ReGeo ISSN: 2177-3246

EXPOSIÇÃO PRECOCE A ANTIBIÓTICOS E O RISCO DE ASMA E DOENÇAS ALÉRGICAS NA INFÂNCIA

EARLY ANTIBIOTIC EXPOSURE AND THE RISK OF ASTHMA AND ALLERGIC DISEASES IN CHILDHOOD

LA EXPOSICIÓN TEMPRANA A LOS ANTIBIÓTICOS Y EL RIESGO DE ASMA Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA INFANCIA

https://doi.org/10.56238/revgeov17n9-064

Data de submissão: 14/08/2026 **Data de publicação:** 14/09/2026

Amanda Pereira Mocellin
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
E-mail: apereiramocellin@gmail.com

Giovanna Marani Bernabé
Instituição: Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE)
E-mail: giovannambernabe@outlook.com

Sarah Ramos Acedo
Instituição: Universidade Nove de Julho
E-mail: sarahacedo@hotmail.com

Andrei Barbosa dos Santos
Instituição: Universidade Federal de Santa Maria
E-mail: absantos.1900@gmail.com

Pedro Henrique Silence
Instituição: Universidade São Francisco (USF)
E-mail: pedrosilence@brasilvox.com.br

Mariana Faria Gardim Pinto de Arruda
Instituição: Centro Universitário de Várzea Grande
E-mail: mariana_gardin@hotmail.com

Iago Medeiros Brianezi de Lima
Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)
E-mail: iago@brianezi.com

Caroline Aquiles Shigematsu
Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)
E-mail: caroline.achilles00@gmail.com

Matheus da Silva Fileto
Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
E-mail: matheusFTE@outlook.com

ReGeo

ISSN: 2177-3246

Kellen Cristina Kamimura Barbosa Silva
Instituição: Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)

RESUMO

Introdução: Os antibióticos são indispensáveis na infância, mas podem perturbar a sucessão microbiana durante um período em que o microbioma intestinal e o sistema imunológico amadurecem conjuntamente. Inúmeros estudos observacionais associaram a exposição a antibióticos no período pré-natal ou na primeira infância à asma, dermatite atópica, rinite alérgica, alergia alimentar e multimorbidade alérgica. A natureza causal dessas associações permanece incerta, uma vez que a carga de infecções, o sibilo precoce, a utilização de serviços de saúde, a suscetibilidade familiar e os fatores socioeconômicos influenciam tanto a prescrição de antibióticos quanto o diagnóstico de alergias. Objetivo: Avaliar criticamente a associação entre a exposição a antibióticos durante a gravidez e os dois primeiros anos de vida e o desenvolvimento subsequente de asma ou doença alérgica, distinguir sinais de causalidade de fatores de confusão e traduzir as evidências em recomendações clinicamente adequadas para o uso racional de antibióticos (*antibiotic stewardship*). Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa estruturada utilizando as bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Priorizaram-se revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de coorte sobre microbioma, registros nacionais, estudos controlados por irmãos, análises de gêmeos discordantes, desenhos com controle negativo e estudos quase-experimentais. Os desfechos incluíram asma, sibilo, dermatite atópica, rinite alérgica, alergia alimentar, sensibilização, anafilaxia e multimorbidade alérgica. Devido à heterogeneidade das janelas de exposição, indicações, desfechos e desenhos dos estudos, as evidências foram sintetizadas de forma narrativa. Resultados e Discussão: Uma meta-análise de 160 estudos observacionais, envolvendo mais de 22 milhões de crianças, encontrou associações entre a exposição precoce a antibióticos e asma (razão de chances [OR] 1,96; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,76–2,17), dermatite atópica (OR 1,40; IC de 95%: 1,30–1,52), alergia alimentar (OR 1,35; IC de 95%: 1,20–1,52) e rinoconjuntivite alérgica (OR 1,66; IC de 95%: 1,51–1,83), mas não com a sensibilização alérgica objetiva. Grandes coortes contemporâneas relataram, de modo geral, associações ajustadas de menor magnitude. Em um estudo envolvendo 1.091.449 crianças do Reino Unido, a exposição antes dos dois anos de idade associou-se à asma (razão de risco [HR] 1,24; IC 95% 1,22–1,26), à alergia alimentar (HR 1,33; IC 95% 1,26–1,40) e à rinite alérgica (HR 1,06; IC 95% 1,03–1,10). Por outro lado, um estudo de coorte dinamarquês sobre gestações constatou que a associação com a asma variou de HR 1,21 para 0,96 após a comparação entre irmãos. Uma mudança de diretriz que expôs milhões de lactentes nascidos por cesariana a uma profilaxia breve no período do parto não resultou em aumento da incidência de asma ou eczema. Estudos de coorte sobre o microbioma infantil oferecem coerência mecanística e evidências de mediação parcial, mas não eliminam completamente o viés de indicação ou a causalidade reversa. Conclusão: A exposição direta a antibióticos na primeira infância está consistentemente associada ao desenvolvimento posterior de asma e de doenças alérgicas específicas, particularmente após ciclos repetidos de tratamento. No entanto, as evidências não estabelecem que toda prescrição de antibiótico cause alergia. A inferência de causalidade é fortalecida quando as associações persistem após a exclusão de indicações respiratórias, mantêm-se em comparações entre irmãos, demonstram uma relação dose-resposta e são mediadas por disbiose mensurada. Tal evidência é mais fraca no caso de exposição pré-natal e exposição breve no período do parto. Os médicos devem evitar o uso desnecessário de antibióticos e optar pelo regime de espectro mais restrito que seja eficaz, pelo menor tempo possível com base em evidências; contudo, tratamentos indicados nunca devem ser omitidos com o objetivo de prevenir um desfecho alérgico teórico. Atualmente, nenhuma classe de antibiótico, probiótico, teste de microbioma ou intervenção pós-exposição está validada para a prevenção de alergias.

Palavras-chave: Antibacterianos. Asma. Hipersensibilidade. Criança. Microbioma Gastrointestinal.

ABSTRACT
Introduction: Antibiotics are indispensable in infancy, but they can disrupt microbial succession during a period in which the intestinal microbiome and immune system mature together. Numerous observational studies have associated prenatal or early-childhood antibiotic exposure with asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, food allergy, and allergic multimorbidity. Whether these associations are causal remains uncertain because infection burden, early wheezing, healthcare utilization, familial susceptibility, and socioeconomic factors influence both antibiotic prescribing and allergy diagnosis. Objective: To critically evaluate the association between antibiotic exposure during pregnancy and the first two years of life and the subsequent development of asthma or allergic disease, distinguish causal signals from confounding, and translate the evidence into clinically appropriate antibiotic-stewardship recommendations. Methods: A structured narrative review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library. Systematic reviews, meta-analyses, microbiome cohorts, nationwide registries, sibling-controlled studies, discordant-twin analyses, negative-control designs, and quasi-experimental studies were prioritized. Outcomes included asthma, wheezing, atopic dermatitis, allergic rhinitis, food allergy, sensitization, anaphylaxis, and allergic multimorbidity. Because exposure windows, indications, outcomes, and study designs were heterogeneous, the evidence was synthesized narratively. Results and Discussion: A meta-analysis of 160 observational studies involving more than 22 million children found associations between early antibiotic exposure and asthma (odds ratio [OR] 1.96; 95% confidence interval [CI] 1.76–2.17), atopic dermatitis (OR 1.40; 95% CI 1.30–1.52), food allergy (OR 1.35; 95% CI 1.20–1.52), and allergic rhinoconjunctivitis (OR 1.66; 95% CI 1.51–1.83), but not objective allergic sensitization. Large contemporary cohorts generally reported smaller adjusted associations. In 1,091,449 children from the United Kingdom, exposure before two years of age was associated with asthma (hazard ratio [HR] 1.24; 95% CI 1.22–1.26), food allergy (HR 1.33; 95% CI 1.26–1.40), and allergic rhinitis (HR 1.06; 95% CI 1.03–1.10). Conversely, a Danish pregnancy cohort found that the association with asthma changed from HR 1.21 to 0.96 after sibling comparison. A policy change that exposed millions of cesarean-born infants to brief peripartum prophylaxis did not increase asthma or eczema. Infant microbiome cohorts provide mechanistic coherence and evidence of partial mediation but do not completely eliminate confounding by indication or reverse causation. Conclusion: Direct antibiotic exposure during early childhood is consistently associated with subsequent asthma and selected allergic diseases, particularly after repeated courses. Nevertheless, the evidence does not establish that every antibiotic prescription causes allergy. Causal inference is strengthened when associations persist after respiratory indications are excluded, remain in sibling comparisons, demonstrate a dose-response relationship, and are mediated by measured dysbiosis. It is weakest for prenatal and brief peripartum exposure. Clinicians should avoid unnecessary antibiotics and use the narrowest effective regimen for the shortest evidence-based duration, but indicated treatment should never be withheld to prevent a theoretical allergic outcome. No antibiotic class, probiotic, microbiome test, or post-exposure intervention is currently validated for allergy prevention.

Keywords: Anti-Bacterial Agents. Asthma. Hypersensitivity. Child. Gastrointestinal Microbiome.

RESUMEN
Introducción: Los antibióticos son indispensables en la infancia, pero pueden alterar la sucesión microbiana durante un periodo en el que el microbioma intestinal y el sistema inmunitario maduran conjuntamente. Numerosos estudios observacionales han asociado la exposición a antibióticos durante el periodo prenatal o la primera infancia con el asma, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, la alergia alimentaria y la multimorbilidad alérgica. No está claro si estas asociaciones son causales, ya que la carga de infecciones, las sibilancias tempranas, la utilización de servicios sanitarios, la susceptibilidad familiar y los factores socioeconómicos influyen tanto en la prescripción de antibióticos como en el

diagnóstico de alergias. Objetivo: Evaluar críticamente la asociación entre la exposición a antibióticos durante el embarazo y los dos primeros años de vida y el desarrollo posterior de asma o enfermedad alérgica; distinguir las señales de causalidad de los factores de confusión; y traducir la evidencia en recomendaciones clínicamente adecuadas para el uso racional de antibióticos. Métodos: Se realizó una revisión narrativa estructurada utilizando PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Se dio prioridad a revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de cohortes sobre el microbioma, registros nacionales, estudios con control de hermanos, análisis de gemelos discordantes, diseños con controles negativos y estudios cuasiexperimentales. Los desenlaces incluyeron asma, sibilancias, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergia alimentaria, sensibilización, anafilaxia y multimorbilidad alérgica. Dada la heterogeneidad en las ventanas de exposición, las indicaciones, los desenlaces y los diseños de los estudios, la evidencia se sintetizó de forma narrativa. Resultados y discusión: Un metaanálisis de 160 estudios observacionales que incluyó a más de 22 millones de niños halló asociaciones entre la exposición temprana a antibióticos y el asma (odds ratio [OR] 1,96; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,76–2,17), la dermatitis atópica (OR 1,40; IC del 95%: 1,30–1,52), la alergia alimentaria (OR 1,35; IC del 95%: 1,20–1,52) y la rinoconjuntivitis alérgica (OR 1,66; IC del 95%: 1,51–1,83), pero no con la sensibilización alérgica objetiva. Las grandes cohortes contemporáneas comunicaron, por lo general, asociaciones ajustadas de menor magnitud. En un estudio realizado con 1.091.449 niños del Reino Unido, la exposición antes de los dos años de edad se asoció con asma (cociente de riesgos instantáneos [HR]: 1,24; IC del 95%: 1,22–1,26), alergia alimentaria (HR: 1,33; IC del 95%: 1,26–1,40) y rinitis alérgica (HR: 1,06; IC del 95%: 1,03–1,10). Por el contrario, una cohorte danesa de embarazos reveló que la asociación con el asma varió de un HR de 1,21 a 0,96 tras realizar comparaciones entre hermanos. Un cambio en las políticas sanitarias, que expuso a millones de lactantes nacidos por cesárea a una profilaxis periparto breve, no conllevó un aumento de los casos de asma o eccema. Los estudios de cohortes sobre el microbioma infantil aportan coherencia mecanística y pruebas de una mediación parcial, aunque no eliminan por completo los sesgos de confusión por indicación ni la causalidad inversa. Conclusión: La exposición directa a antibióticos durante la primera infancia se asocia de forma consistente con la aparición posterior de asma y determinadas enfermedades alérgicas, especialmente tras ciclos repetidos de tratamiento. No obstante, la evidencia disponible no establece que toda prescripción de antibióticos provoque alergias. La inferencia causal se ve reforzada cuando las asociaciones persisten tras excluir las indicaciones respiratorias, se mantienen en comparaciones entre hermanos, muestran una relación dosis-respuesta y están mediadas por una disbiosis cuantificada. Dicha evidencia es más débil en los casos de exposición prenatal y periparto breve. Los clínicos deben evitar el uso innecesario de antibióticos y optar por el régimen de espectro más reducido que resulte eficaz, durante el periodo más breve respaldado por la evidencia; sin embargo, nunca debe omitirse un tratamiento indicado con el fin de prevenir un posible desenlace alérgico teórico. Actualmente, no existe ninguna clase de antibiótico, probiótico, prueba de microbioma ni intervención posterior a la exposición que esté validada para la prevención de alergias.

Palabras clave: Antibacterianos. Asma. Hipersensibilidad. Niño. Microbioma Gastrointestinal.

1 INTRODUÇÃO

Os antibióticos transformaram a sobrevivência infantil e continuam sendo essenciais no tratamento da sepse bacteriana, da meningite, da pneumonia, da pielonefrite e de outras infecções graves. A questão clínica relevante, portanto, não é se os antibióticos são intrinsecamente prejudiciais, mas se a exposição potencialmente evitável durante o desenvolvimento imunológico tem consequências que devam influenciar a prescrição. Uma revisão crítica publicada em 2024 concluiu que o uso de antibióticos durante a primeira infância e a asma infantil demonstram uma associação consistente em meta-análises e estudos contemporâneos de inferência causal, embora o viés residual ainda impeça uma conclusão causal definitiva.[1]

O início da vida representa um período de suscetibilidade biologicamente plausível. O microbioma intestinal do bebê passa por um processo organizado de sucessão ecológica que é influenciado pela via de parto, alimentação, ambiente doméstico, infecções e exposição a medicamentos. Os antibióticos podem reduzir a diversidade microbiana, eliminar organismos comensais, modificar a capacidade metabólica, promover o surgimento de organismos resistentes e retardar a maturação do microbioma. A magnitude e a persistência desses efeitos variam de acordo com o espectro antimicrobiano, a via de administração, a duração, o momento do desenvolvimento e a resiliência do ecossistema do hospedeiro.[4]

Essas mudanças ecológicas ocorrem enquanto as barreiras epiteliais, as células T reguladoras, as respostas de imunoglobulinas das mucosas e a tolerância a antígenos alimentares e inalados estão se desenvolvendo. Consequentemente, a perturbação do microbioma durante a infância poderia, teoricamente, influenciar a maturação imunológica subsequente. No entanto, as alterações no microbioma não são específicas ao uso de antibióticos e também podem resultar de infecções, mudanças na alimentação, hospitalização, parto cesáreo e outras exposições no início da vida.[4]

A composição do microbioma tem sido associada ao desenvolvimento posterior de alergias, mesmo em estudos que não investigaram os antibióticos como foco principal. No Estudo Longitudinal Canadense de Desenvolvimento de Bebês Saudáveis (CHILD), bebês com risco de asma apresentaram depleção transitória de Lachnospira, Veillonella, Faecalibacterium e Rothia durante os primeiros 100 dias de vida, acompanhada por alterações nos metabólitos fecais. [5] Em outra coorte de nascimentos, estados microbianos neonatais caracterizados pela redução de taxas potencialmente protetoras e por metabólitos alterados foram associados à atopia multissensibilizada e à diferenciação anormal das células T.[6]

Essas descobertas fornecem coerência biológica, mas não estabelecem, por si só, causalidade. A disbiose pode ser uma causa, consequência ou marcador de infecção, exposição alimentar, uso de

medicamentos ou manifestações precoces de doença. A função relevante também pode estar distribuída por comunidades microbianas complexas, em vez de ser determinada pela presença ou ausência de um único táxon.[5,6]

As evidências epidemiológicas relativas à exposição precoce a antibióticos são extensas. Uma revisão sistemática sobre a exposição pré-natal e na primeira infância identificou 48 publicações, a maioria das quais relatou associações positivas com asma, enquanto as evidências para eczema e rinite alérgica foram menos consistentes.[2] Uma meta-análise subsequente, abrangendo 160 estudos observacionais e 22.103.129 crianças, relatou riscos aumentados de asma, sibilância, dermatite atópica, rinoconjuntivite alérgica, alergia alimentar e manifestações alérgicas inespecíficas.[3]

A consistência desses resultados é relevante, mas deve ser interpretada com cautela. A metanálise pode aumentar a precisão estatística sem corrigir os vieses compartilhados pelos estudos observacionais incluídos. Quando infecções, sintomas respiratórios precoces, utilização de serviços de saúde e suscetibilidade familiar não são suficientemente controlados, as estimativas agrupadas podem fornecer uma medida precisa de uma associação viciada.[2,3]

O viés de indicação é o principal problema metodológico. Infecções respiratórias e episódios precoces de sibilância são motivos comuns para a prescrição de antibióticos durante a primeira infância. As mesmas crianças podem, posteriormente, receber um diagnóstico de asma. A exposição a antibióticos pode, portanto, representar um marcador de suscetibilidade a infecções respiratórias virais, infecções recorrentes ou asma prodrômica, em vez de uma causa independente da doença.[1,12]

O viés protopático é particularmente provável quando os antibióticos são prescritos pouco antes do diagnóstico de asma ou quando a sibilância recorrente ainda não foi reconhecida como asma. Estudos que não excluem prescrições para sintomas respiratórios ou que não estabelecem um intervalo adequado entre a exposição e o diagnóstico são especialmente vulneráveis a esse problema.[1,12]

Características familiares e relacionadas à assistência médica introduzem outra camada de fatores de confusão. Atopia dos pais, tabagismo, superlotação doméstica, frequência a creches, parto cesáreo, amamentação, dieta, posição socioeconômica, comportamento de prescrição do médico e intensidade do uso de serviços de saúde influenciam tanto a exposição a antibióticos quanto a probabilidade de receber um diagnóstico de alergia.[9,11]

Comparações entre irmãos e gêmeos discordantes reduzem a confusão decorrente da genética compartilhada e do ambiente familiar estável. Análises de controle negativo avaliam se associações semelhantes surgem durante períodos sem um efeito biológico plausível. Essas abordagens fortalecem a inferência causal, mas não podem eliminar diferenças na gravidade da infecção, na apresentação clínica ou na exposição a medicamentos entre irmãos.[9,11,12]

A definição de exposição também influencia significativamente a interpretação. O uso de antibióticos pela mãe durante a gravidez, a profilaxia intraparto, o tratamento intravenoso neonatal, um ciclo de tratamento ambulatorial no final da primeira infância e vários ciclos de tratamento com antibióticos de amplo espectro antes dos dois anos de idade são exposições biologicamente e clinicamente distintas. A exposição pré-natal é indireta e geralmente reflete uma infecção materna, enquanto a profilaxia periparto é breve e tem duração precisamente definida.[2,9,10]

O tratamento pós-natal direto produz concentrações medicamentosas e efeitos microbianos diferentes. Ciclos repetidos podem causar perturbações ecológicas mais persistentes, mas também podem identificar crianças com doença recorrente ou maior utilização de serviços de saúde. A combinação dessas janelas de exposição pode obscurecer, em vez de esclarecer, possíveis efeitos causais.[2,9,10]

A definição de desfechos é igualmente heterogênea. Os códigos administrativos de asma podem incluir sibilos transitórios na pré-escola, enquanto os códigos de alergia alimentar não representam necessariamente uma doença confirmada por teste de provocação oral com alimentos. A dermatite atópica pode ser diagnosticada clinicamente ou inferida a partir de prescrições de medicamentos, e a rinite alérgica é difícil de validar em crianças muito pequenas.[18]

Uma meta-análise identificou associações entre a exposição a antibióticos e diagnósticos de alergia baseados em sintomas, mas não com resultados positivos em testes cutâneos ou níveis elevados de imunoglobulina E específica para alérgenos. Essa discordância sugere que o comportamento diagnóstico, a classificação incorreta dos resultados, vias não mediadas por IgE ou uma combinação desses fatores podem contribuir para as associações observadas.[18]

Coortes recentes de grande porte esclareceram o gradiente de risco. Em mais de um milhão de crianças do Reino Unido, a exposição a antibióticos antes dos dois anos de idade foi associada a um risco 24% maior de asma, um risco 33% maior de alergia alimentar e um risco 6% maior de rinite alérgica. [16] Um registro dinamarquês envolvendo 518.483 crianças identificou riscos aumentados de várias doenças imunomediadas em análises convencionais, mas apenas a asma e o eczema permaneceram associados em comparações entre irmãos, com HRs entre 1,07 e 1,35.[15]

Essas estimativas atuais são menores e clinicamente mais plausíveis do que as associações de aproximadamente duas vezes relatadas em algumas análises agrupadas. No entanto, mesmo as associações ajustadas para irmãos não podem comprovar causalidade, pois a suscetibilidade à infecção específica da criança, a indicação de tratamento e a intensidade do diagnóstico continuam sendo possíveis fontes de viés residual.[15,16]

Estudos mecanísticos em humanos fornecem suporte mais direto para uma via causal. No Estudo CHILD, após a exclusão de antibióticos prescritos para sintomas respiratórios, a exposição no primeiro ano de vida foi associada à asma aos cinco anos de idade, com um OR ajustado de 2,15. Observou-se uma relação dose-resposta, e parte da associação foi estatisticamente mediada pelas características do microbioma medidas aos um ano de idade.[7]

Uma análise posterior do CHILD associou a exposição a antibióticos no primeiro ano à dermatite atópica, com uma OR ajustada de 1,81. Alterações no microbioma intestinal associadas aos antibióticos mediaram estatisticamente essa relação.[8] Embora essas análises melhorem a coerência temporal e biológica, os modelos de mediação continuam dependentes das covariáveis medidas, do momento da amostragem e da especificação do modelo.[7,8]

A interpretação equivocada das evidências pode causar danos em ambos os sentidos. Tratar síndromes virais ou condições sem complicações com antibióticos expõe as crianças a efeitos adversos imediatos, resistência antimicrobiana e possíveis consequências ecológicas de longo prazo, sem proporcionar benefício clínico. Por outro lado, a suspensão ou o adiamento da prescrição de antibióticos indicados por medo de asma ou alergia pode causar morbidade grave e evitável.[1,3]

As associações observacionais devem, portanto, reforçar a gestão responsável do uso de antibióticos, em vez de gerar niilismo terapêutico. Os antibióticos necessários devem ser administrados prontamente, a exposição desnecessária deve ser evitada e o uso prévio de antibióticos não deve ser tratado como prova da causa de doenças alérgicas posteriores.[1,3]

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar se a exposição a antibióticos durante a gravidez, o período neonatal, a primeira infância ou os dois primeiros anos de vida está associada ao desenvolvimento posterior de asma e doenças alérgicas durante a infância.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Comparar as associações entre asma, sibilância recorrente, dermatite atópica, rinite alérgica, alergia alimentar, anafilaxia, sensibilização alérgica e multimorbidade alérgica.
2. Avaliar se o momento da exposição, o número de ciclos de tratamento, a duração do tratamento, a indicação, a via de administração ou o espectro antimicrobiano modificam o risco observado.

3. Distinguir a exposição pós-natal direta da exposição pré-natal e da exposição breve no período perinatal.
4. Examinar fatores de confusão relacionados à indicação, causalidade reversa, confusão familiar, classificação incorreta dos desfechos e viés de utilização de serviços de saúde.
5. Avaliar a perturbação do microbioma intestinal e a maturação imunológica alterada como possíveis mecanismos mediadores.
6. Traduzir as evidências disponíveis em recomendações equilibradas para a gestão de antibióticos em pediatria e aconselhamento familiar.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este artigo foi elaborado como uma revisão narrativa estruturada. Esse desenho foi escolhido porque as evidências disponíveis incluem coortes de nascimento mecanistas, bancos de dados administrativos, coortes prospectivas, comparações entre irmãos e gêmeos, análises quase-experimentais de políticas, revisões sistemáticas e metanálises com heterogeneidade substancial nas definições de exposição e nos desfechos alérgicos.

3.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e na Cochrane Library, desde o início das bases de dados até agosto de 2026. Os termos de busca incluíram antibióticos, agentes antibacterianos, exposição pré-natal, gravidez, profilaxia intraparto, exposição neonatal, primeira infância, microbioma, disbiose, asma, sibilância, dermatite atópica, eczema, alergia alimentar, rinite alérgica, sensibilização, anafilaxia, irmãos, gêmeos, controle negativo e mediação.

Também foram examinadas as listas de referências e citações posteriores de revisões sistemáticas recentes e estudos de coorte fundamentais.

3.3 ELEGIBILIDADE E PRIORIZAÇÃO

Foram priorizados estudos em humanos nos quais a exposição a antibióticos ocorreu entre a gravidez e os dois anos de idade e os desfechos alérgicos foram avaliados posteriormente durante a infância.

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, metanálises, coortes prospectivas e retrospectivas, estudos controlados por irmãos, estudos com gêmeos discordantes, análises com controle negativo, estudos de mediação do microbioma e investigações quase-experimentais. Estudos

sem um período de exposição definido ou sem um desfecho relacionado à asma ou a doenças alérgicas foram utilizados apenas para fornecer contexto mecanístico.

3.4 DESFECHOS E DOMÍNIOS DE EXPOSIÇÃO

Os desfechos primários foram asma e doenças alérgicas diagnosticadas por médico ou validadas por outros meios. Os desfechos secundários incluíram sibilância recorrente, dermatite atópica, rinite alérgica, febre do feno, alergia alimentar, anafilaxia, conjuntivite alérgica, teste cutâneo positivo, níveis elevados de imunoglobulina E específica para alérgenos e morbidade alérgica cumulativa.

Os domínios de exposição foram classificados como pré-natal, periparto, neonatal, nos primeiros seis meses, no primeiro ano e nos dois primeiros anos. Ciclos únicos e repetidos, bem como terapias de espectro estreito e amplo, foram analisados separadamente sempre que relatados.

3.5 AVALIAÇÃO CRÍTICA E SÍNTESE

As variáveis extraídas incluíram desenho do estudo, população, tamanho da amostra, definição de exposição, indicação do tratamento, comparador, duração do acompanhamento, verificação dos desfechos, estimativa ajustada do efeito, intervalo de confiança e principais limitações.

As evidências foram sintetizadas de forma narrativa, em vez de serem agrupadas novamente de maneira quantitativa. Foi atribuído maior peso aos estudos que empregaram separação temporal, exclusão de indicações respiratórias, comparadores ativos, comparações entre irmãos ou gêmeos, controles negativos, desfechos objetivos, avaliação da relação dose-resposta, medição do microbioma ou atribuição quase-experimental da exposição.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PANORAMA DAS EVIDÊNCIAS

A literatura demonstra uma ampla associação entre a exposição precoce a antibióticos e o desenvolvimento posterior de doenças alérgicas, mas a magnitude estimada geralmente diminui à medida que o controle dos fatores de confusão melhora. Os resultados mais consistentes são asma, dermatite atópica e alergia alimentar, enquanto as associações com rinite alérgica são geralmente menores e a sensibilização objetiva frequentemente não é afetada.[2,3,18]

Três padrões principais organizam os achados. Primeiro, análises populacionais convencionais geralmente identificam associações positivas entre vários desfechos alérgicos. Segundo, análises de irmãos, gêmeos, controle negativo e indicação ativa atenuam muitas estimativas, particularmente aquelas envolvendo exposição pré-natal e prescrições de medicamentos respiratórios. Terceiro, coortes

longitudinais de microbioma preservam uma associação residual menor e fornecem coerência biológica para a exposição direta durante a infância.[7–12, 15–17]

Grandes coortes administrativas proporcionam precisão estatística, enquanto coortes mecanicistas menores contribuem com medidas biológicas e detalhes temporais. Desenhos quase-experimentais e intrafamiliares oferecem um controle mais robusto dos fatores de confusão. Nenhum desenho isolado resolve completamente a questão e, portanto, as conclusões devem depender da convergência entre diferentes métodos.

Tabela 1. Principais estudos sobre a exposição precoce a antibióticos e a asma infantil ou doenças alérgicas

Estudo	Projeto e população	Exposição e desfecho	Resultado quantitativo	Interpretação
Duong et al., 2022[3]	Revisão sistemática e meta-análise; 160 estudos observacionais; 22.103.129 crianças	Antibióticos na gestação ou na infância; múltiplas manifestações alérgicas	Asma OR 1,96 (IC 95% 1,76–2,17); dermatite atópica OR 1,40 (1,30–1,52); alergia alimentar OR 1,35 (1,20–1,52); rinoconjuntivite alérgica OR 1,66 (1,51–1,83)	Há uma ampla consistência, mas as evidências observacionais agrupadas não conseguem eliminar fatores de confusão comuns e a causalidade reversa
Momen and Liu, 2021[9]	Coorte de um registro dinamarquês com desenho de irmãos; 407.804 crianças	Uso de antibióticos pela mãe, desde um mês antes da gravidez até o parto; asma após cinco anos	HR da população: 1,21 (IC 95%: 1,18–1,24); HR dos irmãos: 0,96 (0,90–1,03)	Grande parte da associação pré-natal foi explicada por características familiares estáveis
Šumilo et al., 2022[10]	Série temporal interrompida controlada após uma mudança na política de cesariana profilática	Exposição fetal antes da incisão versus profilaxia após o clampeamento do cordão umbilical; asma e eczema	Asma: IRR de 0,91 (IC 95% 0,78–1,05) nos dados da atenção primária e de 1,05 (0,99–1,11) nos dados hospitalares; eczema: IRR de 0,98 (0,94–1,03)	A exposição breve no período periparto não aumentou a incidência de asma ou eczema precoces
da Cunha et al., 2021[11]	Coorte “Born in Bradford”; 12.476 crianças; análises de controle negativo e de irmãos	Prescrições pré-natais e pós-natais; asma entre cinco e oito anos de idade	aOR pós-natal 2,00 (IC 95% 1,71–2,34); aOR de irmãos 1,99 (1,00–3,93)	A associação pós-natal persistiu, embora a estimativa para irmãos fosse imprecisa
Slob et al., 2020[12]	Duas coortes de gêmeos baseadas na população; 34.352 participantes holandeses e 7.906 participantes suecos	Antibióticos antes dos dois anos; asma e eczema	Asma: OR 1,34 (IC 95% 1,28–1,41) e 1,45 (1,34–1,56); classes de antibióticos utilizados para infecções urinárias ou cutâneas: OR 1,02 (0,88–1,17)	A concentração de risco nas prescrições de medicamentos respiratórios corrobora a hipótese de confusão por indicação
Patrick et al., 2020[7]	Coorte prospectiva CHILD; 2.644 crianças; subconjunto de microbioma de 917	Antibióticos sistêmicos durante o primeiro ano; asma aos cinco anos	aOR 2,15 (IC 95% 1,37–3,39); prevalência de asma de 5,2% sem exposição e de 17,6% após três ou mais ciclos	A relação dose-resposta, a exclusão de indicações respiratórias e a mediação pelo microbioma reforçam a hipótese causal
Mitre et al., 2018[13]	Coorte do Sistema de Saúde Militar dos EUA; 792.130 crianças	Antibióticos durante os primeiros seis meses; doenças alérgicas	Asma: aHR 2,09 (IC 95% 2,05–2,13); rinite alérgica: 1,75 (1,72–1,78); anafilaxia: 1,51 (1,38–1,66)	Embora sejam amplas e precisas, os vieses relacionados à codificação diagnóstica e à utilização dos

Estudo	Projeto e população	Exposição e desfecho	Resultado quantitativo	Interpretação
				serviços de saúde podem inflar as estimativas
Brandt et al., 2025[15]	Registro nacional dinamarquês; 518.483 crianças; coorte de irmãos com 272.753 indivíduos	Antibióticos sistêmicos antes de completar um ano de idade; doenças imunomediadas	HRs ajustados convencionais de 1,20 a 1,53; HRs ajustados por irmãos de 1,07 a 1,35 para asma e eczema	Fatores familiares explicaram parte da associação, deixando sinais modestos específicos do fenótipo
Beier et al., 2025[16]	Coorte do Reino Unido baseada em prontuários eletrônicos; 1.091.449 crianças	Prescrições com menos de dois anos; doenças pediátricas crônicas	Asma: HR 1,24 (IC 95% 1,22–1,26); alergia alimentar: 1,33 (1,26–1,40); rinite alérgica: 1,06 (1,03–1,10)	Evidências atuais de associações residuais modestas
Mubanga et al., 2021[17]	Coorte nacional sueca; 722.767 crianças; comparação entre irmãos	Exposição pré-natal e no primeiro ano de vida; dermatite atópica	aHR pré-natal 1,10 e aHR dos irmãos 0,96; aHR no primeiro ano 1,52 e aHR dos irmãos 1,24	A associação pré-natal desapareceu, enquanto uma associação pós-natal direta, de menor magnitude, permaneceu
Hoskinson et al., 2024[8]	Coorte CHILD com análise longitudinal do microbioma	Antibióticos sistêmicos durante o primeiro ano de vida; dermatite atópica	aOR 1,81 (IC 95% 1,28–2,57); um curso 1,67 e dois ou mais cursos 2,16	A relação dose-resposta e a mediação estatística corroboram a plausibilidade biológica
Li et al., 2019[19]	Coorte pareada do Medicaid dos EUA; 1.001.294 crianças	Prescrição de antibióticos; alergia alimentar	HR ajustado 1,40 (IC 95% 1,34–1,45)	Foi observada uma forte associação, mas os códigos administrativos de alergia alimentar não eram equivalentes à doença confirmada por teste de provocação
Ofri et al., 2025[21]	Coorte nacional israelense de 2.780 recém-nascidos com febre sem infecção confirmada	Uso de antibióticos entre o nascimento e os 60 dias; alergia alimentar	Alergia alimentar em 2,5% contra 1,3%; OR ajustado de 2,89 (IC 95% 1,34–6,92)	A restrição aos recém-nascidos febris reduziu, mas não eliminou, o viés de indicação
Carpay et al., 2026[22]	Coorte prospectiva do INCA; 436 bebês nascidos a termo	Antibióticos por via intravenosa durante a primeira semana; doenças atópicas entre 9 e 12 anos	Alergia alimentar confirmada por exame: OR 6,6 (IC 95% 1,3–32); asma: OR 0,73 (0,25–2,1)	Possível indício de alergia alimentar, mas as estimativas foram imprecisas e a desistência foi significativa

DA: dermatite atópica; aHR: razão de risco ajustada; aOR: razão de chances ajustada; CHILD: Estudo Longitudinal Canadense sobre o Desenvolvimento de Bebês Saudáveis; IC: intervalo de confiança; HR: razão de risco; IRR: razão de taxa de incidência; OR: razão de chances.
Fonte: Autores

4.2 O MICROBIOMA INTESTINAL E A HIPÓTESE DA TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

O mecanismo proposto tem início com um desequilíbrio ecológico. Os antibióticos não removem seletivamente os organismos patogênicos. Eles também suprimem comensais suscetíveis, alteram a competição por nutrientes, modificam o metabolismo dos ácidos biliares e dos ácidos graxos de cadeia curta e selecionam organismos resistentes. Durante a infância, quando o microbioma ainda está em desenvolvimento, a recuperação pode ser incompleta ou seguir uma trajetória de desenvolvimento diferente.[4]

Um único tratamento de curta duração é biologicamente diferente de tratamentos repetidos de amplo espectro. No entanto, mesmo uma alteração mensurável na composição microbiana não comprova a ocorrência de uma consequência alérgica clinicamente relevante. A duração, a importância funcional e a suscetibilidade individual associadas a essas alterações permanecem incompletamente definidas.[4]

Os metabólitos microbianos influenciam a integridade epitelial, a sinalização das células dendríticas, a diferenciação das células T reguladoras e o equilíbrio entre tolerância imunológica e inflamação do tipo 2. A exposição reduzida a organismos produtores de butirato e a outros sinais tolerogênicos poderia, teoricamente, prejudicar a tolerância oral e promover inflamação das vias aéreas ou da pele.[5,6]

Coortes de pacientes com asma que apresentam redução de taxas bacterianas no início da vida e metabólitos alterados corroboram essa hipótese. No entanto, a função microbiana pode estar distribuída por diferentes comunidades, em vez de ser atribuída a um único organismo protetor. Os resultados também variam de acordo com a localização geográfica, a dieta, a idade na coleta de amostras, a metodologia de sequenciamento e os procedimentos analíticos.[5,6]

Os estudos mais robustos sobre antibióticos e microbioma mediram a exposição antes da composição do microbioma e da manifestação clínica da doença. Patrick et al. constataram que as características do microbioma aos um ano mediavam estatisticamente parte da relação entre a exposição a antibióticos no primeiro ano de vida e a asma aos cinco anos.[7] Hoskinson et al. relataram, de forma semelhante, uma mediação estatística da associação entre antibióticos e dermatite atópica por meio das características do microbioma aos um ano, incluindo a redução da abundância de Bifidobacterium e Eubacterium e vias fermentativas alteradas.[8]

Essas descobertas são coerentes do ponto de vista temporal, mas a mediação estatística não é sinônimo de prova de um mecanismo biológico. Fatores não medidos, como dieta, gravidade da infecção, genética, exposições ambientais ou uso de serviços de saúde, podem influenciar tanto o microbioma quanto os desfechos alérgicos.[7,8]

Uma revisão sistemática de 15 estudos envolvendo mais de 1,5 milhão de crianças concluiu que a exposição precoce a antibióticos estava comumente associada à asma ou à dermatite atópica e à redução de taxas potencialmente benéficas ou à expansão de organismos potencialmente patogênicos.[23] As evidências relacionadas ao microbioma, no entanto, permaneceram heterogêneas e predominantemente observacionais.

Nenhuma assinatura de disbiose reproduzível foi validada para prever o desfecho alérgico de uma criança específica. Atualmente, os exames do microbioma não podem determinar se uma criança

exposta a antibióticos desenvolverá asma, dermatite ou alergia alimentar, nem podem orientar o tratamento preventivo.

A hipótese do microbioma prevê que a exposição mais precoce, ciclos repetidos, um espectro antimicrobiano mais amplo e um tratamento mais prolongado devem produzir uma perturbação mais persistente e um risco maior. Relações dose-resposta são frequentemente observadas. No Estudo CHILD, a prevalência de asma aumentou de 5,2% entre crianças sem exposição no primeiro ano para 17,6% entre aquelas que receberam três ou mais ciclos de tratamento.[7]

Infecções recorrentes, no entanto, produzem o mesmo padrão de resposta à dose. Crianças com suscetibilidade das vias aéreas, exposição em creches, vulnerabilidade congênita ou sibilância precoce têm maior probabilidade de receber antibióticos repetidamente. O número de ciclos de tratamento, portanto, mede tanto a exposição a antimicrobianos quanto a carga de doenças subjacentes.

4.3 ASMA: O DESFECHO MAIS CONSISTENTE E MAIS SUJEITO A CONFUSÃO

A asma representa tanto a maior base de evidências quanto o desfecho mais suscetível à causalidade reversa. Crianças em idade pré-escolar costumam apresentar sibilância viral por vários anos antes que um fenótipo estável de asma seja diagnosticado. Antibióticos são frequentemente prescritos durante esses episódios, apesar da eficácia limitada contra doenças virais.[1,12]

Quando manifestações respiratórias precoces levam ao tratamento, a asma subsequente pode representar a história natural do mesmo processo, e não uma consequência da exposição a antibióticos. Excluir prescrições próximas ao diagnóstico, exigir o diagnóstico de asma após os cinco anos de idade e separar as indicações respiratórias das indicações urinárias, gastrointestinais ou cutâneas são, portanto, estratégias metodológicas essenciais.[1,12]

A investigação com gêmeos discordantes ilustra esse problema. O uso de antibióticos antes dos dois anos de idade foi associado à asma em ambas as coortes nacionais, mas a associação concentrou-se entre medicamentos tipicamente utilizados para infecções respiratórias. As classes de antibióticos mais comumente prescritas para infecções urinárias ou cutâneas não foram associadas à asma.[12]

A classe do medicamento é um indicador substituto imperfeito para a indicação, mas esse contraste sugere um viés de confusão substancial por doenças respiratórias. As análises com gêmeos controlam os fatores genéticos compartilhados e o ambiente familiar, mas não conseguem controlar a gravidade não compartilhada da infecção nem as diferenças no tratamento clínico entre os gêmeos.[12]

A análise do estudo CHILD produziu um sinal causal mais forte. As crianças tratadas por sintomas respiratórios foram excluídas, mas a exposição a antibióticos no primeiro ano continuou

associada à asma aos cinco anos, com uma OR ajustada de 2,15. Também foram demonstrados um gradiente de resposta ao tratamento e mediação estatística do microbioma.[7]

O gradiente de risco absoluto é clinicamente informativo. A asma foi diagnosticada em 5,2% das crianças não expostas, 8,1% após um ciclo de tratamento, 10,2% após dois ciclos e 17,6% após três ou mais ciclos. A categoria de maior exposição incluiu apenas 34 crianças, no entanto, tornando a maior estimativa relativa imprecisa e inadequada para previsão individual.[7]

Grandes coortes administrativas geralmente produzem estimativas de efeito menores. A coorte do Reino Unido, envolvendo 1.091.449 crianças, relatou um HR para asma de 1,24, enquanto as associações ajustadas por irmãos na coorte dinamarquesa variaram aproximadamente de 1,07 a 1,35.[15,16]

Essas magnitudes são compatíveis com um efeito causal modesto, confusão residual ou uma combinação de ambos. Elas também demonstram por que o risco relativo deve ser interpretado em conjunto com o risco absoluto basal. Um aumento relativo de 24% não significa um aumento absoluto de 24 pontos percentuais.

As evidências pré-natais são menos convincentes. Na coorte dinamarquesa de gestantes, a associação convencional com asma foi de HR 1,21, mas a estimativa entre irmãos foi de 0,96. As associações aparentes com a duração do tratamento, o número de ciclos e a classe de antibióticos também desapareceram na análise dos irmãos.[9]

O estudo “Born in Bradford” identificou uma associação entre a exposição materna entre 7 e 27 dias antes do parto e um controle negativo nulo pré-gravidez, sugerindo uma possível janela de suscetibilidade no final da gestação. No entanto, a infecção materna próxima ao parto e a exposição pós-natal a antibióticos continuam difíceis de separar.[11]

A totalidade das evidências não justifica aconselhar as famílias de que um tratamento com antibióticos maternos clinicamente indicado cause asma infantil.

A profilaxia periparto breve constitui um contra-exemplo importante. Uma mudança de política no Reino Unido transferiu a administração de antibióticos profiláticos para cesáreas do momento após o clampeamento do cordão umbilical para antes da incisão cutânea, aumentando assim a exposição fetal sem selecionar as mães de acordo com o risco respiratório infantil.[10]

Não foi detectado aumento nos casos de asma ou eczema nos dados da atenção primária ou hospitalar até os cinco anos de idade. Esse achado quase-experimental corrobora a profilaxia obstétrica atual e demonstra que o risco não é uniforme em relação ao tipo de exposição, duração ou contexto clínico.[10]

4.4 DERMATITE ATÓPICA E DOENÇA DA BARREIRA CUTÂNEA

A dermatite atópica é geralmente diagnosticada mais cedo do que a asma e pode preceder a alergia alimentar ou a doença das vias aéreas. Isso cria uma forma diferente de causalidade reversa. Uma dermatite precoce e sutil pode levar a consultas clínicas adicionais, infecção cutânea secundária e prescrições de antibióticos antes que um código diagnóstico formal seja registrado.

Os estudos devem, portanto, excluir a dermatite pré-existente e distinguir os antibióticos prescritos para infecção cutânea daqueles utilizados para indicações não relacionadas.

A coorte nacional sueca oferece uma das comparações mais claras entre a exposição pré-natal e a exposição direta. Os antibióticos pré-natais foram associados à dermatite atópica na população geral, mas não na análise entre irmãos. A exposição no primeiro ano permaneceu associada após a comparação entre irmãos, embora a HR tenha diminuído de 1,52 para 1,24.[17]

Essa atenuação indica que as características familiares explicam parte, mas não a totalidade, da relação observada. As categorias de antibióticos de amplo e estreito espectro produziram resultados semelhantes quando ajustados por irmãos, enfraquecendo as alegações de que uma classe específica seja a única responsável.[17]

O estudo CHILD sobre o microbioma trouxe novas evidências sobre a relação dose-resposta e uma possível via biológica. A exposição a antibióticos no primeiro ano de vida foi associada à dermatite atópica, com uma OR ajustada de 1,81. A OR aumentou de 1,67 após um ciclo de tratamento para 2,16 após dois ou mais ciclos.[8]

As características do microbioma associadas aos antibióticos mediaram estatisticamente essa relação. A dermatite atópica é heterogênea, no entanto, e estudos futuros devem diferenciar entre eczema infantil transitório, doença persistente, disfunção da barreira cutânea associada à filagrina, doença associada à IgE e intensidade do tratamento.[8]

As estimativas da metanálise são mais modestas do que as de várias coortes individuais. Duong et al. relataram um OR combinado de 1,40 para dermatite atópica, enquanto uma metanálise anterior sobre alergia relatou um OR de 1,26 para eczema.[3,18] A heterogeneidade foi substancial.

A ausência de aumento do eczema no experimento de profilaxia por cesariana e a atenuação observada nas análises de irmãos sugerem que a direta, a duração e a suscetibilidade familiar são mais importantes do que a exposição considerada como um simples evento binário.[10,17]

Clinicamente, o histórico de uso de antibióticos não deve alterar o diagnóstico ou o tratamento padrão da dermatite atópica. A exposição prévia, por si só, não é indicação para testes de alergia de rotina ou avaliação do microbioma. O tratamento da barreira cutânea, a avaliação de infecções

secundárias e a investigação seletiva de alergias alimentares devem basear-se no fenótipo atual e nas indicações clínicas aceitas.

4.5 ALERGIA ALIMENTAR, ANAFILAXIA E MULTIMORBIDADE ALÉRGICA

A alergia alimentar tem sido menos amplamente investigada do que a asma, mas várias coortes de grande porte identificaram associações relativamente consistentes. Em uma coorte pareada do Medicaid envolvendo 1.001.294 crianças, a exposição a antibióticos foi associada a uma taxa mais elevada de diagnóstico de alergia alimentar, com um HR de 1,40.[19]

Em uma coorte contemporânea do Reino Unido, o HR ajustado foi de 1,33 e permaneceu semelhante nas análises de irmãos.[16] Essas estimativas sugerem uma associação relativa moderada, mas o diagnóstico administrativo não é equivalente à alergia confirmada por meio de um teste de provocação alimentar oral supervisionado.

A maior utilização de serviços de saúde entre crianças expostas a antibióticos pode aumentar a probabilidade de realização de testes e diagnóstico de alergia alimentar. Conjuntos de dados administrativos também podem incluir intolerância alimentar, sensibilização sem reatividade clínica e relatos dos pais não confirmados.

Estudos neonatais ajudam a examinar uma janela de suscetibilidade mais restrita. Entre 2.780 recém-nascidos febris sem infecção bacteriana confirmada, a exposição a antibióticos foi associada à alergia alimentar até os seis anos de idade. A alergia alimentar ocorreu em 2,5% das crianças expostas e em 1,3% das não expostas, correspondendo a uma OR ajustada de 2,89.[21]

Restringir ambos os grupos a recém-nascidos febris reduz parte do viés de indicação. No entanto, os bebês tratados podem ter apresentado quadro clínico mais grave, passado por diferentes padrões de internação e alimentação ou recebido antibióticos adicionais durante o acompanhamento.

A coorte prospectiva do INCA avaliou bebês nascidos a termo tratados por via intravenosa por suspeita de sepse de início precoce. Entre 9 e 12 anos de idade, a exposição durante a primeira semana foi associada à alergia alimentar relatada pelos pais e confirmada por exames, mas não à asma, à alergia a alérgenos inalantes ou ao eczema.[22]

A OR para alergia alimentar confirmada por exames foi de 6,6, mas o IC de 95% variou de 1,3 a 32. Esse amplo intervalo demonstra tanto um sinal potencialmente importante quanto uma imprecisão estatística substancial. A desistência de 436 bebês inscritos para 314 respondentes do questionário também cria a possibilidade de viés de seleção.[22]

A multimorbidade alérgica pode fornecer mais informações do que qualquer diagnóstico isolado. Em uma coorte de registros eletrônicos envolvendo 158.510 crianças, a exposição a

antibióticos durante os primeiros seis meses foi associada a HRs progressivamente mais elevados para o desenvolvimento de uma, duas, três ou quatro doenças alérgicas: 1,40, 1,44, 1,48 e 1,63, respectivamente.[20]

Esse gradiente é compatível com a perturbação de uma via comum de tolerância imunológica. Também é compatível com um fenótipo de alta utilização, no qual a mesma criança acumula tanto prescrições de medicamentos quanto códigos de diagnóstico.

A anafilaxia e a conjuntivite alérgica foram associadas à exposição a antibióticos na infância na coorte do Sistema de Saúde Militar, embora as associações relativas tenham sido menores do que as observadas para a asma.[13] Não há evidências que apoiem o uso do histórico de uso de antibióticos como um preditor independente de alergia a um alimento específico ou da gravidade de reações futuras.

As práticas padrão de prevenção e diagnóstico permanecem inalteradas. Isso inclui a introdução oportuna de alimentos alergênicos quando for apropriado para o desenvolvimento, anamnese clínica cuidadosa, testes seletivos de IgE específica para alérgenos e teste de provocação oral supervisionado quando clinicamente indicado.

4.6 RINITE ALÉRGICA E SENSIBILIZAÇÃO OBJETIVA

As associações com a rinite alérgica são, em geral, menores e menos consistentes. A coorte do Sistema de Saúde Militar relatou um HR de 1,75, enquanto o estudo mais recente do Reino Unido relatou um HR de apenas 1,06. [13,16]

Diferenças na idade no momento do diagnóstico, na duração do acompanhamento, nos períodos de exposição a antibióticos, na codificação administrativa, na exposição a alérgenos e no ajuste para fatores de confusão provavelmente explicam parte desse contraste. Uma associação de 6% pode ser estatisticamente precisa em uma coorte de mais de um milhão de crianças, mas ter importância clínica limitada para um paciente individual.

Uma meta-análise relatou razões de chances (ORs) combinadas de 1,23 para rinite alérgica, 1,26 para eczema e 1,42 para alergia alimentar, com heterogeneidade substancial. A mesma investigação não encontrou associação com resultados positivos em testes cutâneos ou níveis elevados de imunoglobulina E específica para alérgenos.[18]

Essa discordância é importante do ponto de vista metodológico. Teoricamente, os antibióticos poderiam influenciar doenças inflamatórias por meio de mecanismos que não aumentam a sensibilização convencional. Alternativamente, os desfechos baseados em sintomas podem incluir rinite não alérgica, sibilância viral, erupções cutâneas inespecíficas ou diferenças no comportamento diagnóstico clínico.

Resultados objetivos reduzem a classificação incorreta, mas não são universalmente superiores para todos os fenótipos. Testes cutâneos negativos não excluem doenças alimentares não mediadas por IgE ou dermatite intrínseca, enquanto a sensibilização não representa necessariamente alergia clínica.

Estudos futuros devem relatar tanto fenótipos clínicos validados quanto medidas objetivas de sensibilização, de preferência com avaliações repetidas e verificação cega dos resultados.

A ausência de padrões consistentes de classe de antibióticos e de tempo de uso na coorte nacional dinamarquesa limita ainda mais as afirmações causais específicas para a rinite alérgica.[15] Se a perturbação generalizada do microbioma fosse o único mecanismo causal, seria de se esperar um espectro e gradientes de dose mais fortes e reproduzíveis.

Consequentemente, as evidências disponíveis apoiam uma possível associação pequena com a rinite alérgica, mas não uma previsão clinicamente aplicável.

4.7 INFLUÊNCIA DA DOSE, DA CLASSE DO ANTIBIÓTICO, DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DO MOMENTO DA ADMINISTRAÇÃO

A relação dose-resposta é frequentemente citada como evidência que sustenta a causalidade. Um maior número de ciclos de antibióticos tem sido associado a um risco alérgico mais elevado no Estudo CHILD, na coorte do Reino Unido, na coorte da Clínica Mayo e em várias metanálises.[7,14,16]

Também é de se esperar uma relação dose-resposta em situações de confusão. Crianças com infecções respiratórias recorrentes, exposição em creches, vulnerabilidade congênita ou sibilância precoce recebem mais ciclos de antibióticos. O número de ciclos, portanto, mede simultaneamente a exposição à medicação e a suscetibilidade à doença.

A terapia de amplo espectro tem sido, por vezes, associada a um risco mais elevado, mas as comparações entre classes são inconsistentes. O espectro afeta o microbioma, mas macrolídeos, cefalosporinas e penicilinas são prescritos para diferentes infecções e em diferentes idades de desenvolvimento.

No estudo sueco sobre dermatite atópica, as categorias de amplo e estreito espectro produziram estimativas semelhantes, ajustadas por irmãos.[17] Na coorte nacional dinamarquesa, não foi identificado nenhum padrão consistente de acordo com o tipo ou o momento da administração do antibiótico.[15]

As evidências atuais não permitem classificar as classes de antibióticos pediátricos de acordo com o risco futuro de alergia de uma forma que se sobreponha à eficácia e à segurança específicas para cada infecção.

O momento da exposição parece mais confiável quando analisado por meio de janelas de desenvolvimento amplas, em vez de semanas precisas. A exposição direta durante o primeiro ano está

associada de forma mais consistente a desfechos alérgicos do que a exposição pré-natal. Coortes neonatais de alergia alimentar também levantam a possibilidade de maior suscetibilidade imediatamente após o nascimento.[9,17,21,22]

O estudo quase-experimental do período periparto, no entanto, foi negativo, demonstrando que o momento precoce, por si só, é insuficiente para produzir risco alérgico mensurável.[10] A intensidade da exposição, a duração do tratamento, a indicação, o microbioma basal, o padrão de alimentação e o ambiente de recuperação pós-tratamento provavelmente interagem.

A influência da via de administração ainda não foi suficientemente investigada. O tratamento neonatal intravenoso contorna inicialmente o lúmen intestinal, mas pode alterar a colonização por meio da excreção sistêmica, da hospitalização, do atraso na alimentação, da separação da mãe e de outras coexposições. O tratamento oral em regime ambulatorial expõe diretamente os microrganismos intestinais.

Comparar vias de administração sem levar em conta a indicação e o contexto clínico seria, portanto, enganoso. A via de administração não deve ser escolhida com base na prevenção hipotética de alergias quando a terapia antibiótica for clinicamente necessária.

4.8 INFERÊNCIA CAUSAL

A temporalidade é geralmente atendida, pois a exposição ao antibiótico precede o diagnóstico alérgico registrado. A plausibilidade biológica é forte, os padrões de resposta à dose são comuns e a consistência é maior para a asma e a dermatite atópica.

A especificidade é fraca, pois a exposição a antibióticos tem sido associada a múltiplos desfechos alérgicos e não alérgicos. As evidências experimentais são escassas, pois randomizar crianças para exposição desnecessária a antibióticos seria antiético.

As comparações entre irmãos são especialmente informativas. O desaparecimento das associações pré-natais para asma e dermatite atópica indica que a suscetibilidade familiar compartilhada explica uma proporção substancial das estimativas convencionais.[9,17]

A persistência de associações pós-natais mais modestas nas análises de irmãos suecos, dinamarqueses e britânicos torna menos provável a existência de um fator de confusão familiar completo.[15–17] Os estudos com irmãos, no entanto, não conseguem controlar a suscetibilidade à infecção específica de cada criança, e a classificação incorreta da exposição pode reduzir a confiabilidade das comparações dentro da família.

Controles negativos avaliam se a associação surge durante um período sem um efeito biológico plausível. Na coorte Born in Bradford, a exposição a antibióticos antes da gravidez não se associou à

asma infantil, enquanto as exposições no final da gravidez e no período pós-natal se associaram positivamente.[11]

Esse achado reforça a interpretação temporal, mas os padrões de infecção materna podem variar entre as gestações. Um controle negativo não pode validar de forma independente todas as suposições subjacentes ao modelo analítico.

Análises de indicação ativa reduzem, mas raramente eliminam, fatores de confusão. A exclusão de prescrições de antibióticos para infecções respiratórias no Estudo CHILD reforçou o sinal de asma, enquanto a ausência de associação para classes utilizadas em infecções urinárias ou cutâneas no estudo com gêmeos o enfraqueceu.[7,12]

Esses resultados aparentemente contraditórios podem indicar que ambos os mecanismos estão em ação. As doenças respiratórias e a asma precoce provavelmente explicam parte da associação, enquanto a disbiose relacionada ao uso de antibióticos pode contribuir com um efeito residual menor em crianças suscetíveis.

Os desenhos quase-experimentais oferecem a aproximação mais próxima disponível a uma comparação contrafactual. A mudança na política de cesáreas não constatou danos decorrentes da exposição fetal breve a antibióticos, ao mesmo tempo em que preservou os benefícios comprovados no combate a infecções maternas.[10]

Futuros experimentos naturais envolvendo intervenções de gestão de antibióticos, alterações nos limites de prescrição e preferências de prescrição no âmbito da prática clínica podem esclarecer os efeitos da exposição direta do bebê.

A síntese mais defensável, portanto, não é nem que os antibióticos causem alergia categoricamente, nem que toda a associação seja explicada por fatores de confusão. A exposição direta durante a primeira infância, particularmente após ciclos repetidos, pode contribuir para um pequeno aumento no risco de determinados fenótipos alérgicos. Fatores de confusão e causalidade reversa provavelmente superestimam muitas estimativas convencionais, enquanto as associações pré-natais e breves no período periparto são substancialmente menos convincentes.

4.9 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E GESTÃO DE ANTIBIÓTICOS

As evidências reforçam os princípios estabelecidos de gestão de antimicrobianos. Os antibióticos devem ser prescritos apenas quando houver confirmação de infecção bacteriana ou quando for suficientemente provável que o benefício clínico esperado supere o dano potencial.

Infecções virais das vias respiratórias superiores, bronquiolite não complicada, a maioria das doenças agudas que causam tosse e febre inespecífica não constituem indicações para o uso de

antibióticos apenas porque as famílias esperam receber medicação. Por outro lado, suspeita de sepse neonatal, meningite bacteriana, pielonefrite e outras infecções focais graves exigem tratamento imediato.

Quando os antibióticos são indicados, os médicos devem selecionar o medicamento eficaz de espectro mais restrito, a dose correta, a via de administração apropriada e a duração de tratamento mais curta, com base em evidências. Essa abordagem reduz os efeitos adversos imediatos e a resistência antimicrobiana, além de ser consistente com a limitação de perturbações desnecessárias no microbioma.

A gestão responsável não significa subdosagem, interrupção prematura da terapia necessária ou substituição por um agente ineficaz apenas porque ele possui um espectro mais restrito.

As famílias devem receber orientação adequada. O tratamento anterior com antibióticos não significa que a criança venha a desenvolver asma ou alergia, e a maioria das crianças expostas não apresenta sintomas. Os riscos relativos relatados em grandes estudos ajustados e controlados por irmãos geralmente correspondem a pequenas diferenças no risco absoluto.[15–17]

Um histórico de exposição a antibióticos não deve gerar culpa nos pais nem levar à recusa de tratamentos necessários no futuro. Também não justifica a realização de exames laboratoriais não validados.

Nenhuma intervenção pós-antibiótica se mostrou capaz de prevenir doenças alérgicas. Testes comerciais de microbioma não conseguem prever com precisão o risco individual, e nenhum probiótico, prebiótico, simbiótico, suplemento alimentar ou tratamento direcionado à microbiota demonstrou reverter o risco de alergia associado ao uso de antibióticos.

A amamentação e uma alimentação variada e adequada à idade trazem amplos benefícios à saúde, mas não devem ser apresentadas como métodos garantidos de restauração do microbioma.

A exposição prévia a antibióticos, por si só, não constitui indicação para encaminhamento a um alergista. O encaminhamento deve ser determinado pelo fenótipo clínico, incluindo reações alimentares imediatas, suspeita de anafilaxia, sibilância persistente ou mal controlada, incerteza diagnóstica ou dermatite atópica moderada a grave.

Da mesma forma, não se deve solicitar a realização de painéis de triagem com testes cutâneos ou dosagem de IgE sérica específica para alérgenos em uma criança assintomática apenas porque antibióticos foram prescritos anteriormente.

A gravidez e a profilaxia para cesariana exigem orientações específicas. As infecções bacterianas maternas devem ser tratadas de acordo com as recomendações obstétricas. A profilaxia pré-incisão não deve ser adiada até o clampeamento do cordão umbilical na tentativa de reduzir um

risco teórico de alergia na infância, pois as melhores evidências quase-experimentais disponíveis não encontraram aumento de asma ou eczema e demonstraram benefício materno comprovado.[10]

Tabela 2. Interpretação clínica da exposição precoce a antibióticos e do risco alérgico

Situação clínica	Interpretação das evidências	Abordagem recomendada
Paciente grávida precisa de antibióticos	As associações pré-natais frequentemente desaparecem após a comparação com irmãos; a infecção materna não tratada apresenta riscos comprovados	Trate a infecção com o medicamento recomendado e pelo tempo indicado
Profilaxia da cesariana	Um grande estudo experimental não constatou aumento nos casos de asma ou eczema infantil após a profilaxia pré-incisão	Siga as recomendações atuais sobre o momento certo para o procedimento obstétrico e a profilaxia
Recém-nascido com suspeita de infecção bacteriana grave	Possíveis associações alérgicas a longo prazo não superam o risco imediato de uma infecção não tratada	Realize culturas imediatamente, inicie o tratamento empírico quando indicado e interrompa ou reduza o tratamento quando a infecção se tornar improvável
Bebê com provável doença respiratória viral	A variável de confusão relacionada à indicação respiratória explica uma proporção substancial da associação com a asma	Utilize critérios clínicos, observação e orientações da rede de segurança; prescreva antibióticos somente quando houver probabilidade suficiente de doença bacteriana
Infecção bacteriana confirmada ou com forte suspeita	A exposição repetida ou prolongada pode estar associada a um risco maior de alergia, mas a eficácia do tratamento continua sendo a prioridade	Utilize o agente mais específico, a dose correta e a duração mais curta comprovada cientificamente
A criança já havia recebido vários tratamentos	O número de episódios reflete tanto a exposição quanto a recorrência da doença; a maioria das crianças expostas não desenvolve alergia	Analisar as indicações anteriores, aprimorar a gestão futura e investigar infecções recorrentes ou sibilos, quando clinicamente apropriado
Criança assintomática após exposição a antibióticos	Nenhum teste ou intervenção validado prevê ou previne a alergia com base exclusivamente no histórico de exposição	Continuar com os cuidados preventivos e pediátricos de rotina
A criança apresenta sintomas alérgicos	O histórico de uso de antibióticos é uma das várias exposições de fundo e não estabelece nexo de causalidade	Diagnosticar e tratar de acordo com o fenótipo clínico e com as diretrizes reconhecidas para alergia ou asma

Fonte: Autores

4.10 GRAU DE CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS E PRIORIDADES DE PESQUISA

O grau de certeza de uma associação é moderado no que diz respeito à exposição pós-natal direta a antibióticos e à asma, dermatite atópica ou alergia alimentar, pois os resultados são consistentes em grandes populações e apoiados por estudos de dose-resposta e do microbioma.[1–3]

A certeza quanto a um efeito causal é baixa a moderada para a asma e baixa para outros desfechos alérgicos, pois a confusão por indicação, a causalidade reversa e a classificação incorreta dos desfechos continuam sendo substanciais.[1–3]

A certeza causal é baixa para a exposição pré-natal. Evidências robustas em irmãos levam as estimativas de asma e dermatite atópica para o valor nulo, indicando que características genéticas e ambientais compartilhadas explicam grande parte da associação convencional.[9,17]

As evidências contra um efeito prejudicial clinicamente relevante são comparativamente mais fortes para a profilaxia breve por cesariana pré-incisão até os cinco anos de idade. Essa conclusão é apoiada por uma grande análise controlada de séries temporais interrompidas, embora dados de exposição individuais e um acompanhamento mais longo não estivessem disponíveis.[10]

Futuros estudos observacionais devem seguir o modelo dos ensaios clínicos, definindo o tempo zero antes da exposição, utilizando grupos de comparação ativos com indicações de infecção semelhantes, excluindo a fase prodrômica da doença, diferenciando ciclos únicos dos repetidos e validando os desfechos alérgicos além dos códigos administrativos.

Análises de irmãos, gêmeos, controle negativo, preferência do médico e políticas de gestão de antibióticos devem ser combinadas, em vez de tratadas como soluções mutuamente exclusivas.

Investigações do microbioma exigem amostragem em série antes e depois da exposição, análise metagenômica e metabolômica, coleta padronizada de amostras, farmacologia detalhada dos antibióticos, avaliação da dieta e da alimentação, e modelos de mediação pré-especificados.

A questão importante não é meramente se o microbioma se altera após o uso de antibióticos, mas quais alterações funcionais persistentes afetam alergias clinicamente validadas e quais crianças são suscetíveis.

Os ensaios randomizados devem se concentrar em intervenções que reduzam a exposição desnecessária, encurtem a duração excessiva do tratamento ou interrompam com segurança o tratamento neonatal empírico. Randomizar crianças que necessitam de antibióticos para receber placebo seria antiético.

Os resultados de longo prazo relativos à asma e às alergias podem ser incorporados aos ensaios de gestão de antibióticos. Os tratamentos preventivos propostos e direcionados ao microbioma devem passar por uma avaliação randomizada rigorosa antes do uso clínico de rotina.

5 LIMITAÇÕES

Este artigo é uma revisão narrativa estruturada, e não uma revisão sistemática de novo que envolva triagem dupla, registro prospectivo do protocolo e avaliação formal do risco de viés no nível do estudo. O viés de publicação e a recuperação incompleta de estudos continuam sendo possíveis.

A exposição classificada como uso precoce de antibióticos variou desde prescrições maternas durante a gravidez até tratamento intravenoso neonatal e tratamentos ambulatoriais até os dois anos de idade. Essas janelas de exposição diferem em dose, indicação, direcionamento e efeito biológico, e não podem ser interpretadas como uma única intervenção.

A asma e os desfechos alérgicos foram definidos de forma inconsistente. Códigos administrativos, prescrições de medicamentos, relatos dos pais, diagnósticos médicos, testes cutâneos, imunoglobulina E sérica e alergia alimentar confirmada por teste de provocação apresentam diferentes níveis de validade. A sibilância na pré-escola e a rinite não alérgica podem ter sido classificadas erroneamente como doenças alérgicas.

A maioria dos estudos não conseguiu separar completamente os efeitos dos antibióticos da carga de infecções, da doença prodrômica, da utilização de serviços de saúde, da atopia dos pais e da suscetibilidade específica da criança. Análises com irmãos e gêmeos reduzem fatores de confusão familiares estáveis, mas podem introduzir imprecisão e não controlam indicações de tratamento não compartilhadas.

Os resultados sobre a mediação do microbioma são promissores, mas sensíveis ao momento da amostragem, à técnica de sequenciamento, à resolução taxonômica, à dieta, ao contexto geográfico, à classe de antibióticos e a exposições não medidas. A mediação estatística não deve ser interpretada como prova de que a disbiose seja a única via causal.

Medidas relativas foram relatadas com mais frequência do que diferenças de risco absoluto. Estimativas relativas elevadas provenientes de coortes selecionadas podem não ser generalizáveis para uma criança que receba um único tratamento adequado. Por outro lado, estimativas pequenas, mas estatisticamente significativas, provenientes de bancos de dados muito grandes podem ter relevância clínica limitada para um paciente específico.

6 CONCLUSÃO

A exposição precoce a antibióticos está consistentemente associada à asma e a determinadas doenças alérgicas no futuro, mas a associação não é uniforme em relação ao momento do desenvolvimento, à indicação do tratamento ou ao fenótipo clínico. A exposição direta durante os dois primeiros anos de vida, particularmente após ciclos repetidos, apresenta o sinal mais forte. As

associações pré-natais são substancialmente atenuadas em análises de irmãos, enquanto a profilaxia breve por cesariana pré-incisão não foi associada à asma ou ao eczema na infância.

A magnitude da associação geralmente diminui à medida que o controle dos fatores de confusão melhora. Esse padrão indica que a carga de infecção, a sibilância prodrômica, a suscetibilidade familiar e a utilização dos serviços de saúde explicam uma proporção significativa das estimativas convencionais. Uma contribuição causal residual permanece biologicamente plausível e é apoiada pela relação dose-resposta e pela mediação do microbioma, particularmente para a asma e a dermatite atópica, mas sua magnitude não pode ser estimada com alta certeza.

A resposta clínica adequada é a gestão disciplinada do uso de antibióticos. Os antibióticos devem ser evitados quando não houver benefício bacteriano. Quando o tratamento for indicado, os médicos devem utilizar o agente eficaz de espectro mais restrito, na dose correta e pelo menor tempo possível, com base em evidências. O tratamento materno, neonatal ou pediátrico para infecções bacterianas graves nunca deve ser adiado devido a um risco alérgico futuro teórico.

Um histórico de exposição precoce a antibióticos não justifica a realização rotineira de testes de alergia, dietas restritivas, análises comerciais do microbioma, probióticos ou outras estratégias de restauração não validadas. Crianças que apresentem sibilos, dermatite, reações alimentares ou rinite devem ser avaliadas e tratadas de acordo com seu fenótipo clínico, considerando-se a exposição a antibióticos como um fator de fundo entre muitos outros.

O progresso futuro depende da emulação de ensaios clínicos com alvos específicos, de comparadores de indicação ativos, de desenhos de estudos com irmãos e de experimentos naturais, de desfechos alérgicos validados e de pesquisas multiômicas longitudinais que avaliem o microbioma antes e depois do tratamento. Até que tais evidências estejam disponíveis, a estratégia preventiva mais clara é preservar a eficácia dos antibióticos e a ecologia microbiana, evitando a exposição que não traga benefício clínico.

REFERÊNCIAS

Gold M, Bacharier LB, Hartert TV, Rosas-Salazar C. Use of antibiotics in infancy and asthma in childhood: confounded or causal relationship? A critical review of the literature. J Allergy Clin Immunol Pract. 2024;12(10):2669-2677.

Baron R, Taye M, Besseling-van der Vaart I, Ujčič-Voortman J, Szajewska H, Seidell JC, et al. The relationship of prenatal antibiotic exposure and infant antibiotic administration with childhood allergies: a systematic review. BMC Pediatr. 2020;20(1):312.

Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2022;85(3):213-300.

Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med. 2016;8(343):343ra82.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, Thorson L, Russell S, Yurist-Doutsch S, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. Sci Transl Med. 2015;7(307):307ra152.

Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosh D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. Nat Med. 2016;22(10):1187-1191.

Patrick DM, Sbihi H, Dai DLY, Al Mamun A, Rasali D, Rose C, et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. Lancet Respir Med. 2020;8(11):1094-1105.

Hoskinson C, Medeleanu MV, Reyna ME, Dai DLY, Chowdhury B, Moraes TJ, et al. Antibiotics taken within the first year of life are linked to infant gut microbiome disruption and elevated atopic dermatitis risk. J Allergy Clin Immunol. 2024;154(1):131-142.

Momen NC, Liu X. Maternal antibiotic use during pregnancy and asthma in children: population-based cohort study and sibling design. Eur Respir J. 2021;57(1):2000937.

Šumilo D, Willis BH, Rudge GM, Martin J, Gokhale K, Thayakaran R, et al. Long term impact of prophylactic antibiotic use before incision versus after cord clamping on children born by caesarean section: longitudinal study of UK electronic health records. BMJ. 2022;377:e069704.

da Cunha SS, Santorelli G, Pearce N, Wright J, Oddie S, Petherick E, et al. Evidence for causal associations between prenatal and postnatal antibiotic exposure and asthma in children, England. Clin Exp Allergy. 2021;51(11):1438-1448.

Slob EMA, Brew BK, Vijverberg SJH, Kats CJAR, Longo C, Pijnenburg MW, et al. Early-life antibiotic use and risk of asthma and eczema: results of a discordant twin study. Eur Respir J. 2020;55(4):1902021.

Mitre E, Susi A, Kropp LE, Schwartz DJ, Gorman GH, Nylund CM. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood. JAMA Pediatr. 2018;172(6):e180315.

Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, et al. Association of infant antibiotic exposure with childhood health outcomes. Mayo Clin Proc. 2021;96(1):66-77.

Brandt S, Thorsen J, Rasmussen MA, Chawes B, Bønnelykke K, Blaser MJ, et al. Use of antibiotics in early life and development of diseases in childhood: nationwide registry study. BMJ Med. 2025;4(1):e001064.

Beier MA, Setoguchi S, Gerhard T, Roy J, Koffman D, Mendhe D, et al. Early childhood antibiotics and chronic pediatric conditions: a retrospective cohort study. J Infect Dis. 2025;232(3):659-668.

Mubanga M, Lundholm C, D'Onofrio BM, Stratmann M, Hedman A, Almqvist C. Association of early life exposure to antibiotics with risk of atopic dermatitis in Sweden. JAMA Netw Open. 2021;4(4):e215245.

Ahmadizar F, Vijverberg SJH, Arets HGM, de Boer A, Lang JE, Garssen J, et al. Early-life antibiotic exposure increases the risk of developing allergic symptoms later in life: a meta-analysis. Allergy. 2018;73(5):971-986.

Li M, Lu ZK, Amrol DJ, Mann JR, Hardin JW, Yuan J, et al. Antibiotic exposure and the risk of food allergy: evidence in the US Medicaid pediatric population. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(2):492-499.

Gabryszewski SJ, Dudley J, Grundmeier RW, Hill DA. Early-life environmental exposures associate with individual and cumulative allergic morbidity. Pediatr Allergy Immunol. 2021;32(5):1089-1093.

Ofri M, Kristal E, Cohen B, Beigelman A, Hazan G. The impact of neonatal antibiotic exposure on the development of childhood food allergies. Eur J Pediatr. 2025;184(5):304.

Carpay NC, Kamphorst K, Vlieger AM, van Elburg RM. Antibiotics in the first week of life and the association with atopic diseases at ages 9-12: a prospective cohort study. Eur J Pediatr. 2026;185(2):76.

Sameeha FNU, Riaz S, Aslam MN, Perveen A. Association between early-life antibiotic exposure and gut microbiome alterations linked to allergic diseases in children: a systematic review. Eur J Med Res. 2026;31(1):98