



ARTIGO ORIGINAL

## A double-blind placebo-controlled randomized trial on probiotics in small bowel bacterial overgrowth in children treated with omeprazole<sup>☆</sup>

Badriul Hegar<sup>a</sup>, Esther I. Hutapea<sup>b</sup>, Najid Advani<sup>b</sup>, Yvan Vandenplas<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup>Doutor. Médico. Department of Child Health, University of Indonesia, Jakarta, Indonésia

<sup>b</sup>Médicos. Department of Child Health, University of Indonesia, Jakarta, Indonésia

<sup>c</sup>Doutor. Médico. Department of Pediatrics, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Bruxelas, Bélgica

Recebido em 29 de outubro de 2012; aceito em 28 de dezembro de 2012

### KEYWORDS

(Hydrogen) breath test;  
Diarrhea;  
Flatulence;  
Omeprazole;  
Probiotic;  
Proton pump inhibitor;  
Small bowel bacterial overgrowth

### Abstract

**Objective:** To evaluate the incidence of small bowel bacterial overgrowth (SBBO) in children treated with omeprazole, and to test whether probiotics influence the incidence.

**Methods:** A double-blinded, placebo-controlled trial was performed in 70 children treated orally during four weeks with 20 mg omeprazole per day. *Lactobacillus rhamnosus* R0011 ( $1.9 \times 10^9$  cfu) and *Lactobacillus acidophilus* R0052 ( $0.1 \times 10^9$  cfu) were simultaneously given daily to 36 subjects (probiotic group), while 34 subjects received placebo (placebo group). The diagnosis of SBBO was based on the development of suggestive symptoms, in combination with a positive glucose breath test.

**Results:** After one month of proton pump inhibitor (PPI) treatment, 30% (21/70) had a positive breath test suggesting SBBO; of these 62% were symptomatic. Five children developed SBBO-like symptoms, but had a negative breath test; and 44 (63%) were symptom free and had a negative breath test. There was no difference in the incidence of positive breath tests in the probiotic *versus* the placebo group (33% vs 26.5%;  $p = 0.13$ ).

**Conclusions:** Since symptoms suggesting SBBO developed in 26% of PPI-treated children, and since the glucose breath test was abnormal in 72% of these, this side-effect should be more frequently considered. The probiotic tested did not decrease the risk to develop SBBO.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.  
All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2012.12.005>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Hegar B, Hutapea EI, 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.

\*Autor para correspondência.

E-mail: [yvan.vandenplas@uzbrussel.be](mailto:yvan.vandenplas@uzbrussel.be) (Y. Vandenplas)

**PALAVRAS-CHAVE**

Teste de hidrogênio no ar expirado;  
 Diarreia;  
 Flatulência;  
 Omeprazol;  
 Probiótico;  
 Inibidor da bomba de prótons;  
 Supercrescimento bacteriano do intestino delgado

## Um ensaio randomizado duplo-cego e controlado por placebo com probióticos em casos de supercrescimento bacteriano no intestino delgado em crianças tratadas com omeprazol

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a incidência de SBID em crianças tratadas com omeprazol e testar se os probióticos influenciam essa incidência.

**Métodos:** Um ensaio duplo-cego controlado por placebo foi realizado em 70 crianças tratadas oralmente, durante 4 semanas, com 20 mg de omeprazol por dia. Desses, 36 indivíduos receberam diária e simultaneamente *Lactobacillus rhamnosus* R0011 ( $1,9 \times 10^9$  cfu) e *Lactobacillus acidophilus* R0052 ( $0,1 \times 10^9$  cfu) (grupo probiótico), enquanto 34 receberam placebo (grupo placebo). O diagnóstico de SBID teve como base o desenvolvimento de sintomas sugestivos em combinação com um teste respiratório com glicose positivo.

**Resultados:** Após um mês de tratamento com IBP, 30% (21/70) apresentaram um teste respiratório positivo sugerindo SBID; desses, 62% foram sintomáticos. Cinco crianças desenvolveram sintomas parecidos com os de SBID, mas apresentaram um teste respiratório negativo; 44 (63%) não apresentavam sintomas e tiveram teste respiratório negativo. Não houve diferença na incidência de testes respiratórios positivos no grupo probiótico em comparação ao grupo placebo (33% em comparação a 26,5%;  $p: 0,13$ ).

**Conclusões:** Como houve sintomas sugestivos de SBID em 26% das crianças tratadas com IBP e o teste respiratório com glicose deu resultados anormais em 72% delas, esse efeito colateral deve ser levado em consideração com mais frequência. O probiótico testado não reduziu o risco de desenvolver SBID.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

**Introdução**

Inibidores da bomba de prótons (IBPs), como omeprazol, são administrados em doenças gastrointestinais, como a doença do refluxo gastroesofágico, a úlcera gástrica ou duodenal, a síndrome de Zollinger Ellison e a terapia de erradicação do *Helicobacter pylori*.<sup>1-3</sup> O efeito inibidor da secreção de ácido gástrico dos IBPs é muito mais potente que o efeito de antagonistas de receptores de histamina.<sup>2,4</sup>

O supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) é uma doença caracterizada por um maior número de bactérias intestinais e pela mudança na composição bacteriana do trato gastrointestinal.<sup>5,6</sup> Os fatores de risco do SBID são hipocloridria e acloridria de longo prazo (induzidas pelo IBP), anormalidades anatômicas intestinais (divertículo, fístula, estenose, aderência, perda da válvula ileocecal), hipomotilidade (neuropatia diabética, esclerodermia) e imunodeficiência grave.<sup>5,6</sup> O diagnóstico de SBID tem como base as manifestações clínicas e os resultados de um teste respiratório com glicose. As manifestações clínicas do SBID são caracterizadas por sintomas como dor abdominal, flatulência, flatos frequentes, diarreia ou constipação e esteatorreia.<sup>5-7</sup> Em doenças crônicas, o SBID pode causar anemia, déficit de crescimento, neuropatia, tetania e parestesia.<sup>5-7</sup> O padrão de referência para diagnosticar o SBID é a cultura do aspirado intestinal. Contudo, ela não é

realizada com frequência devido à sua natureza invasiva, dificuldade na realização, custo relativamente elevado, demora no processo e incapacidade de diagnosticar o SBID na parte distal do intestino.<sup>5-9</sup> O Consenso de Roma, em 2009, recomendou o teste respiratório com glicose- $H_2$  como a melhor ferramenta de diagnóstico do SBID, pois não é invasivo, é fácil de ser realizado, fornece resultados diretos e possui uma boa precisão no diagnóstico.<sup>8</sup>

Probióticos são micro-organismos vivos que, se ingeridos em quantidades adequadas, resultarão em um benefício à saúde do hospedeiro.<sup>10</sup> Sugere-se que os probióticos atuem em várias doenças, como diarreia infecciosa, diarreia associada a antibióticos, atopia e constipação.<sup>11-13</sup> A eficácia também foi relatada em algumas estirpes, como *Lactobacillus shirota*, no SBID.<sup>14</sup> Os mecanismos de ação dos probióticos consistem na luta contra bactérias nocivas, na síntese de um conjunto de agentes antimicrobianos (bacteriocinas, ácido láctico, ácido orgânico, microsin, reuterina e ácidos graxos voláteis), no estímulo da resposta imune e no estímulo do epitélio intestinal por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta.<sup>15-19</sup> Até o momento, os estudos sobre o papel dos probióticos na prevenção e terapia de SBID em crianças são muito limitados.

Os objetivos deste estudo foram: 1) testar se o IBP induz o SBID em crianças; e 2) avaliar se as estirpes de probióticos testadas podem prevenir o desenvolvimento de SBID.

## Métodos

### Projeto do estudo e indivíduos

Este ensaio clínico randomizado duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em crianças  $\geq 5$  anos de idade com queixa, principalmente, de dor epigástrica, na Clínica Ambulatorial do Hospital Cipto Mangunkusumo. Ao decidir, com bases clínicas, que os sintomas presentes justificaram um teste terapêutico com omeprazol, e, na ausência de critérios de exclusão, um teste respiratório com glicose foi realizado para descartar SBID antes da terapia com IBPs.

Todos os indivíduos foram tratados com omeprazol 1x 20 mg oral por quatro semanas. Os pacientes engoliram a cápsula intacta de omeprazol; os que apresentaram dificuldades para engolir a cápsula puderam abrir a cápsula e engolir os microgrânulos com suco de laranja ou de outras frutas. Adicionalmente, os pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo A (grupo probiótico) recebeu uma cápsula de probiótico por dia durante quatro semanas, ao passo que o grupo B (grupo de controle) recebeu uma cápsula placebo. O probiótico utilizado foi o Lacidofil®, que contém  $1,9 \times 10^9$  cfu *Lactobacillus rhamnosus* R0011 e  $0,1 \times 10^9$  cfu *Lactobacillus acidophilus* R0052. Uma rede de frio para a administração dos probióticos foi preservada enquanto estes foram armazenados em um refrigerador e transportados em uma bolsa de rede de frio com blocos térmicos de gel dentro dela.

Os pacientes que apresentavam as seguintes características foram excluídos: SBID diagnosticado, tratamento com antiácidos ou antibióticos nas 2 últimas semanas, supressão imunológica (tratamento com esteroides, tratamento com drogas antituberculosas, antirretrovirais ou citostáticos) e uso de varfarina, fenitoína ou diazepam.

A observação da adesão à medicação (IBP e probiótico/placebo) foi realizada duas vezes por semana, por telefone, com o questionamento aos pais sobre a adesão. Os indivíduos que não tomaram a medicação por pelo menos três dias, durante o período de intervenção de quatro semanas, foram considerados indivíduos de “baixa adesão”. Uma semana (4-10 dias) após o término da terapia, um segundo teste respiratório com glicose foi realizado.

### Teste de hidrogênio no ar expirado<sup>8,9,20</sup>

Os pacientes fizeram jejum de 10-12 horas e escovaram seus dentes na manhã antes do exame. O teste respiratório começou medindo o hidrogênio base; este teria de ser  $< 10$  ppm para ser considerado normal (Gastrolyzer2, Bedford Scientific Ltd.; distribuidor para a Indonésia: CV Andalan Batara, Jakarta). O valor normal do hidrogênio base foi uma exigência para ser elegível para inclusão. Os pacientes ingeriram 2 g/kg de glicose por peso corporal (máximo de 50 g) diluída em 10 mL/kg de água por peso corporal (máximo de 250 mL). O nível de hidrogênio foi medido a cada 15 minutos até 2 horas após a ingestão de glicose. Todo sintoma clínico ou queixa durante o teste respiratório foi registrado. Um teste respiratório positivo foi definido como um aumento de  $> 10$  ppm com relação à linha de base.<sup>21</sup>

Os pacientes, pais e participantes do estudo foram vendidos. Os avaliadores do estudo também o foram, para

não escreverem o nome do paciente nos dados do teste de hidrogênio no ar expirado. O placebo foi feito pelo Pharmacy Department, Faculty of Medicine, University of Indonesia.

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS, versão 17. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética local, e todos os pais assinaram um consentimento informado.

## Resultados

Inicialmente, 73 pacientes foram incluídos no estudo. Contudo, as visitas domiciliares mostraram que três pacientes não possuíam refrigerador em casa. Como não havia como saber se eles estavam no grupo probiótico ou placebo, e como o probiótico necessitava de conservação em um ambiente refrigerado, esses pacientes foram eliminados do estudo. Consequentemente, os dados de 70 pacientes foram disponibilizados para análise. A maior parte dos indivíduos era do sexo feminino (61/70), com um bom estado nutricional (39/70) (tabela 1).

A idade média foi de 13,5 anos (faixa de 6-17 anos). Dos 70 indivíduos, 36 foram incluídos no grupo probiótico e 34 no grupo placebo. A adesão à medicação foi baixa, uma vez que uma “boa adesão” foi observada apenas em 41/70 pacientes (59%); a adesão foi “baixa” em 29 pacientes: 11 aderiram muito pouco ao probiótico ou placebo, e 18 aderiram muito pouco ao IBP. Contudo, 66/70 (94%) dos pacientes disseram não ter tido sintomas ou ter apresentado uma melhora significativa em seus sintomas após o mês de intervenção. Apenas 4/70 (6%) disseram não ter apresentado melhora.

No total, 18 indivíduos desenvolveram sintomas sugerindo possível SBID; em 13 desses, o segundo teste respiratório sugeriu SBID. Desses 18 pacientes, 16 tiveram uma “boa adesão ao IBP”. De acordo com os resultados do teste respiratório (independentemente da presença/ausência de sintomas), SBID foi encontrado em 21/70 (30%) dos pacientes, com uma leve tendência de mais indivíduos com SBID no grupo probiótico (33%; 12/36) que no grupo placebo (26%; 9/34) ( $p = 0,13$ , tabela 2). Dos 21 indivíduos que apresentaram resultado positivo no teste de hidrogênio no ar expirado, 13 apresentaram sintomas recorrentes de SBID durante a terapia (tabela 3), ao passo que oito indivíduos permaneceram assintomáticos. Por fim, 44/70 (63%) dos pacientes permaneceram assintomáticos e apresentaram resultado negativo no teste respiratório com glicose durante tratamento com IBP. Cinco pacientes apresentaram sintomas sugerindo SBID, porém obtiveram um resultado normal no teste respiratório. Desenvolveram pelo menos um sintoma compatível com SBID durante o mês de terapia com IBP 13/21 (62%) indivíduos. Quatro (19% do grupo total ou 31% do grupo sintomático) apresentaram mais de um sintoma (tabela 4), dois desenvolveram SBID em estágio avançado com diarreia, dor abdominal e flatulência.

## Discussão

Este é o primeiro estudo realizado em crianças que teve como foco a incidência de SBID no tratamento com IBP

**Tabela 1** Características dos indivíduos e sua distribuição entre os grupos

Características dos indivíduos	Grupo		p
	Probióticos	Placebo	
Idade (anos) <sup>a</sup>			
Mediana	13.5	14	0,108
Escala	6 - 17	12 - 17	
Sexo <sup>b</sup>			
Masculino	5	4	1,00
Feminino	31	30	
Situação nutricional <sup>c</sup>			0,176
Boa (Curva CCD, PN/AN > 90-100%)	17	22	
Desnutrição (Curva CCD, PN/AN 70-90%)	15	8	
Sobrepeso (IMC > P85)	3	3	
Obesidade (IMC > P95)	1	1	

CCD, Centro de Controle de Doenças; IMC, índice de massa corporal; PN/AN, peso ao nascer/altura ao nascer.

<sup>a</sup> Teste de Mann-Whitney.

<sup>b</sup> Teste de Fisher.

<sup>c</sup> Teste de McNemar.

**Tabela 2** Resultados do teste de hidrogênio no ar expirado relacionados a probiótico ou placebo, independentemente dos sintomas

	SBID		Total
	+	-	
Omeprazol + probióticos			
Omeprazol + placebo	12 (33%)	24 (67%)	36
	9 (26%)	25 (73%)	34
Total	21	49	70

p = 0,13; SBID, supercrescimento bacteriano no intestino delgado.

**Tabela 3** Quantidade de crianças com sintomas sugestivos de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) e resultado do segundo teste de hidrogênio no ar expirado com glicose

	Sintomas sugestivos de SBID		
	Sim	Não	
Resultado do teste de H <sub>2</sub> expirado			
Positivo	13	8	21
Negativo	5	44	49
	18	52	

p < 0,001 (teste Qui-quadrado); SBID, supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

como único fator de risco, e também avaliou o papel de probióticos na prevenção de SBID. Os resultados sugerem um efeito placebo do IBP considerando que 18/70 não aderiram à medicação, e apenas 4 não relataram nenhuma melhora significativa. Todos os quatro faziam parte do grupo de não adesão. Um estudo de coorte realizado por

**Tabela 4** Queixas e resposta à terapia

Características dos indivíduos	Proporção
Queixas iniciais	
Dor epigástrica	70 (70/70)
Náusea	65 (65/70)
Vômito	10 (10/65)
Hemorragia gastrointestinal*	3 (3/10)
Flatulência	30 (30/70)
Limitação de atividades	45 (45/70)
Adesão à medicação	
Sim	41 (41/70)
Não	29 (29/70)
Resposta à terapia	
Cura	46 (46/70)
Melhora	20 (20/70)
Nenhuma melhora	4 (4/70)
Sintomas de SBID durante terapia em grupos com teste de hidrogênio no ar expirado positivo	
Diarreia	1 (1/21)
Dor abdominal moderada	1 (1/21)
Flatulência	5 (5/21)
Flatos frequentes	1 (1/21)
Constipação	1 (1/21)
Flatulência e dor abdominal	2 (2/21)
Diarreia, flatulência e dor abdominal	2 (2/21)
Nenhuma queixa	8 (8/21)

SBID, supercrescimento bacteriano do intestino delgado.

\* Queixas de vômito com pontos marrons.

Boissieu *et al.* em 53 crianças, com idades entre 2 meses e 12 anos e com queixas de diarreia crônica, dor abdominal ou ambas, apontou o SBID como uma causa frequente (34%), principalmente antes dos dois anos de idade.<sup>22</sup> Scarpellini *et al.* relataram uma elevada prevalência de SBID, cerca de 65% em crianças entre 3-16 anos de idade

com síndrome do intestino irritável (SII).<sup>23</sup> Ratuapli *et al.* publicaram recentemente uma ampla análise retrospectiva sobre o efeito do IBP sobre o SBID em adultos.<sup>21</sup> Em geral, os autores relataram que o IBP não induz o SBID; o resultado positivo do teste de hidrogênio no ar expirado foi associado à idade avançada, e ao uso de produtos antidiarreicos.<sup>21</sup> Contudo, Del Pioano quase confirmou, simultaneamente, um forte supercrescimento bacteriano no estômago e duodeno de adultos tratados com IBP, aumentando conforme a duração do tratamento.<sup>24</sup> O teste respiratório com glicose na linha de base apresentou resultados normais em todas as crianças incluídas em nosso estudo. Nele, os indivíduos envolvidos eram crianças com uma idade média de 13,5 anos que apresentavam apenas uma queixa principal de dor epigástrica. A proporção de meninas neste estudo foi muito maior que de meninos, porém o sexo foi distribuído normalmente em ambos os grupos ( $p = 1,00$ ). Essa diferença pode ser explicada por coincidência, pelo fato de existirem mais meninas que meninos nessa faixa etária em Jakarta e de as queixas gastrointestinais funcionais serem mais frequentes em meninas. Contudo, essa diferença marcante precisa ser melhor investigada.

Desenvolveram sintomas de SBID durante a terapia e o teste respiratório 62% dos indivíduos que apresentaram resultado positivo no teste de hidrogênio no ar expirado (tabelas 2 e 3). Esse fato se liga a estudos em crianças apontando o SBID como uma causa comum de dor abdominal e diarreia.<sup>22</sup> Apresentaram uma “boa adesão ao IBP” 16/18 crianças com sintomas de SBID, o que acrescenta um forte argumento para o IBP como causa de SBID. No nosso conhecimento, não foram realizados estudos sobre a incidência de SBID em crianças relacionada à terapia com omeprazol. Porém, esta foi relatada como sendo de 45-56% em indivíduos adultos.<sup>25-27</sup> A diferença na incidência de SBID neste estudo (19%) em comparação àquelas com adultos pode ser explicada por vários fatores, como diferença na dosagem e duração do tratamento com omeprazol, diferentes características dos pacientes e métodos distintos de diagnóstico. Há diferença em relação às características dos estudos com adultos, cuja idade média é de mais de 50 anos. A incidência de SBID é mais elevada na vida adulta devido à queda da imunidade e da motilidade intestinal e à condição de hipocloridria/acloridria.<sup>5,6,21</sup> A incidência de SBID e hipocloridria/acloridria em uma faixa etária sênior (idade média de 84 anos) foi relatada em 80%.<sup>28</sup> O alto metabolismo do omeprazol em algumas faixas etárias (1-6 e 13-16 anos de idade), que correspondem à idade dos indivíduos deste estudo, pode contribuir para a menor incidência de SBID em adolescentes.<sup>29</sup>

A duração da terapia com omeprazol está diretamente relacionada à incidência de SBID.<sup>24</sup> Esse dado também é justificado por um estudo realizado por Lombardo *et al.*, que mostrou que a incidência de SBID é significativamente maior no grupo de terapia com IBP por mais de 13 meses ( $p < 0,001$ ).<sup>30</sup> Em nosso estudo, ela foi avaliada em crianças que receberam 20 mg de omeprazol por dia, por quatro semanas. A dosagem e a duração da terapia são menores em nosso estudo do que nos relatos em adultos que ingeriram 20-40 mg de omeprazol por  $\geq 4$  semanas, podendo chegar a até 9,5 meses.<sup>25-27</sup>

As estirpes de probióticos administradas não reduziram o desenvolvimento do SBID. Contudo, os probióticos são uma opção terapêutica de possível benefício.<sup>31</sup> Os *Lactobacillus shirota* mostraram-se efetivos na alteração dos padrões de fermentação no intestino delgado, compatíveis com a redução do SBID.<sup>14</sup> Del Piano *et al.* mostraram que quatro estirpes de probióticos com uma atividade antagonista significativa com relação a cinco bactérias *E. coli* e um valor efetivo de N-acetilcisteína (NAC) reduziram o supercrescimento bacteriano em indivíduos tratados com IBP no longo prazo.<sup>24</sup> Uma redução significativa nos enterococos fecais, coliformes totais, *E. coli*, fungos e leveduras em indivíduos tratados com IBPs foi registrada no final da suplementação probiótica.<sup>24</sup>

O teste de hidrogênio no ar expirado mede a quantidade deste gás no ar expirado após jejum de 10-12 horas, seguido de ingestão de substrato de glicose. Caso a glicose não seja absorvida, mas seja metabolizada por bactérias intestinais, gases intraluminais, como hidrogênio ( $H_2$ ), metano ( $CH_4$ ) e dióxido de carbono ( $CO_2$ ), serão produzidos, o que pode ser medido pelo teste respiratório.<sup>20</sup> O teste respiratório com glicose- $H_2$  demonstrou ter uma precisão de sensibilidade, especificidade e diagnóstico de 62,5%, 81,8% e 71,7%, respectivamente. Segundo o consenso de Roma de 2009, o teste respiratório com glicose- $H_2$  é a ferramenta de diagnóstico recomendada em pacientes com suspeita de SBID.<sup>8</sup> Em nosso estudo, cinco indivíduos desenvolveram sintomas parecidos com os de SBID, porém o resultado do teste de hidrogênio no ar expirado foi negativo. O teste respiratório com glicose pode ser falso negativo devido à colonização intestinal por bactérias não produtoras de hidrogênio, ou se o nível de produção de hidrogênio não for alto o suficiente para ser detectado, e devido à ocorrência de SBID na parte distal do íleo (quando toda a glicose já foi absorvida).<sup>20,32</sup> De acordo com a literatura, a prevalência de colonização por bactérias não produtoras de hidrogênio varia de 2-43%.<sup>33</sup> Contudo, as bactérias não produtoras de hidrogênio geram metano, resultando em um aumento desse gás expirado, apesar de apresentar níveis normais de hidrogênio. Levit *et al.* relataram que 36,4% dos adultos (18-88 anos de idade) com SBID apresentaram colonização gastrointestinal com produção de metano.<sup>34</sup> Como o dispositivo utilizado em nosso estudo mede apenas o hidrogênio e não metano, não podemos fornecer informações adicionais sobre esse aspecto. Em alguns pacientes, os sintomas relacionados a SBID são semelhantes aos sintomas iniciais presentes. Apesar de não podermos esquecer o fato de que em alguns pacientes foram os sintomas iniciais que persistiram, é improvável, por diferentes razões, que: a) os sintomas iniciais tenham apresentado forte melhora; b) os sintomas tenham sido relatados como diferentes; e c) haja relação com o teste respiratório positivo. Ademais, 16/18 crianças com sintomas sugerindo SBID aderiram ao tratamento com IBP. O segundo teste respiratório foi realizado uma semana (4-10 dias) após a interrupção da terapia com IBP, quando o possível período de secreção do rebote ácido causado pela interrupção do IBP havia acabado.<sup>35</sup>

Concluindo, descobrimos que o SBID é frequente em crianças tratadas com 20 mg/dia de omeprazol por quatro semanas (26% se apenas os sintomas forem considerados; 30% se apenas os resultados do teste de hidrogênio no ar

expirado forem considerados; e 19% se os sintomas e o teste de hidrogênio no ar expirado positivo forem considerados). O probiótico testado não impediu o desenvolvimento de SBID. Crianças desenvolvendo sintomas como diarreia, dor abdominal e flatulência durante o tratamento com IBP devem ser investigadas quanto ao SBID.

## Financiamento

A Dexa Medica forneceu amostras gratuitas do probiótico e do placebo.

## Conflitos de interesse

YV é consultor da Biocodex e da United Pharmaceuticals. Os outros autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Pediatr Drugs*. 2003;5: 25-40.
- Gunasekaran TS, Hassal EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr*. 1993;123:148-54.
- Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, Souny PF, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clin Ther*. 2001;23:660-79.
- Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 1990. p. 897-913.
- Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2978-90.
- Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2007;3:112-22.
- DiBaise JK. Nutritional consequences of small intestinal bacterial overgrowth. *Prac Gastroenterol*. 2008;32:15-28.
- Gasbarrini A, Corazza GR, Montalto M, Gasbarrini G; 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: final statements from the 1st Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29: 32-49.
- Parodi A, Capurso G, Perri F, Cuocos L, Lauritano C. H2-breath testing for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:18-22.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization (WHO) Internet. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Córdoba (AR): Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação; Organização Mundial de Saúde (OMS); 2012 citado em 12 de janeiro de 2011. Disponível no endereço: [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\\_management/en/probiotics.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf)
- Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:430S-6S.
- Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*. 2000;130:396S-402S.
- Thomas DW, Greer FR; Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria; Comitê de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição da Academia Americana de Pediatria. Relato clínico: probióticos e prebióticos na Pediatria. *Pediatrics*. 2010;126:1217-31.
- Barrett JS, Canale KE, Geary RB, Irving PM, Gibson PR. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2008;14: 5020-4.
- Gibson GR, Fuller R. Aspects of in vitro and in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr*. 2000;130:391S-5S.
- Millar MR, Bacon C, Smith SL, Walker V, Hall MA. Enteral feeding of premature infants with *Lactobacillus GG*. *Arch Dis Child*. 1993;69:483-7.
- Macfarlane GT, Cumming JH. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *BMJ*. 1999;318:999-1003.
- Salminen S, Isolauri E, Salminen E. Probiotics and stabilization of the gut mucosal barrier. *Asia Pac J Clin Nutr*. 1996;5:53-6.
- Quigley EM, Quera R. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*. 2006;130:578-90.
- Eisenmann A, Amann A, Said M, Datta B, Ledochowski M. Implementation and interpretation of hydrogen breath tests. *J Breath Res*. 2008;2:046002.
- Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, Umar SB, Harris LA, Foxx-Orenstein AE, et al. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:730-5.
- de Boissieu D, Chaussain M, Badoual J, Raymond J, Dupont C. Small-bowel bacterial overgrowth in children with chronic diarrhea, abdominal pain, or both. *J Pediatr*. 1996;128: 203-7.
- Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Lauritano EC, Pantanella A, Fundarò C, et al. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study. *J Pediatr*. 2009;155:416-20.
- Del Piano M, Anderloni A, Balzarini M, Ballarè M, Carmagnola S, Montino F, et al. The innovative potential of *Lactobacillus rhamnosus LR06*, *Lactobacillus pentosus LPS01*, *Lactobacillus plantarum LP01*, and *Lactobacillus delbrueckii* Subsp. *delbrueckii LDD01* to restore the "gastric barrier effect" in patients chronically treated with PPI: a pilot study. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:S18-26.
- Singh VV, Toskes PP. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:365-72.
- Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut*. 1996;39:54-9.
- Hutchinson S, Logan R. The effect of long-term omeprazole on the glucose-hydrogen breath test in elderly patients. *Age Ageing*. 1997;26:87-9.
- Husebye E, Skar V, Høverstad T, Melby K. Fasting hypochlorhydria with gram positive gastric flora is highly prevalent in healthy old people. *Gut*. 1992;33:1331-7.
- Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3101-6.

30. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8:504-8.
31. Gibson PR, Barrett JS. The concept of small intestinal bacterial overgrowth in relation to functional gastrointestinal disorders. *Nutrition.* 2010;26:1038-43.
32. Simrén M, Stotzer PO. Simren M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath test. *Gut.* 2006;55:297-303.
33. Di Stefano M, Certo M, Colecchia A, Sorges M, Perri F. H22-breath tests: methodological audits in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:8-13.
34. Levitt MD, Furne JK, Kuskowski M, Ruddy J. Stability of human methanogenic flora over 35 years and a review of insights obtained from breath methane measurements. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:123-9.
35. Lerotić I, Baršić N, Stojsavljević S, Duvnjak M. Acid inhibition and the acid rebound effect. *Dig Dis.* 2011;29:482-6.