

## Tipo de parto como fator de risco para proctocolite alérgica no lactente

*Delivery type as a risk factor for infantile allergic proctocolitis*

Aristides Schier da Cruz<sup>1</sup>®, Fábio Barros Nunes<sup>1</sup>®, David Suarez Manso<sup>1</sup>®, Rafael Dib Possiedi<sup>2</sup>®, Samuel Rabello<sup>3</sup>®

### RESUMO

**Introdução:** A proctocolite alérgica é um tipo de reação alérgica da mucosa do reto e do intestino grosso do lactente nos primeiros 6 meses de vida caracterizada por presença de muco e sangue vivo nas fezes, podendo ou não haver diarréia. A baixa diversidade da microbiota intestinal pode estar associada a doenças alérgicas. É possível que lactentes nascidos por cesárea apresentem maior probabilidade de problemas alérgicos.

**Objetivo:** Avaliar as incidências de parto cesáreo e vaginal em lactentes com suspeita de proctocolite alérgica, e comparar com as incidências na população geral.

**Métodos:** Estudo transversal prospectivo em lactentes com suspeita da doença aferidos com análise do tipo de parto e comparação com as incidências de parto cesáreo e vaginal na população geral de nascidos vivos.

**Resultados:** Cesária foi significativamente mais realizada no grupo de 116 lactentes com suspeita de proctocolite alérgica (87/116 - 75%) do que naqueles nascidos nos anos 2020 e 2021 (63% dos 57.694 partos). A diferença na incidência de cesáreas é muito ampla entre o Sistema Único de Saúde com 44,7%, e o Sistema Suplementar de Saúde com 81,7% dos partos. A incidência de partos cesáreos permaneceu significativamente maior nos lactentes suspeitos de proctocolite alérgica mesmo após correção para a diferença de uso dos sistemas de saúde neste grupo em comparação com à população geral.

**Conclusão:** A presente pesquisa encontrou resultados que sustentam a hipótese de que o parto cesáreo pode ser um dos fatores de risco para a proctocolite alérgica no lactente.

**PALAVRAS-CHAVE:** Proctocolite alérgica. Cesárea. Lactentes. Microbiota intestinal.

### Mensagem Central

Proctocolite alérgica é um tipo de reação alérgica da mucosa do reto e do intestino grosso do lactente nos primeiros 6 meses de vida caracterizada por presença de muco e sangue vivo nas fezes, podendo ou não haver diarréia. A baixa diversidade da microbiota intestinal pode estar associada às doenças alérgicas. É possível que lactentes nascidos por cesárea apresentem maior probabilidade de problemas alérgicos. Assim, é pertinente avaliar as incidências de parto cesáreo e vaginal em lactentes com suspeita de proctocolite alérgica, e compará-las com a população geral.

### Perspectiva

A ciência tem buscado incessantemente novos conhecimentos sobre os efeitos das diferenças da microbiota e, consequentemente, efeitos sobre o desenvolvimento do sistema imunológico, de tal sorte que enquanto as respostas não forem totalmente esclarecidas, é imperioso que gestores públicos e profissionais da área da saúde evitem esforços a fim de refrear a realização abusiva de partos cesáreos em países em desenvolvimento, como é o explícito caso do Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** Allergic proctocolitis (AP) is a type of allergic reaction affecting the mucosa of the rectum and large intestine in infants within the first 6 months of life. It is characterized by the presence of mucus and bright red blood in the stools, with or without diarrhea. Low diversity in intestinal microbiota may be associated with allergic diseases. Infants born via cesarean section may have a higher likelihood of allergic issues.

**Objective:** To assess the incidences of cesarean and vaginal deliveries in infants suspected of having allergic proctocolitis and compare them with the rates in the general population.

**Methods:** Prospective cross-sectional study, in infants with suspected allergic proctocolitis, with analysis of the type of delivery and comparison with the incidences of cesarean and vaginal births in the general population of live births.

**Results:** Cesarean section was significantly more common in the group of 116 infants suspected of having allergic proctocolitis (87/116 - 75%) compared to births in 2020 and 2021 (63% of 57,694 deliveries). There is a substantial difference in the incidence of cesarean deliveries between the Unified Health System with 44.7% of deliveries, and the Supplementary Health System, with 81.7%. The incidence of cesarean deliveries remained significantly higher in infants suspected of having allergic proctocolitis even after adjusting for the difference in the utilization of health systems in this group compared to the general population.

**Conclusion:** This study's findings support the hypothesis that cesarean delivery may be one of the risk factors for allergic proctocolitis in infants.

**KEYWORDS:** Allergic proctocolitis. Cesarean section. Infants. Intestinal microbiota.



## INTRODUÇÃO

A colite alérgica, também denominada proctocolite eosinofílica ou proctocolite alérgica (PCA), é problema de alta incidência especialmente nos primeiros seis meses de vida e parece estar associada a vários fatores desencadeantes. Muitas publicações atribuem a ocorrência dela à uma resposta imunológica alérgica às proteínas alimentares, sendo reconhecida como forma de alergia não mediada por IgE na mucosa do reto ou intestino grosso. São vários os agentes desencadeantes possíveis, e quando ocorre por resposta alérgica, as proteínas do leite de vaca são as mais descritas, e a resolução se dá com a eliminação dietética desses抗ígenos. Normalmente começa nos primeiros meses de vida, e, na maioria dos casos, desaparece antes dos seis meses. É observada inclusive nos lactentes em aleitamento materno exclusivo. A manifestação clínica é caracterizada por fezes manchadas de sangue vivo e misturadas com muco, com ou sem diarreia. Quase sempre é hematoquezia de evolução benigna, não dolorosa e que não compromete o estado nutricional ou hematológico.<sup>1-4</sup>

A proctocolite observada nesses lactentes pode ser hiperplasia nodular linfoide ou infiltrado eosinofílico erosivo no cólon, ou ambos. É possível que tais alterações inflamatórias sejam o resultado da associação entre o tipo de microbiota colônica e a imaturidade do sistema imunológico no lactente. Após nascer com o sistema imunológico imaturo, a colonização da microbiota intestinal do recém-nascido evolui rapidamente, e irá exercer papel relevante na construção da tolerância imunológica da mucosa intestinal. Essa colonização é fundamental para a maturação dos linfócitos T CD4+, Th1 e T regulatório e para a produção de imunoglobulina A e o desenvolvimento do tecido linfoide.<sup>2,5-7</sup>

A partir da hipótese de que a diversidade da microbiota intestinal esteja associada às doenças alérgicas, é possível que o tipo de parto, vaginal ou cesáreo, seja fator influenciador. Durante a primeira semana de vida do recém-nascido, após parto vaginal, o gênero de micro-organismo com maior taxa de colonização é o *Bifidobacterium*, que protege contra a enterocolite necrosante e outras doenças. Após parto cesáreo os gêneros *Staphylococcus*, *Enterococcus*, entre outros inerentes a flora da pele da mãe são os mais encontrados. O *Bifidobacterium* é escasso ou mesmo ausente após cesariana. Destarte, a microbiota formada a partir do parto vaginal tende a ser mais rica em micro-organismos de melhor qualidade, com potencial de prevenir alergias ou outras doenças.

Com o objetivo de avaliar a conjectura de que o tipo de parto possa representar um dos fatores de risco para a PCA em lactentes, este estudo comparou a incidência de parto cesáreo e vaginal em lactentes com suspeita de PCA e na população geral de recém-nascidos vivos.<sup>6-8</sup>

## MÉTODOS

É estudo transversal prospectivo com coleta de informações durante anamnese de lactentes encaminhados com suspeita de PCA de setembro de

2021 a março de 2023, atendidos no Programa de Atenção Nutricional para Pessoas com Necessidades Especiais de Alimentos – Curitiba (PAN-Curitiba) ou no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM) em Curitiba, PR, Brasil. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), CAAE nº 61595122.1.0000.0103 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, CAAE nº 61595122.1.3001.0101.

A suspeita de PCA foi configurada em lactentes com idade inferior a 6 meses encaminhados por apresentar estrías de muco e sangue nas fezes durante o período de 3 dias ou mais, com ou sem diarreia. Em todos os casos os médicos assistentes encaminharam a criança já realizando empiricamente dieta para alergia à proteína do leite de vaca. Foi decidido excluir lactentes encaminhados com suspeita de PCA que fossem posteriormente diagnosticados com colite infecciosa, doença inflamatória intestinal, constipação intestinal ou apenas histórico de presença de sangue oculto nas fezes em exame laboratorial. No grupo de lactentes com suspeita de PCA foi avaliado o tipo de parto ao nascer.

Foram obtidos dados compilados pela Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba quanto ao número de nascidos vivos no município nos anos de 2020 e 2021, e tipo de parto conforme o vínculo assistencial (SUS e Sistema de Saúde Suplementar).

Foi apresentado o número e porcentagem de parto vaginal e cesáreo no grupo de lactentes com suspeita de PCA e no total de nascidos vivos no período.

## Análise estatística

Para comparar as proporções dos 2 grupos foi utilizado o teste do qui-quadrado, calculada a razão de chance (OR) e o intervalo de confiança de 95% (IC95%) da proporção de cesarianas no grupo suspeito de PCA em comparação com a porcentagem na população geral de nascidos no município. Foi realizada a correção logística para as devidas proporções de vinculação ao SUS e ao Sistema de Saúde Suplementar no grupo de lactentes com suspeita de PCA e na população geral. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$  em análise bicaudal.

## RESULTADOS

Durante os 19 meses de estudo foram incluídos na pesquisa 116 lactentes com suspeita de PCA, dos quais 87 (75,0% - IC95% 67,1 a 82,9%) nasceram de parto cesáreo enquanto 29 (25,0%) de parto vaginal. Nos anos 2020 e 2021 ocorreram no município de Curitiba 57.694 partos de recém-nascidos vivos, dos quais 36.359 (63,0% - IC95% 62,6 a 63,4%) nasceram de parto cesáreo. Do total de partos, 28.378 foram realizados pelo SUS e 28.942 pelo Sistema de Saúde Suplementar. Dos partos realizados pelo SUS, 12.685 (44,7%) foram cesarianos e daqueles pelo Sistema de Saúde Suplementar, 23.659 (81,7%) foram partos cesáreos.

A proporção de cesarianas foi significativamente maior no grupo suspeito de PCA (75%) do que na população geral (63%,  $p=0,0076$ , OR=1,76, IC95% 1,16 a 2,68). Levando-se em conta que 60% dos lactentes atendidos pelo PAN-Curitiba para recebimento de fórmulas infantis de alto custo, são usuários do Sistema de Saúde Suplementar, foi realizada a correção para essa proporção devido à diferença relativa à população geral de nascidos-vivos na cidade. Mesmo assim, a proporção de cesarianas foi significativamente maior nos lactentes com suspeita de PCA (OR=1,55, IC95% 1,02 a 2,35).

## DISCUSSÃO

Apesar de ser inaceitavelmente alta a incidência de cesarianas no Brasil,<sup>9</sup> a presente pesquisa detectou incidência ainda maior no grupo de lactentes que desenvolveu quadro sugestivo de PCA nos primeiros meses de vida. Na comparação entre os 2 sistemas de saúde, a realização de partos cesáreos é mais incidente nos usuários do Sistema de Saúde Suplementar do que do SUS, no Brasil. Mesmo após a correção que levou em conta a diferente distribuição de usuários do SUS e do Sistema de Saúde Suplementar nos lactentes com suspeita de PCA e na população geral, a incidência de cesariana continuou sendo significativamente maior no grupo com suspeita de PCA.

Algumas pesquisas detectaram outros fatores de risco para a ocorrência de PCA nos primeiros meses de vida, tais como ingestão de fórmula de proteína de leite de vaca, prematuridade, baixo peso de nascimento, infecções, uso de antibióticos e internamento hospitalar. Acerca do tipo de parto, estudos frequentemente associam o parto cesáreo como fator de risco para a ocorrência de doenças alérgicas, atópicas e coatópicas, sendo que essa associação leva em conta os efeitos do parto no desenvolvimento da microbiota intestinal. Pesquisadores parecem convergir que a colonização intestinal do recém-nascido por parto vaginal tem predominância de gêneros benéficos, tais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, entre outros, cuja existência está associada à diminuição do risco de atopia e efeito protetor contra enterocolite necrosante, respectivamente. Por outro lado, a colonização intestinal pelo parto cesáreo exibe microbiota similar àquela encontrada na pele da mãe, como bactérias do gênero *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* e *Coccidioides*, sendo o primeiro associado ao desenvolvimento de dermatite atópica. Ainda, no caso do parto cesáreo de emergência, os gêneros *Klebsiella*, *Haeomophilus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Enterococcus* e a espécie *Escherichia coli* foram as mais frequentemente descritas. Além disso, os gêneros protetores foram observados muito diminuídos nos recém-nascidos de cesariana, de modo que se observou menor diversidade geral desses organismos.<sup>3,10-15</sup>

Além das diferenças qualitativas, foram observadas diferenças quantitativas na microbiota de lactentes de acordo com o tipo de parto, com maior diversidade microbiológica em lactentes nascidos por parto vaginal.

Tal diferença quantitativa persiste por muitos meses, sendo demonstrada até a idade pré-escolar. A pobreza da microbiota no parto cesáreo pode ser considerada forma de disbiose, ou seja, uma desvantagem na composição da microbiota nesses lactentes, possível fator de risco para diversas doenças alérgicas, onde se insere a PCA. A diferença na resposta imunológica diante da disbiose poderia aumentar inclusive a probabilidade de ocorrer a inflamação transitória que promove a hematoquezia nesses lactentes.<sup>3,4,16</sup>

Destarte, pôde-se propor a conjectura de relação entre parto cesáreo e a ocorrência de PCA, a partir de possível intersecção entre o parto cesáreo e as alterações da microbiota intestinal do recém-nascido, como indutores de processo inflamatório no intestino de lactentes nos primeiros meses de vida, fase de marcante imaturidade imunológica.<sup>5,17,18</sup>

A América Latina é o local geográfico de maior número de cesáreas no mundo, e o Brasil figura em segundo lugar no número global dessas intervenções. As repercussões para o binômio mãe-filho geradas pela cesárea sem correta indicação e os custos dessas práticas, tanto para o SUS quanto para a Saúde Suplementar, podem ser considerados alarmantes. Outrossim, destacam-se iniciativas de enfrentamento a tal problema, como o Projeto Parto Adequado, cujo escopo visa diminuir o número de cesáreas sem indicação no Brasil, principalmente no Sistema de Saúde Suplementar, com mais de 80% dos nascimentos.<sup>9,19</sup>

Esta pesquisa realizou a análise de um único possível fator de risco para a ocorrência de PCA no lactente, o tipo de parto. O fato de não terem sido pesquisados nesta amostra de 116 lactentes os demais fatores de risco já conhecidos - ingestão de proteína de leite de vaca, internamento em UTI neonatal, prematuridade, infecções, uso de antibióticos e aplicação de vacinas -, tornou inviável a realização de análise multivariável que eventualmente poderia avaliar se de fato o parto cesáreo se sustenta como variável independentemente associada à PCA em lactentes. Futuras pesquisas poderão analisar os múltiplos fatores de risco e realizar a análise avançada adequada para resolver esta questão.<sup>5</sup>

A ciência tem buscado incessantemente novos conhecimentos sobre os efeitos das diferenças de microbiota e, consequentemente, efeitos sobre o desenvolvimento do sistema imunológico, de tal sorte que enquanto as respostas não forem totalmente esclarecidas, é imperioso que gestores públicos e profissionais da área da saúde evidem esforços a fim de refrear a realização abusiva de partos cesáreos em países em desenvolvimento, como é o explícito caso do Brasil.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a presente pesquisa encontrou resultados que sustentam a hipótese de que o parto cesáreo pode ser, de fato, um dos fatores de risco para a PCA no lactente. Estudos de análise de fisiopatogenia precisam ser realizados, já que a forma como o tipo de parto influencia o desenvolvimento da PCA pode

envolver complexas interações entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico do recém-nascido.

#### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Instituto Presbiteriano Mackenzie, São Paulo, SP, Brasil;

<sup>2</sup>Ross Tilley Burn Centre, Sunnybrook Hospital, University of Toronto, Ontario, Canada;

<sup>3</sup>Departamento de Medicina, Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG, Cuiabá, MT, Brasil;

#### Correspondência

Aristides Schier da Cruz

Email: aristides.schier@terra.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

#### Como citar:

da Cruz AS, Nunes FB, Manso DS, Possiedi RD, Rabello S. Tipo de parto como fator de risco para proctocolite alérgica no lactente. BioSCIENCE. 2024;82:e017

#### Contribuição dos autores

Conceituação: Aristides Schier da Cruz

Investigação: Fábio Barros Nunes

Administração do projeto: David Suarez Manso

Redação (esboço original): Todos os autores

Redação (revisão e edição): Todos os autores

Recebido em: 11/02/2024

ACEITO em: 05/04/2024

## REFERÊNCIAS

- 1.** Galip N, Yuruken O, Babayigit A. Characteristics of allergic proctocolitis in early infancy; accuracy of diagnostic tools and factors related to tolerance development. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2021. Doi: 10.12932/AP-160221-1068
- 2.** Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A, Montesano M, Mauro A, Villa MP, et al. Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: Literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J.* outubro de 2020;13(10):100471. Doi: 10.1016/j.waojou.2020.100471
- 3.** Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172–84. Doi: 10.2500/aap.2015.36.3811
- 4.** Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergies in Children: An Update. *Nutrients.* 2020;12(7):2086. Doi: 10.3390/nu12072086
- 5.** Cruz AS da, Barbosa G de S, Rebouças RL. Proctocolite alérgica em lactentes: Fatores de risco e evolução clínica. *BioSCIENCE.* 2022;80(2):17–17. Doi: 10.55684/80.2.17
- 6.** Tulic MK, Andrews D, Crook ML, Charles A, Tourigny MR, Moqbel R, et al. Changes in thymic regulatory T-cell maturation from birth to puberty: Differences in atopic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;129(1):199–206. Doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.016
- 7.** Shaterian N, Abdi F, Ghavidel N, Alidost F. Role of cesarean section in the development of neonatal gut microbiota: A systematic review. *Open Medicine.* 2021;16(1):624–39. Doi: 10.1515/med-2021-0270
- 8.** Devonshire AL, Durrani S, Assaad A. Non-IgE-mediated food allergy during infancy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(3):292–8. Doi: 10.1097/ACI.0000000000000645
- 9.** Betran AP, Ye J, Moller AB, Souza JP, Zhang J. Trends and projections of caesarean section rates: global and regional estimates. *BMJ Global Health.* 2021;6(6):e005671. Doi: 10.1136/bmigh-2021-005671
- 10.** Montoya-Williams D, Lemus DJ, Spirydal L, Patel K, Carney OO, Neu J, et al. The Neonatal Microbiome and Its Partial Role in Mediating the Association between Birth by Cesarean Section and Adverse Pediatric Outcomes. *Neonatology.* 2018;114(2):103–11. Doi: 10.1159/000487102
- 11.** Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):86. Doi: 10.1186/s12876-016-0498-0
- 12.** Mennini M, Fierro V, Di Nardo G, Pecora V, Fiocchi A. Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* 2020;20(3):323–8. Doi: 10.1097/ACI.0000000000000644
- 13.** Lee KH, Song Y, Wu W, Yu K, Zhang G. The gut microbiota, environmental factors, and links to the development of food allergy. *Clin Mol Allergy.* 2020;18:5. Doi: 10.1186/s12948-020-00120-x
- 14.** Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, Sampson HA, Lack G, Beyer K, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17098. Doi: 10.1038/nrdp.2017.98
- 15.** Khalil A, Gawad MA, Mokhtar N. Risk factors of delayed tolerance in children with cow milk protein allergy attending gastroenterology clinic in Alexandria University Children's Hospital. *Alexandria Journal of Pediatrics.* 2020;33(2):55. Doi: 10.4103/AJOP.AJOP\_18\_20
- 16.** Buyuktiryaki B, Kulhas CI, Erdem SB, Capanoglu M, Civelek E, Guc BU, et al. Risk Factors Influencing Tolerance and Clinical Features of Food Protein-induced Allergic Proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(5):574–9. Doi: 10.1097/MPG.0000000000002629
- 17.** Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, Almqvist C, Melén E, Ludvigsson JF. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;142(5):1510–4. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.044
- 18.** Martin VM, Virkud YV, Seay H, Hickey A, Ndahayo R, Rosow R, et al. Prospective Assessment of Pediatrician-Diagnosed Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis by Gross or Occult Blood. *J Allergy Clin Immunol Pract.* maio de 2020;8(5):1692–9. Doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.029
- 19.** Entringer AP, Pinto MFT, Gomes MA de SM. Análise de custos da atenção hospitalar ao parto vaginal e à cesariana eletiva para gestantes de risco habitual no Sistema Único de Saúde. *Ciênc saúde coletiva.* 2019;24(4):1527–36. Doi: 10.1590/1413-81232018244.06962017