



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MAX MIRANDA FERNANDES

ALEITAMENTO MATERNO E A DOENÇA ALÉRGICA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA CARLA LOUREIRO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR OLIVEIRA

2020/2021

ARTIGO DE REVISÃO

ALEITAMENTO MATERNO E A DOENÇA ALÉRGICA

Max Miranda Fernandes [1]

Orientadora: Carla Chaves Loureiro [2]

Coorientadora: Guiomar Gonçalves Oliveira [3]

Afiliações:

[1] Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

[2] Hospital Pediátrico de Coimbra

[3] Hospital Pediátrico de Coimbra; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Contacto:

Aluno: Max Miranda Fernandes

Telefone: 918546724

E-mail: maxfernandes28@gmail.com

Morada institucional: Av. Dr. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra

LISTA DE ABREVIATURAS:

AAP – American Academy of Paediatrics

AM - Aleitamento materno

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

COPSAC - Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood

EA - Eczema atópico

EAACI - European Academy of Allergy and Clinical Immunology

EGF - Epidermal Growth Factor

Epo – Eritropoietina

ESPGHAN - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

HA – Hipersensibilidade alimentar

HMOs – Oligossacarídeos do Leite Humano

IGF-I e IGF-II - Insulin-Like Growth Factor I e II

IL - Interleucina

ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LH - Leite humano

NCHS – National Center for Health Statistics

RA - Rinite alérgica

TGF- β - Transforming growth factor beta

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

RESUMO:

Introdução: A prevalência das doenças alérgicas tem vindo a aumentar nas últimas décadas, e estas passaram a ser responsáveis por grandes gastos sociais e económicos. A partir da “Hipótese da Higiene” e da Hipótese “Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença” (DOHaD), é possível inferir que há uma janela de oportunidade para a prevenção das doenças alérgicas nos primeiros meses de vida. O leite humano é a principal fonte de nutrientes neste período crítico de programação imunológica e tem grande importância no desenvolvimento da criança. Contudo, a literatura não é consensual quanto ao seu papel na prevenção de doenças alérgicas.

Objetivos: Esta revisão descritiva tem como objetivo a compilação da literatura recente, acerca da relação entre o aleitamento materno (AM) e o desenvolvimento da doença alérgica nas crianças, especificamente na Asma, na Hipersensibilidade Alimentar, no Eczema Atópico e na Rinite Alérgica.

Métodos: A pesquisa bibliográfica para foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, UpToDate, Elsevier, Scielo e Google Académico. Foram selecionados 78 artigos publicados entre 2005 e 2020.

Resultados: A duração ótima do AM exclusivo e o período ideal para a diversificação alimentar não são consensuais entre os estudos. Em relação à asma e à rinite alérgica, os resultados são contraditórios, alguns demonstrando um papel protetor do AM e outros em que esse benefício não é evidenciado. Porém, é evidente que a deficiência de certas substâncias nas mães (ácidos gordos poliinsaturados n-3 e vitamina D) contribuem para o aumento do risco de asma nas crianças. No caso da hipersensibilidade alimentar, atualmente, não há evidência suficiente que permita tirar conclusões sobre o verdadeiro papel do AM no seu desenvolvimento. Contudo, a introdução de determinados alimentos precocemente, enquanto se mantém o AM, pode ser protetora para o desenvolvimento futuro de alergia a esses alimentos. No que se refere ao eczema atópico, há um número similar de estudos relatando efeitos benéficos e negativos. Há também estudos que demonstram não haver correlação.

Conclusão: Os resultados dos estudos efetuados acerca do papel do aleitamento no desenvolvimento da doença alérgica são controversos. Isso se deve a diversos fatores, como por exemplo: a dificuldade em estabelecer uma definição globalmente utilizada dos diferentes tipos de doenças alérgicas e a dificuldade em estabelecer um diagnóstico

de certeza das mesmas. Apesar da controvérsia existente e termos muitas lacunas a preencher nesse campo, é indiscutível o papel fundamental do leite humano (LH) no desenvolvimento da criança, faltando definir a idade ótima para iniciar a diversificação alimentar, no que concerne às patologias alérgicas. A recomendação atual, com o início da diversificação alimentar entre os quatro e seis meses, mantendo o AM, parece a mais consensual entre as várias sociedades científicas.

Palavras-chave: Aleitamento Materno; Leite Humano; Hipersensibilidade; Eczema Atópico; Rinite; Asma; Hipersensibilidade Alimentar.

ABSTRACT:

Introduction: The prevalence of allergic diseases has been increasing in recent decades, and these have become responsible for large social and economic expenditures. From the “Hygiene Hypothesis” and the DOHaD Hypothesis, it is possible to infer that there is a window of opportunity for the prevention of allergic diseases in the first months of life. Human milk is the main source of nutrients in this critical period of immunological programming and is of great importance in the child's development. However, the literature is not consensual as to its role in the prevention of allergic diseases.

Objective: This review article aims to compile recent literature on the relationship between breastfeeding (BF) and the development of allergic disease in children, specifically in Asthma, Food Hypersensitivity, Atopic Eczema and Allergic Rhinitis.

Methods: The bibliographic data was obtained from the following databases: Pubmed, UpToDate, Elsevier, Scielo and Academic Google. Within the preceding databases, 78 articles published from 2005 to 2020 were selected.

Results: The optimal duration of exclusive breastfeeding and the ideal period for food diversification are not consensual between studies. Regarding asthma and allergic rhinitis, the results are contradictory, some demonstrating a protective role for BF and others in which there is no correlation. However, it is evident that the deficiency of certain substances in mothers (polyunsaturated fatty acids n-3 and vitamin D) contributes to the increased risk of asthma in children. With regards to food hypersensitivity, currently, there is not enough evidence to draw conclusions about the true role of BF in its development. However, the early introduction of certain foods, while maintaining BF, can be protective for the future development of allergy to these foods. Regarding atopic eczema, there is a similar number of studies reporting a beneficial and negative effect, apart from those indicating no correlation.

Conclusion: The results of studies carried out on the role of breastfeeding in the development of allergic disease are controversial due to several factors, for instance, the difficulty in establishing a globally used definition of the different types of allergic diseases and the difficulty in establish an assertive diagnosis of them. Despite the existing controversy and the fact that we have many gaps to fill in this field, the fundamental role of human milk (HM) in the development of the child is unquestionable,

but the optimal age for initiating food diversification remains to be defined, with regard to allergic pathologies. The current recommendation, with the beginning of food diversification between four and six months, maintaining BF, seems the most consensual among the various scientific societies.

Keywords: Breastfeeding; Human Milk; Hypersensitivity; Eczema; Rhinitis; Asthma; Food Hypersensitivity.

ÍNDICE

1) INTRODUÇÃO	8
2) MÉTODOS	10
3) ALEITAMENTO MATERNO E DOENÇA ALÉRGICA.....	11
3.1) ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO E MISTO.....	11
3.2) LEITE HUMANO – COMPOSIÇÃO E FATORES IMUNOLÓGICOS	12
3.3) DOENÇA ALÉRGICA	14
3.4) FATORES IMUNOLÓGICOS DO LH E A ALERGIA	16
3.5) ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS	18
3.5.1) ASMA.....	18
3.5.2) HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR	20
3.5.3) ECZEMA ATÓPICO	22
3.5.4) RINITE ALÉRGICA	23
4) CONCLUSÃO	25
5) AGRADECIMENTOS	26
6) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27

1) INTRODUÇÃO

A prevalência das doenças alérgicas tem vindo a aumentar nas últimas décadas ao mesmo tempo que se observa um declínio na incidência de doenças infecciosas. Esse fenómeno é observado, principalmente, nos países mais industrializados, apesar de apresentar uma tendência similar nos países em desenvolvimento [1,2].

As doenças alérgicas passaram a ser responsáveis por grandes gastos sociais e económicos, pelo que é fundamental o estudo sobre os possíveis fatores responsáveis pelo seu aumento [1].

Entre as teorias que surgiram com o objetivo de explicar este fenómeno, aquela que se destacou foi a “Hipótese da Higiene”, tendo sido testada em diversos estudos. Esta teoria estabelece uma associação contra regulatória entre a resposta imune aos agentes infecciosos e a que se associa à alergia [2]. O estilo de vida urbano está associado a menor exposição infantil aos agentes infecciosos, o que leva ao desenvolvimento de um microbioma comensal alterado, causando uma resposta de hipersensibilidade quando em contacto com antígenos ambientais antes inofensivos [2,3].

Outra hipótese que surge nesse contexto é a Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHAD) ao propor que as exposições ambientais e nutricionais, entre o nascimento e os primeiros meses de vida, podem modelar o desenvolvimento do sistema imunitário e conseqüentemente a resposta imune nas crianças com efeitos na suscetibilidade às doenças crônicas para toda a vida [4].

Podemos inferir que há uma janela de oportunidade para a prevenção das doenças alérgicas que se situa nos primeiros meses de vida.

O LH é a principal fonte de nutrientes neste período crítico de programação imunológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno (AM) exclusivo desde o nascimento até os primeiros seis meses e após a introdução de alimentos complementares, ser mantida até os dois anos de idade [5,6]. A guideline da European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recomenda o AM exclusivo até os quatro a seis meses de idade [7]. Segundo a European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), o AM exclusivo deve ser mantido até os quatro meses de vida e a introdução de alimentos complementares não deve ser atrasada para além dos seis meses [8].

É consensual que o LH tem grande importância no desenvolvimento psicológico e motor da criança, na proteção contra infeções e na redução do risco de diabetes [9], entretanto a literatura não é consensual quanto ao seu papel na prevenção de doenças alérgicas [10]. A divergência de resultados pode ser devida a variação da composição do LH entre

as mulheres, com diferentes concentrações de componentes imunologicamente ativos e na própria definição de AM.

O nosso trabalho tem como objetivo a compilação da literatura, entre os anos de 2005 a 2020, acerca do papel do AM no desenvolvimento da doença alérgica nas crianças, especificamente na Asma, na Hipersensibilidade Alimentar (HA), no Eczema Atópico (EA) e na Rinite Alérgica (RA).

2) MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados: Pubmed, UpToDate, Elsevier, Scielo e Google Académico. Foram selecionados 78 artigos.

Os artigos selecionados são referentes à população pediátrica e foram publicados em português, inglês e espanhol.

Utilizaram-se como palavras-chave: Aleitamento Materno (Breastfeeding); Leite Humano (Human Milk); Hipersensibilidade (Hypersensitivity); Eczema Atópico (Eczema); Rinite (Rhinitis); Asma (Asthma); Hipersensibilidade Alimentar (Food Hypersensitivity).

A pesquisa bibliográfica foi encerrada em 31 de janeiro de 2021.

3) ALEITAMENTO MATERNO E DOENÇA ALÉRGICA

3.1) ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO E MISTO

Ao estudar o AM e suas consequências para a saúde da criança, é importante fazer a distinção entre os conceitos de AM exclusivo e AM misto. O AM exclusivo, que é recomendado durante os primeiros seis meses de vida, define-se pela não administração de qualquer outro alimento ou bebida, nem mesmo água, exceto leite materno. É permitido dentro deste conceito a administração de sais de reidratação oral, gotas e xaropes (vitaminas, minerais e medicamentos). AM misto define-se pela adoção de outros tipos de alimento e bebidas além do LH, incluindo fórmulas, leite de vaca e os restantes alimentos que farão parte da diversificação alimentar que deve ser iniciada a partir dos seis meses de idade, pois torna-se progressivamente mais difícil para os lactentes obterem todos os nutrientes necessários ao seu desenvolvimento apenas com o LH [11].

Kramer e colaboradores, em sua revisão sistemática, onde definiram como objetivo comparar os efeitos do AM exclusivo durante meses com o AM misto iniciado precocemente, concluíram que as crianças que receberam AM exclusivo até essa idade obtiveram uma redução nos riscos de infecções gastrointestinais e não apresentaram défices de crescimento. Neste estudo não foram observados benefícios no AM misto iniciado entre os quatro e os seis meses de idade [12].

Esta conclusão de Kramer e colaboradores no caso do AM misto vai contra a conclusão do estudo Learning Early About Peanut (LEAP), um ensaio randomizado que efetivamente provou que a introdução precoce de amendoim na alimentação de lactentes diminuiu significativamente o risco de desenvolvimento de alergia ao amendoim aos cinco anos de idade, em crianças com risco familiar de alergia aos amendoins. Os resultados do estudo LEAP foram tão convincentes que a American Academy of Pediatrics (AAP) atualizou suas recomendações, passando a promover a introdução de amendoins a partir dos quatro meses [13], o que também se verificou nas recomendações da ESPGHAN, que além da introdução precoce de amendoins, também recomenda o início da introdução do glúten a partir dos quatro meses, mas em doses controladas [8].

Em um largo ensaio clínico randomizado, Kramer e colaboradores concluíram que o AM exclusivo aumenta o desenvolvimento cognitivo da criança, mensurado pelo quociente de inteligência (QI) [14].

Outro efeito benéfico do AM exclusivo até os seis meses de vida está na proteção contra doenças agudas correntes como a otite média aguda, diarreia e infecções respiratórias.

Crianças nos primeiros 12 meses de vida que foram exclusivamente alimentadas com LH tiveram redução da incidência de otite média recorrente quando comparadas a crianças que receberam fórmula precocemente (antes dos seis meses) [15]. O AM exclusivo também leva a uma grande redução o risco de morbidade e mortalidade por diarreia e infecções respiratórias, influenciando tanto a incidência como a gravidade destas doenças [16].

3.2) LEITE HUMANO – COMPOSIÇÃO E FATORES IMUNOLÓGICOS

Ao contrário das fórmulas infantis, que apresentam uma faixa fixa de composição, a composição do leite humano é dinâmica e varia entre as diferentes populações, entre mulheres, e na mesma mãe durante o aleitamento ao longo de um dia e durante todo o período de lactação.

O primeiro fluido produzido pelas mães no pós-parto é o colostro, fluido este que é produzido em pequenas quantidades durante alguns dias e é rico em componentes imunologicamente ativos como imunoglobulina A (IgA), lactoferrina, leucócitos e fatores de crescimento como o Epidermal growth factor (EGF). Do colostro até o LH ser considerado maduro, este passa por mudanças na sua composição, processo que ocorre ao longo do primeiro mês de vida aproximadamente. As mudanças que serão verificadas no restante da lactação são mais subtis [17].

Dentre os vários grupos de elementos presentes no LH maduro estão: macronutrientes (proteínas, ácidos gordos e hidratos de carbono), micronutrientes (vitamina A, B1, B2, B6 e B12), fatores de crescimento (EGF, IGF-I, IGF-II, VEGF e Epo) e fatores imunológicos (leucócitos, citocinas, quimiocinas) além de um microbioma diverso (bifidobactérias e lactobacilos) [18,19].

Tabela I - Principais fatores bioativos do LH. Adaptado de Ballard O e Morrow AL [20]

Componentes	Função
Células:	
Macrófagos	Proteção contra infecções e ativação de células T
Células estaminais	Regeneração tecidular
Imunoglobulinas:	
IgA/ sIgA	Inibição de ligação de patógenos
IgG	Antimicrobiano, ativação de fagocitose, anti-inflamatório, resposta a alérgenos (IgG4)
Citoquinas:	

IL-6	pró-inflamatória e anti-inflamatória
IL-4,5 e 13	pro-inflamatórias
IL-10	Reprime a inflamação do tipo Th1
sCD14	Indução da resposta Th1
TGF- β	Anti-inflamatório, estimulação de linfócitos T
TNF- α	Estimula a ativação imune-inflamatória
Quimiocinas:	
G-CSF	Fator trófico nos intestinos
MIF	Aumenta a atividade dos macrófagos
Fatores de crescimento:	
EGF	Estimulação da proliferação celular e maturação
HB-EGF	Proteção contra danos da hipoxia/ isquemia
VEGF	Angiogénese e reparação tecidular
NGF	Promoção do crescimento neuronal e maturação
IGF I e II	Promoção do crescimento e desenvolvimento
Epo	Eritropoiese e desenvolvimento intestinal
Hormonas:	
Calcitonina	Desenvolvimento de neurónios entéricos
Somatostatina	Regulação do crescimento do epitélio gástrico
Proteínas anti microbiais:	
Lactoferrina	Antioxidante, antibacteriana, proteína de fase aguda
Lactoferrina/ MFG E8	Antiviral e prevenção da inflamação
Hormonas metabólicas:	
Adiponectina	Anti-inflamatória e redução do peso
Leptina	Regulação do apetite e conversão de energia
Grelina	Regulação da conversão de energia
Oligossacarídeos e glicanos:	
HMOs – Oligossacarídeos do LH	Prebiótico, redução da inflamação, redução da colonização de patogénicos
Gangliosidos	Anti-infecioso e desenvolvimento cerebral
Glicosaminoglicanos	Anti-infecioso

Mucinas (MUC):	
MUC1	Bloqueio de infecções por vírus e bactérias
MUC4	Bloqueio de infecções por vírus e bactérias

Um fator de grande influência na composição do LH é a alimentação materna. Alguns estudos foram realizados na tentativa de determinar se intervenções na alimentação materna durante a gravidez e lactação teriam impacto no desenvolvimento de hipersensibilidade nos lactentes com o passar do tempo. Entre estes estudos destaca-se a revisão sistemática de Kramer MS e Kakuma R, publicada na The Library Cochrane, onde procuraram estabelecer os efeitos da prescrição de uma dieta com evicção de antigénios para mães durante a gravidez ou lactação ou ambas, e os efeitos no desenvolvimento de doenças alérgicas. Nesta revisão, concluíram que é improvável que a evicção da ingestão de antigénios por parte das mães durante a gravidez e lactação reduza substancialmente o risco de a criança desenvolver alergia, além de que a prescrição de uma dieta com restrição de determinados alimentos pode levar a problemas de nutrição para a mãe e para a criança. No caso específico da mãe com histórico de atopia, a prescrição de uma dieta restritiva durante o AM à mãe atópica pode reduzir o risco de desenvolvimento de eczema atópico [21].

3.3) DOENÇA ALÉRGICA

As doenças alérgicas estão entre as doenças mais comuns em idade pediátrica, e podem afetar tanto a saúde física como emocional, interferindo nas atividades diárias e na qualidade de vida das criança e adolescentes. A deteção precoce e o tratamento apropriado podem ajudar a diminuir os efeitos negativos das alergias na qualidade de vida dos doentes. Uma reação alérgica severa é um risco para a vida de alguns doentes com atopia, sendo os alimentos a causa mais comum de anafilaxia [22].

Na segunda metade do século XX a prevalência de doenças alérgicas, mediadas pela Imunoglobulina E, duplicou no mundo ocidental e o aumento exponencial das doenças alérgicas já é reconhecido como uma pandemia a nível mundial [23].

Entre as doenças alérgicas com maior prevalência estão a asma, a hipersensibilidade alimentar, o eczema atópico e a rinite alérgica, que serão detalhadas mais à frente. Estas patologias acometem cerca de um quinto da população dos Estados Unidos [22].

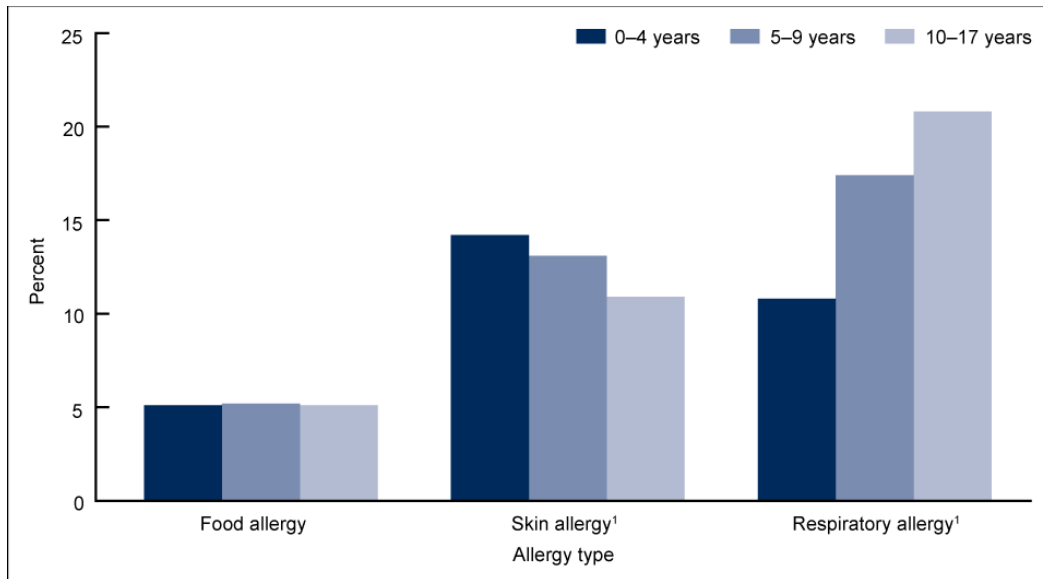


Figura 1 - Taxa de crianças de 0 a 17 anos com condição alérgica relatada nos últimos 12 meses, por faixa etária: Estados Unidos, média anual de 2009-2011. CDC/ NCHS [22]

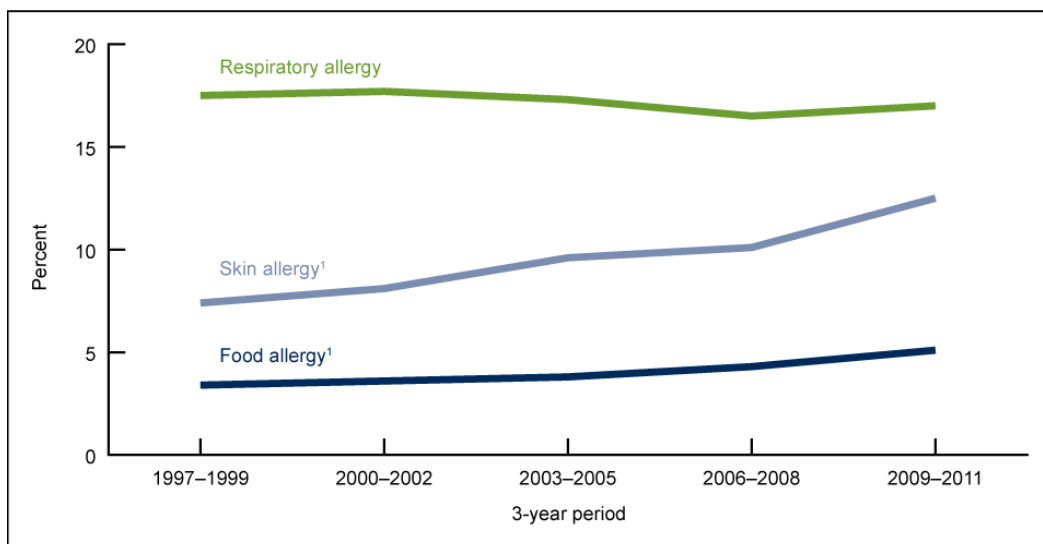


Figura 2 - Taxa de crianças entre os 0 e os 17 anos com uma condição alérgica reportada nos últimos 12 meses: Estados Unidos, 1997-2011. CDC/ NCHS [22]

(1) A prevalência da hipersensibilidade alimentar e do eczema aumentaram linearmente nas crianças entre os anos 1997 e 2011 nos EUA

No caso da população pediátrica em Portugal, temos como referência o International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Trata-se de um estudo conduzido a nível internacional sobre a prevalência de doenças na infância que foi desenhado pelo Departamento de Pediatria da Universidade de Auckland. Em Portugal, o ISAAC analisou cerca de 35000 jovens em mais de 300 escolas das regiões de Lisboa, Porto, Funchal, Portimão, Coimbra, Alentejo e Açores, entre os anos de 1991 e 2005. Os resultados da progressão das principais doenças alérgicas, num intervalo médio de sete

anos, foram de acordo com a tendência mundial, com aumento significativo de sintomas de rinite, asma e eczema [24].

O termo “alergia” refere-se a uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos que desencadeiam a síntese de anticorpos IgE (pode ser confirmado através de testes cutâneos – Prick test ou por doseamento de anticorpos IgE específicos no sangue) em resposta a antigénios normalmente inofensivos, enquanto o termo “hipersensibilidade” é definido pelo desenvolvimento por parte do doente de determinados sinais ou sintomas iniciados por estímulos específicos que seriam tolerados por uma pessoa normal [23].

As doenças alérgicas são poligénicas e são necessários três fatores para o seu desenvolvimento: uma herança genética de risco, o contato com o alérgeno ou alérgenos específicos e fatores ambientais [25].

A identificação das crianças com maior risco de desenvolver doença alérgica é muito importante. Crianças com história familiar de atopia têm um risco elevado de desenvolver alergia (50-80%), enquanto crianças sem antecedentes familiares têm um risco bastante menor (20%) [26].

A evicção dos fatores de risco ambientais pode impedir o início e o desenvolvimento da chamada marcha alérgica, que levará as manifestações da doença alérgica (cutâneas, gastrointestinais ou respiratórias) em qualquer período da vida do doente [26].

3.4) FATORES IMUNOLÓGICOS DO LH E A ALERGIA

Como já descrito previamente o LH é um alimento imunologicamente complexo. Alguns componentes do LH podem ter efeitos importantes no desenvolvimento do sistema imunitário da criança, promovendo o desenvolvimento de tolerância ou exercendo um papel contrário, promovendo o desenvolvimento da doença alérgica.

Entre os diversos fatores imunológicos encontrados no LH, a citocina TGF- β é provavelmente a mais estudada até a data. Em sua revisão sistemática, Oddy WH e Rosales F, procuraram estabelecer a relação entre a TGF- β no LH e os resultados imunológicos nas crianças. Estes autores sugerem que a TGF- β tem um papel na manutenção da homeostase intestinal, por meio de suas isoformas TGF- β 1 e TGF- β 2, regulando a inflamação e conseqüentemente promovendo a tolerância oral que pode reduzir o risco de desenvolver alergias [27]. A TGF- β aumenta a capacidade da criança produzir IgA contra β -lactoglobulina, caseína, gliadina e ovalbumina [28].

Outra citocina presente no LH e que tem demonstrado efeitos anti-inflamatórios e antialérgicos é a IL-10. Esta interleucina tem a capacidade de inibir a expressão de genes que estão muito expressos nas doenças alérgicas. Estudos demonstraram que

um defeito na síntese de IL-10 pode levar a respostas inflamatórias mais prolongadas na via aérea de doentes asmáticos [29].

A forma solúvel da CD14 (sCD14) é também um fator imunomodulador encontrado no LH. Esta molécula é importante na indução de resposta Th1 a bactérias. Está presente em níveis bastante elevados no LH, e pensa-se que possa desempenhar um papel importante na proteção contra doenças alérgicas. Estudos recentes demonstraram que níveis baixos de sCD14 no LH estão associados ao desenvolvimento de eczema atópico em crianças [30,31].

As citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, também presentes no LH e intimamente envolvidas com a produção de IgE e indução de eosinófilos, são encontradas em altas concentrações no LH de mães atópicas, o que pode aumentar o risco de alergia na criança [28].

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica presente no LH e possui tanto atividade inflamatória como anti-inflamatória, aumentando a defesa antibacteriana inata da criança e limitando alguns dos impactos negativos da resposta inflamatória. Esta citocina tem sido associada à produção de IgA no intestino neonatal e também estimula o epitélio mamário a transportar mais IgA para o leite [32]. Níveis significativamente inferiores de IgA foram encontrados no LH de mães atópicas, quando comparados aos níveis em mães sem atopia [33]. Outro estudo demonstrou que níveis altos de IgA específica no LH tem um efeito protetor no desenvolvimento de alergia ao leite de vaca [34].

Outras moléculas de grande importância para o desenvolvimento de um sistema imune saudável na criança, são os oligossacarídeos do leite humano (HMOs). Estas moléculas têm um papel fundamental no desenvolvimento do microbioma do lactente, na medida em que inibem a ligação de patógenos à mucosa intestinal e modulam o sistema imunológico. Os HMOs são prebióticos capazes de resistir a degradação no intestino delgado que, ao atingirem o cólon, servem de substrato metabólico para as espécies de bifidobactérias, levando ao aumento da produção de propionato e butirato, que são ácidos gordos de cadeia curta com propriedades anti-inflamatórias. Crianças com níveis mais elevados de propionato e butirato tiveram menos risco de desenvolver asma e hipersensibilidade alimentar no primeiro ano de vida [35]. Outro estudo demonstrou que a concentração de HMOs era menor no leite de mães de crianças alérgicas comparativamente ao leite de vaca [36].

Apesar de os estudos das moléculas citadas serem aparentemente promissores, é muito difícil estabelecer uma conclusão absoluta sobre a verdadeira influência exercida por estas moléculas no desenvolvimento da doença alérgica nas crianças, principalmente pela variação de suas concentrações no LH de diferentes mulheres e devido ao fato de

os estudos serem observacionais e não randomizados, pelas questões éticas implicadas.

3.5) ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS

3.5.1) ASMA

A relação entre o AM e o desenvolvimento de asma tem sido controversa entre os diversos estudos. Várias revisões sistemáticas têm sido realizadas com o objetivo de sintetizar a evidência existente. Em sua meta-análise, que incluiu 29 estudos, Lodge e colaboradores, concluíram que crianças que foram amamentadas tiveram uma redução de cerca de 10% no risco de desenvolver asma, entre os cinco e 18 anos de idade (OR 0.90, 95% CI 0.84, 0.97), associação que se mostrou mais forte quando considerados apenas países subdesenvolvidos. Os autores explicam este facto ser devido à elevada prevalência de infeções respiratórias nas crianças destes países, que são um importante fator de risco para o desenvolvimento de asma, além das condições de higiene e vacinação serem mais precárias nestes países [37].

Em outra revisão sistemática, Dogaru e colaboradores, analisaram 117 estudos e encontraram evidência do efeito protetor do AM na redução do risco de asma principalmente na faixa etária dos zero aos dois anos de idade (OR 0.78, 95% CI 0.74, 0.84) [38].

No sentido contrário das revisões anteriores, a revisão sistemática de Kramer MS e Kakuma R não verificou redução do risco de asma nas crianças entre os cinco e os sete anos de idade com AM exclusivo até os seis meses [12].

É de se salientar que os estudos variam quanto às definições de asma (muitos consideram a asma e a sibilância recorrente como entidades similares e também quanto as faixas etárias incluídas.

Alguns dos estudos incluídos nesta revisão, dedicados à relação entre o AM e o desenvolvimento de asma, evidenciam que o AM é protetor contra o desenvolvimento de asma ou sibilância persistente nos primeiros anos de vida e até aproximadamente aos seis a nove anos de idade [39–48]. O efeito protetor do AM torna-se ainda mais evidente quando limitamos a idade das crianças aos dois a quatro anos [40,42,45,46,49–51]. A aparente diminuição da proteção conferida pelo AM está de acordo com o facto de o LH fornecer proteção contra as infeções do trato respiratório superior e inferior [37] que se pensa considera ser um fator desencadeante de asma na infância.

Em seu estudo de caso-controle realizado em Shangai, China, Xiaona H e colaboradores, demonstraram que o AM exclusivo até aos seis meses de idade conferiu proteção contra o desenvolvimento de asma em crianças cujas mães fizeram uso de antibióticos durante a gravidez, que é um fator de risco para a asma, e diminuiu a incidência de asma principalmente em crianças com histórico familiar de doenças alérgicas [52].

Em sua coorte de nascimento, Azad MB e colaboradores, concluíram que entre mães diagnosticadas com asma, o AM foi inversamente associado à sibilância infantil. Por outro lado, no caso das crianças sem mães asmáticas, o resultado dessa proteção não foi significativo [53].

Em outro estudo de coorte, crianças nunca amamentadas tiveram maior risco para a sibilância persistente quando comparadas a crianças que receberam LH por qualquer período de tempo, com ou sem alimentação complementar [54].

Num estudo caso-controle, Mai XM e colaboradores, apenas encontraram uma relação de proteção do AM com o desenvolvimento de asma, quando a criança também apresentava obesidade (aos 8-10 anos), esta sim relacionada diretamente com um AM por um período menor que 12 semanas. A asma não estava relacionada a um AM inferior à 12 semanas, quando avaliada independentemente da obesidade [55].

Assim como o estudo anterior, outros obtiveram resultados que não demonstraram um efeito protetor do AM no desenvolvimento de asma, Shin M não encontrou uma relação estatisticamente significativa entre o AM e o desenvolvimento de asma em crianças Coreanas entre o um e os três anos de idade [56]. Romero JM e colaboradores concluíram que o AM prolongado, superior aos seis meses, não teve influência na prevalência de asma nas crianças dos 6 aos 12 anos de idade [57]. Dannemand EJ e colaboradores não encontraram relação significativa entre o AM exclusivo e o desenvolvimento de doenças alérgicas aos sete anos [58]. Em um estudo de coorte prospectivo nacional na Noruega, não foi encontrada qualquer relação entre a duração do aleitamento materno e o desenvolvimento de asma aos sete anos de idade [59].

De notar que praticamente todas as evidências são baseadas em estudos observacionais, onde se incluem os estudos caso-controle e de coorte. Como uma grande quantidade de estudos aponta para o efeito protetor do AM no desenvolvimento de asma, pode existir um viés de publicação devido aos muitos resultados mostrando que o LH é protetor. Uma solução potencial para esses problemas metodológicos seria um ensaio clínico randomizado. Porém um estudo onde se promovesse uma randomização entre mães e crianças saudáveis para uma amamentação exclusiva

versus alimentação com fórmula ou a não amamentação seria inviável e antiético, deve-se então randomizá-los e promover a amamentação ao mesmo tempo.

Foi dessa forma que Kramer MS e colaboradores promoveram seu ensaio clínico randomizado por cluster, que incluiu mães e crianças que foram acompanhadas até os seis anos e meio de idade. Os seus resultados demonstraram que houve entre as mães um aumento significativo na amamentação quando comparado a população em geral e não houve efeito protetor do AM exclusivo e prolongado no desenvolvimento de asma ou outras doenças alérgicas [60].

Dois ensaios randomizados que fazem parte do Copenhagen Prospective Studies On Asthma in Childhood (COPSAC), evidenciaram que a suplementação com vitamina D e ácidos gordos poliinsaturados ômega-3 (PUFA n-3), no terceiro trimestre de gravidez, a suplementação com PUFA n-3 durante a gravidez reduziu o risco de asma nas crianças em 30%. O efeito protetor foi mais forte em filhos de mães com baixos níveis de PUFA n-3 antes da intervenção, com redução de 54% no risco de asma [61]. A suplementação com alta dose de vitamina D, no terceiro trimestre de gravidez, sugeriu uma redução no risco de asma de 25% até os três anos de idade, quando se realizou a análise combinada entre ensaios randomizados COPSAC e The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDARRT) [62].

Estes resultados contraditórios demonstram que ainda há necessidade de mais trabalhos sobre os efeitos do AM na asma. Por enquanto não é possível estabelecer uma relação direta de causalidade, mas é evidente que a deficiência de determinadas substâncias, como os PUFA n-3 e vitamina D nas mães, contribuem para o aumento do risco de asma nas crianças.

3.5.2) HIPERSENSIBILIDADE ALIMENTAR

Os estudos da relação entre o AM e o desenvolvimento de HA são bastante limitados. Um grande obstáculo enfrentado por estes estudos é a variação de metodologias utilizadas, que vão desde o método de diagnóstico da HA até à sua definição. Enquanto alguns estudos definem a HA como uma reação alérgica sintomática após a ingestão de comida, outros baseiam-se em meios complementares de diagnóstico para identificação de HA como o teste cutâneo e a presença de IgE específica para os alimentos no soro, e ainda alguns utilizam o relato do próprio doente que confirma ter ou não a doença [63].

Na meta-análise de Lodge et al não se encontrou associação entre o AM prolongado *versus* um curto período de tempo no desenvolvimento de HA (OR=1,02; IC95%, 0,88-1,18) [37]

A revisão sistemática de Kramer verificou que não existe redução do risco de HA até um ano de idade com o AM exclusivo até aos seis a sete meses de idade (RR=0,77; IC95%, 0,25-2,41) nem aos cinco anos de idade (RR=0,61; IC95%, 0,12-3,19). [12]

Um estudo prospetivo, selecionou crianças saudáveis e incentivou as mães a prolongar o AM exclusivo para além dos nove meses. O AM foi associado a sintomas de HA aos 5 e aos 11 anos de idade [64].

Ao contrário dos estudos anteriores que apontam para um efeito não protetor do AM, um estudo de coorte de nascimento na Suécia demonstrou que crianças exclusivamente amamentadas pelo menos nos quatro primeiros meses de vida, têm menos risco de HA aos oito anos [48]. Outra coorte de nascimento em Taiwan concluiu que o AM exclusivo, superior a quatro meses, diminuiu o risco de alergia ao leite de vaca em crianças aos dois anos. Já um estudo de coorte retrospectivo no Japão concluiu que o AM, especialmente o colostro, teria efeito profilático no desenvolvimento de HA, mas apenas em crianças com alto risco de doença alérgica [65].

Tem sido sugerido que a introdução precoce de alimentos alergénicos durante o período de amamentação poderia ser protetora contra o desenvolvimento de HA. Perkin MR e colaboradores, num ensaio clínico randomizado, recrutaram 1303 crianças amamentadas exclusivamente, e aos três meses de idade introduziram seis alimentos alergénicos e mantiveram aleitamento exclusivo até os seis meses. Apenas o consumo de dois gramas de ovo e amendoins por semana esteve associado a uma redução da prevalência de alergia a estes alimentos aos três anos de idade [66], o que vai de encontro com as conclusões do estudo LEAP para a introdução precoce de amendoins na dieta das crianças a partir dos quatro meses de idade [13]. Não há publicação de ensaios comparando diretamente o tempo de introdução de alimentos alergénicos em crianças alimentadas exclusivamente com fórmula e bebês amamentados exclusivamente, no desenvolvimento de alergia alimentar [67].

Em resumo, atualmente não há evidência suficiente que permita tirar conclusões sobre o verdadeiro papel o AM no desenvolvimento de HA. Há alguma evidência de que a introdução de determinados alimentos precocemente, antes dos seis meses de idade, enquanto se mantém o AM, pode ser protetora para o desenvolvimento futuro de alergia a esses alimentos. Segundo a ESPGHAN, o AM exclusivo deve ser mantido até os quatro meses de vida e a introdução de alimentos complementares não deve ser atrasada para além dos seis meses.

3.5.3) ECZEMA ATÓPICO

As definições de EA, juntamente com as de AM, são muito variáveis entre os diferentes estudos, o que torna difícil a comparação entre os mesmos. Além disso, as apresentações clínicas de algumas infecções com repercussão cutânea na criança podem ser, erroneamente, diagnosticadas como EA, sendo um possível fator de vies nos estudos analisados.

Yang YW e colaboradores, em sua metaanálise, não encontraram evidência significativa de que o AM exclusivo por pelo menos três meses estivesse associado a uma redução do risco de EA quando comparado a um AM com menor duração, mesmo entre crianças com histórico familiar de alergias [68].

Em sua revisão sistemática, Lodge e colaboradores também encontraram alguma evidência do efeito protetor do AM na redução do risco de eczema até aos dois anos de idade, sendo que o efeito protetor se limitou a um AM exclusivo durante três a quatro meses. A partir dos dois anos de idade, o efeito protetor do LM deixou de existir. O AM pareceu conferir maior proteção contra o desenvolvimento de EA em países mais pobres. Os autores explicam esse resultado pela proteção conferida pelo LH a infecções nos primeiros meses de vida, mais comuns nesses países, ao terem uma repercussão dermatológica podem ser mal diagnosticadas como EA [37].

Na metaanálise mais recente, Lin B e colaboradores encontraram alguma evidência para um efeito protetor do AM exclusivo contra o EA em crianças com histórico familiar de atopia, entretanto, nas coortes sem crianças com risco familiar, não foi encontrada associação entre o AM e o EA [69].

Em estudos de coorte de nascimento, foi encontrado um efeito protetor do AM exclusivo, por um período superior ou igual a 4 meses, no desenvolvimento de EA em crianças entre os 2 e 4 anos de idade [70–72]. Um estudo de caso-controle concluiu que o AM exclusivo por 3 meses ou mais é protetor para o desenvolvimento de EA [41]. Em seu estudo de caso, Fotopoulou M e colaboradores concluíram que um período curto de AM, está associado ao desenvolvimento de EA mais severo aos 18 meses de idade.

Outros estudos variam seus resultados entre uma não associação entre o AM e o desenvolvimento de EA a até uma influência negativa do AM nesta doença. O estudo observacional de Hong S e colaboradores comparou a duração do AM e a associação com o desenvolvimento de EA em crianças na Coreia. Verificou-se que nas crianças com menos de 5 anos de idade, a prevalência de EA aumentou com o AM prolongado (superior a 12 meses), quando comparada com o grupo de crianças não amamentadas [73]. Assim como demonstrado por Ito J e colaboradores, que também concluíram que existe uma relação diretamente proporcional entre o tempo de AM e o risco de EA [74].

No estudo de Giwercman C e colaboradores o risco de EA aos 2 anos, aumentou de acordo com o aumento do tempo de AM [49].

Alguns estudos não demonstraram haver relação entre o AM e o surgimento de EA na criança, seja para proteção ou aumento de risco, como é o caso da fase 3 do estudo ISAAC [75] e do estudo de Balas KM e colaboradores que também levantou a hipótese de o AM apesar de não influenciar o aparecimento do EA, poderia reduzir a cronicidade da doença na criança [76].

Apesar dos diversos estudos realizados para tentar compreender o papel do AM no desenvolvimento do EA, a evidência atual não suporta um efeito benéfico do AM no surgimento do EA. Há um número similar de estudos relatando um efeito benéfico e negativo, além dos que mostram simplesmente não haver relação.

3.5.4) RINITE ALÉRGICA

O número de estudos que procuraram relacionar o AM e o desenvolvimento de RA é significativamente menor que para as restantes doenças alérgicas, o que implica ainda maior dificuldade para chegarmos a uma conclusão, além de fatores de viés como a confusão entre a RA e infecções do trato respiratório superior.

Na metanálise de Lodge e colaboradores, verificou-se que o AM prolongado, por mais de três meses, tem um efeito protetor na rinite alérgica quando comparado a um AM por um período mais curto, mas a significância é pequena. Porém, ao ser realizada uma estratificação pela idade, o efeito protetor só foi encontrado em crianças com menos de cinco anos de idade, não tendo sido encontrada nenhuma associação nas crianças acima desta idade [37].

Bion V e colaboradores, em seu estudo, que incluiu duas coortes de nascimento, analisaram os efeitos do AM exclusivo e misto no desenvolvimento de doenças alérgicas. No caso específico da RA, as coortes apresentaram resultados contraditórios. Enquanto na primeira coorte o AM exclusivo ou misto não teve efeito sobre o desenvolvimento de RA, na segunda, o AM exclusivo por mais de quatro meses demonstrou ter um efeito protetor no desenvolvimento de RA [77].

Em seu estudo de caso-controle, Villafañe e colaboradores encontraram um efeito protetor do AM, quando administrado por um período superior ou igual a três meses, no desenvolvimento da RA [41].

No artigo original de Oliveira HL e colaboradores também foi encontrado um efeito protetor do AM exclusivo ou misto tiveram menor risco de desenvolver RA [78].

Ao contrário dos estudos anteriores, no estudo de coorte de nascimentos de Dannemand EJ e colaboradores, no estudo de coorte de nascimento de Chiu CY e

colaboradores e no artigo original de Romero JM e colaboradores não houve relação entre a duração do AM exclusivo e o desenvolvimento de RA aos sete anos, entre um e dois anos e entre os seis e os 12 anos, respectivamente [57,58,71].

O Tasmanian Asthma Study, um estudo de coorte populacional prospectivo, acompanhou os participantes dos sete até aos 44 anos de idade e concluiu que crianças exclusivamente amamentadas nos primeiros três meses de vida apresentavam maior risco de desenvolver RA aos 44 anos, mas sem relação com o desenvolvimento de RA em idade pediátrica [45].

A relação entre o AM e a RA permanece controversa. Um fator importante a ser considerado no futuro é tentar obter os resultados em adolescentes, período de pico para o aparecimento de RA.

4) CONCLUSÃO

As doenças alérgicas são um problema mundial muito prevalente entre a população pediátrica, com custos associados e grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Os resultados dos estudos efetuados acerca do papel do aleitamento materno no desenvolvimento da doença alérgica são controversos, isso se deve em parte, à dificuldade em estabelecer uma definição dos diferentes tipos de doenças alérgicas, que seja globalmente utilizada e também a dificuldade no diagnóstico de doenças alérgicas que muitas vezes podem ser confundidas com a repercussão clínica de doenças infecciosas, fator presente nos dados provenientes de países menos desenvolvidos. Além desta dificuldade, também existem múltiplos fatores externos à metodologia que podem influenciar os resultados, como o ambiente, fatores genéticos, as diferenças nas concentrações de fatores imunologicamente ativos no LH e a interação destes com a flora intestinal e com o sistema imunitário do lactente.

Quanto às doenças alérgicas presentes neste artigo, asma, hipersensibilidade alimentar, eczema atópico e rinite alérgica, das quais se procurou obter uma conclusão sobre a influência do AM no seu desenvolvimento, os resultados não foram conclusivos. No caso da HA, podemos dizer que o AM exclusivo por um período de quatro meses, seguido da introdução de alimentos alergénios específicos ao mesmo tempo que se mantém o AM, tem um efeito protetor contra o desenvolvimento de alergia futura a esses alimentos, como é o caso do amendoim.

Quando procuramos pela influência direta do LH no desenvolvimento da asma, os resultados são controversos, muito em função dos fatores de confusão acima descritos. Porém, quando nos atentamos para a influência indireta do AM e para a influência de fatores externos como a dieta materna durante a gravidez e lactação, podemos estar mais próximos de uma conclusão. A influência indireta está relacionada ao efeito protetor do LH nas infeções respiratórias que têm potencial de despoletar o aparecimento da asma. A influência da dieta materna está relacionada com a redução do risco de asma ao se intervir durante a gravidez e lactação com a suplementação de substâncias como a vitamina D e PUFA n-3, que já demonstraram eficácia na redução do risco de asma.

No caso do EA e da RA, a literatura não nos permite tirar qualquer conclusão sobre a influência do AM no surgimento destas doenças.

Apesar da controvérsia existente e ainda termos muitas lacunas a preencher nesse campo, o AM tem múltiplos benefícios para a saúde da criança e deve ser recomendado como o alimento de eleição no primeiro ano de vida.

5) AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço à minha orientadora, Dra. Carla Loureiro, por toda sua disponibilidade e ajuda para a realização deste trabalho.

À minha coorientadora, Prof. Doutora Guiomar Oliveira, por toda sua disponibilidade.

À Dra. Estefânia Maia, por sua colaboração durante a definição do tema e início deste trabalho.

Aos meus pais, Maximino e Daniela, aos meus irmãos, Gabriel e Gabriela, e a toda minha família, por toda dedicação e suporte, sem os quais não seria possível chegar até aqui.

Ao Dr. Paulo Baptista Aziz, em quem me espelho, não só pelo grande profissional que é, mas também por ser o grande responsável por despertar em mim o desejo de seguir esta carreira.

Ao Professor Reynaldo Mattoso Cavalcanti, por todo exemplo, sabedoria e ensinamentos que levo comigo.

A todos os professores e coordenadores do Colégio Marília Mattoso, do Externato Ribadouro e da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, responsáveis pela minha formação académica.

6) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gomes MM, Rebelo SPL. Aleitamento materno e a prevenção da doença alérgica: uma revisão baseada na evidência. *Rev. Port. Clínica Geral.* 2019;35(3):203–209.
2. van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. Hygiene Hypothesis in Asthma Development: Is Hygiene to Blame? *Arch. Med. Res.* [Internet]. 2017;48(8):717–726. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.11.009>
3. Sozańska B, Błaszczuk M, Pearce N, Cullinan P. Atopy and allergic respiratory disease in rural Poland before and after accession to the European Union. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(5):1347–1353.
4. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: The relevance to developing nations. *Int. Health.* 2018;10(2):66–70.
5. World Health Organization. Infant and young child feeding [Internet]. 2020;1. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
6. Miliku K, Azad MB. Breastfeeding and the developmental origins of asthma: Current evidence, possible mechanisms, and future research priorities. *Nutrients.* 2018;10(8):1–15.
7. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;69(5):590–601.
8. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Mis NF, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;64(1):119–132.
9. Järvinen KM. Variations in Human Milk Composition: Impact on Immune Development and Allergic Disease Susceptibility. *Breastfeed. Med.* 2018;13(S1):S11–S13.
10. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* [Internet]. 2016;387(10017):475–490. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
11. World Health Organization. Infant and young child feeding. 2020;1.
12. Ms K, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding (Review). 2012;(4).

13. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized Trial of Peanut Consumption in Infants at Risk for Peanut Allergy. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(9):803–813.
14. Gökçay G. Breastfeeding and child cognitive development. *Child. Care. Health Dev.* 2010;36(4):591.
15. Richard J Schanler M. Infant benefits of breastfeeding. *Uptodate.* 2013;1–21.
16. Review AS, The ON, Of B, Diarrhoea ON, Mortality P. Short-term effects of breastfeeding.
17. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Castell M, Moretones MG, et al. Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and Mature Human Milk. *J. Nutr.* [Internet]. 2011 Jun 1;141(6):1181–1187. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/141/6/1181/4600300>
18. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr. Clin. North Am.* [Internet]. 2013;60(1):49–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>
19. Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of maternal milk on the neonatal intestinal microbiome. *Nutrients.* 2020;12(3).
20. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr. Clin. North Am.* 2013;60(1):49–74.
21. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Evidence-Based Child Heal.* 2014;9(2):447–483.
22. Jackson KD, Howie LJD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief.* 2013;(121):1–8.
23. Kneepkens CMF, Brand PLP. Clinical practice: Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur. J. Pediatr.* 2010;169(8):911–917.
24. Pinto JR. ISAAC-20 anos em Portugal. *Acta Pediátrica Port.* [Internet]. 2011;42(5):S25–S48. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:ISAAC+-+20+anos+em+Portugal#0%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:ISAAC-20+anos+em+Portugal%230>
25. Fleischer DM, Editor S, Sicherer SH, Editor D, Feldweg AM. Primary prevention of allergic disease: Maternal diet in pregnancy and lactation [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-prevention-of-allergic-disease-maternal-diet-in-pregnancy-and-lactation?search=primary->

- prevention-of-allergic-disease-maternal-diet-in-pregnancy-and-lactation&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=de
26. Ferreira M, Coelho R, Trindade JC. PREVENÇÃO PRIMÁRIA DA DOENÇA ALÉRGICA. *Acta Med. Port.* 2007;215–219.
 27. Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF- β on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010;21(1 PART I):47–59.
 28. Oddy WH. Breastfeeding, Childhood Asthma, and Allergic Disease. *Ann. Nutr. Metab.* 2017;70(2):26–36.
 29. Rigotti E, Piacentini GL, Ressa M, Pigozzi R, Boner AL, Peroni DG. Transforming growth factor- β 1 and interleukin-10 in breast milk and development of atopic diseases in infants. *Clin. Exp. Allergy.* 2006;614–618.
 30. Hua MC, Su HM, Kuo ML, Chen CC, Yao TC, Tsai MH, et al. Association of maternal allergy with human milk soluble CD14 and fatty acids, and early childhood atopic dermatitis. 2019.
 31. Fikri B, Tani Y, Nagai K, Sahara M, Mitsuishi C, Togawa Y, et al. Soluble CD14 in breast milk and its relation to atopic manifestations in early infancy. *Nutrients.* 2019;11(9):4–11.
 32. Dawod B, Marshall JS. Cytokines and Soluble receptors in breast milk as enhancers of oral tolerance development. *Front. Immunol.* 2019;10(JAN):1–9.
 33. Hogendorf A, Stańczyk-Przyłuska A, Sieniawicz-Luzeńczyk K, Wiszniewska M, Arendarczyk J, Banasik M, et al. Is there any association between secretory IgA and lactoferrin concentration in mature human milk and food allergy in breastfed children. *Med. Wieku Rozwoj.* [Internet]. 2013;17(1):47–52. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/23749695>
 34. Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, Feustel PJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin. Exp. Allergy.* 2014;44(1):69–78.
 35. Han SM, Binia A, Godfrey KM, El-Heis S, Cutfield WS. Do Human Milk Oligosaccharides Protect Against Infant Atopic Disorders and Food Allergy? *Nutrients* [Internet]. 2020;12(3212):3212. Available from: <https://doaj.org/article/fdbb50f5152e4c7781f64aa9a98266ad>
 36. Triantis V, Bode L, van Neerven JRJ. Immunological effects of human milk oligosaccharides. *Front. Pediatr.* 2018;6(July).
 37. Lodge C, Tan D, Lau M, Dai X, Tham R, Lowe A, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr. Int.*

- J. Paediatr. 2015;104:38–53.
38. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE. Breastfeeding and childhood asthma: Systematic review and meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;179(10):1153–1167.
 39. Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, Pitrez PM, Jones MH, Stein RT. Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children. *J. Pediatr. (Rio. J).* 2010;86(5):391–399.
 40. Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008;122(1).
 41. Acevedo Villafañe C, Latorre Latorre F, Cifuentes Cifuentes L, Díaz-Martínez LA, Garza Acosta O. Influencia de la lactancia materna y la alimentación en el desarrollo de alergias en los niños. *Aten. Primaria.* 2009;41(12):675–680.
 42. Larsson M, Hägerhed-Engman L, Sigsgaard T, Janson S, Sundell J, Bornehag CG. Incidence rates of asthma, rhinitis and eczema symptoms and influential factors in young children in Sweden. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 2008;97(9):1210–1215.
 43. Sonnenschein-van Der Voort AMM, Jaddoe VVW, Van Der Valk RJP, Willemsen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur. Respir. J.* 2012;39(1):81–89.
 44. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B, Kerkhof M, Hoekstra MO, Gerritsen J, et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax.* 2009;64(7):604–609.
 45. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A, Jenkins MA, Wharton CL, Tang MLK, et al. Breast-feeding and atopic disease: A cohort study from childhood to middle age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(5):1051–1057.
 46. Linneberg A, Simonsen JB, Petersen J, Stensballe LG, Benn CS. Differential effects of risk factors on infant wheeze and atopic dermatitis emphasize a different etiology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(1):184–189.
 47. Kim A, Lim G, Oh I, Kim Y, Lee T, Lee J. Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* [Internet]. 2018;120(3):292–299. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.12.009>
 48. Kull I, Melen E, Alm J, Hallberg J, Svartengren M, van Hage M, et al. Breast-feeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young schoolchildren. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(5):1013–1019.

49. Giwercman C, Halkjaer LB, Jensen SM, Bønnelykke K, Lauritzen L, Bisgaard H. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(4):866–871.
50. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;114(4):755–760.
51. Tanaka K, Miyake Y, Sasaki S. Association between breastfeeding and allergic disorders in Japanese children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010;14(4):513–518.
52. Huo X, Chu S, Hua L, Bao Y, Du L, Xu J, et al. The effect of breastfeeding on the risk of asthma in high-risk children: A case-control study in Shanghai, China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1–8.
53. Azad MB, Vehling L, Lu Z, Dai D, Subbarao P, Becker AB, et al. Breastfeeding, maternal asthma and wheezing in the first year of life: A longitudinal birth cohort study. *Eur. Respir. J.* [Internet]. 2017;49(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02019-2016>
54. den Dekker HT, Sonnenschein-van der Voort AMM, Jaddoe VVW, Reiss IK, de Jongste JC, Duijts L. Breastfeeding and asthma outcomes at the age of 6 years: The Generation R Study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016;27(5):486–492.
55. Mai XM, Becker AB, Sellers EAC, Liem JJ, Kozyrskyj AL. The relationship of breast-feeding, overweight, and asthma in preadolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(3):551–556.
56. Shin M. The Influence of Breast-feeding and the Age of Complementary Foods Introduction on the Development of Asthma and Atopic Dermatitis at the Age of 1-3 years in Korean Children. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2017;139(2):AB136. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.448>
57. Morales-Romero CJ, Bedolla-Barajas M, López-Vargas L, Romero-Velarde CE. Prevalence of allergic diseases and their association with breastfeeding and initiation of complementary feeding in school-age children of Ciudad Guzmán, Mexico. *Arch. Argent. Pediatr.* 2015;113(4):324–330.
58. Jelding-Dannemand E, Malby Schoos AM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2015;136(5):1302–1308.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.02.023>
59. Lossius AK, Magnus MC, Lunde J, Størdal K. Prospective Cohort Study of Breastfeeding and the Risk of Childhood Asthma. *J. Pediatr.* [Internet].

- 2018;195:182-189.e2. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.065>
60. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: Cluster randomised trial. *Br. Med. J.* 2007;335(7624):815–818.
 61. Chercoles ER. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *Acta Pediatr. Esp.* 2017;75(5–6):81.
 62. Wolsk HM, Chawes BL, Litonjua AA, Hollis BW, Waage J, Stockholm J, et al. Prenatal vitamin D supplementation reduces risk of asthma/recurrent wheeze in early childhood: A combined analysis of two randomized controlled trials. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15.
 63. Matheson MC, Allen KJ, Tang MLK. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin. Exp. Allergy.* 2020;42(6):827–851.
 64. Pesonen M, Kallio MJT, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: A prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin. Exp. Allergy.* 2006;36(8):1011–1018.
 65. Matsumoto N, Yorifuji T, Nakamura K, Ikeda M, Tsukahara H, Doi H. Breastfeeding and risk of food allergy: A nationwide birth cohort in Japan. *Allergol. Int.* [Internet]. 2019;69(1):91–97. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.08.007>
 66. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N. Engl. J. Med.* 2016;374(18):1733–1743.
 67. Greer FR, Sicherer SH, Wesley Burks A, Abrams SA, Fuchs GJ, Kim JH, et al. The effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: The role of maternal dietary restriction, breastfeeding, hydrolyzed formulas, and timing of introduction of allergenic complementary foods. *Pediatrics.* 2019;143(4).
 68. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br. J. Dermatol.* 2009;161(2):373–383.
 69. Lin B, Dai R, Lu L, Fan X, Yu Y. Breastfeeding and Atopic Dermatitis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Dermatology.* 2019;236(4):345–360.

70. Kull I, Böhme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(3):657–661.
71. Chiu CY, Liao SL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Lai SH, et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated with Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood. *Med. (United States)*. 2016;95(15):1–6.
72. James JM. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (KOALA study). *Pediatrics*. 2008;122(SUPPL. 4).
73. Hong S, Choi WJ, Kwon HJ, Cho YH, Yum HY, Son DK. Effect of prolonged breast-feeding on risk of atopic dermatitis in early childhood. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(1):66–70.
74. Ito J, Fujiwara T. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis up to the age 42 months: A birth cohort study in Japan. *Ann. Epidemiol.* [Internet]. 2014;24(4):267–272. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2013.11.007>
75. Björkstén B, Aït-Khaled N, Asher MI, Clayton TO, Robertson CF, Anderson HR, et al. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2011;39(6):318–325.
76. Balas KM, Robbins KA, Jacobs M, Ramos A, DiGiacomo D V., Herbert L. Exclusive breastfeeding in infancy and eczema diagnosis at 6 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol.* [Internet]. 2019;143(2):AB124. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.377>
77. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;71(5):661–670.
78. Oliveira H de L, Broch J, Vargas-Ferreira F, Praetzel JR. Associação entre o tipo de aleitamento e rinite alérgica: estudo retrospectivo. *Odontol. Clínico-Científica*. 2010;9(4):315–318.