

**LARISSA TURIM ALVES**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**LUIZA PAZIAM DOS SANTOS**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**GIOVANNA BUONAMICI DA COSTA**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**MATEUS HENRIQUE NEVES BRACCO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

**FELIPE ANTERO PIERINI MACHADO**

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,  
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em julho de 2021.  
Aprovado em dezembro de 2021.*

## CORRELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTIBIÓTICOS NO PRÉ-NATAL E ASMA NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

### RESUMO

**Introdução:** A asma infantil é uma condição complexa onde muitos fatores ambientais estão envolvidos em sua gênese. A gravidez é uma condição fisiológica onde o tratamento medicamentoso representa uma preocupação especial, devido aos riscos de causar injúrias fetais ou complicações pós-natais. Sendo assim, esse estudo visa avaliar o impacto da administração de antibióticos no período pré-natal no desenvolvimento de sibilância e asma na criança. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, com buscas nos indexadores eletrônicos Pubmed e Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), o que culminou no achado de 41 artigos, os quais passaram por uma pré-análise para excluir os trabalhos que eram revisão, meta-análise e os casos-controles/coortes que não atingiram a pontuação mínima de 6 (seis) pontos na escala de New Castle. **Resultados:** Dos 41 artigos, 9 foram incluídos para a revisão sistemática. Os tipos de estudo variaram entre coortes-retrospectivo, casos-controle e coortes-prospectivo. As amostras variaram de 301 a 910.301 crianças e a prevalência de exposição pré-natal à antibióticos variou de 19% - 44%. As medidas de desfecho encontradas foram OR (1.15-2.91), com IC (95%: 0.94 - 4.86) e de HR (1,17-1,98), com IC (95%: 1,00-3,63). **Conclusão:** Apesar do reduzido número de estudos voltados para análise da relação entre o uso de antibiótico durante pré-natal e o desenvolvimento de sibilância, pode-se observar que há uma associação entre esses fatores que não pode ser descartada. Entretanto, visto que existem potenciais fatores de confusão para análise crítica desses dados, é necessário um maior aprofundamento no assunto, com novos estudos com força de evidência suficiente para maior compreensão e entendimento do papel dos antibióticos pré-natais específicos no desenvolvimento da asma.

**Palavras-Chave:** asma infantil; antibacterianos; cuidado pré-natal.

## CORRELATION BETWEEN PRENATAL ANTIBIOTIC USE AND CHILDHOOD ASTHMA: A SYSTEMATIC REVIEW

### ABSTRACT

**Introduction:** Childhood asthma is a complex condition where many environmental factors are involved in its genesis. Pregnancy is a physiological condition where drug treatments represent a concern, due to the risks of fetal injuries or postnatal complications. Therefore, this study aims to assess the impact of antibiotic administration in the prenatal period and development of childhood wheezing and asthma. **Methods:** A systematic review was carried out, with searches in the indexers Pubmed and Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), which culminated in the finding of 41 articles, which underwent a pre-analysis to exclude papers that were review, meta-analysis and case-studies controls / cohorts that did not reach the minimum score of 6 (six) points on the Newcastle scale. **Results:** Of the 41 articles, 9 were included for systematic review. The types of studies varied between retrospective cohorts, control cases and prospective cohorts. Samples ranged from 301 to 910,301 children and the prevalence of prenatal exposure to antibiotics ranged from 19% - 44%. The outcome measures found were OR (1.15-2.91), with CI (95%: 0.94 - 4.86) and HR (1.17-1.98), with CI (95%: 1.00-3.63). **Conclusion:** Despite the small number of studies aimed at analyzing the relationship between the use of antibiotics during prenatal care and the development of wheezing, one can note that there is an association between these factors that cannot be ruled out. However, since there are potential confounding factors for critical analysis of these data, it is necessary to go deeper into the subject, with new studies with enough strength of evidence for greater understanding and understanding of the role of specific prenatal antibiotics in the development of asthma.

**Keywords:** childhood asthma; antibacterial; prenatal care.

Revista UNILUS Ensino e Pesquisa

Rua Dr. Armando de Salles Oliveira, 150  
Boqueirão - Santos - São Paulo  
11050-071

<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep>  
[revista.unilus@lusiada.br](mailto:revista.unilus@lusiada.br)

Fone: +55 (13) 3202-4100

## INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, a asma infantil tornou-se um grande problema de saúde pública em todo o mundo, especialmente nos países industrializados (Dick, 2014). O relatório de 2020 do Global Initiative for Asthma mostrou que a doença afeta aproximadamente 358 milhões de pessoas no mundo, e 9,4% das crianças entre 13-14 anos no Brasil. O Global Burden of Disease Study da OMS estima que, em 2015, 26.2 milhões de DALY (Disability-adjusted life year), foram perdidos por conta da Asma representando 1.1% do fardo total de doenças (GINA, 2020).

A asma infantil é uma condição complexa onde muitos fatores ambientais estão envolvidos em sua gênese. Alguns estudos, indicam que a exposição a antibióticos durante o período pré-natal e infância é um fator de risco para desenvolver asma e distúrbios alérgicos em crianças predispostas a respostas imunológicas atópicas (DURSK, 2000; MURK, 2011).

Castro-Rodriguez et al, numa meta-análise de 10 estudos constatou que o uso materno de antibióticos durante a gravidez foi associado a chances 1,2 vezes maiores de sibilância ou asma na infância, entretanto houve alta heterogeneidade entre os estudos. Após a exclusão de estudos de caso-controle e estudos prospectivos de qualidade inadequada, a associação permaneceu significativa e de magnitude semelhante (OR combinado = 1,18, IC 95% = 1,11 a 1,26), mas a heterogeneidade entre os estudos diminuiu acentuadamente (I<sup>2</sup> = 46,7%). Nessa análise, a associação entre o uso pré-natal de antibióticos e chiado na infância ou asma foi mais forte no uso de antibióticos no terceiro trimestre de gravidez do que no primeiro ou segundo trimestre (CASTRO-RODRIGUEZ, 2016).

Entre 2000 e 2015 o uso de antibióticos em todo o mundo aumentou em 65%, e em 114% nos países de média à baixa renda, dentre esses, o Brasil (KLEIN, 2008). A gravidez é uma condição fisiológica onde o tratamento medicamentoso representa uma preocupação especial, devido aos riscos de causar injúrias fetais ou complicações pós-natais. Sendo assim, esse estudo visa avaliar o impacto da administração de antibióticos no período pré-natal no desenvolvimento de sibilância e asma na criança.

## METODOLOGIA

### Estratégia de busca

Foram realizadas buscas nos indexadores eletrônicos: Pubmed e Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os seguintes descritores foram utilizados nas buscas avançadas: “pediatric”, “antibiotics”, “use of prenatal antibiotics”, “asthma”, “anti-bacterial agents / adverse effects”, “asthma / epidemiology”, “asthma / etiology”, “child”, “preschool”, “infant”, “new born”, “maternal exposure”, “prenatal exposure delayed effects”.

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram feitas diversas combinações nas buscas. Houve uma pré-seleção de artigos que continham todos os descritores compatíveis, eram disponíveis nas línguas inglesa e espanhola, o que culminou no achado de 41 artigos, os quais passaram por uma pré-análise para excluir os trabalhos que eram revisão, meta-análise e os casos-controles/coortes que não atingiram a pontuação mínima de 6 (seis) pontos na escala de New Castle. Não houve restrição de data de publicação nas buscas.

## Extração de dados

Num último estágio de busca foram selecionados 9 (nove) artigos que cumpriram todos os critérios para serem usados nesta revisão. Foi realizada leitura crítica e focada nos resultados relacionados ao uso do antibiótico no período pré-natal e a relação com o aparecimento de asma na infância.

## Período de pesquisa

As buscas foram feitas durante o mês de agosto de 2020 e as análises e construção da revisão sistemática foram realizados durante os meses de setembro e início de outubro de 2020.

## RESULTADOS

Dos 41 artigos selecionados para o estudo, 9 foram incluídos para a revisão sistemática. Os tipos de estudo variaram entre coortes-retrospectivo, casos-controle e coortes-prospectivo. As amostras variaram de 301 a 910.301 crianças. A prevalência de exposição pré-natal à antibióticos variou de 19% - 44%. (TABELA 1)

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO.

Primeiro Autor e ano de publicação	País	Tipo de Estudo	Número de participantes	Avaliação exposição (E) e Desfecho (D)	Medidas de Desfecho (IC 95%)
Ortqvist et al -2017	Suécia	Coorte Retrospectivo	492.700	E: Banco de dados e registros farmacológicos D: questionário, registros farmacológicos e banco de dados	HR:1,27 IC: 1,23-1,30
Martel et al -2008	Canadá	Caso controle	26.265	E: Banco de dados, registros farmacológicos D: questionários, registros farmacológicos	OR:1,15 IC: 1,03-1,29
Lapin et al -2015	EUA	Coorte retrospectivo	301	E: Questionário D: visitas domiciliares e registros médicos	OR: 1,76 IC: 0,94-3,28
Metsala et al -2014	Finlândia	Caso Controle	13.880	E: Bancos de dados, registros farmacológicos e registros médicos D: Banco de dados	OR: 1,31 IC: 1,21-1,43
Mulder et al -2016	Holanda	Coorte Retrospectivo	1.280	E: Banco de dados e registros médicos D: Banco de dados	OR: 1,37 IC:1,31- 2,03
Rusconi et al -2005	Itália	Coorte Prospectivo	15.609	E: SIDRIA*, questionários D: questionários	OR: 2,91 IC: 1,73-4,86
Yoshida et al -2018	Japão	Coorte Retrospectivo	83.470	E: Banco de dados D: Banco de dados e registros médicos	HR: 1,18 IC: 1,08-1,3
Stenballe -2013	Dinamarca	Coorte Retrospectivo	401	E: Registros médicos e farmacológicos. D: Resigstros médicos.	HR: 1,98 IC: 1,08-3,63
Stenballe -2013	Dinamarca	Prospectivo	30.675	E: Acompanhamento médico. D: Acompanhamento médico.	HR: 1,17 IC:1,00-1,36
Stokholm -2014	Dinamarca	Coorte Retropectivo	910.301	E: Banco de dados D: Banco de dados, registros médicos e farmacológicos	RR: 1,24 IC: 1,18-1,30

\*SIDRIA:Italian Studies of Respiratory Disorders in Childhood and the Environment, phase 1 study, an extension of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 1 study

## Uso geral de antibióticos

Entre os estudos selecionados, três abordaram o uso de antibióticos sem especificação quanto à classe ou indicação. Foi considerada exposição qualquer administração de antibióticos durante o período gestacional, independente de dose, tempo

ou trimestre. Desses, todos chegaram à conclusão que há relação entre o uso materno de antibióticos e a asma na infância.

Ortqvist et al separaram o uso de antibióticos por períodos: antes da gravidez, durante a gravidez e após a gravidez. Crianças cujas mães foram expostas à antibióticos tiveram aumento do risco de asma em todas as idades. As estimativas de exposição entre as crianças até 2.5 anos de idade foram as seguintes: antes da gravidez: HR 1.31 (CI 95% 1.27-1.35), durante gravidez: HR 1.27 (CI 95% 1.23-1.30), e após gravidez: HR 1.34 (CI 95% 1.30-1.38); (ORTQVIST, 2017).

Martel et al analisaram 47 variáveis relacionados ao desenvolvimento de asma infantil até os 10 anos de idade, englobando fatores pré e pós-natais. Em relação aos fatores pré-natais, o uso de antibiótico durante a gestação teve relevância estatística quanto ao desenvolvimento de asma e também apresentou a maior razão de magnitude na primeira fase do estudo, com RR=1.25. Na análise multivariada das variáveis determinantes na prole, combinando a primeira e segunda fase do estudo, obteve-se um OR=1.15 (IC 95%: 1.03-1.29) e na análise multivariada por subgrupos entre os casos, para menores de 3 anos de idade houve um RR=1.10 e para maior de 3 anos não se observou alterações significativas (MARTEL, 2009).

Lapin et al concluíram que o uso de antibióticos durante a gestação foi associado à um aumento da chance de sibilância (OR: 1.76; IC 95%: 0.94, 3.28). O estudo relacionou o uso com diferentes sintomas apresentados no terceiro ano de vida, sendo que o chiado sem resfriado representou 9,1% (n= 27), e sono perturbado pelo chiado 8,7% (n=26), tendo ambos maior significância estatística no estudo; (LAPIN, 2015).

Já o estudo dinamarquês, Stockholm et al, relatou uma associação significativa da asma na infância com o uso de antibióticos no período pré-natal, mas descobriu que esse risco aumentado de asma infantil não se limitou apenas à exposição a antibióticos durante a gravidez. A asma infantil também foi significativamente associada ao uso de antibióticos pela mãe durante os períodos antes e depois da gravidez e mostrou tamanhos de efeito semelhantes. Nesse estudo, não se concluiu que as associações significativas encontradas se justifiquem aos próprios antibióticos. Os autores observaram relações significativas semelhantes ao examinar o uso de antibióticos pela mãe nos períodos antes e depois da gravidez, bem como durante a gravidez. Essa descoberta levou os autores a concluir que a relação real com a asma da criança pode ter a ver com a suscetibilidade geral das mães a infecções, que ela pode ter transferido para seu filho; (STOCKHLOM, 2014).

## Classe Farmacológica

Outros estudos abordaram o uso de antibióticos de acordo com a sua classe farmacológica. O estudo realizado por Metsala et al, avaliou a associação entre o uso de antibiótico no pré e pós natal. Concluiu-se que o uso de antibiótico pré-natal foi associado com aumento de risco de asma na prole (OR=1,31, IC 95%: 1,21-1,43), obtendo-se uma associação similar entre crianças diagnosticadas entre os 3-5 anos (OD=1,32) e aos 6 (OD=1,23) ou mais, com maior observação ao uso específico de cefalosporinas. Outros tipos de antibióticos como macrolídeos, penicilina de amplo espectro e fenoimetilpenicilina, também foram associados ao aumento do risco de asma na infância; (METSALA, 2015).

Mulder et al realizaram uma comparação entre o desenvolvimento de asma em crianças com irmãos que não tiveram diagnóstico de asma. Foi feito também, em paralelo, um caso controle não restrito aos irmãos, resultando em um poder estatístico maior. Em ambos caso-irmão e caso-controle, o uso de antibiótico no 3º trimestre de gestação foi associado ao aumento do risco de asma na infância (OR 1.37 e OR 1.40). Uma análise de tendência temporal mostrou que os resultados não foram influenciados por tempo de exposição ao antibiótico. O tipo de antibiótico com maior correlação com desenvolvimento

de asma na infância foram as sulfonamidas e trimetoprim, OR= 1.63 (1.31-2.03); (MULDER, 2016).

No estudo de Stensballe et al, a relação do uso de antibióticos com o desenvolvimento de asma foi analisada ao uso de Beta lactâmicos, macrolídeos, sulfonamidas-trimetoprim e outros. Essa análise concluiu que, das crianças que foram expostas a Beta lactâmicos (n= 26003), 178 foram hospitalizadas por asma, contra 641 que não foram expostas à droga (n= 117249). Das crianças expostas a Macrolídeos, 17 foram hospitalizadas (n= 2555), contra 802 (n= 140697) que não foram expostos. Das expostas a sulfonamidas-trimetoprim (n= 4688), 40 foram hospitalizadas, contra 779 que não foram expostas (n= 138564). E das crianças que foram expostas a outras classes de antibióticos (n= 726), 3 foram hospitalizadas, contra 816 que foram internadas, mas não foram expostas ao antibiótico (n= 142526). Analisando as crianças que foram expostas a todos os tipos de antibióticos (n= 33972), 238 foram hospitalizadas por asma, contra 581 crianças que foram hospitalizadas mas não expostas (n= 109280); (STENSBALLE, 2013).

Recentemente em 2018, Yoshida et al realizaram duas análises, obtendo dados de 250.971 pares mães-filhos, para determinar a associação entre a exposição à antibióticos in útero ou no primeiro ano de vida e o desenvolvimento de asma até os seis anos de idade. No coorte inicial, utilizando somente informações das mães e das crianças, a exposição à antibióticos durante o período fetal foi associado com o desenvolvimento de asma precoce, ou seja, até os 3 anos de idade (HR: 1.18, IC95% 1.08-1.30). Porém, essa associação desapareceu após os 3 anos de idade. A associação entre exposição à antibióticos no primeiro ano de vida e desenvolvimento de asma foi maior em crianças de idades menores (HR 2.43, IC95% 2.20-2.69) do que quando comparado à mais tardiamente (HR 1.23 IC95% 1.11-1.36). Em sua segunda análise, o coorte entre irmãos (sibling cohort), observou-se associações positivas entre a exposição fetal e asma (HR 1.34 IC95% 1.05-1.72), que permaneceu pelo primeiro ano de vida (HR 1.62 IC95% 1.27-2.07). O estudo confirmou que a exposição à antibióticos durante o primeiro ano de vida aumento o risco de asma em crianças pequenas, que os efeitos nesse período foram mais fortes no desenvolvimento de asma precoce e que há uma associação dose-dependente. Os autores relataram que o uso de antibióticos da classe farmacológica Macrolídeos, quando comparado às outras classes, tiveram uma associação mais forte com asma na infância; (YOSHIDA, 2018).

### Indicação de uso

Também no estudo realizado por Metsala et al, pode-se concluir que quando separados por indicação, os antibióticos para infecções por bactérias gram positivas foram associados com maior aumento do risco de asma na prole, mas com maior associação observada para bactérias Gram positivas e infecção do trato urinário; (METSALA, 2015).

Rusconi et al analisaram a indicação de antibióticos para infecção do trato urinário, do trato respiratório e durante o trabalho de parto, e suas respectivas associações com sibilância transitória precoce (crianças com chiado nos primeiros 2 anos de vida, mas não na idade escolar), sibilância persistente (crianças que continuaram chiado na idade escolar) e sibilância tardia (crianças que não chiavam nos primeiros anos de vida, mas que chiavam aos 6-7 anos). O uso de antibióticos para infecções do trato urinário foi associado a sibilância transitório precoce (OR, 1,52; IC 95%, 1,16-2,00), enquanto a administração de antibióticos no parto foi associada a ambas sibilância transitória precoce (OR, 1,21; IC 95%, 1,01-1,46) e sibilância persistente (OR, 1,39; IC 95%, 1,10-1,75). A administração de antibióticos para infecções respiratórias na gravidez, foi fortemente associado a um risco aumentado de sibilância persistente e de início tardio, respectivamente com frequência 4,3%, OR 2,91 (IC : 1,73-4,86) e frequência 3%, OR 2,25 (IC:1,32-3,83). Entretanto, por não ser possível distinguir o uso materno de antibióticos para asma prévia e para outras infecções respiratórias, optaram por se

concentrar nas infecções do trato urinário tratados com antibióticos a fim de se evitar possíveis fatores de confusão; (RUSCONI, 2007).

Para Stockholm et al, as associações entre o uso de antibióticos pela mãe durante todo o período de 200 semanas em torno da gravidez e asma no início da primavera foram geralmente mais fortes para antibióticos prescritos para infecções do trato respiratório, mas também foram significativas para antibióticos que tratam infecções do trato urinário e para o pequeno grupo de outros antibióticos; (STOCKHLOM, 2014).

## DISCUSSÃO

Sabe-se que fatores como exposição à fumaça de cigarro, infecções intestinais ou outras alterações de microbiota intestinal são considerados influenciadores do aparecimento, ou da piora, do quadro de asma (EDER, 2006). O conhecimento de que antibióticos alteram a flora intestinal e que possuem potencial influência imunológica na saúde encorajou muitas pesquisas para analisar a possível associação entre essas drogas e asma infantil, além do atual uso generalizado desses medicamentos; (ALMQVIST, 2012; JEDRYCHOWSKI, 2011; MURK, 2011; PENDERS, 2011; RISNES, 2011).

Existem algumas hipóteses que corroboram a relação entre o aumento da incidência de asma e o aumento do uso de antibióticos. A primeira hipótese atesta que o antibiótico modifica o curso da infecção, reduzindo a severidade e duração dela, podendo levar o sistema imunológico à um caminho alérgico. Na segunda, estudos experimentais mostraram que os antibióticos induzem resposta TH2, que pode atuar como um passo à etiologia das alergias (KUO, 2013). E, por último, estudos em animais mostraram que a exposição perinatal à antibióticos impacta o microbioma intestinal e aumenta a susceptibilidade à resposta TH2 (RUSSELL, 2013).

Indicação confusional é a última explicação para a associação. Os antibióticos são mais comumente administrados no início da vida para tratamento de infecções respiratórias, particularmente aquelas causadas por rinovírus e vírus sincicial respiratório (VSR), que são fortemente associados com aumento do risco de asma na infância. Essas infecções podem ser a verdadeira razão para o aumento do risco de asma ao invés dos antibióticos que são usados para tratá-los (JACKSON, 2008).

Notou-se que os estudos de associação pré-natal recebem menos atenção do que estudos pós-natais, apresentando-se em menores números. A exposição pós-natal, sobretudo nos primeiros anos de vida, mostra-se mais fortemente associada a incidência de asma infantil, do que a exposição intraútero aos antibióticos. Embora menos estudos se concentrem apenas em antibióticos pré-natais, um risco aumentado de asma ou respiração ofegante na prole foi observada em alguns estudos (BENN, 2002; MCKEEVER 2002; KÄLLEN, 2013), enquanto também associações nulas foram relatadas (DOM, 2010; CALVANI 2004)..

Estudos prospectivos que mostraram que o uso frequente de antibiótico na gestação é associado ao aumento do risco de asma na infância, também indicaram que essa associação é atenuada quando crianças com diagnóstico ou sintomas de asma, ou sibilância, entre os 2 primeiros de anos de vida são excluídas (MAI, 2010; LOWE, 2008).., inferindo que crianças diagnosticadas mais tardiamente, após os 2 ou 3 anos de idade, não possuem relação de forte associação com o uso prévio de antibióticos durante a gestação (MARTEL, 2009).

O papel das infecções maternas na gravidez no desenvolvimento da asma foi explorado em outros três estudos de coorte na Dinamarca (XU, 2013), Finlândia (ISAAC, 1998) e Reino Unido (CALVANI, 2004). No primeiro estudo, o uso de antibióticos na gravidez não foi associado com internação por asma ou bronquite sibilante nos primeiros 3 anos de vida na prole, enquanto uma associação foi encontrada com a medicação antiasmática durante o quinto ano de vida. Nesse mesmo estudo crianças tinham um maior risco de asma aos 7 anos de idade se suas mães tiveram vaginite e infecções febris durante a gravidez. McKeever et al, sugeriram que a exposição a antibióticos ou infecção

in utero está associada a um aumento do risco relacionado com a dose e respiração ofegante, bem como eczema e rinite alérgica; crianças que experimentaram essas exposições tinham uma idade precoce de início da asma ou respiração ofegante, média de 1,6 anos, (MCKEEVER 2002).

Estudos como de Rusconi et al, que demonstraram forte associação entre administração de antibióticos para infecções respiratórias na gestação, e o risco aumentado de sibilância persistente e de início tardio na prole, atentam para os fatores confusionais para a análise desses resultados. Mães com diagnóstico de asma prévio já possuem maior probabilidade de serem tratadas durante a gravidez com antibióticos para infecções respiratórias, fator que pode interferir na análise isolada da influência do uso de antibiótico e fenótipos de sibilância na prole (RUSCONI 2007).

Um estudo sobre a influência da microflora vaginal durante a gravidez e o risco de sibilância e asma na infância, embora tenha encontrado aumento dos fenótipos de sibilância na prole, sugeriu que a possível causa do aumento dos riscos de asma em crianças cujas mães tiveram infecções por *Ureaplasma urealyticum* talvez seria a própria infecção e a presença da bactéria, e não o uso de antibióticos, tendo esse uma fraca associação com o desfecho. A erradicação da bactéria antes de 1 ano de idade reduziu a incidência de chiado no peito, se o *U. urealyticum* fosse completamente erradicado o estudo sugeriria uma possível redução para um terço da taxa de hospitalização por chiado. Entretanto, a Eritromicina que é o macrolídeo de escolha durante a gravidez para o tratamento, não o erradica completamente. Isso pode explicar por que o tratamento com o antibiótico na gravidez não altera o efeito do *U. urealyticum* no estudo (BENN, 2002).

## CONCLUSÃO

Apesar do pequeno número de estudos voltados para análise da relação entre o uso de antibiótico durante pré-natal e o desenvolvimento de sibilância, asma e atopia na criança, pode-se observar que há uma associação entre esses fatores que não pode ser descartada. Entretanto, um problema observado em diversos estudos, foi a quantidade de possíveis fatores confusionais, com potencial de interferência nos resultados observados, como: uso de tabaco pela mãe durante a gestação, pais com asma, aleitamento materno, uso de leite de vaca no primeiro ano de vida, peso ao nascer e via de parto (MARTEL, 2008; STENSBALLE, 2013; RUSCONI 2007).

Sendo assim, é necessário maior aprofundamento no assunto, com novos estudos com força de evidência suficiente para maior compreensão e entendimento do papel dos antibióticos pré-natais específicos no desenvolvimento da asma.

## REFERÊNCIAS

- Almqvist C, Wettermark B, Hedlin G, Ye W, Lundholm C. Antibiotics and asthma medication in a large registerbased cohort study - confounding, cause and effect. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:104-11.
- Benn CS, Thorsen P, Jensen JS et al. Maternal vaginal microflora during pregnancy and the risk of asthma hospitalization and use of antiasthma medication in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:72-7.
- Calvani M, Alessandri C, Sopo SM et al. Infectious and uterus related complications during pregnancy and development of atopic and nonatopic asthma in children. *Allergy* 2004; 59:99-106
- Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, Celedón JC. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;(3). doi:10.1016/j.jaip.2016.05.003.

Dick S, Friend A, Dynes K, AlKandari F, Doust E, Cowie H, Ayres JG, Turner SW BMJ. 2014. A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years.

Dom S, Droste JH, Sariachvili MA et al. Pre- and post-natal exposure to antibiotics and the development of eczema, recurrent wheezing and atopic sensitization in children up to the age

of 4 years. Clin Exp Allergy 2010; 40:1378-87.

Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Vermeire PA, Van Bever HP. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease?. Clin Exp Allergy. 2000;30(11):1547-1553. doi:10.1046/j.1365-2222.2000.00939.x

Eder W, Ege MJ, von Mutius E. 2006. The asthma epidemic. N Engl J Med. 2006 Nov 23;355(21):2226-35. doi: 10.1056/NEJMr054308. PMID: 17124020.

Global Initiative For Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Online Appendix 2020, capítulo 1 pág 7 [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix\\_final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf)

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)

Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and atopic eczema. Lancet 1998;351:1225-1232

Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:667-72.

Jedrychowski W, Perera F, Mauger U et al. Wheezing and asthma may be enhanced by broad spectrum antibiotics used in early childhood. Concept and results of a pharmacoepidemiology study. J Physiol Pharmacol 2011; 62:189-95

Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24:28-32.

Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(15):E3463-E70

Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, Yang SN, Lee MS, Hung CH. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. J Microbiol Immunol infection 2013; 46:320-9.

Lapin B, Piorkowski J, Ownby D, Freels S, Chavez N, Hernandez E, Wagner-Cassanova C, Pelzel D, Vergara C, Persky V. Relationship between prenatal antibiotic use and asthma in at-risk children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015 Mar;114(3):203-7. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.014. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25532738; PMCID: PMC4352392.

Lowe A, Carlin J, Bennett C et al. The increased risk of childhood asthma associated with frequent childhood antibiotic exposure is confounded by early life wheeze. Respirology 2008; 13:A36

Mai XM, Kull I, Wickman M, Bergstrom A. Antibiotic use in early life and development of allergic diseases: respiratory infection as the explanation. Clin Exp Allergy 2010; 40:1230-7



- Martel MJ, Rey E, Malo JL, Perreault S, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Determinants of the incidence of childhood asthma: a two-stage case-control study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jan 15;169(2):195-205. doi: 10.1093/aje/kwn309. Epub 2008 Nov 24. PMID: 19033160.
- McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease - a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:827-32
- Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):137-45. doi: 10.1111/cea.12356. PMID: 24943808.
- Mulder B, Pouwels KB, Schuiling-Veninga CC, Bos HJ, de Vries TW, Jick SS, Hak E. Antibiotic use during pregnancy and asthma in preschool children: the influence of confounding. *Clin Exp Allergy*. 2016 Sep;46(9):1214-26. doi: 10.1111/cea.12756. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27159872
- Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:1125-38.
- Örtqvist AK, Lundholm C, Fang F, Fall T, Almqvist C. Parental antibiotics and childhood asthma-a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1451-1454.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.009. Epub 2017 Apr 29. PMID: 28465011
- Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and metaanalysis. *Eur Respir J* 2011; 38:295-302.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,301 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173:310-8
- Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, Brunetti L, Chellini E, Corbo G, La Grutta S, Lombardi E, Piffer S, Talassi F, Biggeri A, Pearce N. Maternal complications and procedures in pregnancy and at birth and wheezing phenotypes in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 1;175(1):16-21. doi: 10.1164/rccm.200512-19780C. Epub 2006 Sep 22. PMID: 16998092.
- Russell SL, Gold MJ, Willing BP, Thorson L, McNagny KM, Finlay BB. Perinatal antibiotic treatment affects murine microbiota, immune responses and allergic asthma. *Gut Microb* 2013; 4:158-64
- Stensballe LG, Simonsen J, Jensen SM, Bønnelykke K, Bisgaard H. Use of antibiotics during pregnancy increases the risk of asthma in early childhood. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):832-838.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.049. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23140881.
- Stokholm J, Sevelsted A, Bønnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: A registry-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):631-7. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70152-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70152-3)
- Xu B, Pekkanen J, Jarvelin M-R, Olsen P, Hartikainen A-L. Maternal infections in pregnancy and the development of asthma among offspring. *Int J Epidemiol* 1999;28:723-727.
- Yoshida S, Ide K, Takeuchi M, Kawakami K. Prenatal and early-life antibiotic use and risk of childhood asthma: A retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug;29(5):490-495. doi: 10.1111/pai.12902. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29604125.