos geneticamente suscetíveis. As alterações da composição da flora intestinal impostas pelos antibióticos são feitas através de efeitos supressores gerais e específicos, resultando por vezes na eliminação indiscriminada de bactérias prejudiciais e benéficas no intestino, independentemente do local alvo da terapêutica antibiótica. Este processo resultará numa microbiota desregulada, surgindo assim um ambiente favorável à proliferação de outros microrganismos com potencial patogénico, o que conduz inevitavelmente a uma maior suscetibilidade a infeções de gravidade superior, que contribuirão ainda mais para incrementar o risco de desenvolvimento de DII. O processo de tolerância imunológica, essencial no desenvolvimento do sistema imunológico associado à mucosa intestinal e na sua relação com os microrganismos comensais, será também largamente afetado por este processo, levando a uma resposta aberrante e reativa, que irá estar na base da DII.^{10,15,20,41,42}

Conclusão

A DII é uma condição clínica complexa que engloba a CU e a DC, duas entidades com diferenças patológicas e clínicas, mas com características comuns no que concerne à fisiopatologia e fatores de risco. Apesar de ser uma entidade maioritariamente reconhecida na população adulta e com uma expressão epidemiológica pouco significativa em crianças, a realidade mostra-nos que existe um crescente impacto da doença na população pediátrica.

A fisiopatologia da DII resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais, ainda não totalmente compreendida e alvo de muita investigação. No entanto, é amplamente reconhecido que os primeiros anos de vida são críticos para a exposição a fatores que podem condicionar o desenvolvimento da doença ao longo do tempo, em particular no que diz respeito a fatores que possam causar impacto no normal desenvolvimento do microbioma intestinal das crianças. Esta população microbiana desempenha um papel importantíssimo na modulação do sistema imunológico, pelo que elementos externos que possam interferir com a sua constituição devem ser considerados e investigados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da DII. Nesse sentido, verificou-se que em doentes com CU e DC, a diversidade da microbiota intestinal é reduzida, sugerindo-se que a descompensação da flora intestinal pode desregular a imunidade e aumentar a suscetibilidade à DII. Os eventos externos que ocorrem durante o período da infância, nesta revisão com foco para as infeções, podem modular a função imunológica e contribuir para o desenvolvimento da DII, ao expor antígenos no trato gastrointestinal ou desencadeando uma resposta imune.

A relação entre infeções gastrointestinais na infância e o desenvolvimento da DII é um tema relevante, considerando a frequência dessas infeções nessa faixa etária. De acordo com a literatura analisada, é possível concluir que as infeções gastrointestinais em idade pediátrica podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento precoce da DII. A literatura sugere uma associação significativa entre hospitalizações por gastroenterite na infância e o posterior desenvolvimento de DII, com alguns estudos indicando uma associação mais forte entre determinadas idades e tipos específicos de infeções gastrointestinais e subtipos de DII. Esta associação pode dever-se a inúmeros fatores, incluindo alterações na microbiota intestinal, resposta imunológica anormal e exposição a microrganismos patogénicos. Como constatado anteriormente, a colonização da microbiota intestinal durante os primeiros anos de vida é fundamental para o desenvolvimento adequado do sistema imunológico, pelo que estas infeções poderão contribuir para perturbar esse processo, levando a uma suscetibilidade aumentada à DII. Por outro lado, a “hipótese da higiene” exalta a importância que a redução da exposição a

microrganismos durante a infância poderá ter para o incremento do risco de DII em idade pediátrica. Destaca que a contínua melhoria das condições de higiene das populações contribui para a redução da exposição a parasitas intestinais benéficos, como Helmintas, conduzindo a um desequilíbrio na resposta imunológica e a um maior risco de desenvolvimento de DII. No entanto, apesar das evidências serem altamente sugestivas da associação entre infeções gastrointestinais na infância e o desenvolvimento de DII, ainda há muito a ser desvendado sobre os mecanismos exatos nessa associação.

Na mesma medida, de acordo com os estudos analisados é possível estabelecer uma associação positiva entre quadros de infeções respiratórias e o desenvolvimento precoce da DII. A literatura estabelece uma associação entre a doença e a necessidade de hospitalização por estas infeções, e em particular com quadros de pneumonias, faringite e amigdalite, sendo a associação tanto mais forte quanto maior o número de internamentos. Destaca-se ainda a associação encontrada entre infeções víricas como sarampo e parotidite epidémica e o risco aumentado de DII em crianças. À semelhança do que foi verificado nas infeções gastrointestinais, o mecanismo por detrás desta associação é ainda incerto, mas pensa-se que envolverá os mesmos processos, principalmente através da desregulação imune desencadeada pelo processo inflamatório, bem como a desestabilização indireta da microbiota intestinal, aumentando o risco de desenvolvimento da doença, principalmente em crianças geneticamente suscetíveis.

No contexto desta revisão, tornou-se pertinente avaliar também a presença de algum tipo de associação entre o recurso a antibióticos para o tratamento de infeções em idade pediátrica, e o desenvolvimento da DII nesta faixa etária. A literatura analisada mostra que, se a associação existe, ela é complexa e multifacetada. O uso de antibióticos, especialmente durante o primeiro ano de vida, foi associado a um aumento significativo do risco de desenvolvimento de DII em crianças e adolescentes, com uma associação mais significativa com a DC. Destaca-se também a capacidade que estes fármacos possuem de perturbar o equilíbrio da microbiota intestinal, produzir alterações que favorecem a proliferação de microrganismos patogénicos e comprometer a tolerância imunológica. Apesar de os estudos evidenciarem esta associação, não é claro se são as infeções em si ou se será o uso de antibióticos que terá um papel predominante no desenvolvimento da DII.

Esta revisão da literatura permitiu colocar em destaque a importância dos processos infecciosos mais comuns em idade pediátrica no desenvolvimento das entidades clínicas compreendidas na DII. No entanto, há ainda muita margem para investigação e aprofundamento do conhecimento em torno desta associação.

São necessários mais estudos que visem esclarecer de forma mais aprofundada qual o papel das infecções gastrointestinais e respiratórias, bem como o papel que outros processos infecciosos igualmente comuns e importantes em idade pediátrica, como as infecções do sistema nervoso central, do trato urinário, e da pele e tecidos moles, possam ter no desenvolvimento da DII precoce, nomeadamente identificar quais os microrganismos com maior preponderância e quais os mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

Enfatizamos a necessidade de reunir mais evidência relativamente ao aparente papel protetor da infecção por alguns microrganismos em idade pediátrica, já conhecido em adultos, como é o caso da *H. pylori*. Destaca-se ainda a importância do reconhecimento de outros fatores de risco, tais como a antibioterapia em crianças e a sua associação com doenças crónicas, como a DII.

O conhecimento da fisiopatologia da DII é uma área ainda com muitas lacunas. Explorá-las permitirá aumentar o conhecimento sobre a doença e as diferentes interações que estão subjacentes ao seu aparecimento em crianças e adolescentes. Este conhecimento é essencial para uma melhor abordagem dos doentes, com a possibilidade de implementação de estratégias de vigilância e prevenção, de forma a minorar as consequências da doença nas populações mais suscetíveis.

Bibliografia

1. Peppercorn MA, Cheifetz AS. Definitions, epidemiology, and risk factors for inflammatory bowel disease - UpToDate. UpToDate. Published 2023. Accessed December 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/definitions-epidemiology-and-risk-factors-for-inflammatory-bowel-disease?topicRef=5879&source=see_link
2. Setty M, J Moran C, Bousvaros A. Clinical manifestations and complications of inflammatory bowel disease in children and adolescents - UpToDate. UpToDate. Published 2023. Accessed December 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-complications-of-inflammatory-bowel-disease-in-children-and-adolescents?source=mostViewed_widget
3. Kuenzig ME, Fung SG, Marderfeld L, et al. Twenty-first Century Trends in the Global Epidemiology of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1147-1159.e4. doi:10.1053/J.GASTRO.2021.12.282
4. Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):50-56. doi:10.5223/PGHN.2019.22.1.50
5. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(3):967-995. doi:10.1016/S0889-8553(03)00046-3
6. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12(20):3204-3212. Accessed November 11, 2023. www.wjgnet.com
7. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):445-458. doi:10.1016/S0889-8553(05)70064-9
8. Higuchi LM, Bousvaros A. Clinical presentation and diagnosis of inflammatory bowel disease in children - UpToDate. UpToDate. Published 2022. Accessed December 6, 2023. https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-inflammatory-bowel-disease-in-children?topicRef=5865&source=see_link
9. Fitzgerald RS, Sanderson IR, Claesson MJ. Paediatric Inflammatory Bowel Disease and its Relationship with the Microbiome. Published online 2021. doi:10.1007/s00248-021-01697-9/Published
10. Aujnarain A, R. Mack D, I. Benchimol E. The role of the environment in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease Monitor*. 2013;14(1):31-32. doi:10.1007/S11894-013-0326-4/METRICS
11. Cuffari C. Diagnostic Considerations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2009;5(11):775. Accessed December 12, 2023. [/pmc/articles/PMC2886370/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2886370/)
12. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015;169(11):1053-1060. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.1982

13. Sawczenko A, Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease. *Pediatrics*. 2006;118(1):124-129. doi:10.1542/PEDS.2005-2931
14. 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). doi:10.3390/IJERPH17072409
15. Örtqvist AK, Lundholm C, Halfvarson J, Ludvigsson JF, Almqvist C. Fetal and early life antibiotics exposure and very early onset inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gut*. 2019;68(2):218-225. doi:10.1136/GUTJNL-2017-314352
16. Malham M, Jakobsen C, Paerregaard A, Virta LJ, Kolho KL, Wewer V. The incidence of cancer and mortality in paediatric onset inflammatory bowel disease in Denmark and Finland during a 23-year period: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(1):33-39. doi:10.1111/APT.15258
17. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*. 2017;358:j3951. doi:10.1136/BMJ.J3951
18. Olén O, Askling J, Sachs MC, et al. Increased Mortality of Patients With Childhood-Onset Inflammatory Bowel Diseases, Compared With the General Population. *Gastroenterology*. 2019;156(3):614-622. doi:10.1053/J.GASTRO.2018.10.028
19. Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol*. 2010;35(8):857-869. doi:10.1093/JPEPSY/JSP120
20. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(12):2687-2692. doi:10.1038/AJG.2010.398
21. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021;36. doi:10.1016/J.ECLINM.2021.100884
22. Karur O, Gutvirtz G, Wainstock T, Sheiner E. Maternal prenatal smoking and long-term gastrointestinal morbidity of the offspring: A population-based cohort analysis. *Reproductive Toxicology*. 2021;103:133-138. doi:10.1016/J.REPROTOX.2021.05.005
23. Zhong Y, Zhang Y, Wang Y, Huang R. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and the risk of allergic diseases in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(3):445-456. doi:10.1111/PAI.13411
24. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease-A population based. Published online 2007. doi:10.1016/j.crohns.2012.05.024
25. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780-789. doi:10.1111/APT.14291

26. Ponder A, Long MD. A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. *Clin Epidemiol*. 2013;5(1):237-247. doi:10.2147/CLEP.S33961
27. Hyams JS, Markowitz JF. Can we alter the natural history of Crohn disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(3):262-272. doi:10.1097/01.MPG.0000154660.62359.FE
28. Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, Walter J. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1). doi:10.1186/S40168-017-0268-4
29. Jost T, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. New Insights in Gut Microbiota Establishment in Healthy Breast Fed Neonates. *PLoS One*. 2012;7(8):44595. doi:10.1371/journal.pone.0044595
30. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Published online 2012. doi:10.1038/nature11550
31. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of Genetic and Environmental Factors in British Twins with Inflammatory Bowel Disease. Published online 2011. doi:10.1002/ibd.21747
32. Levy J. Diagnostic approach to diarrhea in children in resource-abundant settings - UpToDate. Published 2022. Accessed February 11, 2024. https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-diarrhea-in-children-in-resource-abundant-settings/print?search=paediatric+GI+infections&source=search_result&selectedTitle=3%7E150&usage_type=default&display_rank=3
33. Koloski NA, Bret L, Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2008;14(2):165. doi:10.3748/WJG.14.165
34. Klement E, Lysy J, Hoshen M, Avitan M, Goldin E, Israeli E. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1775-1782. doi:10.1111/J.1572-0241.2008.01905.X
35. Amre DK, Lambrette P, Law L, et al. Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn’s disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(5):1005-1011. doi:10.1111/J.1572-0241.2006.00526.X
36. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(3). doi:10.1155/2013/102859
37. Rokkas T, Gisbert JP, Niv Y, O’Morain C. The association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease based on meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(6):539-550. doi:10.1177/2050640615580889
38. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2014;20(21):6374-6385. doi:10.3748/WJG.V20.I21.6374

39. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):961-966. doi:10.1080/00365520801971736
40. Kim C, Yin Z, Kamdar N, Stidham R. Vaccination Against Measles, Mumps, Rubella and Incident Inflammatory Bowel Disease in a National Cohort of Privately Insured Children. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(3):430-436. doi:10.1093/IBD/IZAC176
41. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012;175(8):775-784. doi:10.1093/AJE/KWR400
42. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between early childhood otitis media and pediatric inflammatory bowel disease: an exploratory population-based analysis. *J Pediatr*. 2013;162(3):510-514. doi:10.1016/J.JPEDS.2012.08.037

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

