

Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática

Delivery cesarean and risk of asthma and rhinitis: systematic review

Heli Vieira Brandão¹, Constança Margarida Sampaio Cruz²

*Recebido da Pós-Graduação da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A associação entre cesariana, asma e rinite ainda é uma questão controversa com dados conflitantes na literatura. Esta revisão tem como objetivo reunir os resultados dos trabalhos mais importantes acerca do tema. **MÉTODOS:** Base de dados Medline, Lilacs e SciELO foram consultadas no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras chaves *delivery cesarean and asthma; delivery cesarean and rhinitis*. Foram incluídos artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. **RESULTADOS:** Foram identificados 33 artigos, de acordo o delineamento, 25 estudos foram longitudinais, 5 foram transversais e 3 estudos de caso-controle. A cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e 1 estudo esteve associado a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. **CONCLUSÃO:** A associação entre cesariana, asma e rinite permanece ainda controversa devido ao potencial de confundimento de vários outros fatores determinantes da asma. Cesariana de emergência esteve associada à asma em alguns estudos e esta associação não pode ser explicada pela hipótese da higiene.

Descritores: Cesárea; Asma; Rinite; Revisão

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The association between caesarean, asthma and rhinitis is still a controversial issue with

conflicting data in the literature. This review aims to bring together the results of the most important studies about the subject published in recent years. **METHODS:** Medline, LILACS and Scielo databases were consulted from January 2000 to July 2013 using the keywords asthma and caesarean delivery, caesarean delivery and rhinitis. We included articles written in English, Portuguese and Spanish and analytical epidemiological studies in humans at any age. We excluded studies published in other languages and not related to the theme. **RESULTS:** 33 articles were identified. 25 studies were prospective cohorts; 5 were sectional studies; 3 were case-control studies. Caesarean was associated with asthma in 18 studies. One study found association between recurrent wheezing and Caesarean. Ten studies evaluated the symptoms of rhinitis with caesarean. Nine evaluated the association between asthma, rhinitis and caesarean. Four studies found an association between Caesarean and rhinitis. Six studies did not find an association between caesarean and rhinitis. **CONCLUSION:** The association between caesarean, rhinitis and asthma remains controversial due to potential confounding of several other determinants of asthma. Emergency caesarean was associated with asthma in some studies and this association can not be explained by the hygiene hypothesis.

Keywords: Caesarean section; Asthma; Rhinitis; Review

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica de elevada prevalência e etiologia multifatorial sendo a exposição *in utero* e a fatores pré e perinatais determinantes no desenvolvimento da inflamação nas vias aéreas e a hiperatividade brônquica^(1,2). Estudos têm sido realizados para identificar os fatores de risco para a asma, entre eles, a cesariana é apresentada como um fator de risco controverso.

A elevada prevalência de asma nos países desenvolvidos acompanha o aumento na taxa de cesariana para o mesmo período avaliado⁽²⁾. Nascimentos por cesariana em alguns países da América Latina alcançam 50% de prevalência⁽³⁾. O principal mecanismo para explicar a sua associação entre cesariana e asma refere-se à hipótese da higiene. O decréscimo na exposição a determinados tipos de microorganismos precocemente na vida levaria a uma estimulação insuficiente de linfócitos Th1 e consequentemente a predominância de resposta alérgica do tipo Th2⁽⁴⁻⁶⁾, responsável pelo desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Nas crianças nascidas de cesariana a colonização inicial da microbiota intestinal é realizada por *klebsiela*, *enterobacter* e *clostridium*, bactérias presentes no ambiente médico hospitalar e

1. Universidade Estadual de Feira de Santana, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

2. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Hospital Santo Antonio, Obras Assistenciais Irmã Dulce. Salvador, BA, Brasil.

Data da submissão: 28/08/2013 – Data de aceite: 26/11/2013

Conflito de interesses: Nenhum.

Endereço para correspondência:

Dra. Constança Margarida Sampaio
Av. Dom João VI, n. 275

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
40290-000 – Salvador, BA, Brasil

E-mail: constancacruz@yahoo.com.br

pele, capazes de modular o tipo de resposta imunológica para o tipo Th2, diferentemente do tipo de colonização da microbiota intestinal das crianças nascidas de parto vaginal, composta de bifidobactéria, bacteróides e lactobacilos⁽⁷⁾.

Os resultados dos estudos sobre a associação entre cesariana, asma, rinite e atopia são conflitantes e existem poucos estudos publicados na literatura sobre o tema⁽⁸⁻¹⁰⁾.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos sumarizando as evidências sobre a associação entre parto cesárea, asma e rinite.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de estudos epidemiológicos abordando o tema cesariana, asma e rinite publicados na base de dados Medline, Lilacs e SciELO no período de janeiro de 2000 a julho de 2013 utilizando as palavras chaves *delivery cesarean and asthma e delivery cesarean and rhinitis*. Outra estratégia de busca foi à busca manual em lista de referências de artigos identificados e selecionados. Os critérios de inclusão foram os artigos escritos em língua inglesa, portuguesa e espanhola e estudos epidemiológicos analíticos em seres humanos em qualquer faixa etária. Foram excluídos os artigos publicados em outras línguas e não relacionados ao tema estudado. Trabalhos relevantes ao tema e publicados anteriormente ao ano de 2000 foram utilizados para consulta.

RESULTADOS

A busca bibliográfica encontrou 105 artigos e de acordo com os objetivos e critérios de inclusão, 31 artigos foram considerados adequados após leitura do resumo, sendo 29 artigos originais e 2 metanálises. Foram incluídos na revisão sistemática cinco artigos originais por citação em referência de artigo selecionado. Também foram consultados um artigo anterior ao ano 2000 e três artigos abordando parto cesárea e a dispensação de corticóide inalado, hospitalizações por asma e sensibilização atópica, totalizando 38 artigos. Na revisão sistemática foram utilizados 3 artigos e os cinco artigos restantes foram adicionados a discussão. De acordo com o delineamento 25 estudos foram longitudinais, 5 estudos foram transversais e 3 estudos de caso-controle (Tabela 1) Os países onde os estudos foram realizados foram: EUA 4, Noruega 3, Holanda 5, Finlândia 4, Suécia 1, Alemanha 1, Inglaterra 3, Dinamarca 1, Reino Unido 3, Coreia 1, Malásia 1, Chipre 1, Brasil 1, Bélgica 1, Itália 2, Taiwan 1.

Dentre os estudos, 5 publicações foram realizados em adultos e 29 em crianças. Cesariana esteve associada à asma em 18 estudos e em 1 estudo esteve associado a sibilância recorrente. Dez estudos avaliaram os sintomas de rinite com cesariana, nove avaliaram conjuntamente com a asma, 4 encontraram associação entre cesariana e rinite e 6 estudos não demonstraram associação. O presente estudo apresenta o sumário dos artigos originais com o delineamento do estudo, amostral, idade do diagnóstico e os resultados (Tabela 1).

Os critérios utilizados pelos estudos para definir o desfecho asma foram diagnóstico médico de asma, relato de asma pelos

pais, sintomas de asma nos últimos 12 meses, utilizando o questionário do ISAAC (em inglês: *International Study of Allergy and Asthma*), uso de fármacos para asma e internações. Os critérios para definir rinite alérgica foram sintomas de rinite pelos pais, utilizando o critério ARIA (em inglês: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) e diagnóstico médico de rinite.

Os potenciais fatores confundidores na associação entre cesariana, asma e rinite considerados nos estudos foram história familiar de atopia, peso ao nascer, sexo, tempo de aleitamento materno, escolaridade da mãe, exposição ambiental ao fumo, fumo na gravidez, renda familiar, idade materna ao parto, idade gestacional, escore de Apgar, infecções de vias aéreas superiores recorrentes (>3 episódios), etnia, ordem de nascimento, teste alérgico (prick teste) e IGE específica.

Almqvist et al.,⁽¹¹⁾ avaliaram coorte retrospectiva de 87.500 nascimentos por cesariana e risco de asma em crianças e adolescentes através de registros de diagnóstico de asma por CID 493, J45 e J46 e fármacos dispensados para asma nos anos de acompanhamento, ajustado para história familiar de atopia, peso ao nascimento, idade gestacional, gênero, escore de Apgar e idade materna. A cesariana foi associada a uso de fármacos para asma OR: 1.13; IC95% (1.04-1.24) e diagnóstico de asma OR:1.20 IC95% (1.05-1.37). Na análise estratificada entre cesariana de emergência e cesariana eletiva o risco de asma permaneceu significativo entre os nascidos de cesariana de emergência com OR:1.24; IC95% (0,99-1,60) e não foi estaticamente significativa para cesariana eletiva OR: 0,82; IC95% (0,64-1.09).

Tollanes et al.,⁽¹²⁾ encontraram risco elevado para asma em crianças nascidas de cesariana de emergência com OR: 1.42; IC95 (1.12-1.62) e cesariana eletiva OR 1.59; IC95% (1.44-1.55) sendo o risco mais elevado para asma em crianças pré termo. Kero et al.,⁽¹³⁾ avaliaram registros de 59.927 crianças e encontraram associação entre PC e asma com OR:1.21; IC95% (1.08-1.36) e asma atópica com OR:2.2; IC95% (1.06-4.64). Os dados foram ajustados para idade materna, sexo e tamanho ao nascer. A incidência cumulativa de asma foi elevada em crianças nascidas de cesariana comparada as nascidas de parto vaginal e a odds ratio foi ajustada para as variáveis confundidoras.

Mackever et al.,⁽¹⁴⁾ avaliando uma coorte prospectiva de 24.690 crianças avaliando para cesariana e asma, diagnóstico médico para asma foi realizado através da Classificação Internacional de Doenças (CID) da doença e relato materno sobre o tipo de parto. Cesariana foi associada à asma com OR:1.09; IC95% (1.01-1.18), baixo peso ao nascer e prematuridade. Os dados foram ajustados para potenciais confundidoras como sexo, prematuridade, história parental de atopia, fumo na gravidez e idade materna.

Renz-Polster et al.,⁽¹⁵⁾ avaliaram em uma coorte retrospectiva de 8.953 crianças se cesariana estaria associada à asma e doenças alérgicas e se repetidas cesarianas aumentariam este risco. O diagnóstico de asma, rinoconjuntivite e atopia foi confirmado por CID através de registro eletrônico. As variáveis confundidoras avaliadas foram sexo, peso ao nascer, ordem de nascimento, exposição a antibióticos, etnia, escolaridade, status marital, fumo na gravidez e uso de fármacos para asma e febre do feno. Cesariana esteve associada à rinite alérgica OR:1.37; IC95% (1.14-1.63),

Tabela 1. Sumário dos resultados de estudos sobre cesariana, asma e rinite

Autor/local	Método do estudo	n amostral	Idade do diagnóstico (anos)	Diagnóstico	OR (IC95%)
Pistiner et al. ⁽⁸⁾ EUA	Coorte prospectiva	432	9	Asma	1.10 (0.60-2.30)
				Rinite	1,80 (1.00-3.11)
Almqvist et al. ⁽¹¹⁾ Suécia	Coorte retrospectiva	87.500	10-13	Asma	1.13 (1.04-1.24)
				Medicação/asma	1.10 (1.03-1.18)
Magnus et al. ⁽¹⁸⁾ Noruega	Coorte prospectiva	37.171	3	Asma	1.70 (1.03-1.32)
Roduit et al. ⁽¹⁰⁾ Holanda	Coorte prospectiva	2.917	8	Asma	1.70 (1.27-2.51)
Metsälä et al. ⁽¹⁹⁾ Finlândia	Caso-controle	21.038	9	Asma	1.19 (1.07-1.31)
Renz-Polster et al. ⁽¹⁵⁾ Alemanha	Coorte retrospectiva	8.953	3-10	Asma	1.24 (1.01-1.53)
				Rinoconjuntivite	1.37 (1.14-1.63)
Kolokotroni et al. ⁽²¹⁾ Chipre (Nicosia e Limassol)	Corte transversal	2.216	8	Asma	1.41 (1.09-1.83)
Park et al. ⁽²²⁾ Coreia	Corte transversal	279	16	Asma	0.76 (0.37- 1.57)
				Rinite	1.14 (0.61-2.10)
Xu et al. ⁽³⁴⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	1.953	31	Asma	3.23 (1.53-6.80)
				Rinite	1.28 (0.75-2.24)
Nathan et al. ⁽³⁵⁾ Málacia	Caso-controle	156	3-15	Asma	1.21 (0.60-2.41)
Kero et al. ⁽¹³⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	219	7	Asma	1.21 (1.08-1.36)
Bager et al. ⁽⁹⁾ Dinamarca	Coorte prospectiva	9.722	21-29	Asma	1.33 (1.2-1.74)
				Rinite	1.15 (0.90-1.48)
Tollanes et al. ⁽¹²⁾ Noruega	Coorte prospectiva	1.756.700	1-18	Asma	1.52 (1.42-1.62)
Mallen et al. ⁽²⁵⁾ Inglaterra	Corte transversal	567	18-25	Asma	1.71 (0.75-3.86)
				Rinite	2.82 (0.87-9.15)
Maitra et al. ⁽¹⁶⁾ Inglaterra	Coorte prospectiva	14.062	7	Asma	1.14 (0.9-1.4)
Negele et al. ⁽²⁷⁾ Holanda	Coorte prospectiva	2.500	1-2	Sibilância recorrente	1,41 (1.02-1.96)
Menezes et al. ⁽²⁰⁾ Brasil	2 Coortes prospectivas	4.288	4	Sibilância	0,96 (0,11-1,15)
		5.249	15		1,19 (0,81-1,75)
Salam et al. ⁽²⁸⁾ EUA	Coorte prospectiva	3.464	8-17	Asma	1.33 (1.01-1.75)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Chen et al. ⁽¹⁾ Taiwan	Corte transversal	5.804	12-14	Asma	1.13 (0.70-1.83)
				Rinite	1.57 (1.24-1.99)
Nafstad et al. ⁽¹⁷⁾ Noruega	Coorte prospectiva	2.531	2- 4	Asma	1.20 (0,80-1,80)
				Rinite	1.20 (0,70-2,10)
Mckeever et al. ⁽¹⁴⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	24.690	1-11	Asma	1.09 (1.01-1.18)
				Rinite	1.01 (0.85-1.21)
Kurukulaaratchy et al. ⁽³²⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	1.466	4-10	Asma	1.82 (1.10-3.28)
Juhn et al. ⁽²⁹⁾ EUA	Coorte prospectiva	3.933	1-7	Asma	0.93 (0.6-1.4)
				Sibilância	0.93 (0.7-1.3)
Hagendorens et al. ⁽³³⁾ Belgica	Coorte prospectiva	810	1- 13	Asma	1.31 (0.80-2.13)
Gessnere and Chimonas ⁽³¹⁾ EUA	Coorte retrospectiva	37.349	1-9	Asma ou hospitalizações	1.31 (1.10-1.50)
Calvani et al. ⁽²⁴⁾ Itália	Caso-controle	1.044	3-9	Asma	0.78 (0.57-1.06)
Bernsen et al. ⁽³⁰⁾ Holanda	Coorte retrospectiva	1.797	6	Asma	1.03 (0.51-2.08)
Vonk et al. ⁽²⁵⁾ Holanda	Coorte retrospectiva	597	18-22	Asma	1.77 (0.89-3.51)
Van Bjeisterveldt, Boomsma ⁽²³⁾ Holanda	Coorte prospectiva	6.330	0-5	Asma	1.59 (1.26-2.06)
Rusconi et al. ⁽³⁶⁾ Itália	Corte transversal	15.609	1-5	Asma	1.16 (0.93-1.36)
Xu et al. ⁽³⁸⁾ Finlândia	Coorte prospectiva	8.088	7	Asma	1.38 (1.00-1.92)
Amnesi-Maesano et al. ⁽³⁹⁾ Reino Unido	Coorte prospectiva	4.065	1-18	Asma	1.53 (1.07-2.18)
Montgomery et al. ⁽³⁷⁾ Inglaterra	Coorte prospectiva	5.519	26	Rinite	1,21 (0,84-1,74)

PC: parto cesárea; PV: parto vaginal.

asma OR:1.24; IC95% (1.01-1.53), sexo feminino OR:1.53; IC95% (1.11-2.10). Cesariana repetidas aumentou o risco para asma e rinite.

Maitra et al.,⁽¹⁶⁾ avaliaram a associação entre PC e asma, atopia e dispnéia em uma coorte prospectiva de 12.367 crianças 0-7 anos. Relato de asma ou dispnéia pelos parentes quando a criança tinha de 69 a 81 meses de idade, diagnóstico de asma aos 91 meses e prick teste aos sete anos foram utilizados como critérios para a asma. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.16; IC95% (0.9-1.5); dispnéia OR:0.95; IC95% (0.7-1.3) e atopia OR:1.04; IC95% (0.8-1.3).

Pistiner et al.,⁽⁸⁾ avaliaram se cesariana esteve associada à asma e atopia em uma coorte de 432 crianças de 0-9 anos com história parental de atopia. Asma e rinite alérgica foram definidas por diagnóstico médico e sintomas nos últimos 12 meses. Atopia foi definido como teste alérgico positivo a um ou mais alérgenos ou IGE específica para aeroalérgenos. Cesariana esteve associada à atopia OR: 2.1; IC95% (1.1-3.9) e rinite alérgica OR:1.8; IC95% (1.0-3.1) e não esteve associado a asma OR:1.1; IC95% (0.6-2.3).

Nafstad et al.,⁽¹⁷⁾ avaliaram uma coorte de 2531 crianças para associação entre obstrução brônquica aos 2 anos, asma e rinite alérgica aos 4 anos com cesariana e complicações na gravidez. Cesariana não esteve associada à obstrução brônquica OR:1.2; IC95% (0.8-1.8), asma OR:1.1; IC95% (0.7-1.8) e rinite alérgica OR:1.2; IC95% (0.7-2.1).

Magnus et al.,⁽¹⁸⁾ avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia, asma e infecção respiratória baixa recorrente em 37.131 crianças de uma coorte aos 3 anos de idade. Cesariana esteve associada à asma corrente RR:1.17; IC95% (1.2-1.58) e a associação foi de maior magnitude em crianças nascidas de mães não atópicas RR:1.33; IC95% (1.12-1.58). Infecção respiratória recorrente e dispnéia não estiveram associadas a cesariana.

Metsälä et al.,⁽¹⁹⁾ avaliaram 21.038 crianças em estudo de caso-controle. Cesariana eletiva e de emergência esteve associado à asma após os 36 meses de idade OR: 1.19; IC95% (1.07-1.31) e OR:1.39; IC95% (1.27-1.58).

Menezes et al.,⁽²⁰⁾ avaliaram a associação entre cesariana e dispnéia corrente em 2 coortes no Sul do Brasil. As perguntas do questionário do International Study of Allergy and Asthma foram aplicadas às mães quando as crianças tinham 4 anos e diretamente na coorte de participantes aos 11 e 15 anos. As variáveis confundidoras foram peso ao nascer, idade gestacional, sexo, cor da pele, ordem de nascimento, idade materna, escolaridade, fumo na gravidez e durante acompanhamento e variáveis socioeconômicas. A prevalência de asma foi de 28% aos 4 anos de idade e 14% entre os 11-15 anos. A taxa de cesariana foi 30.5% em 1993 e 45% em 2004. A prevalência de dispnéia corrente foi similar entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal. O risco de dispnéia persistente foi maior entre meninas que meninos na coorte de 1993.

Kolokotroni et al.,⁽²¹⁾ avaliaram a associação entre cesariana com asma e sensibilização atópica em estudo de corte transversal de 2216 crianças na idade de 8 anos com existência de história familiar de atopia. Cesariana foi associado à dispnéia OR:1.36; IC95% (1.07-1.71), diagnóstico de asma OR:1.41; IC95% (1.09-1.83) e atopia OR:1.67; IC95% (1.08-2.60). Cesariana associou-se a maior risco de asma em crianças com história familiar de atopia OR:2.62; IC95% (1.38-5.00) e nenhuma as-

sociação em crianças sem história familiar de atopia OR:1.16; IC95% (0.64-2.11).

Park et al.,⁽²²⁾ avaliaram 279 crianças da Coreia em um estudo retrospectivo para associação entre cesariana, asma, rinite alérgica e dermatite atópica. O diagnóstico de asma foi realizado por dispnéia recorrente nos últimos 12 meses e diagnóstico médico. Atopia foi avaliada por prick teste e dosagem sérica IGE para aeroalérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.76; IC95% (0.37-1.67), rinite alérgica OR:1.14; IC95% (0.61-2.10) e dermatite atópica OR:1.01; IC95% (0.59-1.71).

Roduit et al.,⁽¹⁰⁾ avaliaram se crianças nascidas de cesariana tiveram mais risco de desenvolver asma e sensibilização atópica na idade de 8 anos em uma coorte prospectiva. Os critérios utilizados para definição de asma foram dispnéia e prescrição de esteróides e IGE para aeroalérgenos e alimentos. A prevalência de asma estimada foi 12,4%. Cesariana foi associada com risco de asma OR:1.79; IC95% (1.27-2.51). O risco foi maior quando dois parentes tinham asma OR: 2.91; IC95% (1.20-7.05). A associação entre cesariana e atopia foi significativa somente em crianças de parentes não alérgicos.

Chen et al.,⁽¹⁾ avaliaram crianças de 12 a 14 anos de idade em um estudo de caso-controle a respeito de associação entre cesariana e asma alguma vez na vida, asma precoce e asma tardia. Cesariana não esteve associado à asma alguma vez na vida OR:1.13; IC95% (0.70-1.83); asma precoce OR:0.76; IC95% (0.37-1.57) ou asma tardia OR:1.63; IC95% (0.81-3.28).

Van Beijsterveldt, Boomsma⁽²³⁾ avaliaram 6330 crianças de uma coorte com dados obtidos da mãe na idade de 1 ano, 2 anos e 5 anos. Cesariana foi fator de risco para asma em crianças a termo OR:1.59; IC95% (1.23-2.06), não sendo observada diferença entre as crianças nascidas de cesariana e vaginal antes da idade de 37 semanas.

Calvani et al.,⁽²⁴⁾ avaliaram em um estudo de caso controle 1044 crianças, com e sem asma e fatores relacionados à gestação incluindo o tipo de parto e realização de prick teste para 10 alérgenos. Cesariana não esteve associada à asma OR:0.78; IC95% (0.57-1.06).

Mallen et al.,⁽²⁵⁾ utilizando estudo de registros de base populacional avaliaram condições de nascimento e asma, rinite, eczema e febre do feno em 567 adultos. Cesariana não esteve associada à asma OR:1.71; IC95% (0.76-6.84), rinite, eczema ou febre do feno.

Vonk et al.,⁽²⁶⁾ avaliaram 597 adultos para hipereatividade brônquica, asma e atopia após acompanhamento de 20 anos utilizando dados de nascimento sobre o parto. Cesariana não foi fator de risco para asma OR:1.77; IC 95% (0.98-3.51).

Negele et al.,⁽²⁷⁾ avaliaram 2.500 crianças em um estudo de coorte a respeito de dados de nascimento e os sintomas de asma, rinoconjuntivite e o diagnóstico médico foram obtidos através de questionários aplicados quando as crianças tinham 6, 12, 18 e 24 meses de vida. Cesariana esteve associado a um episódio de dispnéia OR:1.31; IC95% (1.02-1.68) e dispnéia recorrente OR:1.41; IC95 (1.02-1.96) e alérgeno alimentar OR:1.64; IC95% (1.03-2.63). Cesariana não foi associada à rinoconjuntivite e dermatite atópica.

Salam et al.,⁽²⁸⁾ avaliaram uma coorte de 3.464 crianças nascidas de ≥ 37 semanas de gestação e peso de nascimento ≥ 2.500 kg e aplicado questionário estruturado para asma. Ce-

sariana representou fator de risco para asma OR:1.33; IC95% (1.01-1.75) e alergia OR:1.26; IC95% (1.03-1.53).

Junh et al.,⁽²⁹⁾ avaliaram uma coorte de 3.933 crianças durante 4 anos. O critério para asma foi diagnóstico médico. Cesariana não foi associada a asma OR:0.93; IC95% (1.01-3.28) e sibilância OR:0.93; IC95% (0.7-1.3).

Bernsen et al.,⁽³⁰⁾ avaliaram 1.797 crianças de uma coorte retrospectiva através de registros de dados de nascimento sobre complicações obstétricas e dados de nascimento e asma, eczema e alergia aos seis anos de idade. Cesariana não foi risco para asma OR: 1.03; IC95% (0.51-2.08).

Gessner e Chimonas⁽³¹⁾ avaliaram 37.349 crianças de 5-9 anos de uma coorte retrospectiva por relatos de nascimento. Asma foi confirmada pela classificação de CID. Cesariana representou fator de risco para asma ou hospitalizações para asma OR:1.4; IC95% (1.08-2.2).

Bager et al.,⁽⁹⁾ avaliaram 9.722 mulheres de uma coorte na Dinamarca para tipo de parto, idade gestacional, peso e altura ao nascer, asma e rinite obtidos pelo sistema de registro local. Cesariana se associou a asma OR:1.33; IC95% (1.2-1.74) mas não a rinite alérgica OR:1.16; IC95% (0.90-1.49).

Kurukulaaratchy et al.,⁽³²⁾ avaliaram 1.466 crianças de uma coorte de nascidos até a idade de 10 anos. Dados de exposição e nascimento foram obtidos de registro de hospital. As crianças foram vistas na idade de 1,2,4 e 10 anos. Dispneia persistente foi definida como acima de 4 anos e presente até os 10 anos. Cesariana foi fator de risco para dispneia persistente OR:1.82; IC95% (1.1-3.28).

Hagendorens et al.,⁽³³⁾ avaliaram 810 crianças de uma coorte prospectiva para fatores perinatais, asma e alergia durante o primeiro ano. IGE total e específica foram avaliadas nas crianças e pais. Sensibilização materna predispôs a dermatite atópica enquanto exposição pós natal a gatos teve efeito protetor. Cesariana não foi associado à asma OR: 1.31; IC95% (0.80-2.13).

Xu et al.,⁽³⁴⁾ avaliaram 1.953 adultos na idade de 31 anos, sendo coletadas informações sobre o parto, diagnóstico médico de asma e teste alérgico. Cesariana foi associada à asma OR:3.23; IC95% (1.53-6.8) e não foi verificada associação com eczema, atopia e febre do feno.

Nathan et al.,⁽³⁵⁾ avaliaram 156 crianças em estudo de caso controle na idade de 3-15 anos. Setenta e oito crianças com diagnóstico de asma e 78 controles foram avaliadas para cesariana. Não houve associação entre cesariana e asma OR:1.21; IC95% (0.6-2.41).

Rusconi et al.,⁽³⁶⁾ realizaram estudo de corte transversal em 15.609 crianças com diagnóstico de asma abaixo de cinco anos de idade. Cesariana foi associada à asma e atopia. A associação foi de maior magnitude em crianças de parentes não atópicos. As variáveis perinatais, idade gestacional e baixo peso ao nascer tiveram baixa frequência em crianças nascidas de cesariana.

Montgomery et al.,⁽³⁷⁾ avaliaram 5.519 adultos para associação entre cesariana, febre do feno e rinite, ajustando para aleitamento materno no primeiro dia de vida. Cesariana esteve associada à rinite.

Xu et al.,⁽³⁸⁾ avaliaram 8.088 crianças em uma coorte prospectiva em estudo sobre complicações na gravidez e risco de asma. Cesariana esteve associado à asma aos 7 anos de idade.

Annesi-Maesano et al.,⁽³⁹⁾ estudaram 4.065 crianças e adolescentes em estudo de coorte prospectiva para avaliação se com-

plicações em útero precede a asma, ajustando para as variáveis confundidoras perinatais. Cesariana de emergência esteve associada à asma e a asma esteve associada ao baixo peso ao nascer.

Outros estudos encontraram associação entre asma e parto cesáreo em crianças^(40,41).

DISCUSSÃO

Cesariana esteve associada à asma em maior parte dos estudos. A associação entre cesariana e asma tem sido explicada pela hipótese da higiene. A colonização inicial da microbiota intestinal nas crianças nascidas por cesariana com *clostridium difficile* está associada a risco de asma, enquanto a colonização por bifidobactérias e bacteróides presentes na flora intestinal das crianças nascidas de parto vaginal estão associadas a um decréscimo do risco de doenças atópicas.^(7,40) A hipótese EPIC (em inglês: *Epigenetic Impact of Childbirth*) tem sido também proposta para explicar a associação entre cesariana e asma. Esta sugere que o genoma do feto sofre remodelação na arquitetura da cromatina e metilação do DNA durante o período intra parto e ocasione maior susceptibilidade às doenças. As crianças nascidas de cesariana têm maior metilação do DNA do que as crianças nascidas de parto vaginal.⁽⁴¹⁾ A terceira hipótese para explicar a associação entre cesariana e asma é a menor taxa de início e duração da amamentação exclusiva nas crianças nascidas de cesariana, o leite materno teria efeito protetor para asma pela presença de imunomoduladores, baixa proporção de IL10 e maior quantidade de IL13 e gama interferon^(42,43).

Estudos demonstram maior risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada a cesariana eletiva^(9,11), outros estudos^(12,44,45) com e sem associação positiva entre cesariana e asma encontraram diferença no efeito entre cesárea eletiva e de emergência, sendo que cesariana de emergência também esteve associada a crianças prematuras e de baixo peso ao nascer. Estudos^(45,46) demonstram que cesárea eletiva está associada à maior risco de hospitalizações por asma. Estudos de encontraram associação entre cesariana e asma.^(4,47) A diferença entre risco de asma em crianças nascidas de cesariana de emergência comparada com aquelas nascidas de cesariana eletiva, não pode ser explicada pela exposição à microflora vaginal ou alterações epigenéticas. Eventos associados à cesariana como a taquipneia transitória do recém-nascido (RN) e síndrome de angústia respiratória aguda, também se encontram associadas à maior de risco para asma⁽⁴⁵⁾.

O baixo peso ao nascer é considerado uma importante variável confundidora e pode estar associada à asma e/ou a cesariana. Estudos analisaram esta variável em sua prevalência e também em suas possíveis associações à asma ou cesariana. Almqvist et al.,⁽¹¹⁾ encontraram maior frequência de baixo peso em crianças nascidas de cesariana. Estudos^(39,48) encontraram associação entre asma e baixo peso ao nascer, porém outros^(1,39,49) não encontraram associação entre baixo peso e asma. Van Beijsterveldt, Boomsma⁽²³⁾ encontraram maior prevalência de baixo peso ao nascer em crianças nascidas de parto vaginal. Nafstad et al.,⁽¹⁷⁾ encontram cesariana como risco para baixo peso ao nascer. Metsálá et al.,⁽¹⁹⁾ estudando os fatores de risco para a asma, cesariana foi fator de risco, enquanto que baixo peso ao nascer e baixa idade gestacional não estiveram associadas à asma, após ajuste para outras variáveis perinatais.

Atopia foi avaliada por vários estudos^(8,10,13,15,16,21,22,28,34) através de história familiar e pela realização de testes alérgicos, *prick* teste e ou dosagem de IGE sérica específica para aeroalérgenos e alérgenos alimentares. Dentre os estudos que avaliaram cesariana e atopia, três^(10,16,21) encontraram associação entre cesariana e asma em crianças nascidas de mães atópicas e em três^(10,18,22) outros estudos a associação entre cesariana e asma foi entre crianças de mães não atópicas. Autores^(8,10,13,21,27,28,49) encontraram associação entre cesariana e atopia, sendo em dois estudos a associação foi com alérgenos alimentares,^(27,39) outros estudos não encontraram associação entre cesariana e atopia.^(13,15,38)

Dentre os estudos que avaliaram rinite alérgica, seis não encontraram associação entre cesariana e rinite, sendo que em três estudos o diagnóstico de rinite foi realizado em crianças abaixo de 5 anos.^(14,17,27) Cesariana foi associada à rinite ou febre do feo.^(8,15,22,28) As amostras desses estudos não foram selecionadas para história familiar de atopia, exceto o estudo de Pistiner et al.⁽⁸⁾

A associação entre cesariana e asma ou rinite entre crianças de mães não atópicas, são favoráveis a hipótese de cesariana não ser um fator de risco importante em crianças com predisposição genética a atopia. Estudo de metanálise⁽⁴⁷⁾ encontrou associação positiva entre cesariana e atopia, a proporção de casos atribuídos a cesariana foi de 1% a 4%, sugerindo que o aumento nas taxas de cesariana nas últimas décadas pode ter contribuído para aumento na prevalência de doenças alérgicas.

O aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4-6 meses de vida está associado à menor risco de asma, efeito este atribuído, a presença de imunomoduladores presentes no leite materno induzindo a resposta TH1 para bactérias^(50,51). As crianças nascidas de cesariana iniciam mais tardiamente a amamentação e o tempo de permanência da amamentação exclusiva é menor portanto, apresentariam maior risco de asma. Em estudos que ajustaram para o tempo de aleitamento materno, a associação entre cesariana e asma permaneceu positiva^(15,16,28).

A idade gestacional é uma variável confundidora importante a ser considerada na associação entre cesariana e asma. Crianças prematuras têm maior risco de asma comparada a crianças nascidas a termo. A frequência de idade gestacional < 37 semanas foi avaliada em vários estudos em crianças nascidas de cesariana e parto vaginal. Alguns destes estudos^(10,11,18) verificaram a relação entre prematuridade e risco de asma, enquanto outros^(19,31,39) avaliaram a associação entre cesariana, asma e idade gestacional. A associação entre prematuridade, cesariana e asma foi verificada em dois estudos^(23,48). Crianças nascidas de baixa idade gestacional apresentam desconforto respiratório precoce e maior risco de infecção respiratória e asma⁽⁵²⁾.

Fumo materno na gestação ou ambiental é fator de risco para o desenvolvimento de asma. A exposição ao fumo está associada à asma, ao baixo peso ao nascer e à prematuridade⁽⁵³⁾. O fumo materno e ambiental foi avaliado como variável confundidora na associação entre cesariana e asma^(14-16,28), e mesmo após ajuste, a associação entre cesariana, asma e rinite permaneceu positiva.

CONCLUSÃO

A cesariana esteve associada à asma e atopia na maioria dos estudos. A baixa idade gestacional, fumo na gestação, amamen-

tação exclusiva e baixo peso ao nascer são fatores de riscos associados à cesariana e asma e não foram avaliados conjuntamente como variáveis confundidoras em estudos onde a associação entre cesariana e asma foi positiva, permanecendo controversa a associação entre cesariana, asma e rinite.

REFERÊNCIAS

1. Chen YC, Tsai CH, Lee Y. Gestational medication use, birth conditions, and early postnatal exposures for childhood asthma. *Clin Dev Immunol*. 2012;12:913426.
2. Mayor S. 23% of babies in England are delivered by cesarean section. *BMJ*. 2005;330(7495):806.
3. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367(9525):1819-29. Erratum in: *Lancet*. 2006;368(9535):580. Comment in: *Lancet*. 2006;367(9525):1796-7.
4. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shieds MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(4):629-33.
5. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMI*. 1989;299(6710):1259-60.
6. Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants Born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28(1):19-25.
7. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut*. 2004;53(9):1388-9.
8. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC. Birth by cesarean section, allergic rhinitis and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):274-9.
9. Bager P, Melbye M, Rortgaard K, Benn CS, Westergaard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):51-6.
10. Roudit C, Scholtens S, Jongste JC, Wijga AH, Gerritsen J, Postman DS, et al. Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. *Thorax*. 2009;64(2):107-13.
11. Almqvist C, Cnattingius S, Lichtenstein P, Lundholm C. The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases-a sibling study. *Clinical Exp Allergy*. 2012;42(9):1369-76.
12. Tollanes MC, Moster D, Daltveit AK, Irgens LM. Cesarean section and risk and severe childhood asthma: a population based cohort study. *J Pediatr*. 2008;153(1):112-116. Comment on: *J Pediatr*. 2009;154(1):154.
13. Kero J, Gessler M, Gronlund MM. Mode of delivery and asthma-is there a connection? *Pediatr Res*. 2002;52(1):6-11.
14. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):800-2.
15. Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Volmmer WM, O'Connor EA, Frazier EA, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(11):1466-72.
16. Maitra A, Sherriff A, Northstone K, Strachan D, Henderson U. Mode of delivery is not associated with atopy in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(9):1349-55.
17. Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and

- allergic rhinitis in relation to pregnancy complications. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5):867-73.
18. Magnus MC, Haberg SE, Stigum H. Delivery by Cesarean Section and Early Childhood Respiratory Symptoms and Disorders. *Am J Epidemiol.* 2011;174(11):1275-85.
 19. Metsälä J, Kilkkinen A, Kaila M, Tapanainen, Klaukka T, Gissler M, et al. Perinatal factors and risk of asthma in childhood-A population based register study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(2):170-8.
 20. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Cesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(2):218-23.
 21. Kolokotroni O, Middleton, Gavatha M, Lamnisos D, Prifitis K, Yallouros P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies-a population based cross-sectional study. *BMC Pediatr.* 2012;12:179.
 22. Park YH, Kim KW, Choi BS. Relationship between mode of delivery in childbirth and prevalence of allergic diseases in Korean children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2(1):28-33.
 23. Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI. Asthma and mode of birth delivery: a study in 5-year-old dutch twins. *Twin Res Hum Genet.* 2008;11(2):156-60.
 24. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Tripodi S, Torre A, Pingitore G, Frediani T, Volterrani A; Lazio Association of Pediatric Allergology (APAL) Study Group. Infections and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and non atopic asthma in children. *Allergy.* 2004;59(1):99-106.
 25. Mallen CD, Mottran S, Winne-jones G, Thomas E. Birth related exposure and asthma and allergy in adulthood. *J Asthma.* 2008; 45(4):309-12.
 26. Vonk JM, Boezen HM, Postma DS, Schouten JP, Van Aalderen WM, Boersma ER. Perinatal risk factors for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):270-6.
 27. Negele K, Heinrich J, Borte M, Von Berg A, Schaa B, Lehmann I, Wichmann HE, Olte G; LISA Study Group. Mode of delivery and development atopic disease during the first of 2 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(1):48-54.
 28. Salam MT, Margolis HG, McConnell R, McGregor JA, Avol EL, Gilliland FD. Mode of delivery is associated with asthma and allergy occurrences in children. *Ann Epidemiol.* 2006;16(5):341-6.
 29. Juhn YL, Weaver A, Katusic S, Yunginger J. Mode of delivery at birth and development of asthma. A population based cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):510-6.
 30. Bensen RM, de Jongste JC, Koes BW, Aardoom HA, Van der Wouden JC. Perinatal characteristics and obstetric complications as risk factors for asthma, allergy and eczema at the age 6 years. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(9):1135-40.
 31. Gessner BD, Chimonas MA. Asthma is associated with preterm birth but not small for gestational age status among a population based cohort of Medicaid-enrolled children < 10 years of age. *Thorax.* 2007;62(3):231-6.
 32. Kurukulaaratchy RJ, Waterhouse L, Mattheews SM, Arshad SH. Are influences during pregnancy associated with wheezing phenotypes during the first decade of life? *Acta Paediatr.* 2005; 94(5):553-8.
 33. Hagedorens MM, Britts CH, Lauwers K, van Nuijs S, Ebo DG, Vellinga A, et al. Perinatal risk factors for sensitization atopic dermatitis and wheezing during the first year of life (PIPO study). *Clin Exp Allergy.* 2005;35(6):733-40.
 34. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Jarvelin MR. Cesarean section and risk asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):732-3.
 35. Nathan AM, Bryne J, Knaflid F, Arumugan K. Cesarean section and asthma in Malaysian children: a case-control study. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(3):204-8.
 36. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(1):16-21.
 37. Montgomery SM, Wakefield AJ, Morris DL, Pounder RE, Murch SH. The initial care of newborn infants and subsequent hay fever. *Allergy.* 2000;55(10):916-22. Comment in: *Allergy.* 2000; 55(10):903-4.
 38. Xu B, Pekkanen J, Jarvelin MR. Obstetric complication and asthma and childhood. *J Asthma.* 2000;37(7):589-94.
 39. Annesi-Maesano I, Moreau D, Strachan D. In utero and perinatal complications preceding asthma. *Allergy.* 2001;56(6):491-7.
 40. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Reijmerink NE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):948-55. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):584-5; author reply 585-6.
 41. Dahlen HG, Kennedy HP, Anderson CM, Bell AF, Clark A, Foureur M, et al. The EPIIC hypothesis: Intrapartum effects on the neonatal epigenome and consequent health outcomes. *Med Hypotheses.* 2013;80(5):656-62.
 42. Chien LY, Tai CJ. Effect of delivery method and timing of breastfeeding initiation on breastfeeding outcome in Taiwan. *Birth.* 2007;34(2):123-30.
 43. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt RW, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Shishko G, Collet JP, Martin RM, Davey Smith G, Gillman MW, Chalmers B, Hodnett E, Shapiro S; PROBIT Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1717-21. Comment in: *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(6):1964-5; author reply 1965-6; *Am J Clin Nutr.* 2009;89(2): 653-5; author reply 655.
 44. Werner A, Ramlau Hansen AL, Jeppesen SK, Thulstrup AM, Olsen J. Cesarean delivery and risk of asthma and allergy in adulthood. *Acta Paediatr.* 2007;96(4):595-6.
 45. Smith GC, Wood AM, White IR, Pell JP, Cameron AD, Dobbie R. Neonatal respiratory morbidity at term and the risk of childhood asthma. *Arch Dis Child* 2004; 89:956-60.
 46. Hakansson S, K Kallen. Cesarean section increases the risk of hospital care childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(6):757-64.
 47. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634-42.
 48. Olliveti JF, Kercsmar CM, Redline S. Pre-and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American children. *Am J Epidemiol.* 1996;143(6):570-7.
 49. Keski-Nisula L, Karvonen A, Pfefferle PI, Renz H, Buchele G, Pekkanen J. Birth related factors and doctor-diagnosed wheezing and allergic sensitization in early childhood. *Allergy.* 2010;65(9): 1116-25.
 50. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6): 1238-48. Comment in: *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2): 471-2; author reply 472-3.
 51. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139(2):261-6
 52. Levine FM, Ghai V, Barton JJ, Stom CM. Mode of delivery and risk of diseases respiratory of newborns. *Obstetr Gynecol.* 2001; 97(3):439-42.
 53. Joad JP. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med.* 2000;21(1):37-46.