

IMPACTO DO SOBRECRESIMENTO BACTERIANO NO INTESTINO DELGADO SOBRE O PESO E A ESTATURA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

The impact of small intestinal bacterial overgrowth on the growth of children and adolescents

Alexandre Neves da Rocha Santos^a , Ana Cristina Fontenele Soares^a ,
Ricardo Palmero Oliveira^a , Mauro Batista de Morais^{a,*} 

RESUMO

Objetivo: Avaliar a existência de associação entre sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) e comprometimento de peso e estatura em crianças e adolescentes com doenças do aparelho digestivo.

Métodos: Estudo observacional e retrospectivo em ambulatório de gastroenterologia pediátrica. Foram incluídos todos os 162 pacientes com idade inferior a 19 anos que realizaram teste respiratório para pesquisa de SBID entre 2011 e 2016. O teste respiratório foi realizado após ingestão de dez gramas de lactulose. Foram determinadas as concentrações de hidrogênio e metano em aparelho 12i QuinTron MicroLyzer até 180 minutos após o início do teste respiratório.

Resultados: SBID foi caracterizado em 51 (31,5%) dos 162 pacientes. Não houve diferença na idade das crianças com (mediana=8,7 anos; percentil 25–75: 4,6–11,3) e sem (mediana=7,9 anos; percentil 25–75: 4,8–12,2) SBID ($p=0,910$). Não se observou associação entre SBID e sexo (masculino 27,4% e feminino 36,6%; $p=0,283$). O escore Z da estatura-idade nos pacientes com SBID (mediana=-1,32; percentil 25–75: -2,12–0,08) foi menor ($p=0,040$) do que naqueles sem SBID (mediana=-0,59; percentil 25–75: -1,57–0,22). Na comparação do escore Z de índice de massa corpórea-idade não foi observada diferença entre os grupos com (média=-0,489±1,528) e sem (média=-0,067±1,532) SBID ($p=0,106$). Nos pacientes com menos de 10 anos de idade, o escore Z de peso-idade foi menor nos pacientes com SBID (média=-0,968±1,359) do que nos sem SBID (média=-0,223±1,584) ($p=0,026$).

Conclusões: Crianças e adolescentes com SBID associado a doenças do trato gastrointestinal apresentam menores valores de peso e estatura.

Palavras-chave: Intestino delgado; Criança; Adolescente; Testes respiratórios; Lactulose; Crescimento.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and weight and height impairment in children and adolescents with gastroenterology diseases.

Methods: Observational and retrospective study. All 162 patients aged less than 19 years old who underwent breath test in search of SIBO between 2011 and 2016 were studied. Breath test was collected after the intake of 10 grams of lactulose. The concentration of hydrogen and methane was measured for 180 minutes after the beginning of the test by 12i QuinTronMicroLyzer device.

Results: SIBO was identified in 51 (31.5%) patients. There was no difference between the age of those with (mean=8.7y.o; 25th and 75th percentile: 4.6 and 11.3) and without (mean=7.9y.o 25th and 75th percentile: 4.8 and 12.2) SIBO ($p=0.910$). There was no association between gender and SIBO (male 26.3% vs. female 36.3%, $p=1.00$). A lower median of height-for-age Z score (mean=-1.32; 25th and 75th percentile: -2.12 and -0.08 vs. mean=-0.59; 25th and 75th percentile: -1.57 and 0.22; $p=0.04$) was demonstrated in children with SIBO when compared with children without it. There was no difference between the BMI-for-age Z score of patients with (mean=-0.48) and without SIBO (mean=-0.06) ($p=0.106$). The BMI of patients with SIBO (median=15.39) was lower than of those without it (median=16.06); however, the statistical analysis was not significant ($p=0.052$). The weight-for-age Z score was lower in patients with SIBO (mean=-0.96) than in those without SIBO (mean=-0.22) ($p=0.02$).

Conclusions: Children and adolescents with SBIO associated with diseases of the gastrointestinal tract have lower weight and height values.

Keywords: Intestine, small; Child; Adolescent; Breath tests; Lactulose; Growth.

*Autor correspondente. E-mail: maurobmorais@gmail.com (M. B. de Morais).

^aUniversidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em 08 de junho de 2018; aprovado em 11 de setembro de 2018; disponível on-line em 20 de dezembro de 2019.

INTRODUÇÃO

Sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado (SBID) é caracterizado pelo aumento anormal da quantidade de bactérias na luz do intestino delgado e/ou pela presença de microbiota atípica nessa porção do trato gastrointestinal. O SBID pode manifestar-se com sintomas como flatulência, esteatorreia, diarreia crônica, distensão abdominal, dor crônica abdominal, entre outras, ou ser assintomático.¹⁻³

Tradicionalmente, considera-se que o SBID ocorra quando há anormalidades anatômicas e da motilidade intestinal.²⁻⁵ Pode ser encontrado, também, em distúrbios gastrintestinais funcionais, tais como síndrome do intestino irritável, dor abdominal funcional e constipação intestinal funcional.⁶⁻¹³ SBID está ainda associado à situação de pobreza e pode favorecer a má absorção de nutrientes como parte da enteropatia ambiental.¹⁴⁻¹⁷ Comprometimento de estatura foi notado em crianças com SBID vivendo em países subdesenvolvidos quando se utilizou para interpretação as concentrações de hidrogênio (H_2) e metano (CH_4) no teste respiratório com lactulose.¹⁶ Estudos anteriores que usaram apenas o H_2 na interpretação do resultado do teste respiratório não evidenciaram déficit de estatura em crianças com SBID assintomático.¹⁷ A existência de comprometimento do crescimento pode ser uma justificativa para que seja realizado tratamento do SBID independentemente da sintomatologia.

O padrão-ouro para o diagnóstico do SBID é a análise da microbiota no conteúdo jejunal.¹⁻³ Porém é um método invasivo, caro e de difícil realização. Uma alternativa para o diagnóstico do SBID é o teste respiratório após ingestão de lactulose ou glicose.¹⁻⁴ Nesse teste são analisadas as concentrações de H_2 e CH_4 em amostras de ar expirado. Normalmente existe produção de H_2 e CH_4 devido à fermentação anaeróbia no intestino grosso. Na presença de SBID, essa produção ocorre também em porções mais proximais do trato gastrointestinal.¹⁻⁴

Considerando o exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar se existe associação entre SBID e comprometimento de peso e estatura em crianças e adolescentes com doenças do aparelho digestivo. No presente estudo foram avaliados os valores de peso e estatura de pacientes atendidos por doenças do aparelho digestivo e que realizaram o teste de H_2 no ar expirado após a administração de lactulose para a pesquisa de SBID.

MÉTODO

O delineamento deste estudo foi observacional e retrospectivo. O estudo foi realizado no ambulatório da disciplina de gastroenterologia pediátrica da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Foram coletados os dados de pacientes, independentemente do motivo da

consulta, com idade inferior a 19 anos que realizaram o teste respiratório após ingestão de lactulose durante o período entre agosto de 2011 e janeiro de 2016.

As seguintes informações foram coletadas no prontuário eletrônico: sexo, data de nascimento, data da primeira consulta, peso e estatura na primeira consulta, hipótese diagnóstica, data do teste, peso e estatura com intervalo máximo de dois meses antes ou após o teste respiratório.

Utilizando o software Anthro Plus 3.2.2 fornecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (disponível em <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>), foram calculados os escores Z de índice de massa corpórea (IMC)-idade e de estatura-idade de todos os pacientes, assim como o escore Z de peso-idade apenas dos pacientes com menos de dez anos.

O teste respiratório de H_2 e CH_4 no ar expirado foi realizado de acordo com o protocolo adotado no laboratório clínico da disciplina de gastroenterologia pediátrica da Escola Paulista de Medicina, UNIFESP. Os exames foram realizados no período da manhã, após jejum de seis a oito horas. Inicialmente, foi realizada higienização bucal com clorhexidine a 0,5%. Em seguida, coletou-se amostra do ar expirado em jejum. Após essa etapa foi administrada, por via oral, solução contendo 10 gramas de lactulose diluída em 100 mL de água. Amostras do ar expirado foram coletadas aos 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a ingestão da lactulose.^{4,13-17}

Para a coleta das amostras de ar expirado foi utilizado o dispositivo “no rebreathing valve set up”, da QuinTron Instrument Company Inc. (Menomonee Falls, Wisconsin, EUA). O dispositivo possui uma válvula que permite a passagem do ar em uma única direção. As amostras de ar expirado foram mantidas em seringa de polietileno acopladas à torneira de três vias. Foram coletadas amostras do ar ambiente no local da realização do teste respiratório. A mensuração da concentração de H_2 e CH_4 nas amostras de ar expirado foi realizada por cromatografia gasosa usando o modelo 12i QuinTron MicroLyzer (QuinTron Instrument Company – Milwaukee, Wisconsin, EUA). Os resultados foram expressos em partes por milhão (ppm). SBID foi caracterizado quando houve aumento na concentração de H_2 (≥ 20 ppm) e/ou CH_4 (≥ 10 ppm) em relação ao valor de jejum até a amostra coletada aos 60 minutos após a ingestão da lactulose. Foram considerados não produtores de H_2 os pacientes que não apresentaram elevação mínima de 10 ppm de H_2 no ar expirado, após ingestão de lactulose, em qualquer uma das amostras.¹²⁻¹⁷

Para a análise dos resultados foram utilizados o software SigmaPlot 12.0 (Systat Software Inc., USA) e o Epi-Info versão 6 (Centers for Disease Control and Prevention, USA), definindo 5% como nível para rejeitar a hipótese nula. Para a análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste do qui-quadrado. As variáveis numéricas foram avaliadas pelo teste de

Mann-Whitney ou pelo teste *t* de Student, dependendo da distribuição de cada variável. Para a estimativa do tamanho da amostra foram considerados os achados de um estudo anterior.¹⁶ Assim, considerando erro alfa de 5%, poder de 80%, diferença entre as médias de escore Z de estatura-idade de 0,4 e desvio padrão de 0,9, foi estimado que seriam necessários 47 pacientes com SBID (Systat Software Inc., USA).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIFESP sob CAAE de número 62059116.7.0000.5505.

RESULTADOS

Foram avaliados 162 pacientes, sendo 91 (56,2%) do sexo masculino. A idade variou de seis meses a 19 anos. Do total, 51 (31,5%) apresentaram SBID. A distribuição dos pacientes e as hipóteses diagnósticas que levaram à pesquisa de SBID estão apresentadas na Tabela 1. O estudo estatístico não mostrou maior positividade, com diferença estatisticamente significativa, de SBID em nenhuma das doenças que motivaram a solicitação do teste do H₂ no ar expirado.

Dos 162 pacientes, 24 (14,8%) foram classificados como não produtores de H₂. Desses 24 pacientes não produtores de H₂, quatro receberam diagnóstico de SBID com base na elevação da concentração de CH₄ no ar expirado após a ingestão de lactulose.

A Tabela 2 mostra os escores Z de estatura-idade e IMC-idade dos 162 pacientes incluídos no estudo. O escore Z de estatura-idade das crianças com SBID foi menor do que o das crianças sem SBID, sendo a diferença estatisticamente significativa. Na comparação do escore Z de IMC-idade, não foi observada diferença entre os grupos com e sem SBID.

Na Tabela 3 é comparado o escore Z de peso-idade das 103 crianças com menos de dez anos de idade. Observou-se que os escores Z de peso-idade foram menores nos pacientes com SBID.

A Tabela 4 apresenta a área sob a curva de concentração de H₂ e CH₄ obtida no teste respiratório, utilizados como indicadores de fermentação da lactulose. Tanto no período entre zero e 60 minutos como entre 60 e 180 minutos, a produção de H₂ e CH₄ foi maior nos pacientes com SBID.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi demonstrado que crianças com doenças do aparelho digestivo com diagnóstico de SBID apresentam valores menores de peso e estatura em relação àquelas sem SBID. Também se demonstrou que a produção de H₂ e CH₄ no ar expirado nos testes respiratórios dos pacientes com SBID é mais elevada, não somente no intestino delgado mas também na fase colônica do teste respiratório. SBID foi encontrado, na maioria das vezes, associado a outras doenças do aparelho

Tabela 1 Idade, sexo e hipótese diagnóstica das crianças e adolescentes que realizaram teste respiratório do hidrogênio e metano no ar expirado com lactulose de acordo com a presença de sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado.

	Com SBID (n=51)	Sem SBID (n=111)	p-valor
Idade (anos)	8,7 (4,6–11,3)	7,9 (4,8–12,2)	0,910 ^a
Gênero			
Masculino	25 (27,4%)	66 (72,6%)	0,283 ^b
Feminino	26 (36,6%)	45 (63,4%)	
Hipótese diagnóstica			
Alergia à proteína do leite de vaca	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,189 ^b
Suspeita de baixo peso e/ou estatura	8 (61,5%)	5 (38,5%)	
Constipação intestinal	15 (33,3%)	30 (66,6%)	
Diarreia crônica	8 (25,8%)	23 (74,2%)	
Dor abdominal	6 (23,1%)	20 (76,9%)	
Doença do refluxo gastroesofágico	2 (33,3%)	4 (66,6%)	
Intolerância à lactose	2 (18,2%)	9 (81,8%)	
Outros	9 (40,9%)	13 (49,1%)	

SBID: sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado; ^ateste de Mann-Whitney (mediana e percentis 25–75 entre parênteses); ^bteste do qui-quadrado.

digestivo, tais como alergia à proteína do leite de vaca, constipação intestinal, diarreia crônica, doença do refluxo gastroesofágico e intolerância à lactose (Tabela 1).

Em nosso conhecimento, até o presente não foram publicados artigos que correlacionaram a presença de déficit pondero-estatural em pacientes pediátricos com SBID associado a doenças do aparelho digestivo. Déficit pondero-estatural foi descrito^{15,17} em crianças com SBID associado a condições

Tabela 2 Escore Z de estatura-idade e de índice de massa corpórea-idade segundo a presença de sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado.

	Com SBID (n=51)	Sem SBID (n=111)	p-valor*
Escore Z de estatura-idade	-1,32 (-2,12–0,08)	-0,59 (-1,57–0,22)	0,040 ^a
Escore Z de IMC-idade	-0,48±1,52	-0,06±1,53	0,106 ^b

SBID: sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado; IMC: índice de massa corpórea; ^ateste de Mann-Whitney (mediana e percentis 25–75 entre parênteses); ^bteste t de Student (média±desvio padrão).

Tabela 3 Escore Z de peso-idade de pacientes com idade inferior a dez anos segundo a presença de sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado.

	Com SBID (n=30)	Sem SBID (n=73)	p-valor*
Escore Z de peso-idade	-0,96±1,35	-0,22±1,58	0,026

SBID: sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado; *teste t de Student (média±desvio padrão).

Tabela 4 Área sob a curva da concentração de hidrogênio e metano, em partes por milhão/minutos, do teste respiratório com lactulose de pacientes com ou sem sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado, durante os primeiros 60 minutos, entre 60 e 180 minutos e no período total do teste.

		Com SBID (n=51)	Sem SBID (n=111)	p-valor*
H ₂	0–60 min	735,0 (382,5–1237,5)	292,5 (120,0–570,0)	<0,001
	60–180 min	4830,0 (2880,0–7290,0)	2145,0 (1260,0–3210,0)	<0,001
	0–180 min	5775,0 (3622,5–8842,5)	2512,5 (1447,5–3810,0)	<0,001
CH ₄	0–60 min	202,5 (0,0–1230,0)	0,0 (0,0–375,0)	0,006
	60–180 min	975,0 (0,0–3750,0)	0,0 (0,0–1005,0)	0,003
	0–180 min	1402,5 (0,0–4770,0)	30,0 (0,0–1545,0)	0,006

SBID: sobrecrescimento bacteriano no intestino delgado; *teste de Mann-Whitney (mediana e percentis 25–75 entre parênteses).

ambientais desfavoráveis, que podem apresentar enteropatia ambiental ou disfunções entéricas mínimas.^{15,17-19} Nesses pacientes com SBID assintomático é discutível se deve ser realizado ou não o tratamento medicamentoso.¹⁸ O ideal seria a mudança das condições ambientais para uma situação com boas condições de salubridade. Em um estudo feito com crianças de uma comunidade da Região Metropolitana de São Paulo foi realizado o tratamento com antimicrobianos.¹⁸ Nesse contexto, a presença de déficit pondero-estatural, como observado no presente estudo, poderia ser uma justificativa adicional para realizar o tratamento do SBID assintomático com antibioticoterapia. Foi demonstrada a efetividade terapêutica, com base no teste respiratório, da associação de metronidazol e sulfametoxazol-trimetoprima por duas semanas para o tratamento de SBID associado a condições ambientais desfavoráveis.¹⁸ Na literatura, outras opções terapêuticas incluem outros antibióticos, como a rifaximina, embora um ensaio clínico publicado em 2011 mostrou que apenas 20% dos pacientes tratados com dor abdominal crônica e SBID apresentaram normalização do teste respiratório. Nesse mesmo estudo, não houve diferença na melhora de sintomas entre o grupo que recebeu placebo e o que recebeu rifaximina.²⁰

Considerando que no SBID existe uma anormalidade na microbiota do intestino delgado, alguns autores incluem o SBID no conceito amplo de disbiose e, assim, sugerem o emprego de probióticos. No entanto, até o presente não existem evidências que justifiquem o emprego de probióticos no tratamento ou na prevenção do SBID.^{3,21}

Os resultados do presente estudo vinculando SBID com déficit pondero-estatural podem ser considerados uma justificativa

adicional para realizar o tratamento medicamentoso do SBID. Vale destacar que, neste estudo, foram utilizados os valores individuais dos escores Z dos pacientes com e sem SBID na caracterização das repercussões nutricionais do SBID sobre os dados antropométricos. Caso tivesse sido optado por considerar o déficit nutricional como uma variável categórica (ponto de corte abaixo de -2 desvios padrão do escore Z), essas diferenças não seriam identificadas (dados não apresentados). Dessa forma, foram utilizadas medidas mais sensíveis na comparação dos grupos. Isso já havia sido observado em estudo realizado há mais de duas décadas em nosso serviço.²²

Em 2009, um consenso europeu sugeriu que, no teste respiratório para o diagnóstico de SBID, fosse utilizada preferencialmente a glicose como substrato.²³ Em nossa experiência, sempre foi utilizada a lactulose para pesquisa de SBID com o emprego do teste respiratório.^{13-18,22} Inclusive, em um desses artigos¹⁷ foram realizados tanto o teste com glicose como com lactulose, mostrando que a produção de H₂ com glicose era muito baixa, o que, presumivelmente, subestimou a prevalência de SBID na população do estudo.¹⁷ Nesse contexto, em outro consenso publicado em 2017, foi recomendado tanto o uso da lactulose como o da glicose como substrato a ser utilizado na pesquisa de SBID com o emprego do teste respiratório.⁴ A utilização de CH₄ junto com o H₂ no teste do ar expirado aumenta a sensibilidade do teste respiratório para o diagnóstico de SBID. Isso foi demonstrado em artigos publicados por nosso grupo de pesquisa.^{15,22}

Em pacientes com SBID, tem sido evidenciada maior produção de H₂ e CH₄ na fase de fermentação presumivelmente colônica.^{16-18,22} Nosso estudo também chegou a esse resultado (Tabela 4). Isso é sugestivo de que as anormalidades da microbiota intestinal de pacientes com SBID não estão restritas ao

intestino delgado. Dessa forma, em nossa opinião, a elevação de H₂ e CH₄ no ar expirado para diagnóstico de SBID deve ser restrita aos primeiros 60 minutos do teste respiratório, considerando que o tempo de trânsito oro-cecal é menor em crianças do que em adultos.

Uma limitação do presente estudo foi o fato de ser retrospectivo, com apenas um teste por paciente. A confirmação da relação entre SBID e déficit pondero-estatural deve ser realizada em projetos futuros, nos quais seja realizado acompanhamento da antropometria após o tratamento do SBID. Outras limitações relacionam-se ao intervalo de dois meses entre a obtenção dos dados antropométricos e o teste respiratório de H₂ e CH₄ no ar expirado, à variabilidade na duração pregressa da doença que motivou o diagnóstico de SBID e à falta de informações no prontuário sobre as condições ambientais dos pacientes.

Em conclusão, foi observado que a produção de H₂ e CH₄ nas crianças com SBID é maior durante o período colônico do teste respiratório. E, respondendo ao objetivo do presente estudo, constatou-se que pacientes pediátricos com SBID associado a doenças do trato gastrointestinal apresentam menores valores de estatura e aqueles com menos de dez anos apresentam também menores valores de peso, quando comparados aos pacientes sem SBID.

Fonte de financiamento

Bolsa de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) para Alexandre Neves da Rocha Santos.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Saad RJ, Chey WD. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: maximizing test accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1964-72. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.055>
2. 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i24.2978>
3. Sieczkowska A, Landowski P, Kamińska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62:196-207. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000920>
4. Rezaie A, Buresi M, Lembo A, Lin H, McCallum R, Rao S, et al. Hydrogen and Methane-Based breath testing in gastrointestinal disorders: the North American consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:775-84. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.46>
5. Bohm M, Siwiec RM, Wo JM. Diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth. *Nutr Clin Pract.* 2013;28:289-99. <https://doi.org/10.1177/0884533613485882>
6. Korterink JJ, Benninga MA, van Wering HM, Deckers-Kocken JM. Glucose hydrogen breath test for small intestinal bacterial overgrowth in children with abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60:498-502. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000634>

7. Sieczkowska A, Landowski P, Zagodzón P, Kaminska B, Lifschitz C. Small bowel bacterial overgrowth associated with persistence of abdominal symptoms in children treated with a proton pump inhibitor. *J Pediatr*. 2015;166:1310-12. e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.004>
8. Reddymasu SC, Sostarich S, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol*. 2010;10:23. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-23>
9. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:412-9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x>
10. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.03.033>
11. Collins BS, Lin HC. Chronic abdominal pain in children is associated with high prevalence of abnormal microbial fermentation. *Dig Dis Sci*. 2010;55:124-30. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-1026-7>
12. Leiby A, Mehta D, Gopalareddy V, Jackson-Walker S, Horvath K. Bacterial overgrowth and methane production in children with encopresis. *J Pediatr*. 2010;156:766-70. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.043>
13. de Morais MB, Soares AC, Tahan S. Constipation, breath methane, and orocecal transit time for a bean meal test. *J Pediatr*. 2011;159:171. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.003>
14. Morais M, Fagundes Neto U. Enteropatia ambiental. *Estud Av*. 2003;17:137-49. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142003000200012>
15. Mello CS, Tahan S, Melli LC, Rodrigues MS, Mello RM, Scaletsky IC, et al. Methane production and small intestinal bacterial overgrowth in children living in a slum. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5932-9. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i41.5932>
16. Mello CS, Rodrigues MS, Araújo Filho HB, Melli LC, Tahan S, Pignatari AC, et al. Fecal microbiota analysis of children with small intestinal bacterial overgrowth among residents of an urban slum in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94:483-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.003>
17. dos Reis JC, de Morais MB, Oliva CA, Fagundes-Neto U. Breath hydrogen test in the diagnosis of environmental enteropathy in children living in an urban slum. *Dig Dis Sci*. 2007;52:1253-8. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9288-9>
18. Tahan S, Melli LC, Mello CS, Rodrigues MS, Bezerra Filho H, Morais MB. Effectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole and metronidazole in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in children living in a slum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:316-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182952e93>
19. Owino V, Ahmed T, Freemark M, Kelly P, Loy A, Manary M, et al. Environmental Enteric Dysfunction and Growth Failure/Stunting in Global Child Health. *Pediatrics*. 2016;136:e20160641. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0641>
20. Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:382-6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181effa3b>
21. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G, Montalto M, Di Stefano M, Basilisco G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29;Suppl 1:1-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
22. Hegar B, Hutapea EI, Advani N, Vandenas 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.005>
23. Morais MB, Ferrari AA, Fisberg M. Effect of oral iron therapy on physical growth. *Rev Paul Med*. 1993;111:439-44.