

## Associação entre nascidos por cesárea e desenvolvimento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes: revisão sistemática e metanálise

### *Association between cesarean births and the development of allergic diseases in children and adolescents: systematic review and meta-analysis*

Gabriela Borgmann Barcelos<sup>1</sup>, Daiene Rosa Gomes<sup>2</sup>, Danila Soares de Oliveira<sup>3</sup>, Mússio Pirajá Mattos<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Médica pela Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde de Barreiras/BA;

<sup>2</sup>Docente da Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, Núcleo de Pesquisa em Saúde Coletiva (NUPSCO); <sup>3</sup>Nutricionista pela Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, Núcleo de Pesquisa em Saúde Coletiva (NUPSCO); <sup>4</sup> Docente da Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde, Núcleo de Pesquisa em Saúde Coletiva (NUPSCO).

#### Resumo

**Introdução:** a via de nascimento tem sido considerada como um possível fator de risco para a ocorrência de doenças alérgicas em crianças e adolescentes, sendo este um dado preocupante, tendo em vista o aumento da prevalência dessas afecções no mundo.

**Objetivo:** Analisar a associação entre o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes.

**Metodologia:** revisão sistemática com metanálise de estudos indexados nas bases de dados *PubMed*, *Science Direct* e Biblioteca Virtual em Saúde, com uso dos descritores em saúde: “cesarean section”, “hypersensitivity”, “allergic rhinitis”, “asthma”, “atopic dermatitis”, “food allergy”, “child”, “adolescent”. A qualidade dos estudos foi avaliada através da ferramenta *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies – (QATQS)*. **Resultados:** foram incluídos 23 trabalhos na revisão e 21 foram selecionados para metanálise. A prevalência de cesárea variou de 7,8% a 50,8% e a prevalência de doenças alérgicas esteve entre 0,77% e 42,5% na população nascida por essa via. Observou-se uma associação positiva entre parto por cesárea e presença de rinite alérgica (OR=1,30; IC95%: 1,18-1,43) e asma (OR=1,44; IC95%: 1,38-1,49), não sendo encontrada associação significativa entre a cesariana e o desenvolvimento de dermatite atópica (OR=1,02; IC95%: 0,96-1,09) ou alergia alimentar (OR=0,99; IC95%: 0,82-1,19). **Conclusão:** o nascimento pela via de parto cirúrgico pode estar contribuindo com o aumento do número de casos de alergias na população pediátrica e, ainda que haja heterogeneidades entre os estudos analisados, existem riscos que devem ser levados em conta na análise dessa relação em futuros trabalhos que investiguem essa problemática.

**Palavras-chave:** Alergia. Cesárea. Criança. Adolescência. Revisão Sistemática. Metanálise.

#### Abstract

**Introduction:** the route of birth has been considered as a possible risk factor for the occurrence of allergic diseases in children and adolescents, which is a worrying fact, given the increasing prevalence of these conditions in the world. **Objective:** to analyze the association between cesarean birth and the development of allergic diseases in children and adolescents. **Methodology:** systematic review with meta-analysis of studies indexed in the *PubMed*, *Science Direct* and *Virtual Health Library* databases, using the health descriptors: “cesarean section”, “hypersensitivity”, “allergic rhinitis”, “asthma”, “atopic dermatitis”, “food allergy”, “child”, “adolescent”. The quality of studies was assessed using the *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies – (QATQS)*. **Results:** 23 papers were included in the review, and 21 were selected for meta-analysis. The prevalence of cesarean sections varied from 7.8% to 50.8%, and the prevalence of allergic diseases was between 0.77% and 42.5% in the population born through this route. A positive association was observed between cesarean delivery and the presence of allergic rhinitis (OR = 1.30; 95% CI: 1.18-1.43) and asthma (OR = 1.44; 95% CI: 1.38-1.49), with no significant association between cesarean section and the development of atopic dermatitis (OR = 1.02; 95% CI: 0.96-1.09) or food allergy (OR = 0.99; 95% CI: 0.82-1.19). **Conclusion:** birth through surgical delivery may be contributing to the increase in the number of cases of allergies in the pediatric population and, although there are heterogeneities between the studies analyzed, there are risks that must be taken into account when analyzing this relationship in future works to investigate this issue.

**Keywords:** Allergy. Cesarean. Child. Adolescence. Systematic Review. Meta-analysis.

#### INTRODUÇÃO

A via de nascimento tem sido considerada como um possível fator de risco para a ocorrência de doenças alérgicas em crianças e adolescentes, sendo este um

dado preocupante, tendo em vista o aumento da prevalência dessas afecções no mundo<sup>1,2</sup>. Alguns trabalhos vêm abordando essa problemática, sendo observado em alguns deles um aumento de doenças como asma, alergia alimentar e rinite alérgica em crianças nascidas por cesariana<sup>3-5</sup>.

**Correspondente/Corresponding:** \*Daiene Rosa Gomes – Universidade Federal do Oeste da Bahia, Centro das Ciências Biológicas e da Saúde – End: Rua Professor José Seabra de Lemos, 316, (Gabinete 38), Recanto dos Pássaros, CEP 47808-021, Barreiras-BA, Brasil – Tel: (77) 3614-3238 – E-mail: daiene.gomes@ufob.edu.br

Estudo de coorte realizado nos Estados Unidos mostrou que crianças nascidas por parto cesáreo foram

significativamente mais propensas que crianças nascidas por parto vaginal a serem diagnosticadas com qualquer doença alérgica (26,4% vs. 22,1%; OR= 1,27; IC95%: 1,10-1,45)<sup>6</sup>. Em outro trabalho, feito com adolescentes coreanos entre 12 e 18 anos, observou-se uma relação positiva da via de parto por cesárea com o diagnóstico de dermatite atópica nessa idade (OR= 1,50; IC95%: 1,01-2,22)<sup>7</sup>.

Corroborando com a hipótese de que o aumento de doenças alérgicas pode estar associado com o parto por via cesariana, os resultados do estudo de Boker *et al.*<sup>8</sup> demonstraram um maior quantitativo de crianças com asma (17,1%) do que sem asma (15,0%) para essa via de parto. Achados semelhantes foram evidenciados por Pistiner *et al.*<sup>9</sup> e Negele *et al.*<sup>10</sup>, uma vez que crianças que nasceram pela cesariana tiveram 1,8 (IC95%: 1,01-3,1) e 1,64 (IC95%: 1,03-2,63) mais chances de apresentarem rinite alérgica e alergia alimentar, quando comparada com aquelas que nasceram por parto vaginal, respectivamente.

Uma das explicações para tal associação seria que o parto por cesárea estaria diretamente relacionado à formação da microbiota intestinal do recém-nascido, a qual tem grande importância no processo de regulação e funcionamento normais do sistema imunológico<sup>11</sup>. Assim, com a modificação da microbiota pela cesariana, o sistema imunológico da criança sofreria alterações, sendo proposto que quanto maior fosse a disbiose, ou seja, a desregulação da microbiota intestinal, maior seria o risco de desenvolvimento de alergias na infância<sup>12</sup>.

Tendo em vista o aumento concomitante da ocorrência de partos pela cesariana no mundo (6,7% em 1990 passando para 19,1% em 2014)<sup>13</sup> e das doenças alérgicas em crianças e adolescentes, torna-se fundamental analisar se há associação entre esses fenômenos. Desse modo, o presente estudo tem o objetivo de analisar a associação entre o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes.

## METODOLOGIA

### Tipo de estudo

Trata-se de um estudo de revisão sistemática com metanálise conforme as recomendações do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>14</sup>, que tem o objetivo de orientar a divulgação de revisões sistemáticas e metanálises na área da saúde, e teve como pergunta de partida “Qual a associação entre o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância e adolescência?”.

A revisão sistemática da literatura é baseada na análise de aspectos metodológicos, que teve a finalidade de analisar os resultados de estudos que avaliaram o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de doenças alérgicas em crianças e adolescentes. O cadastro

do estudo foi realizado na base PROSPERO e emitida o seguinte protocolo de registro: CRD42020161873.

### Estratégias de busca

Para a revisão foram selecionados artigos científicos indexados nas bases de dados *MedLine/PubMed* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), Biblioteca Virtual em Saúde (<http://brasil.bvs.br/>) e *ScienceDirect* ([www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)), que avaliaram a presença de alergias em crianças e adolescentes que tenham nascido pelo parto cesáreo. A busca desses artigos ocorreu a partir da conjugação dos seguintes descritores em saúde: “cesariana” AND (“alergias” OR “rinite alérgica” OR “asma” OR “dermatite atópica” OR “alergia a alimentos”) AND (“criança OR “adolescente”) e “cesarean section” AND (“hypersensitivity” OR “allergic rhinitis” OR “asthma” OR “atopic dermatitis” OR “food allergy”) AND (“child” OR “adolescent”).

### Crerios de inclusão e exclusão dos estudos

Para a seleção dos artigos foram adotados os seguintes critérios de inclusão: (I) Estudos que avaliem o desfecho clínico da presença de alergias na infância (0 a 12 anos) e adolescência (13 a 18 anos) em crianças que nasceram por cesárea, e que tenham nascido a termo (>37 semanas); (II) Artigos publicados em português ou inglês. Os critérios de exclusão foram: (I) Artigos duplicados; (II) Relatos de caso, editoriais, revisões bibliográficas, artigos cujo conteúdo não seja relacionado ao tema da pesquisa.

### Coleta, síntese e comparação dos dados

Os estudos disponíveis nas bases de dados foram analisados inicialmente quanto ao título e resumo, sendo rejeitados aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão. Na etapa seguinte, os artigos relacionados à temática foram acessados na íntegra para avaliação. Dois revisores independentes confrontaram os resultados nas etapas de seleção dos resumos e do artigo. As discrepâncias de elegibilidade do estudo foram resolvidas por consenso entre os revisores. Quando houve dúvida quanto aos critérios de elegibilidade, todo o artigo foi analisado.

Os artigos selecionados foram sistematizados em planilha do Excel, contendo as informações de autores, ano de publicação, locais, tipos de estudo, amostra, escore de qualidade, prevalência de parto cesáreo, prevalência das alergias, associação entre parto cesáreo e alergia, com medida de associação e intervalo de confiança (IC95%). O local do estudo foi descrito conforme o país. Quanto ao aspecto temporal, os artigos foram apresentados segundo o ano de publicação. A amostra de cada estudo foi caracterizada pelo número dos participantes.

### Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi avaliada por meio da escala “*Effective Public Health Practice Project: Quality Assessment Tool for Quantitative Studies – QATQS*” (<http://www.ehphp.ca/tools.html>)<sup>15</sup>. Desta escala serão utilizados cinco itens (classificados em “fortes”, “moderados” ou “fracos”) para avaliação dos estudos: 1) viés de seleção; 2) desenho de estudo; 3) fatores de confundimento; 4) métodos de coleta de dados; e 5) tipo de análise empregada para o desfecho. Ao final, cada estudo recebeu uma pontuação da escala QATQS, sendo considerados fortes no caso de nenhum dos quesitos terem sido avaliados como fraco; moderado, no caso dos estudos que apresentaram um dos quesitos classificado como fraco; e, fracos, os estudos com dois ou mais quesitos assim avaliados.

### Análise estatística

As medidas de associação e seu respectivo intervalo confiança (IC95%) foram utilizados como medida de sumarização da metanálise. Os dados foram sumarizados usando o comando *metan* no Stata 12 (Stata Corp, College Station, TX), por meio do modelo estatístico de efeitos fixos ou randômicos, dependendo da heterogeneidade entre os estudos. A heterogeneidade e a inconsistência das medidas foram identificadas por meio

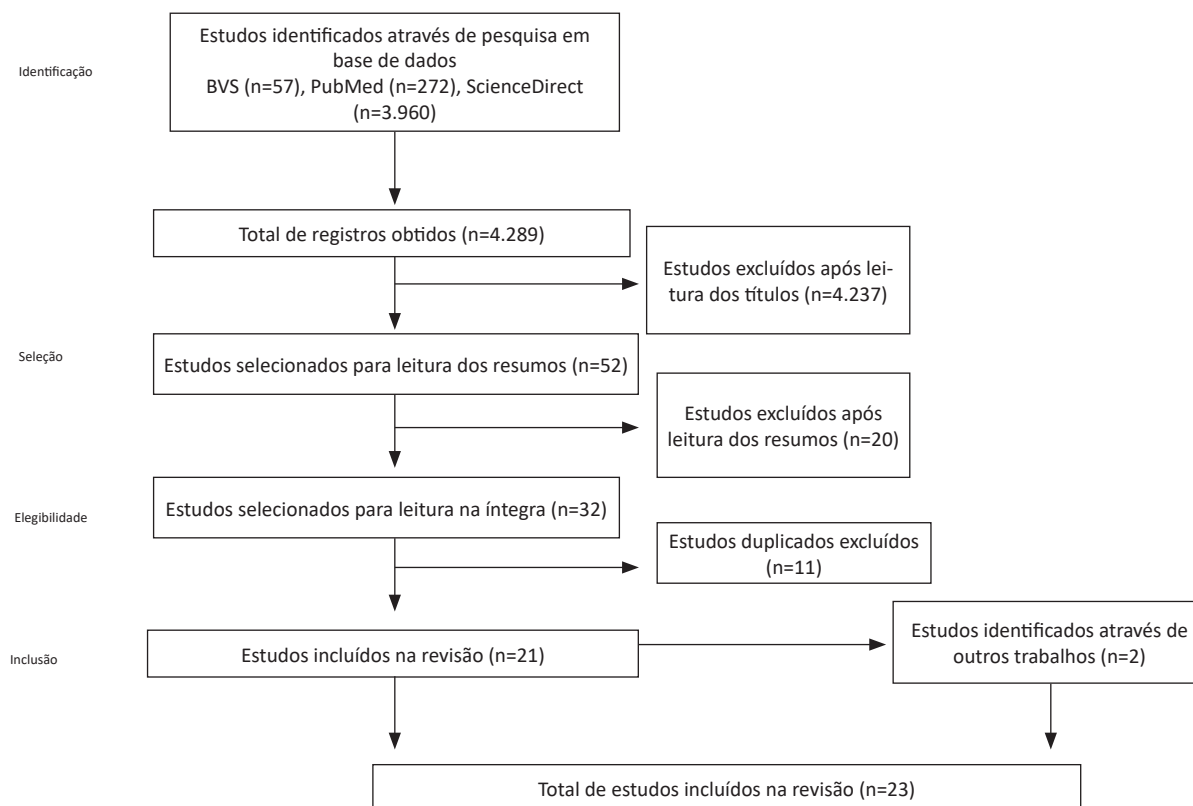
do teste estatístico *Cochran-Q*. Em caso de confirmação da heterogeneidade, realizou-se a análise do modelo de efeitos aleatórios com variância inversa com ponderação pelos resultados dos estudos individuais. O teste de inconsistência ( $I^2 > 50\%$ ) foi usado como indicador de heterogeneidade moderada.

### RESULTADOS

#### Características dos estudos e qualidade metodológica

A busca eletrônica retornou 4.289 resultados. Após leitura de títulos e resumos e exclusão de duplicados, foram selecionados 21 trabalhos para a revisão, sendo adicionados 2 trabalhos por citação em referência de artigo selecionado, totalizando 23 trabalhos. As estratégias de busca estão ilustradas na Figura 1. Justifica-se a exclusão de alguns estudos por avaliarem a relação do parto cesárea com doenças alérgicas em adultos, por avaliarem somente sensibilização a alérgenos, por avaliarem a relação do parto somente com sintomas, como sibilância, ou por avaliarem outras doenças que não as especificadas na metodologia. As principais características dos trabalhos selecionados estão sumarizadas na Tabela 1, 2 e 3.

Figura 1- Fluxograma da estratégia e resultados da busca nas bases de dados.



Fonte: Elaborado pelos autores.

**Tabela 1** – Distribuição das principais características dos estudos selecionados.

Variáveis	Número de estudos	Percentual
Ano de publicação		
2001-2009	15	65,2
2010-2019	8	34,8
País		
Europa	15	65,2
Ásia	4	17,4
América do Norte	3	13
América do Sul	1	4,4
Desenho de estudo		
Coorte	20	86,9
Corte transversal	1	4,4
Caso-controle	2	8,7
Tamanho amostral		
156-500	2	8,7
>500-1000	4	17,4
>1000-1756700	17	73,9
Escore QATQS		

Variáveis	Número de estudos	Percentual
Fraco	0	0
Moderado	18	78,3
Forte	5	21,7
Prevalência de asma em nascidos por cesárea		
0%-17%	12	75
>17%-34,2%	4	25
Prevalência de rinite em nascidos por cesárea		
0%-20%	3	60
>20%-42,5%	2	40
Prevalência de dermatite em nascidos por cesárea		
0%-15%	4	57,1
>15%-31%	3	42,9
Prevalência de alergia alimentar em nascidos por cesárea		
0%-10%	2	50
>10%-36,2%	2	50
Prevalência de cesárea		
0%-15%	10	43,7
>15%-30%	8	34,7
>30%-50,8%	5	21,6

Fonte: Elaboração dos autores

**Tabela 2** – Sumarização das principais características e resultados dos estudos que abordaram a associação do nascimento por cesárea e o desenvolvimento da asma na infância ou adolescência.

Autor / Ano	País	Tipo de estudo	N amostral	Prevalência cesárea n / %	Associação parto/asma OR (IC95%)	QATQS
Boker <i>et al.</i> / 2019	Arábia Saudita	Caso-controle	509	(n)=154 / 30,2%	1,4 (0,8 – 2,2)	Moderado
Lavin <i>et al.</i> / 2017	Índia e Vietnã	Coorte	3.797	(n)=467 / 11,7%	Índia: 2,6 (1,3 – 5,2) Vietnã: 2,0 (1,2 – 3,0)	Moderado
Brandão <i>et al.</i> / 2016	Brasil	Coorte	672	(n)=325 / 48,3%	1,03 (0,61–1,74)	Forte
Yu <i>et al.</i> / 2015	Coreia do Sul	Corte transversal	1.302	(n)=468 / 35,9%	1,05 (0,50 – 2,21)	Moderado
Pyrhönen <i>et al.</i> / 2013	Finlândia	Coorte	3.181	(n)=551 / 17,3%	0,96 (0,53 – 1,65)	Forte
Nathan <i>et al.</i> / 2012	Malásia	Caso-controle	156	(n)=45 / 28,9%	1,17 (0,47– 2,91)	Moderado
Almqvist <i>et al.</i> / 2012	Suécia	Coorte	175.110	(n)=16.460 / 9,4%	1,20 (1,05 – 1,37)	Forte
Salam <i>et al.</i> / 2006	Estados Unidos	Coorte	3.464	(n)=717 / 21%	1,37 (1,10 – 1,70)	Moderado
Roduit <i>et al.</i> / 2009	Países Baixos	Coorte	2.917	(n)=247 / 8,5%	1,77 (1,29 – 2,43)	Moderado
Van Beijsterveldt e Boomsma / 2008	Países Baixos	Coorte	6.330	(n)=1.211 / 19,1%	1,59 (1,23 – 2,06)	Moderado
Tollånes <i>et al.</i> / 2008	Noruega	Coorte	1.756.700	(n)=136.735 / 7,8%	1,52 (1,42 – 1,62)	Forte
Werner <i>et al.</i> / 2007	Dinamarca	Coorte	7.119	(n)=840 / 11,8%	1,11 (0,88 – 1,39)	Moderado
Renz-Polster <i>et al.</i> / 2005	Estados Unidos	Coorte	7.872	(n)=1.286 / 16,3%	1,24 (1,01 – 1,53)	Moderado
Juhn <i>et al.</i> / 2005	Estados Unidos	Coorte	7.106	(n)=714 / 10%	0,93 (0,6 – 1,4)	Moderado
Maitra <i>et al.</i> / 2004	Reino Unido	Coorte	7.495	(n)=818 / 10,9%	1,16 (0,9 – 1,5)	Moderado
McKeever <i>et al.</i> / 2002	Reino Unido	Coorte	24.690	(n)=4.073 / 17%	1,06 (0,99 – 1,14)	Moderado
Kero <i>et al.</i> / 2002	Finlândia	Coorte	59.927	(n)=8.826 / 14,7%	1,21 (1,08 – 1,36)	Moderado

Fonte: Elaboração dos autores

**Tabela 3** – Sumarização das principais características e resultados dos estudos que abordaram a associação do nascimento por cesárea e o desenvolvimento da dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar.

Autor / Ano	País	Tipo de estudo	Tipo de alergia estudada	N amostral	Prevalência cesárea (n) e %	Associação parto / doença OR(IC95%)	QATQS
Papathoma <i>et al.</i> / 2016	Grécia	Coorte	Alergia alimentar / Dermatite	459	233 / 50,8%	Alergia alimentar: 3,15 (1,14 – 8,70) Dermatite: 1,35 (0,74 – 2,47)	Moderado
Brandão <i>et al.</i> / 2016	Brasil	Coorte	Rinite	672	325 / 48,3%	1,86 (1,18 – 2,93)	Forte
Yu <i>et al.</i> / 2015	Coreia do Sul	Corte transversal	Dermatite	1.302	468 / 35,9%	Dermatite: 1,61 (1,05 – 2,47)	Moderado

Autor / Ano	País	Tipo de estudo	Tipo de alergia estudada	N amostral	Prevalência cesárea (n) e %	Associação parto / doença OR(IC95%)	QATQS
Pyrhönen <i>et al.</i> / 2013	Finlândia	Coorte	Alergia alimentar / Dermatite	3.181	551 / 17,3%	Alergia alimentar: 1,15 (0,80 – 1,63) Dermatite: 100 (0,75 – 1,31)	Forte
Kvenshagen, Halvorsen e Jacobsen / 2008	Noruega	Coorte	Alergia alimentar	512	171 / 33,4%	OR: 0,84	Moderado
Salam <i>et al.</i> / 2006	Estados Unidos	Coorte	Dermatite / Rinite	3.464	717 / 21%	Dermatite: 1,07 (0,67 – 1,70) Rinite: 1,57 (1,24 – 1,99)	Moderado
Renz-Polster <i>et al.</i> / 2005	Estados Unidos	Coorte	Dermatite / Rinite	7.872	1.286 / 16,3%	Dermatite: 0,90 (0,70–1,16) Rinite: 1,78 (1,34 – 2,37)	Moderado
Eggesbø <i>et al.</i> / 2005	Países Baixos	Coorte	Alergia alimentar	2.656	304 / 11,4%	2,5 (0,8 – 7,5)	Moderado
Laubereau <i>et al.</i> / 2004	Alemanha	Coorte	Dermatite	865	147 / 17%	1,06 (0,56 – 2,0)	Moderado
Negele <i>et al.</i> / 2004	Alemanha	Coorte	Dermatite / Rinite	2.500	435 / 17,4%	Dermatite: 1,04 (0,79 – 1,39) Rinite: 1,40 (0,80 – 2,44)	Moderado
Eggesbø <i>et al.</i> / 2003	Noruega	Coorte	Alergia alimentar	2.803	328 / 11,7%	3,2 (1,4 – 7,3)	Moderado
McKeever <i>et al.</i> / 2002	Reino Unido	Coorte	Rinite / Dermatite	24.690	4.073 / 17%	Rinite: 1,01 (0,85 – 1,21) Dermatite: 1,04 (0,98 – 1,10)	Forte

Fonte: Elaboração dos autores

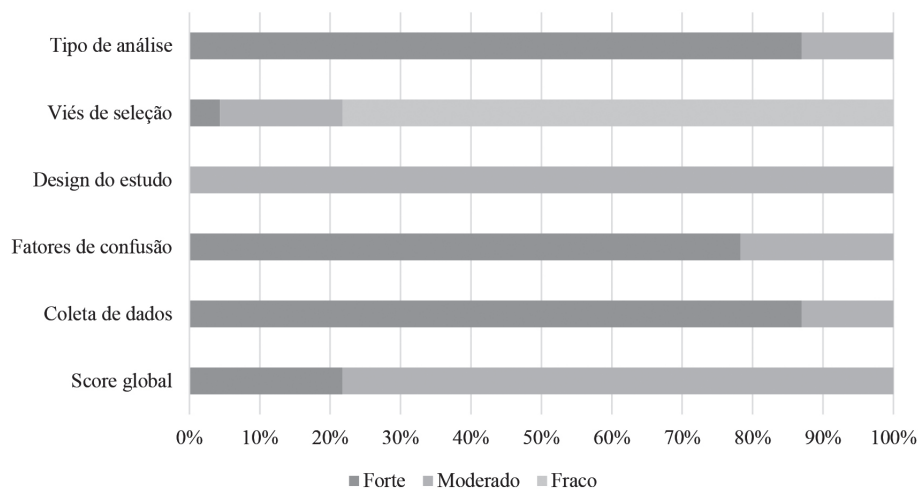
A prevalência do parto por cesárea nas populações dos estudos selecionados variou entre 7,8% até 50,8%. A prevalência das doenças alérgicas também oscilou entre os estudos. Asma entre nascidos por cesárea teve prevalência que variou de 0,77% a 34,2% da população; rinite alérgica teve prevalência entre 1,7% e 42,5%; a prevalência de dermatite atópica ficou entre 4% e 31%, enquanto que alergia alimentar teve prevalência entre 1,6% e 36,2% da população.

Foram obtidos artigos de vários locais do mundo. Os países onde foram realizados os estudos foram: Noruega (3)<sup>16-18</sup>, Estados Unidos (3)<sup>6,19,20</sup>, Países Baixos (3)<sup>21-23</sup>, Finlândia (2)<sup>24,25</sup>, Reino Unido (2)<sup>26,27</sup>, Alemanha (2)<sup>10,28</sup>, Dinamarca (1)<sup>29</sup>, Malásia (1)<sup>30</sup>, Grécia (1)<sup>3</sup>, Índia e Vietnã (1)<sup>4</sup>, Suécia (1)<sup>31</sup>, Brasil (1)<sup>5</sup>, Arábia Saudita (1)<sup>8</sup> e Coreia do Sul (1)<sup>7</sup>. Os periódicos com maior número de artigos incluídos no estudo foram: *Acta Paediatrica*, *International Journal of Paediatrics* (4), *Journal of Allergy and Clinical*

*Immunology* (3), *Clinical and Experimental Allergy* (3), e *Pediatric Allergy and Immunology* (2). Os demais periódicos contribuíram com 1 estudo cada. O tamanho da amostra estudada variou de 156 a 1.756.700 crianças e/ou adolescentes. Em relação ao tipo de estudo, a coorte foi predominante, com 20 estudos (86,9%), havendo 2 estudos de caso-controle e 1 de corte transversal.

A relação de asma com parto cesáreo foi avaliada em 17 estudos (73,9%). Dermatite atópica foi avaliada em 8 estudos (34,7%), rinite alérgica em 5 estudos (21,7%) e alergia alimentar também em 5 estudos (21,7%). Na avaliação global do rigor metodológico, segundo os critérios QATQS, constatou-se que, 5 estudos foram avaliados como “Fortes” (21,7%) e 18 estudos restantes foram avaliados como “Moderados” (78,3%), não havendo estudos considerados “Fracos”. O viés de seleção foi o item que contribuiu para o moderado rigor metodológico (Figura 2).

**Figura 2** – Sumarização do rigor metodológico global dos estudos selecionados para revisão sistemática da associação do parto cesáreo com o desenvolvimento de doenças alérgicas na infância e adolescência, segundo os critérios do QATQS.



Fonte: Elaboração dos autores.



### Associação entre o parto cesárea e asma

Dos vinte e três estudos, 17 (73,9%) avaliaram a associação entre o nascimento por cesárea e o desfecho de asma. Nesses trabalhos os critérios utilizados para definir a presença de asma foram: presença de diagnóstico clínico feito por um médico ou admissão hospitalar por asma, diagnóstico pelos critérios da Iniciativa Global Contra a Asma (GINA), questionário com os mesmos critérios definidos pelo questionário do ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), recebimento de benefício do governo para asma ou coleta da informação do diagnóstico nos registros médicos.

Nesses estudos os principais fatores usados para ajuste foram o sexo da criança, história de alergia dos pais, o peso ao nascer, a idade materna, a duração da amamentação, presença de tabagismo durante a gravidez, educação materna e a ordem do nascimento. Alguns ainda consideraram o uso de alguns medicamentos durante a gestação, a presença de animais de estimação e o número de pessoas que moram no mesmo domicílio.

Os resultados da associação entre o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de asma estão representados na Tabela 4, juntamente com as associações das demais doenças. De acordo com o que foi demonstrado na Tabela 4, pode-se observar que o parto por cesárea contribuiu com 1,44 mais chances (IC95%: 1,38 – 1,49) para o aparecimento de asma na infância ou na adolescência.

**Tabela 4 – Metanálise da associação do parto por cesárea com as doenças alérgicas.**

Doença	Número de estudos	OR	I <sup>2</sup> (p valor, heterogeneidade)
Asma	15	1,44 (1,38 – 1,49)	93,1% (p=0,000)
Rinite alérgica	5	1,30 (1,18 – 1,43)	81,0% (p=0,000)
Dermatite atópica	7	1,02 (0,96 – 1,09)	27,0% (p=0,222)
Alergia alimentar	4	0,99 (0,82 – 1,19)	13,4% (p=0,326)

Fonte: Elaboração dos autores

### Associação entre parto cesárea e dermatite atópica, alergia alimentar e rinite alérgica

Doze artigos (52,1%) avaliaram a relação entre a cesárea e o desenvolvimento de outras alergias. Dermatite atópica foi avaliada em 8 trabalhos, rinite alérgica em 5 trabalhos e alergia alimentar também 5 trabalhos. Os principais fatores considerados para os ajustes foram idade materna, idade gestacional, peso da criança ao nascer, tabagismo materno durante a gestação, tempo de aleitamento, uso de antibióticos na gestação, história familiar de alergias, renda familiar, sexo da criança, ordem de nascimento e educação materna.

Como demonstrado pelos resultados da Tabela 4, o nascimento por cesárea não apresentou significância estatística quando associado ao desenvolvimento de dermatite atópica em crianças ou adolescentes (OR=1,02; IC95%: 0,96 – 1,09). Os critérios usados para definir a

presença de dermatite foram: presença de persistência, por pelo menos 2 semanas, de lesão cutânea com prurido crônico e recidiva em qualquer área do corpo (exceto a fralda), diagnóstico médico de dermatite, relato de diagnóstico de dermatite pelos pais, acesso ao diagnóstico por registros médicos, lesões cutâneas típicas avaliadas pelo médico, relato de prurido, tratamento com esteroides e/ou anti-histamínicos orais.

A associação entre cesárea e presença de alergia alimentar também não apresentou significância estatística (OR=0,99; IC95%: 0,82 – 1,19) (Tabela 4). Nos estudos que avaliaram a alergia alimentar os critérios utilizados para definir o desfecho de alergia foram positividade no teste cutâneo de leitura imediata (*prick teste*), detecção no soro de IgE específica contra o alimento pesquisado, resposta dos pais sobre a presença de alergia alimentar, reações a determinados alimentos percebidas pelos pais e relatadas consistentemente em todas as faixas etárias da realização de questionário.

Por fim, o nascimento por cesariana elevou em 30% (IC95%: 1,18 – 1,43) a chance de haver o aparecimento de rinite alérgica em crianças ou em adolescentes. Os critérios para identificar a rinite alérgica foram: informações fornecidas pelos pais sobre a história de rinite, presença de sintomas nasais acompanhados de olhos com prurido ou lacrimejamento nos últimos 12 meses, diagnóstico nos registros médicos e presença de coriza, ataques de espirros ou conjuntivite bilateralmente, sem infecção das vias aéreas superiores.

### DISCUSSÃO

Os resultados dessa metanálise mostraram um aumento de 44% no risco para o aparecimento de asma e de 30% para o aparecimento de rinite alérgica na infância ou adolescência, enquanto o risco encontrado para o surgimento de dermatite atópica e de alergia alimentar não foi significativo. A prevalência de cesárea variou entre 7,8% até 50,8%, valores que mudam de acordo com o país de realização do estudo, mas que vão de encontro com os números descritos na atual epidemiologia da cesariana.

As associações positivas entre o nascimento por cesárea e o desenvolvimento de asma e rinite podem ser explicadas por efeitos do mecanismo de parto sobre o bebê, os quais causam alterações epigenéticas e de regulação inicial do sistema imune, além da colonização alterada de bactérias no trato gastrointestinal, o que promove um efeito de polarização do sistema imunológico da criança para um perfil mais propenso ao desenvolvimento de processos alérgicos<sup>32</sup>.

Uma das principais justificativas para essa associação envolve a colonização e desenvolvimento inadequados da microbiota intestinal bacteriana. O parto por cesárea acaba alterando as espécies de bactérias que irão colonizar o trato gastrointestinal do recém-nascido, sendo visto que em crianças alérgicas há menor colonização pelas espécies de bifidobactérias e *bacteroides* e maior colo-

nização por *Clostridium* em comparação com as crianças não alérgicas<sup>33</sup>. Essa disbiose traria como consequência uma desregulação em pontos do sistema imune, promovendo diminuição dos níveis de Th1<sup>34</sup>, além de alterações em células T efectoras e regulatórias<sup>35</sup>, o que contribuiria para promoção de um perfil celular Th2, que é o mais prevalente em doenças alérgicas.

Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos de metanálise. Em um trabalho baseado em 26 estudos epidemiológicos foi observado que o parto por cesariana estava associado a um risco moderadamente aumentado de rinite alérgica, asma e hospitalização por asma, enquanto não foi vista associação com sensibilização a alérgenos inaláveis e dermatite atópica<sup>36</sup>.

Em outros dois estudos de revisão e metanálise, que incluíram 20<sup>37</sup> e 26<sup>38</sup> artigos publicados, foi encontrado um aumento de 20% e 16%, respectivamente, no risco subsequente de desenvolvimento de asma em crianças que nasceram por cesariana. Em estudo de metanálise que avaliou a associação entre o parto por cesárea e alergia alimentar foi mostrado que há evidências de maior risco de sensibilização mediada por IgE a alérgenos alimentares em crianças nascidas por cesárea. Contudo, são necessários mais estudos usando alergia alimentar objetivamente diagnosticada como resultado para comprovar essa associação<sup>39</sup>.

A associação entre o parto por cesárea e a presença de asma foi variada entre os trabalhos selecionados para a revisão. Sete estudos (41,1%) apresentaram um risco aumentado para o desenvolvimento da doença com associação estatisticamente significativa, enquanto os demais trabalhos ou não apresentaram relação ou esteve presente a associação positiva inicialmente, mas que, após os ajustes de confundidores, acabaram não sendo mais significantes.

A discrepância entre os resultados mostrados pelos estudos poderia ser explicada por alguns fatores como os diferentes métodos usados para avaliação do desfecho, visto que alguns usaram questionários envolvendo a percepção dos pais ou cuidadores sobre sintomas de asma, outros empregaram dados de diagnóstico obtidos de registros médicos e outros ainda utilizaram dados sobre recebimento de benefício do governo para pacientes asmáticos.

O tamanho amostral e o tipo de estudo também poderiam estar associados aos resultados divergentes, assim como os fatores de confusão usados pelos autores para fazer a análise dos dados. O uso do questionário para obtenção dos dados e a falta de uma definição objetiva de asma foram considerados como uma fraqueza em alguns estudos<sup>4,24,26</sup>.

No que tange os fatores de confundimento, a maior parte dos autores fez os ajustes usando variáveis que poderiam interferir na associação independente da cesárea com a asma. Foi visto que a presença de pais com história de alergia torna a associação de risco para o desenvolvimento de asma mais forte<sup>19</sup>. Esses dados mostram que,

nos casos de crianças com predisposição genética à atopia, a cesariana não seria um fator de risco tão importante<sup>40</sup>.

O fator socioeconômico está relacionado a esse aspecto, devendo também ser considerado um confundidor relevante, visto que mães de nível socioeconômico maior tendem a ser mais alérgicas, a realizar parto por cesárea e, portanto, conferir aos filhos uma maior probabilidade de doenças alérgicas<sup>6</sup>. Alguns autores<sup>8,30</sup> que não encontraram associação entre a cesárea e o desenvolvimento de asma questionam os resultados encontrados em estudos semelhantes realizados em países de alta renda e que apresentaram associação positiva, pelo possível fato de que as crianças destes estudos possam ter outras fontes significativas de contato microbiológico que não o trato vaginal materno.

Outra variável de considerável relevância é o fumo durante a gestação, visto que o tabagismo dos pais é um fator de risco estabelecido para a asma. O fumo materno foi avaliado como fator de confusão na maioria dos estudos, sendo que alguns deles não encontraram associação entre cesárea e asma após os ajustes<sup>26,27</sup>, e outros encontraram uma associação positiva<sup>4,6</sup>. No entanto, há trabalho em que a associação foi positiva, mas o tabagismo não foi considerado nos ajustes<sup>17</sup>, o que poderia causar confundimento nos resultados.

A amamentação é outro fator que foi levado em conta em muitos estudos, visto que, se realizada durante os 4 a 6 primeiros meses de vida, fornece pelo menos alguma forma de proteção contra a asma, tendo em vista o papel imunomodulatório e imunorregulador do leite materno<sup>41</sup>, e as crianças nascidas por cesárea tendem a ser menos amamentadas<sup>37</sup>. Contudo, alguns dos estudos que levaram em conta este fator permaneceram com a associação entre cesariana e asma positiva<sup>6,19,26</sup>.

Quanto à rinite alérgica, observou-se um aumento no risco do desenvolvimento desta condição em crianças que nasceram por cesárea. Assim como na asma, foi visto que existe aumento desse risco quando já há história familiar de atopia, demonstrando a importância do componente genético na associação<sup>5</sup>. Em estudos em que não foi encontrada associação, a idade da amostra populacional estava abaixo dos 4 anos, o que poderia influenciar nestes resultados, tendo em vista que a rinite alérgica nessa faixa etária é rara e possui maior prevalência em idade escolar e na adolescência<sup>6,42</sup>.

Os estudos que avaliaram a associação entre cesárea e dermatite atópica ou eczema não apresentaram significância estatística, diante dos resultados conflitantes entre os trabalhos. Possível explicação para resultados que não encontraram associação envolve o fato de a dermatite ser uma doença complexa, que envolve mecanismos de interferência entre as respostas imunes cutânea, sistêmica e também exposição ambiental<sup>43</sup> possuindo, portanto, mais de um mecanismo que poderia levar ao seu aparecimento. Ademais, a diversidade dos critérios diagnósticos da dermatite também pode ter contribuído para os resultados encontrados.

Além disso, é proposto que as crianças deveriam sofrer um insulto adicional ao sistema imunológico, além da cesárea, para que haja um risco aumentado da doença<sup>6</sup>. Outro ponto a ser observado está ligado à idade das crianças, tendo em vista que alguns dos estudos tinham em sua amostra crianças maiores de 3 anos de idade o que poderia limitar seus resultados já que, aproximadamente, metade das crianças com dermatite apresentarão remissão da doença após o segundo ano de vida<sup>44</sup>.

Quando se trata da alergia alimentar, não foi observado aumento do risco relacionado à cesárea e assim, como as demais alergias analisadas, há conflito de resultados entres estudos e heterogeneidade nos critérios diagnósticos adotados. Novamente, é notado que crianças com pelo menos um familiar alérgico apresentam maior risco para desenvolver alergia alimentar<sup>3</sup>. Os estudos que trazem associações positivas poderiam estar superestimando a prevalência da doença por usarem como desfecho a informação de sintomas reportados pelos pais, além de mostrarem um aumento de sensibilização a determinados antígenos, o que não significa necessariamente um aumento de alergia alimentar<sup>39</sup>.

No geral, nota-se que os estudos incluídos na revisão possuem certas limitações, como o fato de muitas vezes a amostra não ser representativa da população geral e os métodos diagnósticos variarem muito de estudo para outro. Em estudo de metanálise foi visto que a proporção de casos atribuíveis à cesárea estava entre 1% e 4%<sup>36</sup>, o que inicialmente poderia parecer pouco relevante, mas, se for levado em conta o elevado número de partos, por cesárea, realizados pelo mundo, somado à prevalência de doenças alérgicas na população pediátrica, mesmo um aumento modesto no risco se traduz em uma carga substancial de morbidade<sup>6</sup>.

A lacuna provocada pela falta de padronização dos critérios diagnósticos das doenças alérgicas pode ter sido um dos fatores responsáveis, pela ampla variação dos resultados de prevalência de alergias em nascidos por cesárea e associações positivas encontradas em muitos trabalhos. Tal fato, também, pode ter sido responsável pela alta heterogeneidade observada na associação positiva entre parto por cesárea com asma e rinite alérgicas. Assim, é interessante que haja um olhar individualizado sobre cada estudo, já que a falta de uma uniformização de critérios diagnósticos poderia provocar generalizações e interpretações equivocadas.

Além disso, os artigos selecionados para compor a metanálise podem estar sendo influenciados pelo viés de publicação. O viés de publicação é compreendido como a tendência de os resultados publicados estarem sistematicamente diferentes da realidade<sup>45</sup>. Soma-se a isso o fato da não publicação de resultados negativos (sem significância estatística), por decisão dos autores, financiadores ou dos editores de periódicos científicos<sup>45</sup>. Dessa forma, limita-se, também, a generalização e interpretação dos resultados encontrados e conseqüentemente, sobre as possíveis recomendações a partir dos mesmos.

## CONCLUSÃO

O presente estudo permite sugerir, mesmo diante das limitações sinalizadas, que a cesariana tem um papel, ainda que não extensamente elucidado, como fator de risco para o desenvolvimento de alergias. Dessa forma, nesta metanálise, foi correlacionado que crianças e adolescentes nascidos por cesariana possuem maior propensão a desenvolver asma e rinite alérgica quando comparadas aquelas nascidas de parto por via vaginal, enquanto que para a dermatite atópica e a alergia alimentar tais associações não foram encontradas.

Fatores como o tabagismo dos pais, o componente genético familiar, o nível socioeconômico e tempo de amamentação devem ser levados em conta na análise dessa relação em futuros trabalhos que investiguem essa problemática. Sendo assim, os resultados gerados a partir do nosso estudo é de grande importância para o campo da saúde materno infantil, uma vez que crescentes são os números de nascimentos ocorridos pela via de parto cesariana.

## REFERÊNCIAS

- JATZLAUK, G. *et al.* Influences of environmental bacteria and their metabolites on allergies, asthma, and host microbiota. *Allergy, Copenhagen*, v. 72, n. 12, p. 1859-1867, June 2017.
- LAMBRECHT B. N.; HAMMAD H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat. Immunol.*, New York, v. 18, n. 10, p. 1076-1083, Oct. 2017.
- PAPATHOMA, E. *et al.* Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.*, Copenhagen, v. 27, n. 4, p. 419-424, May 2016.
- LAVIN, T.; FRANKLIN, P.; PREEN, D. B. Association between Caesarean Delivery and Childhood Asthma in India and Vietnam. *Epidemiol. de Paediatr. Perinat.*, [S.l.], v. 31, p. 47-54, Jan. 2017.
- BRANDÃO, H. V. *et al.* Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: A cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC Pediatr.*, London, v. 16, n. 1, p. 1-8, Apr. 2016.
- RENZ-POLSTER, H. *et al.* Cesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy*, Oxford, v. 35, n. 11, p.1466-1472, Nov. 2005.
- YU, M. *et al.* Atopic dermatitis is associated with Caesarean sections in Korean adolescents, but asthma is not. *Acta Paediatr.*, Stockholm, v. 104, p. 1253-1258, Dec. 2015.
- BOKER, F. *et al.* Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, [S.l.], v. 7, n. 3, p. 347-351, Feb. 2019.
- PISTINER, M. *et al.* Birth by cesarean section, allergic rhinitis and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, v. 122, n. 2, p. 274-279, Aug. 2008.
- NEGELE, K. *et al.* Mode of delivery and development of atopic disease during the first 2 years of life. *Pediatr. Allergy Immunol.*, Copenhagen, v. 15, n. 1, p. 48-54, Mar. 2004.
- MAGNE, F. *et al.* The Elevated Rate of Cesarean Section and Its Contribution to Non-Communicable Chronic Diseases in Latin America: The Growing Involvement of the Microbiota. *Front. Pediatr.*, [S.l.], v. 5, n. 192, p. 1-11, Sept. 2017.



12. MARKO, M.; PAWLICZAK, R. The role of microbiota in allergy development. **Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology**, [s.l.], v. 4, n. 2, p. 58-62, Apr./June 2017.
13. BETRÁN, A. P. *et al.* The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990-2014. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 2, p.1-12, Feb. 2016.
14. MOHER, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Med.**, San Francisco, v. 6, n. 7, p. e1000097, July 2009.
15. NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR METHODS AND TOOLS. **Quality Assessment Tool for Quantitative Studies**. Hamilton, ON: McMaster University. Disponível em: [http://www.ephpp.ca/PDF/Quality%20Assessment%20Tool\\_2010\\_2.pdf](http://www.ephpp.ca/PDF/Quality%20Assessment%20Tool_2010_2.pdf). Acesso em: 20 Nov. 2019.
16. KVENSCHAGEN, B.; HALVORSEN, R.; JACOBSEN, M. Is there an increased frequency of food allergy in children delivered by caesarean section compared to those delivered vaginally? **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 98, n. 2, p.324-327, Oct. 2008.
17. TOLLÅNES, M. C. *et al.* Caesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. **J. Pediatr.**, Rio de Janeiro, v. 153, n. 1, p. 112-117, Mar. 2008.
18. EGGESBØ, M. *et al.* Is delivery by caesarean section a risk factor for food allergy? **J. Allergy Clin. Immunol.**, St Louis, v. 112, n. 2, p. 420-426, May 2003.
19. SALAM, M. T. *et al.* Mode of Delivery Is Associated With Asthma and Allergy Occurrences in Children. **Ann. Epidemiol.**, New York, v. 16, n. 5, p. 341-346, May 2006.
20. JUHN, Y. J. *et al.* Mode of delivery at birth and development of asthma: A population-based cohort study. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St Louis, v. 116, n. 3, p. 510-516, Sept. 2005.
21. VAN BEIJSTERVELDT, T. C. E. M.; BOOMSMA, D. I. Asthma and Mode of Birth Delivery: A Study in 5-Year-Old Dutch Twins. **Twin Res. Hum. Genet.**, Bowen Hills, v. 11, n. 2, p. 156-160, Apr. 2008.
22. RODUIT, C. *et al.* Asthma at 8 years of age in children born by caesarean section. **Thorax**, London, v. 64, n. 2, p.107-113, Feb. 2009.
23. EGGESBØ, M. *et al.* Caesarean delivery and cow milk allergy/intolerance. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n. 9, p. 1172-1173, Sept. 2005.
24. PYRHÖNEN, K. *et al.* Caesarean section and allergic manifestations: Insufficient evidence of association found in population-based study of children aged 1 to 4 years. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 102, n. 10, p. 982-989, July 2013.
25. KERO, J. *et al.* Mode of delivery and asthma – Is there a connection? **Pediatr. Res.**, United States, v. 52, n. 1, p. 6-11, July 2002.
26. MAITRA, A. *et al.* Mode of delivery is not associated with asthma or atopy in childhood. **Clin. Exp. Allergy**, Oxford, v. 34, n. 9, p. 1349-1355, Sept. 2004.
27. MCKEEVER, T. M. *et al.* Mode of delivery and risk of developing allergic disease. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St Louis, v. 109, n. 5, p. 800-802, May 2002.
28. LAUBEREAU, B. *et al.* Caesarean section and gastrointestinal symptoms, atopic dermatitis, and sensitisation during the first year of life. **Arch. Dis. Child.**, London, v. 89, n. 11, p. 993-997, Nov. 2004.
29. WERNER, A. *et al.* Caesarean delivery and risk of developing asthma in the offspring. **Acta Paediatr.**, Stockholm, v. 96, n.4, p. 595-596, Apr. 2007.
30. NATHAN, A. M. *et al.* Caesarean section and asthma in Malaysian children: a case-control study. **Asian Pac. J. Allergy Immunol.**, Bangkok, v. 30, n. 3, p. 204-208, Sept. 2012.
31. ALMQVIST, C. *et al.* The impact of birth mode of delivery on childhood asthma and allergic diseases—a sibling study. **Clin. Exp. Allergy**, Oxford, v. 42, n. 9, p. 1369-1376, Sept. 2012.
32. CHO, C. E.; NORMAN, M. Caesarean section and development of the immune system in the offspring. **Am. J. Obstetr. Gynecol.**, [S.l.], v. 208, n. 4, p. 249-254, Apr. 2013.
33. BJÖRKSTÉN, B. *et al.* Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St Louis, v. 108, n. 4, p. 516-520, Oct. 2001.
34. JAKOBSSON, H. E. *et al.* Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. **Gut**, London, v. 63, n. 4, p. 559-566, Apr. 2014.
35. SMITH, P. M. *et al.* The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. **Science**, [S.l.], v. 7, n. 14, p. 79-91, Aug. 2013.
36. BAGER, P.; WOHLFAHRT, J.; WESTERGAARD, T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: Meta-analyses. **Clin. Exp. Allergy**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 634-642, Apr. 2008.
37. THAVAGNANAM, S. *et al.* A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. **Clin. Exp. Allergy**, Oxford, v. 38, n. 4, p. 629-633, Apr. 2008.
38. HUANG, L. *et al.* Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. **J. Asthma**, New York, v. 52, n. 1, p. 16-25, Feb. 2015.
39. KOPLIN, J. *et al.* Is caesarean delivery associated with sensitization to food allergens and IgE-mediated food allergy: A systematic review. **Pediatr. Allergy Immunol.**, Copenhagen, v. 19, n. 8, p. 682-687, Dec. 2008.
40. BRANDÃO, H. V.; CRUZ, M. S. Cesariana e risco para asma e rinite: revisão sistemática. **Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 252-258, jul./set. 2014.
41. 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.**, Rio de Janeiro, v. 139, n. 2, p. 261-266, Aug. 2001.
42. KEIL, T. *et al.* The natural history of allergic rhinitis in childhood. **Pediatr. Allergy Immunol.**, Copenhagen, v. 21, n. 6, p. 962-969, Sept. 2010.
43. EYERICH, K.; NOVAK N. Immunology of atopic eczema: Overcoming the Th1/Th2 paradigm. **Allergy**, Copenhagen, v. 68, n. 8, p.974-982, Aug. 2013.
44. ILLI, S. *et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. **J. Allergy Clin. Immunol.**, St Louis, v. 113, n. 5, p. 925-931, May 2004.
45. PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 4, p. 775-778, out./dez.2014.

Submetido em: 17/11/2020

Aceito em: 20/05/2021