

# ANTIBIOTERAPIA NOS PRIMEIROS 24 MESES DE VIDA COMO FATOR DE RISCO PARA EXCESSO DE PESO E OBESIDADE INFANTIL - QUAL A EVIDÊNCIA

## ANTIBIOTIC EXPOSURE IN THE FIRST 24 MONTHS OF LIFE AS A RISK FACTOR FOR CHILDHOOD OVERWEIGHT AND OBESITY - EVIDENCE REVIEW

Autores:

Filipe Cabral<sup>1</sup>, Helena Garcia Fonseca<sup>2</sup>, Pedro Costa Dias<sup>3</sup>, Ricardo Barbosa<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A formação do microbioma intestinal (MI) começa na gestação e prolonga-se durante os primeiros meses de vida, sendo este um período temporal particularmente vulnerável a perturbações extrínsecas. O tratamento com antibióticos tem sido associado à alteração do MI e sua atividade metabólica. Estudos recentes apontam para uma possível associação entre o uso desta terapêutica em idades precoces (< 24 meses) e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil, embora a evidência seja ainda controversa.

**Métodos:** Pesquisa de meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e normas de orientação clínica publicadas entre fevereiro/2015 e fevereiro/2020, em inglês e português, nas bases de dados de medicina baseada na evidência, utilizando os termos MeSH "antibiotics", "pediatric obesity" e "overweight". A *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Academy of Family Physician* foi usada para classificar o nível de evidência e atribuir uma força de recomendação.

**Resultados:** Foram encontrados 23 artigos, sendo que cinco foram incluídos nesta revisão: quatro revisões sistemáticas com meta-análise e uma coorte retrospectiva. Três publicações demonstram uma associação positiva entre a exposição precoce a antibióticos e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil. As restantes demonstraram uma tendência para esta mesma associação, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

**Discussão/Conclusão:** A evidência científica parece apoiar a existência de uma associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros 24 meses de vida e o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil (SORT A). Esta associação é tanto maior quanto mais precoce a exposição à antibioterapia (sobretudo se utilizada nos primeiros seis meses de vida) e diretamente proporcional ao número de ciclos de antibioterapia realizados. A utilização de antibióticos de largo espectro parece predispor, igualmente, a um risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil, embora tal evidência seja menos robusta.

**Palavras-chave:** antibioterapia; microbioma intestinal; obesidade pediátrica; excesso de peso

### ABSTRACT

**Introduction:** The intestinal microbiome develops during the gestation and continues throughout the first months of life. This period is particularly vulnerable to extrinsic disturbances. Treatment with antibiotics has been associated with changes in intestinal microbiome and its metabolic activity. Recent studies suggest a possible association between the use of this therapy at an early age (< 24 months) and the risk of developing overweight and childhood obesity.

**Methods:** We searched for meta-analysis, systematic reviews, clinical trials and clinical guidance standards published between february/2015 and february/2020, in english and portuguese, in the evidence-based medicine databases, using the MeSH terms "antibiotics", "pediatric obesity" and "overweight". American Recommendation Taxonomy Strength (SORT) Academy of Family Physician was used to classify the level of evidence and assign a recommendation force.

**Results:** 23 articles were found and five of them met the inclusion criterias: four systematic reviews with meta-analysis and one retrospective cohort. Three publications demonstrate a positive association between early antibiotics exposure and risk of developing overweight and childhood obesity. The others showed a tendency towards this same association, although this difference was not statistically significant.

**Discussion/Conclusion:** Scientific evidence seems to support the existence of an association between exposure to antibiotics in the first months of life and the development of overweight and childhood obesity (SORT A). This association seems to be greater for earlier exposures to antibiotic therapy (mainly if used in the first 6 months of life) and directly proportional to the number of cycles completed. The use of broad-spectrum antibiotics seems also to predispose to an increased risk of overweight and childhood obesity, although such evidence is less robust.

**Keywords:** antibiotics; gastrointestinal microbiome; pediatric obesity; overweight

1. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Marco, ACeS Tâmega I – Baixo Tâmega

2. Médica Interna de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Horizonte, ULS Matosinhos

3. Médico Interno de Formação Específica em Medicina Geral e Familiar, USF Caravela, ULS Matosinhos

## INTRODUÇÃO

A prevalência de excesso de peso e obesidade infantil tem vindo a aumentar em todo o mundo,<sup>1,3</sup> prevendo-se que, caso esta tendência se mantenha, este número possa duplicar em menos de uma década.<sup>4</sup> Em Portugal, segundo o último estudo epidemiológico realizado e que data de 2019, constatou-se que 29,6% da população em idade pediátrica apresentava excesso de peso ou obesidade infantil.<sup>5</sup> Crianças com excesso de peso ou obesidade infantil têm um risco superior de desenvolver obesidade na idade adulta (inclusive com maior resistência ao tratamento), diabetes *mellitus* tipo 2 em idades mais precoces, doenças do foro psíquico (como a depressão), músculo-esquelético, metabólico e cardiovascular, com consequente aumento do risco de mortalidade prematura.<sup>1-3,6-7</sup> Assim, torna-se essencial conhecer e compreender os fatores de risco para o desenvolvimento destas entidades de forma a preveni-las.

Embora possamos dizer, de forma simplista, que um balanço energético positivo seja a condição básica para o aparecimento/desenvolvimento da obesidade,<sup>8</sup> a verdade é que a sua patogénese é bastante mais complexa resultando de uma interação de múltiplos fatores (quer genéticos, quer ambientais).<sup>1,7</sup>

O microbioma intestinal (MI) tem inúmeras funções, incluindo o processamento de nutrientes e a regulação do armazenamento de gordura.<sup>9</sup> A sua formação começa na gestação e prolonga-se durante os primeiros dois anos de vida, sendo este um período temporal particularmente vulnerável a perturbações extrínsecas.<sup>10</sup> O tratamento com antibióticos tem sido associado à alteração do MI e sua atividade metabólica.<sup>11</sup> Estudos recentes apontam para uma possível associação entre o uso desta terapêutica farmacológica em idades precoces e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil,<sup>10</sup> embora a evidência seja ainda parca e controversa.

Assim, o objetivo desta revisão baseada na evidência é averiguar se a exposição a antibioterapia (ATB) nos primeiros meses de vida (< 24 meses) constitui um fator de risco para o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil.

## MÉTODOS

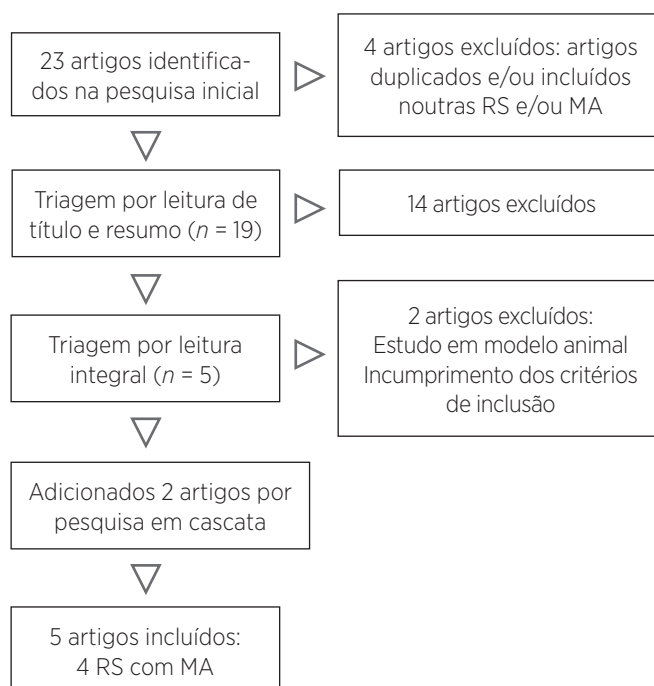
Foi realizada uma pesquisa de normas de orientação clínica (NOCs), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS) e ensaios clínicos (EC) na MEDLINE e nas bases de dados *National Guideline Clearinghouse*, *National Electronic Library for Health* do *National Health Service* britânico, *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*, *The Cochrane Library*, *DARE* e *Bandolier*, a 1 de março de 2020, utilizando os termos *MeSH* "antibiotics", "pediatric obesity" e "overweight". Foram incluídos artigos

escritos em inglês e português, publicados desde fevereiro de 2015 até fevereiro de 2020. A *Strenght Of Recommendation Taxonomy (SORT) da American Academy of Family Physicians* foi usada para classificar o nível de evidência (NE) dos estudos e atribuir a força da recomendação.<sup>12</sup>

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o modelo PICO: População – Crianças (< 24 meses de idade); Intervenção – Expostas a ATB; Controlo – Ausência de exposição a ATB; *Outcome* – Avaliação do índice de massa corporal (IMC) e, subsequentemente, a presença de excesso de peso e obesidade infantil. Foram excluídos artigos que não cumpriam os critérios de inclusão, publicações incluídas nas MA e/ou RS selecionadas, artigos duplicados ou de opinião, estudos que envolvessem crianças com doenças crónicas que pudessem provocar aumento de peso e estudos em modelo animal.

## RESULTADOS

Dos 23 artigos encontrados, 14 foram excluídos após leitura do título e resumo por incumprimento dos critérios de inclusão e quatro foram excluídos por serem artigos duplicados e/ou incluídos noutras RS e/ou MA. Dos cinco artigos analisados na íntegra, dois foram excluídos - um deles por ser um estudo animal e outro que avaliava a exposição a ATB, mas após os 24 meses de idade. Pela sua relevância para o tema, foram adicionados dois artigos por pesquisa em cascata – Figura 1. Deste modo, foram obtidas cinco publicações, quatro RS com MA e uma coorte retrospectiva, cuja análise se encontra resumida no Quadro I.



**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos artigos.  
**Legenda:** MA – Meta-Análise; RS – Revisão Sistemática.

Quadro I. Resumo dos estudos analisados.

Referência	Tipo de estudo	População	Intervenção / Comparação e Objetivo	Outcomes	Resultados	NE
<i>Aghaali M et al. (2019)<sup>1</sup></i>	RS/MA	19 EC na RS 19 EC na MA (n = 671681)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido.  Objetivo: Avaliar o risco de obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) até aos 18 anos	A utilização de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de ganho ponderal e obesidade infantil [OR = 1,08 (IC 95% 1,05 a 1,11); p < 0,0001].  Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos primeiros seis meses de vida e quando temos em conta o <i>outcome</i> até aos quatro anos de idade [OR = 1,11 (IC 95% 1,05 a 1,18); p = 0,134 e OR = 1,19 (IC 95% 1,09 a 1,30); p = 0,254, respetivamente], embora sem diferenças estatisticamente significativas.	1
<i>Rasmussen SH et al. (2018)<sup>10</sup></i>	RS/MA	13 EC na RS 8 EC na MA (n = 527504)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido.  Objetivo: Avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) até aos 12 anos	O uso de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,11 (IC 95% 1,02 a 1,20); p = 0,01].  O uso de ATB nos primeiros seis meses de idade e a utilização de vários ciclos de ATB está associada a maior risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,20 (IC 95% 1,04 a 1,37); p = 0,01 e OR = 1,24 (IC 95% 1,09 a 1,43); p = 0,002, respetivamente].  A exposição a um único tratamento e a exposição entre os seis e os 24 meses não parece estar associada a um risco superior [OR = 1,04 (IC 95% 0,99 a 1,10) e OR = 1,04 (IC 95% 0,95 a 1,14), respetivamente].	1
<i>Miller SA et al. (2018)<sup>11</sup></i>	RS/MA	17 EC na RS 12 EC na MA (n = 525166)	Crianças expostas a ATB nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido.  Objetivo: Avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) até aos 12 anos Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) até à idade adulta	A utilização de ATB no período considerado está associada a um ligeiro aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,05 (IC 95% 1,00 a 1,11); p = 0,11], embora sem diferença estatisticamente significativa.  Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos indivíduos do sexo masculino e quando utilizados vários ciclos de ATB e/ou ATB de largo espectro.	2
<i>Shao X et al. (2017)<sup>3</sup></i>	RS/MA	15 estudos coorte (n = 445880)	Crianças expostas a ATB no período pré-natal e/ou nos primeiros meses de vida (< 24 meses) vs crianças não sujeitas a ATB no período referido.  Objetivo: Avaliar o risco de obesidade infantil.	Peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) até à idade adulta	A utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento do risco de excesso de peso [RR = 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,35); p < 0,001] e obesidade na infância [RR = 1,21 (IC 95% 1,13 a 1,30); p < 0,001].  Verificou-se uma relação dose-resposta entre a exposição ATB e adiposidade na infância - aumento de 7% do risco de excesso de peso [RR = 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,15); p = 0,03] e de 6% do risco de obesidade [RR = 1,06 (IC 95% 1,02 a 1,09); p < 0,001] por cada ciclo.	1
<i>Korpela K et al. (2017)<sup>6</sup></i>	CR	n = 162	Crianças expostas a ATB nos três primeiros meses de vida vs crianças não sujeitas a ATB no período referido.  Objetivo: avaliar se a alteração do MI está associada a um risco superior de desenvolver valores mais elevados de IMC e, de que forma, a ATB pode afetar esta associação.	Composição do MI aos 3 meses, peso (kg), altura (m) e IMC (kg/m <sup>2</sup> ) aos 5 e 6 anos	Verificou-se uma tendência para uma associação positiva entre o uso de ATB e o aumento do IMC, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (p = 0,06).	2

**Legenda:** ATB – antibioterapia; CR – coorte retrospectiva; EC – ensaio clínico; IC – intervalo de confiança; IMC – índice de massa corporal; Kg – quilograma; m – metro; MA – meta-análise; NE – nível de evidência; OR – *odds ratio*; RR – risco relativo; RS – revisão sistemática; vs – *versus*.

Aghaali M. et al.<sup>1</sup> elaboraram, em 2019, uma RS com MA de estudos que tiveram como objetivo avaliar o risco de obesidade infantil causada pela exposição antibiótica nos primeiros meses de vida. Para tal, selecionaram artigos que incluíssem crianças sujeitas a ATB nos primeiros 24 meses de vida e que tivessem dados acerca da sua altura, peso e IMC até à idade adulta (18 anos de idade). Com base nos 19 estudos incluídos ( $n = 671681$ ), concluíram que a utilização de ATB nos primeiros dois anos de vida está associada a um aumento do risco de ganho ponderal e obesidade na infância [*odds ratio* (OR) = 1,08; (intervalo de confiança (IC) 95% 1,05 a 1,11);  $p < 0,0001$ ]. Esse risco parece ser superior quando consideramos a utilização de ATB nos primeiros seis meses de vida e quando temos em conta o *outcome* avaliado até aos quatro anos de idade [OR = 1,11 (IC 95% 1,05 a 1,18);  $p = 0,134$  e OR = 1,19 (IC 95% 1,09 a 1,30);  $p = 0,254$ , respetivamente], embora sem diferenças estatisticamente significativas. As principais limitações identificadas foram o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos analisados. Ainda assim, atendendo à metodologia utilizada e ao tamanho amostral, os autores atribuíram um NE de 1.

Rasmussen et al.<sup>10</sup> elaboraram, em 2018, uma RS com MA de EC aleatorizados e controlados que tiveram como objetivo avaliar uma possível associação entre a exposição antibiótica nos primeiros meses de vida e o risco de excesso de peso e obesidade infantil. Para tal, selecionaram artigos que incluíssem crianças sujeitas a ATB nos primeiros 24 meses de idade e que tivessem dados acerca da sua altura, peso e IMC até aos 12 anos de idade. Com base nos 13 estudos ( $n = 527504$ ) incluídos na RS e nos oito artigos incluídos na MA, concluíram que a utilização de ATB nos primeiros 24 meses de idade está associada a um aumento do risco de excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,11 (IC 95% 1,02 a 1,20);  $p = 0,01$ ]. Além disso, a utilização de ATB nos primeiros seis meses de idade e a utilização de vários ciclos de ATB está associada a maior risco de desenvolver excesso de peso e obesidade na infância [OR = 1,20 (IC 95% 1,04 a 1,37);  $p = 0,01$  e OR = 1,24 (IC 95% 1,09 a 1,43);  $p = 0,002$ , respetivamente]. Pelo contrário, a exposição a um único tratamento e a exposição entre os seis e os 24 meses não parece estar associada a um risco superior [OR = 1,04 (IC 95% 0,99 a 1,10) e OR = 1,04 (IC 95% 0,95 a 1,14), respetivamente]. Analisando as diferentes classes de ATB utilizados, os autores verificaram que a exposição a ATB de largo espectro e macrólidos aumentava a força desta associação, por oposição ao constatado aquando da utilização de penicilina e outros ATB de

espectro estreito cujo associação era mais fraca. As principais limitações identificadas foram o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos à semelhança do que acontecia no artigo anterior. Ainda assim, atendendo ao tamanho amostral e metodologia utilizada, os autores atribuíram um NE de 1.

Miller et al.<sup>11</sup> elaboraram, em 2018, uma RS com MA que teve como objetivo avaliar o risco de excesso de peso e obesidade infantil causada pela exposição a ATB nos primeiros 24 meses de vida. No total, foram incluídas 17 publicações na RS (representantes de 15 estudos diferentes), com um total de 525116 crianças, e 12 publicações (representantes de 10 estudos diferentes) na MA. Os autores concluíram que a utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento ligeiro do risco de excesso de peso e obesidade infantil [OR = 1,05 (IC 95% 1,00 a 1,11);  $p = 0,11$ ], embora sem diferença estatisticamente significativa. Além disso, constataram que esta associação era mais forte nas crianças do sexo masculino e quando utilizados vários ciclos de ATB e/ou ATB de largo espectro. Uma das principais limitações identificadas foi a elevada heterogeneidade dos estudos incluídos (das quais salientamos a diferença entre o tipo e frequência de exposição a ATB e o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nas diferentes publicações). Por esses motivos, os autores atribuíram um NE de 2.

Shao et al., 2017,<sup>3</sup> elaboraram uma RS com MA de EC aleatorizados e controlados que tiveram como objetivo avaliar o risco de obesidade infantil causada pela exposição antibiótica no período pré-natal e/ou nos primeiros 24 meses de vida. Com base nos 15 estudos incluídos ( $n = 445880$ ), concluíram que a utilização de ATB no período avaliado está associada a um aumento do risco de excesso de peso [risco relativo (RR) = 1,23 (IC 95% 1,13 a 1,35);  $p < 0,001$ ] e obesidade na infância [RR = 1,21 (IC 95% 1,13 a 1,30);  $p < 0,001$ ]. Além disso, verificou-se uma relação dose-resposta entre a exposição ATB e adiposidade na infância - aumento de 7% do risco de excesso de peso [RR = 1,07 (IC 95% 1,01 a 1,15);  $p = 0,03$ ] e aumento de 6% do risco de obesidade [RR = 1,06 (IC 95% 1,02 a 1,09);  $p < 0,001$ ] por cada ciclo de ATB. A principal limitação identificada foi o facto de todos os estudos incluídos terem sido realizados em países desenvolvidos, havendo uma clara escassez de data e, subseqüentemente, de evidência que possam permitir responder à teoria se esta relação se mantém nos países em vias de desenvolvimento e em populações especiais. Os autores atribuíram um NE de 1.

Em 2017, Korpela *et al.*<sup>6</sup> desenvolveram um estudo que teve como objetivo avaliar se a alteração da composição do MI estava associada a um risco superior de desenvolver valores de IMC mais elevados e, de que forma, a utilização de antibióticos nos primeiros três meses de vida poderia afetar esta associação. Para tal, analisaram a composição da MI aos três meses de vida e o IMC aos 5-6 anos de duas coortes que incluíram crianças saudáveis, que nasceram por parto vaginal de termo, na Holanda ( $n = 87$ ) e na Finlândia ( $n = 75$ ) e que foram expostas, ou não, a diferentes ciclos de ATB. Relativamente aos dados relevantes para esta publicação, os autores constataram uma tendência para uma associação positiva entre o uso de ATB e o aumento do IMC, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa ( $p = 0,06$ ). Os resultados obtidos por este estudo são potencialmente limitados pelo reduzido tamanho amostral ( $n = 162$ ) e pelo facto da recolha de dados acerca da utilização ou não de ATB ter sido feito com base nos registos clínicos (com as consequentes limitações daí inerentes). Por esses motivos, os autores atribuíram um NE de 2.

## DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

Dos cinco estudos analisados, verificou-se que três demonstram uma associação positiva entre a exposição precoce a ATB e o risco de desenvolver excesso de peso e obesidade infantil. As duas restantes publicações demonstraram uma tendência para esta mesma associação, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa.

Desta forma, esta revisão conclui que a evidência científica parece apoiar a existência de uma associação entre a exposição a antibióticos nos primeiros meses de vida ( $< 24$  meses) e o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade infantil (SORT A). Esta associação é tanto maior quanto mais precoce a exposição à antibioterapia (especialmente nos primeiros seis meses de vida) e diretamente proporcional ao número de ciclos de ATB cumpridos. A utilização de antibióticos de largo espectro parece predispor, igualmente, a um risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil, embora tal evidência seja menos robusta.

Em termos metodológicos, foram constatadas algumas limitações, nomeadamente: o facto do ponto de corte/idade de avaliação do *outcome* e a própria definição do mesmo variar nos diferentes estudos analisados, bem como a diferença entre o tipo e frequência de exposição a ATB a que as crianças foram sujeitas, o que explica a elevada heterogeneidade encontrada em alguma das publicações. Ademais, não é possível excluir o efeito de causalidade reversa.

Por último, mas não menos importante, e embora não tenha sido esse o objetivo desta publicação, estudos com maior robustez científica são essenciais para averiguar e corroborar, de forma sistemática e sustentada, o verdadeiro impacto da utilização de ATB nos primeiros dois anos de vida, bem como para propor mecanismos que possam explicar a existência desta associação, sendo a alteração do MI uma das hipóteses mais comumente aceite na literatura.

Em suma, tendo em conta estes dados, e dada a elevada prevalência de excesso de peso e obesidade infantil ao nível dos cuidados de saúde primários, torna-se essencial que a utilização de antibioterapia pelos médicos de família seja feita de forma criteriosa e apenas nos casos estritamente necessários, reduzindo assim, o risco acrescido de excesso de peso e obesidade infantil.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Aghaali M, Hashemi-Nazari S. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(5):439-445.
- 2- Freitas A, Moreira C, Santos A. Time trends in prevalence and incidence rates of childhood overweight and obesity in Portugal: Generation XXI birth cohort. *Int J Obes (Lond).* 2018;43(2):424-7.
- 3- Shao X, Ding X, Wang B, Li L, An X, Yao Q *et al.* Antibiotic Exposure in Early Life Increases Risk of Childhood Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8.
- 4- Obesity and overweight. World Health Organization [consultado em junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 5- Childhood Obesity Surveillance Initiative. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge [consultado em junho de 2020]. Disponível em: [http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/07/COSI2019\\_FactSheet.pdf](http://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/07/COSI2019_FactSheet.pdf)
- 6- Korpela K, Zijlmans M, Kuitunen M, Kukkonen K, Savilahti E, Salonen A *et al.* Childhood BMI in relation to microbiota in infancy and lifetime antibiotic use. *Microbiome.* 2017;5(1).
- 7- Haslam D, James W. Obesity. *The Lancet.* 2005;366(9492):1197-1209.
- 8- Oussaada S, van Galen K, Cooiman M, Kleinendorst L, Hazebroek E, van Haelst M *et al.* The pathogenesis of obesity. *Metabolism.* 2019;92:26-36.
- 9- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D, Brown P. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *PLoS Biology.* 2007;5(7):e177.
- 10- Rasmussen S, Shrestha S, Bjerregaard L, Ångquist L, Baker J, Jess T *et al.* Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(6):1508-1514.
- 11- Miller S, Wu R, Oremus M. The association between antibiotic use in infancy and childhood overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(11):1463-1475.
- 12- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, *et al.* Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004;69(3):548-56.

## CONFLITOS DE INTERESSE:

Os autores declaram não haver conflitos de interesse que poderiam constituir um impedimento para a publicação deste artigo.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o contributo dos seus orientadores de formação: Dr. João Bernardes, Professor Doutor Jaime Correia de Sousa e Dr.ª Ana Nunes.

## CORRESPONDÊNCIA:

Filipe Emanuel Oliveira Cabral - [flcabral@hotmail.com](mailto:flcabral@hotmail.com)

RECEBIDO: 22 de junho de 2020 | ACEITE: 17 de outubro de 2020