



DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo: 2014/2015

**O ALEITAMENTO MATERNO E A PREVENÇÃO DA DOENÇA
ALÉRGICA**

BREASTFEEDING AND ALLERGIC DISEASE PREVENTION

Marisa Monteiro Gomes

Orientação:

Dr^a Susana Pinto

Porto 2015

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O ALEITAMENTO MATERNO E A PREVENÇÃO DA DOENÇA ALÉRGICA

BREASTFEEDING AND ALLERGIC DISEASE PREVENTION

Marisa Monteiro Gomes ¹

Orientação:

Dra. Susana Pinto ²

¹ Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço eletrónico: marisamonteirogomes@gmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 PORTO

² Médica Especialista em Pediatria

Afiliação: Serviço de Pediatria Médica – Centro Hospitalar do Porto

LISTA DE ABREVIATURAS

AA – Alergia alimentar

AAP – American Academy of Pediatrics

AM – Aleitamento materno

CDC – Centers for disease control and infection

CD 14 – Cluster of differentiation 14

DA – Dermatite atópica

DHA – Docosaheptaenoic acid

EAACI – European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology

EPA – Eicosapentaenoic acid

ESPGHAN – European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

IgA, IgE – Imunoglobulina A e E

IL – Interleucina

LCPUFA – Long-chain polyunsaturated fatty acids

LM – Leite materno

TGF β – Transforming growth factor beta

Th1, Th2 – T helper cells type 1 and 2

RESUMO

Introdução: As doenças alérgicas estão entre as patologias mais comuns que afetam as crianças, tendo um impacto considerável na qualidade de vida dos doentes e/ou cuidadores.

O aleitamento materno é o alimento de eleição no primeiro ano de vida, com vários benefícios demonstrados na saúde global da criança. No entanto existem algumas controvérsias relativas ao papel desempenhado pelo aleitamento materno na ocorrência de doenças alérgicas.

Objetivo: O presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica do papel do aleitamento materno na prevenção da doença alérgica, nomeadamente na alergia alimentar, dermatite atópica, rinite alérgica e asma, realçando o papel da alimentação materna durante o período de amamentação.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed – MEDLINE* e *UpToDate* de artigos científicos publicados sobre o aleitamento materno e a alergia na população pediátrica nos últimos 15 anos.

Desenvolvimento: As doenças alérgicas são poligénicas e as manifestações clínicas dependem da interação de fatores genéticos e ambientais, nomeadamente nutricionais. O aleitamento materno é o alimento de eleição no primeiro ano de vida, com vários benefícios demonstrados. A investigação da influência nutricional no aparecimento das doenças alérgicas tem sugerido um papel protetor do aleitamento materno na prevenção das doenças alérgicas, contudo a literatura não é consensual.

Conclusão: O leite materno deve ser o alimento recomendado no primeiro ano de vida. Os estudos realizados acerca do papel do aleitamento materno na prevenção da doença alérgica são alvo de controvérsia, a qual se deve por um lado à complexidade imunológica do LM e da sua interação com o sistema imunitário do lactente, e por outro à enorme quantidade de fatores externos envolvidos, nomeadamente ambiente e fatores genéticos.

Palavras-chave:

Aleitamento materno, doença alérgica, pediatria, alimentação materna.

ABSTRACT

Introduction: Allergic diseases are among the most common diseases affecting children, has a substantial impact on the quality of life of patients and/or caregivers.

Breastfeeding is the food of choice in the first year of life, with several benefits demonstrated in the overall health of the child. Although there is some controversy concerning the role played by breastfeeding in the occurrence of allergic diseases.

Objective: This article aims to make a literature review of the role of breastfeeding in the prevention of allergic disease, including asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergy highlighting the role of maternal nutrition during breastfeeding.

Methods: A literature search was performed in the databases *Pubmed – MEDLINE* and *UpToDate* of scientific articles published on breastfeeding and allergy in children in the last 15 years.

Development: Allergic diseases are polygenic and clinical manifestations depend on the interaction of genetic and environmental factors, including nutrition. Breastfeeding is the best food choice in the first year of life with several benefits demonstrated. The investigation of the nutritional influence on the allergic diseases surging has suggested a protective role of breastfeeding in the prevention of allergic diseases, but the literature is not consensual.

Conclusion: The breastfeeding should be the recommended food on the first year of life. Studies about breastfeeding role in the prevention of allergic disease are the subject of controversy, which is due on one hand to the immune complexity of breastfeeding and its interaction with the immune system of the infant, and on the other hand to the huge amount of external factors involved, including environment and genetic factors.

Keywords:

Breastfeeding, allergic disease, pediatrics, maternal nutrition.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	4
2. MÉTODOS	5
3. ALEITAMENTO MATERNO E DOENÇA ALÉRGICA	6
3.1. DEFINIÇÃO DE ALEITAMENTO MATERNO	6
3.2. DURAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO	6
3.3. COMPOSIÇÃO DO LEITE MATERNO	6
3.4. DOENÇA ALÉRGICA	7
3.5. O ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA ALÉRGICA.....	9
3.5.1. Dermatite atópica	11
3.5.2. Rinite alérgica.....	12
3.5.3. Asma	13
3.5.4. Alergia alimentar	14
3.6. ALIMENTAÇÃO MATERNA DURANTE O PERÍODO DE AMAMENTAÇÃO	15
4. CONCLUSÃO	17
5. AGRADECIMENTOS	18
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
7. ANEXOS	28
Anexo I. Tabela 2 - Aleitamento materno e dermatite atópica	29
Anexo II. Tabela 3 - Aleitamento materno e rinite alérgica.....	31
Anexo III. Tabela 4 - Aleitamento materno e asma	32
Anexo IV. Tabela 5 - Aleitamento materno e alergia alimentar	35

1. INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas afetam a qualidade de vida de milhões de crianças e adultos, sendo além disso, responsáveis por gastos consideráveis em recursos sociais e económicos (1), o que as torna um importante problema de saúde pública.

A sua prevalência tem vindo a aumentar nas últimas décadas (2), pelo que se torna premente a descoberta dos fatores responsáveis por este incremento, tendo os fatores ambientais, nomeadamente os nutricionais sido amplamente estudados.

O aleitamento materno (AM) é o alimento de eleição, recomendado no primeiro ano de vida (3), com efeito benéfico demonstrado a nível do desenvolvimento físico e psicológico do lactente. Além destes efeitos, a investigação da influência nutricional precoce no surgimento das alergias tem sugerido um papel protetor do AM na prevenção das doenças alérgicas, embora a literatura não seja consensual. A compreensão desta associação é ainda limitada pela carência de evidências de uma relação causa-efeito, acrescida da dificuldade adicional em se determinar o efeito longitudinal da dieta, especialmente quanto ao seu impacto na incidência e severidade da doença.

Esta revisão sistemática tem como objetivo a compilação da literatura recente (2000-2015) relativamente ao efeito do AM e da alimentação da mãe no período de amamentação na prevenção dos diferentes tipos de alergia.

2. MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrónicas *PubMed/MEDLINE* e *UpToDate*, com restrição a artigos publicados entre 2000 e 2015, com um total de 96 artigos.

Foram selecionados artigos referentes à população pediátrica, com limitação a publicações em português, inglês e espanhol, com exclusão de artigos noutras línguas. Utilizaram-se os seguintes termos *mesh*: aleitamento materno (breastfeeding), alergia (allergy), aleitamento materno e alergia (breastfeeding and allergy), aleitamento materno e asma (breastfeeding and asthma), aleitamento materno e dermatite atópica (breastfeeding and atopic dermatitis), aleitamento materno e alergia alimentar (breastfeeding and food allergy), nutrição materna no aleitamento materno (maternal nutrition in breastfeeding), aleitamento na prevenção de alergia (breastfeeding in allergy prevention).

A pesquisa incluiu também a consulta do livro *Nelson's Textbook of Pediatrics* (2) e de artigos julgados relevantes referentes à literatura do adulto.

A pesquisa bibliográfica terminou a 31 de Março de 2015.

3. ALEITAMENTO MATERNO E DOENÇA ALÉRGICA

3.1. DEFINIÇÃO DE ALEITAMENTO MATERNO

Para a Organização Mundial de Saúde, AM exclusivo significa que o lactente não recebe nenhum outro líquido ou sólido à exceção de gotas, suplementos minerais ou fármacos para além do LM (4).

O aleitamento será predominante, se para além do LM o lactente receber outros líquidos não lácteos, tais como chás e água sem conteúdo energético (5).

O aleitamento será misto se o lactente receber uma fórmula infantil para além do LM e será parcial se o AM for associado a alimentação complementar (6).

3.2. DURAÇÃO DO ALEITAMENTO MATERNO

É desejável que o AM exclusivo ocorra durante os primeiros 6 meses de vida (7). Contudo, o aleitamento por um período mais curto ou o aleitamento parcial têm também um efeito benéfico na saúde e no desenvolvimento do lactente (5).

O AM durante o programa de diversificação alimentar tem-se mostrado benéfico e deve ser continuado enquanto for mutuamente desejado pela mãe e lactente.

A partir dos 6 meses de idade torna-se progressivamente mais difícil para os lactentes atingirem as suas necessidades nutricionais através do AM exclusivo. Assim, quer por exigências nutricionais quer por outras inerentes ao desenvolvimento neuro sensorial, motor e social deverá proceder-se à introdução de alimentos que não o leite e de textura progressivamente menos homogénea, até à inserção na dieta familiar, que deverá ocorrer a partir dos 12 meses de idade (5).

3.3. COMPOSIÇÃO DO LEITE MATERNO

A composição do LM é complexa e contém muitos fatores que interagem com a flora intestinal e com o sistema imunitário do lactente (4).

Existem assim alguns componentes do LM que têm atividade imunomoduladora, onde se incluem antigénios, citoquinas, imunoglobulinas, ácidos gordos polinsaturados, quimiocinas e bifidobactérias (8,9).

A imunoglobulina A (IgA) é um anticorpo predominante no LM e tem especificidade para uma variedade de patogéneos intestinais e respiratórios.

A lactoferrina é a principal proteína presente no leite maduro e tem vários efeitos nomeadamente, microbicida, imunoestimulante e anti-inflamatório (4).

Tanto a IgA como a lactoferrina podem modular a flora intestinal a qual desempenha um importante papel no desenvolvimento da doença alérgica (10).

Uma variedade de leucócitos estão presentes no colostro e no leite maduro, incluindo macrófagos, neutrófilos, granulócitos e linfócitos (11,12). O papel destas células no desenvolvimento e maturação do sistema imunitário do lactente não é claro, mas parecem poder compensar a função imatura do sistema imune neonatal promovendo a sua maturação.

Outros componentes do LM incluem hormonas e fatores de crescimento (13).

Tabela 1 - Anticorpos e outros agentes de defesa presentes no LM. Adaptado de *Schack-Nielsen et al (14)*.

Anticorpos e outros agentes de defesa presentes no LM		
✓ IgA	✓ Fator bifidus	✓ Interferão γ
✓ Leucócitos	✓ Lisozima	✓ Nucleotídeos
- Linfócitos B	✓ Lactoferrina	✓ Citoquinas
- Macrófagos		
- Neutrófilos		
- Linfócitos T		
✓ Oligossacarídeos		

3.4. DOENÇA ALÉRGICA

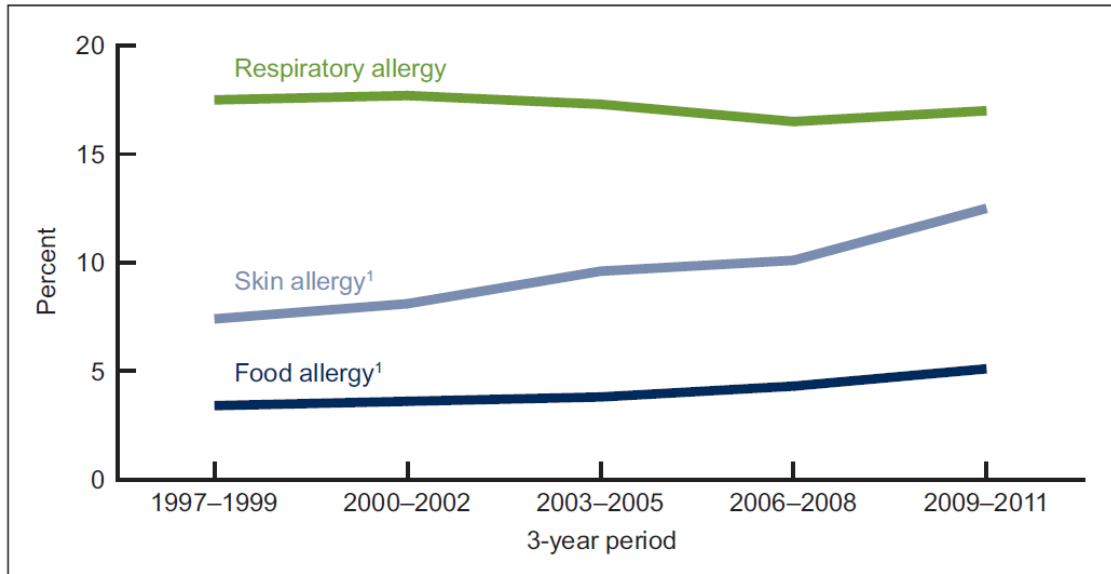
As doenças alérgicas estão entre as patologias mais comuns em idade pediátrica, podendo afetar a saúde física e emocional da criança e interferir com as atividades diárias e com a qualidade de vida.

A atopia é definida como uma tendência pessoal e/ou familiar em produzir imunoglobulina E (IgE) após exposição a alérgenos (10), o que pode ser confirmado por testes cutâneos ou por doseamento de anticorpos IgE específicos no soro (1).

Alergia é definida como uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos (10). Consiste na manifestação clínica de reações imunologicamente mediadas a substâncias estranhas, habitualmente proteínas (1 e 2).

As alergias mais comuns em idade pediátrica são a alergia respiratória seguida da alergia cutânea (15).

Segundo dados da CDC (15), entre 1997 e 2011, nas crianças entre os 0 e os 17 anos, a prevalência de alergias alimentares aumentou de 3,4% em 1997 para 5,1% em 2011. As alergias cutâneas aumentaram de 7,4% para 12,5% no mesmo período. Não houve variação significativa nesse período em relação às alergias respiratórias. (Figura 1).



¹Significant increasing linear trend for food and skin allergy from 1997-1999 to 2009-2011.

Figura 1: Percentagem de crianças entre os 0 e os 17 anos com uma condição alérgica reportada nos últimos 12 meses: Estados Unidos, 1997-2011. Adaptado de *Jackson et al (15)*.

As doenças alérgicas são poligênicas e as manifestações clínicas dependem da interação de fatores genéticos e ambientais.

Os mecanismos envolvidos são complexos e não se encontram totalmente determinados (1).

É essencial identificar as crianças com maior risco de desenvolver doença alérgica. A existência de história familiar de atopia associa-se a um risco elevado de desenvolver alergia (50-80%), enquanto que as crianças sem antecedentes familiares têm risco consideravelmente menor (20%). Este risco parece ser superior se a mãe for afetada em vez do pai e se ambos os pais foram atópicos (60-80%) (1).

A sensibilização precoce do recém-nascido e das crianças atópicas por via digestiva ou inalatória, inicia a chamada marcha alérgica, ocasionando as manifestações clínicas da doença em qualquer período de vida. Têm sido identificados vários fatores de risco, mas alguns ainda são controversos. Evitar os fatores de risco ambientais pode impedir o início e o desenvolvimento desta marcha alérgica.

Segundo Kobyletzi et al (16) o eczema na infância está associado ao desenvolvimento de asma e rinite durante um período de 5 anos e o eczema é um dos mais fortes fatores de risco.

Segundo Flohr et al (17) existe uma associação positiva entre DA e AA. Isto sugere que em crianças amamentadas exclusivamente, a AA pode ser mediada por células apresentadoras de antígenos presentes na pele.

3.5. O ALEITAMENTO MATERNO E O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA ALÉRGICA

O AM é o método de alimentação infantil preferido (18) por inúmeras razões, algumas delas já referidas ao longo deste trabalho. Contudo, o papel desempenhado pelo AM na prevenção de doenças alérgicas é controverso (3).

Em alguns estudos, o AM exclusivo mostrou ter um efeito positivo na prevenção de doenças atópicas (12,19,20) no aleitamento exclusivo prolongado por um período de 6 meses (19,20). Este efeito protetor mostrou ser importante nas crianças com predisposição genética (21), na medida em que as mães atópicas parecem ter níveis elevados de citocinas e de CD14 solúveis no leite materno, o que parece ter um efeito protetor para o desenvolvimento de atopia.

Noutros estudos, foi encontrada uma associação positiva entre crianças amamentadas e o desenvolvimento de alergia (22,23). Os autores tentam explicar os resultados com base na complexidade imunológica do leite materno que, se por um lado tem elementos protetores para o desenvolvimento de doença atópica pode também ter elementos que sejam sensibilizantes, nomeadamente elevadas concentrações de algumas citocinas como a IL 4, 5 e 13 e de proteínas catiónicas eosinófilas, que são importantes mediadores das respostas alérgicas e estão envolvidas na patogénese e no grau de severidade das doenças alérgicas. Também argumentam com base na “Teoria da higiene”, na medida em que a amamentação pode reduzir o efeito de bactérias e endotoxinas sobre o sistema imunológico, talvez pela redução da exposição direta ou pela transferência passiva da imunidade materna, levando a que a criança não desenvolva plenamente os mecanismos de resposta do sistema imunológico maduro.

A ausência de qualquer relação entre aleitamento materno e desenvolvimento de doença atópica também foi observada (23), a qual se pode dever a diferenças genéticas no par lactente/mãe ou à complexidade imunológica do leite materno.

Uma revisão multidisciplinar da literatura (1966-2001) concluiu que o AM parece prevenir o desenvolvimento de doença atópica e esta proteção parece ser superior nas famílias com história de doença alérgica (24). O efeito protetor do leite materno pode ser devido a diferentes mecanismos tais como a diminuição da exposição a antigénios exógenos, proteção contra infeções, benefícios no desenvolvimento da flora intestinal e fatores imunomoduladores.

Uma das principais razões pelas quais o efeito do AM no desenvolvimento de alergias permanece em discussão, deve-se à complexidade da interação entre LM, flora intestinal e sistema imune do lactente. Alguns componentes do LM podem ter efeitos importantes no desenvolvimento do sistema imunológico infantil no sentido de promover o desenvolvimento de tolerância ou inversamente no desenvolvimento de doença alérgica.

As citocinas TGF β e interleucina (IL)-10 são particularmente importantes quando se considera o papel do LM no desenvolvimento de tolerância. Uma revisão sistemática mostrou que os níveis de TGF β presentes no LM foram associados positivamente com a proteção contra doenças alérgicas na infância (25).

Também a forma solúvel da CD14, uma das citocinas que se pensa ter um papel central na indução de uma resposta Th1 por antígenos bacterianos é encontrada em concentrações muito elevadas no LM o que sugere que esta citocina possa desempenhar um papel no efeito protetor do LM no desenvolvimento de alergia (26). Assim, níveis baixos de CD14 no LM foram associados com o desenvolvimento de atopia nas crianças de 4 anos de idade (27).

Sabe-se que a secreção de IgA passa da mãe para o lactente através do LM ou colostro. Baixos níveis de IgA para ovoalbumina foram observados no leite de mães alérgicas, quando comparadas com mães sem alergia (3,28).

O LM tem bifidobactérias que influenciam o desenvolvimento do sistema imune dos lactentes. Desta forma, crianças pouco expostas a bifidobactérias no LM podem desenvolver doenças atópicas (29).

Outros componentes do LM como a IL-4, IL-5 e IL-13 que são importantes na produção de IgE estão presentes em maior concentração no LM de mães atópicas, aumentando o risco de atopia (30). Estas, por terem também uma relação ácido araquidónico/ácido eicosapentanoico mais elevada e níveis elevados de proteínas catiónicas eosinofílicas podem levar a um maior risco de desenvolvimento de alergia (26).

Crianças que desenvolvem DA durante os primeiros 6 meses de vida, têm geralmente mães com atividade elevada de células Th2 adjuvantes (31).

São inúmeras as diferenças encontradas nos vários estudos. Como razões para as explicar pode-se incluir algumas falhas metodológicas, na medida em que a maioria dos estudos são observacionais e não randomizados, o que não permite um maior nível de evidência científica (4). Também a complexidade imunológica do LM e a sua duração (32) e as diferenças genéticas entre os pacientes poderão influenciar se o aleitamento protege contra o desenvolvimento de alergias ou inversamente, sensibiliza para as mesmas (33).

A AAP, *European Society for Pediatric Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) e a *European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) recomendam o AM exclusivo durante pelo menos 4 meses mas devendo ser continuado até aos 6 meses de idade como fator importante na prevenção de alergias (26).

3.5.1. DERMATITE ATÓPICA

A DA é uma patologia com uma apresentação muito variável. As definições de DA/eczema bem como de AM são muito variáveis entre os diferentes estudos, tornando difícil a comparação dos mesmos.

Duas revisões sistemáticas sobre a associação entre AM e DA revelaram conclusões diferentes. Uma revisão publicada em 2001 (34), envolvendo 18 estudos prospetivos mostra um efeito protetor do AM exclusivo por um período igual ou superior a 3 meses em crianças com história familiar de atopia. Por outro lado, uma revisão mais recente publicada em 2009 (35), que envolveu 21 estudos prospetivos, não encontrou nenhuma associação entre DA e AM exclusivo para os primeiros 3 meses, mesmo quando estratificados por atopia parental. Os autores desta revisão explicam isto com base no facto do leite materno conter muitos fatores imunomoduladores que promovem o desenvolvimento do sistema imunitário do lactente, fornecendo proteção contra infeções que podem por vezes estimular o desenvolvimento de alergia. Por outro lado, promove o estabelecimento de bifidobactérias na flora intestinal, estimulando uma resposta Th1 que pode proteger contra alergias. Contudo, ressaltam o facto de os estudos analisados serem bastante heterogéneos o que leva a alguns erros no estabelecimento de conclusões.

A tabela 2 (Anexo I) sumariza alguns estudos que o efeito da alimentação com LM no risco de desenvolvimento de DA em crianças.

Dos vinte e um estudos apresentados neste artigo de revisão, dezanove são prospetivos e dois são retrospectivos.

Em oito dos estudos analisados foi encontrada uma associação negativa entre AM exclusivo e DA na infância precoce.

Dois destes estudos relataram uma associação negativa entre AM exclusivo (com duração de 16 e 13 semanas respetivamente) e eczema, tendo sido realizados em coortes de nascimento de alto risco e o risco de eczema avaliado no primeiro ano de vida (36,37) (OR: 0,47; IC 95%, 0,3 a 0,74 e OR: 0,4; IC 95%, 0,2 a 1, respetivamente). Estes resultados devem-se, segundo os autores em parte ao facto de mães com doença atópica mostrarem maior vontade de amamentar os seus filhos e adotarem outros comportamentos preventivos, evitando por exemplo o fumo do tabaco.

Laubereau et al (38) realizou um estudo de coorte acompanhando crianças desde o nascimento até aos 3 anos de idade que evidenciou um risco reduzido de DA em crianças amamentadas durante 4 meses apenas naqueles com história familiar de doença alérgica.

Outros estudos também relataram associações inversas entre amamentação e eczema mas não encontraram nenhuma interação com história familiar de doença alérgica (39,40,41).

Um estudo comparou diferentes durações de amamentação e observou que o AM exclusivo por mais de 6 meses está associado a menor risco de DA (41) quando comparado com o AM exclusivo durante menos de 3 meses (OR: 0,42). Os efeitos benéficos do leite materno parecem estar relacionados com os níveis elevados de CD14 presentes no leite.

Um estudo prospetivo (42) onde foi feito um acompanhamento de 2075 crianças desde as 34 semanas de gestação até aos 2 anos de idade, evidenciou um efeito protetor do AM no eczema nos primeiros 2 anos de vida em mães sem história de alergia ou asma (OR: 0,83), sendo este efeito protetor menos evidente nas mães com alergia mas sem asma (OR: 0,28) e nulo nas mães com asma (OR: 0,08). Os autores concluíram que a atopia materna não é um modificador *major* no efeito do leite materno nas manifestações de atopia no lactente. Também a composição do leite materno é diferente nas mães atópicas em relação às não atópicas, não só nos níveis de citocinas com nos de ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa.

Em sete dos estudos analisados não foi encontrada nenhuma associação entre eczema e amamentação (40,43,44-48).

A associação positiva entre AM exclusivo durante pelo menos 4 meses e eczema na infância precoce (até aos 7 anos de idade) foi evidenciada em seis estudos (49-54). Algumas das justificações dos autores para os resultados encontrados foram o facto do LM poder conter dioxinas e furanos que poderão ser causa de DA (49), a menor exposição dos lactentes amamentados a infeções pode ser um fator de risco para o posterior desenvolvimento de atopia (50,51) e a existência de vários fatores que poderão participar no desenvolvimento de eczema (genética, dieta, suplementos) (53). No entanto, nalguns deles os resultados não foram estatisticamente significativos (49,50,51) e não foi tido em conta o nexo de causalidade reversa.

3.5.2. RINITE ALÉRGICA

O efeito do AM sobre o desenvolvimento de rinite alérgica (RA) permanece controverso.

Na tabela 3 (Anexo II) estão sumarizados os estudos que investigaram a associação entre AM e RA.

Uma meta-análise sistemática de estudos prospetivos (1966-2000) avaliou a associação entre amamentação exclusiva durante pelo menos 3 meses e a RA durante um período de acompanhamento de 2,25 anos. Contudo, a alta frequência de rinite devido a infeções respiratórias superiores em crianças pequenas e o início habitual de RA, após os 3 anos de idade tornou difícil distinguir as causas de rinite nesta análise. Baseada em seis estudos, foi encontrada uma associação entre amamentação e redução do risco de RA, embora não tenha sido estatisticamente significativa (55).

Um estudo prospetivo (39) mostrou um impacto significativo do AM, mesmo parcial na prevenção da asma, RA e DA durante os primeiros 2 anos de vida. No entanto, o facto de não ter sido feito o acompanhamento para além dos 2 anos de idade pode levar a que se percam alguns casos de RA, na medida em que a sensibilidade a alergénios aumenta a partir dos 3 anos de idade apresentando um pico na adolescência (4).

Outro estudo recente (56), que incluiu um acompanhamento clínico dos indivíduos dos 3 até aos 7 anos de idade, concluiu que existe um impacto preventivo significativo do AM durante 3 ou mais meses no desenvolvimento de RA nas crianças nesta faixa etária estudada.

Dois estudos recentes que incluíram um acompanhamento clínico mais prolongado, concluíram que a amamentação está associada a um risco aumentado de RA na idade adulta (57) e a um aumento do risco de sensibilização aos alergénios inalados aos 13 anos (22). Isto pode ser devido ao facto do desenvolvimento da sensibilização a alergénios inalados aumentar após os 3 anos de idade e atingir um pico na adolescência. Outra possível explicação é o facto de a reduzida exposição a infeções durante a infância poder aumentar o risco de doença alérgica.

Pegas et al (44), desenvolveu um estudo na região de Lisboa e não encontrou nenhuma associação entre o AM e a RA, contudo ressalva que o estudo pode ter limitações, nomeadamente em relação à prevalência/incidência das doenças atópicas, associados ao facto de ser um estudo transversal e à não realização de exames complementares de diagnóstico.

3.5.3. ASMA

A relação entre AM e asma é controverso. Uma meta-análise envolvendo 12 estudos prospetivos registou que o AM exclusivo por um período mínimo de 3 meses se revelou protetor em latentes avaliados entre os 2 e os 5 anos. O efeito foi particularmente evidente quando a análise incidiu apenas em crianças com história familiar de doença atópica (58). O efeito protetor do leite materno pode ser devido ao fato de este ser uma fonte de fatores imunomoduladores que afetam diretamente a competência imunitária do lactente, bem como pelo motivo de durante a amamentação exclusiva do lactente, este estar menos exposto a antigénios externos, o que reduz o risco de sensibilização.

Dogaru et al (59) na sua meta-análise encontrou evidência do efeito protetor do AM na redução de asma em especial em crianças entre os 0 e 2 anos de idade. Outra revisão multidisciplinar (34) concluiu também que o AM tem um efeito protetor no desenvolvimento da asma e sibilância, contudo não definiu estes dois conceitos.

Na tabela 4 (Anexo III) estão sumarizados os estudos que abordam a relação entre AM e asma.

As definições de asma nos diferentes estudos são variadas, assim como o intervalo de idade em que este tema foi avaliado.

Com base na avaliação dos estudos apresentados, há evidências de que o AM é protetor no desenvolvimento de sibilância/asma nos primeiros anos de vida e até aos 7-8 anos (19,32,39, 43,50,56,57,60-71). Este efeito protetor do AM parece ser mais forte nos primeiros 2-3 anos de vida (39,41,43,50,57,60-63,66,71), o que é consistente com o efeito protetor do AM contra as infecções respiratórias do trato respiratório superior e inferior (72).

O efeito da amamentação sobre a asma para além da primeira infância é menos claro. Alguns estudos têm sugerido que a amamentação pode ter efeitos opostos sobre a asma no início da vida, em comparação com a asma na infância tardia ou vida adulta. *Wright et al* (60) concluiu que o AM estava associado a menores taxas de sibilância antes dos 6 anos de idade, mas foi um fator de risco para a asma e sibilância recorrente entre os 6 e 13 anos. Da mesma forma, *Matheson et al* (57) observou que a amamentação exclusiva durante os primeiros 3 meses de vida foi associada a uma redução do risco de asma antes dos 7 anos de idade, mas a um aumento do risco de asma entre os 14 e 44 anos. Estes resultados podem dever-se ao facto da asma da infância ser uma condição diferente da asma que se desenvolve numa fase mais tardia da vida, na qual estão implicados alguns fatores de risco ambientais, nomeadamente poluição. Assim, na infância precoce o aleitamento materno é protetor na medida em que diminui as infecções respiratórias, que se pensa estarem relacionadas com o desenvolvimento de asma. Por outro lado, a exposição reduzida a infecções durante a infância pode aumentar o risco de desenvolvimento de doença alérgica numa fase posterior da vida.

Outro estudo multidisciplinar (22), revelou que o AM aumenta o risco de asma entre os 9 e 26 anos, mas não avaliou a associação entre amamentação e asma antes dos 9 anos de idade, o que pode ser justificado pela sensibilização aos alérgenos inalados começar a aumentar depois dos 3 anos de idade, atingindo um pico na adolescência.

Dadas as limitações da evidência baseada em estudos observacionais e em particular a questão da causalidade reversa, estes resultados mostram a necessidade de mais trabalhos sobre os efeitos do AM na asma a longo prazo.

3.5.4. ALERGIA ALIMENTAR

Os estudos que avaliaram a associação entre AM e AA são limitados e encontram-se listados na tabela 5 (Anexo IV).

Um grande obstáculo nos estudos que avaliam a AA é o diagnóstico desta patologia. Assim, apenas um dos estudos define AA como uma reação alérgica após a ingestão de alimentos (39), ao passo que outros estudos usam marcadores para a identificação de AA, tais como sensibilização das IgE a alérgenos alimentares (demonstrada através de testes cutâneos positivos ou presença de Ig E séricas específicas) (54, 73).

Kull et al relatou um risco reduzido de AA aos 2 anos de idade (39) e uma redução do risco de sensibilização ao leite de vaca e ao trigo aos 8 anos, em crianças amamentadas exclusivamente durante 4 meses ou mais (73). Isto porque o leite materno contém diversos componentes com efeitos benéficos no sistema imunitário do lactente, tais como elevados níveis de IgA, citocinas e prebióticos. A amamentação exclusiva durante os primeiros 4 meses de idade seguida da introdução gradual dos alimentos parece levar à tolerância imunitária.

Num estudo longitudinal australiano, foi encontrada uma associação negativa entre o AM exclusivo durante os primeiros 3 meses de vida e a AA reportada pelos pais aos 7 anos de idade. Contudo, neste mesmo estudo foi relatado um aumento do risco de AA aos 44 anos (57). As possíveis explicações para estes resultados são a transmissão de níveis elevados de citocinas Th2 (IL4, 5 e 13) que poderão resultar em diferentes níveis de IgE na criança e pode contribuir para o risco de desenvolvimento de atopia e a “Teoria da higiene”, em que a exposição reduzida a infecções durante a infância pode aumentar o risco de desenvolver atopia na idade adulta.

Wetzig et al (54) analisaram um subgrupo de recém-nascidos com e sem IgE elevadas no cordão umbilical e história familiar de alergia. Concluiu que o AM exclusivo durante 5 meses ou mais está associado a um aumento do risco de sensibilização à clara do ovo, ao ano de idade, nas que têm níveis elevados de IgE no cordão umbilical.

Um estudo caso-controle desenvolvido no Canadá concluiu que a exposição a alergénios de amendoins através do LM parece aumentar o risco de desenvolver alergia a amendoins em crianças até aos 18 meses de idade (74). Os autores justificam os resultados na medida em que os alergénios alimentares passam através do leite materno e podem sensibilizar o lactente com história familiar de atopia. Contudo o desenvolvimento de alergia a amendoins é o resultado de vários fatores potenciais relacionados com a genética, o ambiente e a imunologia que atuam simultânea e sinergicamente.

Atualmente não há evidências suficientes para sugerir se o AM protege ou não contra a AA. São necessários estudos com definições mais rigorosas desta entidade clínica.

3.6. ALIMENTAÇÃO MATERNA DURANTE O PERÍODO DE AMAMENTAÇÃO

A restrição dietética de alimentos potencialmente alergénicos durante a amamentação, como forma de prevenção da doença alérgica, é bastante controverso (49).

Segundo *Krammer* (75), a prescrição de uma dieta restritiva durante o AM à mãe atópica pode reduzir o risco de desenvolvimento de eczema atópico ou o seu grau de severidade no lactente. Contudo não há evidências suficientes de efeitos benéficos com a restrição alimentar materna durante a amamentação relativamente às outras patologias alérgicas (75) e este tipo

de dieta pode mesmo ter repercussões negativas sobre a nutrição para a mãe e para o lactente.

Publicações antigas da *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomendavam a restrição de alguns alimentos alergênicos como, produtos lácteos, ovo, peixe, amendoim e soja durante o AM de lactentes de alto risco para o desenvolvimento de doença alérgica (76).

Dois estudos encontraram um efeito preventivo na restrição do leite, ovo e peixe na dieta materna durante a amamentação no desenvolvimento de dermatite atópica (DA). Outros estudos não encontraram nenhuma associação entre o desenvolvimento de doenças atópicas e uma dieta restritiva materna. Um estudo de 2003 não encontrou nenhuma associação entre o AM e a alergia ao amendoim e nenhuma diferença na ingestão de amendoim durante a amamentação entre mães com e sem filhos com alergia ao amendoim (76).

Existe um grande número de estudos sobre as restrições dietéticas maternas durante o período de amamentação mas nem todos foram randomizados ou incluíram restrições dietéticas durante a amamentação. Estes trabalhos não mostraram nenhum impacto significativo no desenvolvimento de doença alérgica, especialmente com o seguimento superior a 4 anos (77).

Muraro et al, em 2004, realizaram uma extensa revisão da literatura existente e concluíram que não existe evidência de um efeito preventivo da dieta materna durante a gravidez ou amamentação na prevenção do desenvolvimento de doença atópica (78).

A AAP considera que a atual evidência científica não permite recomendar uma intervenção alimentar restritiva durante a gestação e amamentação (5), recomendando uma dieta equilibrada nesse período. (79).

Recentemente tem sido estudado o efeito protector de alguns nutrientes na alimentação materna relativamente ao risco de doença alérgica no lactente e criança. Níveis elevados de DHA e EPA incorporados nos fosfolípidos plasmáticos da mãe e do lactente parecem associar-se a uma menor prevalência e a uma menor severidade da doença alérgica (80). Também a ingestão de LCPUFA, especialmente ómega-3 parece diminuir a prevalência e severidade de algumas doenças atópicas (81).

São necessários mais estudos de modo a comprovar os efeitos benéficos no lactente com a suplementação de ácidos gordos polinsaturados e de uma dieta rica em nutrientes com ação antioxidante na dieta materna durante a amamentação (82 e 83).

4. CONCLUSÃO

As doenças alérgicas são um problema mundial muito prevalente entre a população pediátrica, com custos associados e impacto na qualidade de vida dos doentes.

Os estudos efetuados acerca do papel do aleitamento na prevenção da doença alérgica são alvo de controvérsia, a qual se deve em parte, à dificuldade em estabelecer uma definição dos diferentes tipos de doenças alérgicas, globalmente aceite. Acresce ainda a multiplicidade de fatores externos envolvidos, nomeadamente o ambiente, a genética, e a própria complexidade imunológica do leite materno e da sua interação com a flora intestinal e sistema imune do lactente.

Apesar das controvérsias e à luz do conhecimento atual, o AM deve ser recomendado como o alimento de eleição no primeiro ano de vida. Torna-se premente a continuação da investigação da influência nutricional, nomeadamente do AM na prevenção da doença alérgica.

É uma área vasta e complexa ainda com muitas lacunas por esclarecer.

5. AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr.^a Susana Pinto, pela disponibilidade e generosidade em aceitar a orientação científica deste trabalho e por todo o apoio na sua realização.

A todas as pessoas que me ajudaram no meu percurso académico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferreira M, Coelho R, Trindade J. Prevenção primária da doença alérgica. *Acta Med Port.* 2007; 20:215-9.
2. Kliegman RMN, Stanton BMDM, Schor N, St Geme J, Behrman R. *Nelson's Textbook of Pediatrics.* Saunders; 2011.
3. Schneider A, Stein R, Fritscher C. O papel do AM, da dieta e do estado nutricional no desenvolvimento de asma e atopia. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):454-62.
4. Matheson MC, Allen KJ, Tang MLK. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clinical et Experimental Allergy.* 2012; 42:827-51.
5. Guerra A, Rêgo C, Silva D, Ferreira G, Mansilha H, Antunes H et al. Alimentação e nutrição do lactente. *Acta Pediatr Port.* 2012; 43(2):S17-40.
6. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal.* 2009; 7:1423:1-38.
7. Nwaru BI, Erkkole M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics.* 2010; 125(1): 50-9.
8. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, Bjorkstén B, Chen YZ, Wang H et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *European Respiratory Journal.* 2009; 33:993-1002.
9. Matson A, Thrall R, Rafti E, Puddington L. Breastmilk from Allergic Mothers Can Protect Offspring from Allergic Airway Inflammation. *Breastfeeding Medicine.* 2009; 4(3):167-74.
10. Kneepkens CMF, Brand PLP. Breastfeeding and the prevention of allergy: Clinical practice. *Eur J Pediatr.* 2010; 169:911-17.
11. Chirico G, Marzollo R, Cortinovis S, Fonte C, Gasparoni A. Antiinfective properties of human milk. *The Journal of Nutrition.* 2008; 1801S-06S.
12. Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term Health. *JAOA.* 2006; 106(4): 203-7.

13. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr.* 2005; 135:1–4.
14. Schack-Nielsen L, Michaelsen KF. Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring. *The Journal of Nutrition.* 2014; 503S-10S.
15. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. *Nchs Data Brief.* 2013; 121:1-7.
16. Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson A. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatology.* 2012; 12: 1-9.
17. Flohr CMB, Perkin M, Logan K, Marrs T, Radulovic S, Campbell LE et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014 134(2): 345-50.
18. Pali-Schöll I, Renz H, Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation, and early childhood. *J Allergy Immunol.* 2009; 123(5): 1012-21.
19. 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.* 2010; 86(5): 391-9.
20. Obihara CC, Marais BJ, Gie RP, Potter P, Bateman ED, Lombard CJ et al. The association of prolonged breastfeeding and allergic disease in poor urban children. *Eur Respir.* 2005; 25: 970-77.
21. Pohlabeln H, Mühlenbruch K, Jacobs S, Böhmann H. Frequency of allergic diseases in 2-year-old children in relationship to parental history of allergy and breastfeeding. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(3): 195-200.
22. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, O'Cowan J et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *The Lancet.* 2002; 360(21): 901-07.
23. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(6): 1238-48.
24. Odijk JV, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson L et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966–2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy.* 2003; 58: 833-43.

25. Oddy WH, Rosales F. A systematic review of the importance of milk TGF-beta on immunological outcomes in the infant and young child. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:47–59.
26. Mavroudi A, Xinias I. Dietary interventions for primary allergy prevention in infants. *Hippokratia*. 2011; 15(3): 216-22.
27. Lee SY, Kang MJ, Kwon JW, Park KS, Hong SJ. Breastfeeding might have protective effects on atopy in children with the CD14C-159T CT/CC genotype. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013; 5(4): 239-41.
28. Hogendorf A, Stańczyk-Przyłuska A, Siniewicz-Luzeńczy K, Wiszniewska M, Arendarczyk J, Banasik M et al. Is there any association between secretory and lactoferrin concentration in mature human milk and food allergy in breastfed children? *Dev Period Med*. 2013; 17(1): 47-52.
29. Azad MB, Kozyrskyj AL. Perinatal programming of asthma: the role of gutmicrobiota. *Clinical and development immunology*. 2012: 1-9.
30. Barrett EG. Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008; 21(3): 474-84.
31. Higashi T, Shimojo N, Suzuki S, Nakaya M, Takagi R, Hashimoto K et al. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *International Immunology*. 2011; 23(12): 741-9.
32. 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*. 2004; 114(4): 755-60.
33. Ghaderi R, Makhmalbaf Z. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis. *Iranian journal of allergy, asthma and immunology*. 2005; 4(3): 129-32.
34. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M, Mda Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(4): 520-7.
35. 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; 161:373–83.
36. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K et al. German infant nutritional intervention study group. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 234–42.

37. Kerkhof M, Koopman LP, Van Strien RT et al. Piama Study Group. Risk factors for atopic dermatitis in infants at high risk of allergy: the Piama study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1336-41.
38. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A et al. Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from the Gini-Birth cohort study. *J Pediatr* 2004; 144:602-7.
39. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants - a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child*. 2002; 87: 478-81.
40. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116(3): 657-61.
41. Rothenbacher D, Weyermann M, Beermann C, Brenner H. Breastfeeding, soluble CD14 concentration in breast milk and risk of atopic dermatitis and asthma in early childhood: birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1014-21.
42. Snijders BEP, Thijs C, Dagnelie PC, Stelma FF, Mommers M, Kummeling I et al. Breast-feeding duration and infant atopic manifestations, by maternal allergic status, in the first 2 years of life (Koala Study). *The Journal of Pediatrics*. 2007; 347-51.
43. Larsson M, Ha"Gerhed-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* 2008; 97:1210-5.
44. Pegas PN, Alvesa CA, Scotto MG, Evtugina MG, Pio CA, Freitas MC. Factores de risco e prevalência de asma e rinite em crianças em idade escolar em Lisboa. *Ver Port Pneumol*. 2011 17(3): 109-116.
45. Alm B, ABerg N, Erdes L, Mollborg P, Pettersson R, Norvenius SG et al. Early introduction of fish decreases the risk of eczema in infants. *Arch Dis Child*. 2009; 94: 11-5.
46. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:201-8.
47. Mhrshahi S, Ampon R, Webb K et al. Caps Team. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:671-9.
48. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S et al. Omachs Group. Breastfeeding and atopic eczema in japanese infants: the osaka maternal and child health study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:234-41.

49. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Ito Y, Yamazaki O et al. Relationship between breast milk feeding and atopic dermatitis in children. *Journal of Epidemiology*. 2000; 10(2): 74-8.
50. 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; 117:184–9.
51. Benn CS, Wohlfahrt J, Aaby P, Westergaard T, Benfeldt E, Michaelsen KF et al. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis, by parental history of allergy, during the first 18 months of life. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 217-23.
52. Kramer MS, McGill J, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007; 1-6.
53. Bergmann RL, Diepgen TL, Kuss O. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clin Exp All*. 2002; 32: 205-9.
54. Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Association between duration of breast-feeding, sensitization to hen's eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203:17–21.
55. Mimouni Bloch A, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? a meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002; 91:275.
56. Villafane CA, Latorre F, Cifuentes L, Diaz-Martinez LA, Acosta OG. Influencia de la lactancia materna y la alimentacion e nel desarrollo de alergias en los ninhos. *Aten Primaria*. 2009; 41(12): 675-80.
57. Matheson MC, Erbas B, Balasuriya A et al. Breastfeeding and atopic disease: a cohort study from childhood to middle-age. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1051–7.
58. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *The journal of Pediatrics*. 2001; 139(2): 261-6.
59. 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) 1153-67.

60. Wright AI, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56:192–7.
61. Silva JM, Camara AA, Tobias KRC et al. A prospective study of wheezing in young children: the independent effects of cockroach exposure, breast-feeding and allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:393–401.
62. Elliott E, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breastfeeding 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): 49-54.
63. Morass B, Kiechl-Kohlendorfer U, Horak E. The impact of early lifestyle factors on wheezing and asthma in austrian preschool children. *Acta Paediatr* 2008; 7:337–41.
64. Guedes HT, Souza LS. Exposure to maternal smoking in the first year of life interferes in breast-feeding protective effect against the onset of respiratory allergy from birth to 5 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20:30-4.
65. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B et al. Breast feeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The Piama birth cohort study. *Thorax* 2009; 64:604–9.
66. Chen YC, Tsai CH, Lee Y. Gestational medication use, birth conditions, and early postnatal exposures for childhood asthma. *Clinical and development immunology*. 2012; 1-9.
67. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshard SH, Matthews S, Ewart S. Long-term effects of breastfeeding, maternal smoking during pregnancy, and recurrent lower respiratory tract infections on asthma in children. *J Asthma*. 2008; 45(8): 688-95.
68. Oddy WH, Sherriff JL, De Klerk NH, Kendall GE, Sly PD, Beilin LJ et al. The relation of breastfeeding and body mass index to asthma and atopy in children: a prospective cohort study to age 6 years. *American Journal of Public Health*. 2004; 94(9): 1531-37.
69. Oddy WH, De Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J*. 2002; 19: 899-905.
70. Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Jaddoe VWV, 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: 81-9.
71. Dell S, To T. Breastfeeding and asthma in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155: 1261-65.

72. Galton Bachrach VR, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:237–43.
73. Kull I, Melen E, Alm J et al. Breastfeeding in relation to asthma, lung function, and sensitization in young school children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1013–9.
74. DesRoches A, Infante-Rivard C, Paradis L, Paradis J, Haddad E. Peanut allergy: is maternal transmission of antigens during pregnancy and breastfeeding a risk factor? *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(4): 289-94.
75. Kramer Ms, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 19(3):Cd000133.
76. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121(1): 183-91.
77. Thygarajan A, Burks AW. American academy of pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2008; 20(6): 698-702.
78. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15: 291-307.
79. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention: clinical practice guideline. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106(39): 625-31.
80. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Kronberg-Kippilä C, Ilonen J et al. Intake of antioxidants during pregnancy and the risk of allergies and asthma in the offspring. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65:937-43.
81. Hageman JHJ, Hooyenga P, Diersen-Schade DA, Scalabrin DMF, Wichers HJ, Birch EE. The impact of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on respiratory illness in infants and children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(6): 564-73.

82. Kremmyda LS, Vlachava M, Noakes PS, Diaper ND, Miles EA, Calder PC. Atopy risk in infants and children in relation to early exposure to fish, oily fish, or long-chain omega-3 fatty acids: A systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 41: 36-66.
83. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Consumption of vegetables, fruit, and antioxidants during pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Allergy* 2010; 65: 758-65.
84. Rona RJ, Smeeton NC, Bustos P, Amigo H, Diaz PV. The early origins hypothesis with an emphasis on growth rate in the first year of life and asthma: a prospective study in Chile. *Thorax*. 2005; 60: 549-54.
85. Burgess SW, Dakin CJ, O'Callaghan MJ. Breastfeeding does not increase the risk of asthma at 14 years. *Pediatrics* 2006; 117:E787-92.
86. Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJK. Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study. *BMC Pediatrics*. 2007; 7(39): 1-7.
87. Philipsen Hetzner NM, Razza RA, Malone LM, Brooks-Gunn J. Associations among feeding behaviors during infancy and child illness at two years. *Matern Child Health J* 2009; 13:795-805.
88. Midodzi WK, Rowe BH, Majaesic CM, Saunders LD, Senthilselvan A. Predictors for wheezing phenotypes in the first decade of life. *Respirology* 2008; 13:537-45.
89. Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S et al. Omachs Group. Breastfeeding and the risk of wheeze and asthma in Japanese infants: the osaka maternal and child health study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:490-6.
90. Joseph CLM, Ownby DR, Havstad SL, Woodcroft KJ, Wegienka G, Mackechnie H et al. Early complementary feeding and risk of food sensitization in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (5): 1203-10.
91. Grabenhenrich IB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(4):979-88.
92. Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M et al. Relation between breastfeeding and the prevalence of Asthma. *Am J Epidemiol*. 2001; 154(2): 115-9.
93. 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 (AISPAC). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:49-54.

94. Kramer MS, Guo T, Platt RW et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:291-5.
95. Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B et al. Factors associated with maternal dietary intake, feeding and weaning practices, and the development of food hypersensitivity in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 320-327.
96. Hong X, Wang G, Liu X, Kumar R, Tsai HJ, Arguelles L et al. Gene polymorphisms, breastfeeding and development of food sensitization in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*.

7. ANEXOS

Anexo I. Tabela 2 - AM e dermatite atópica

Autor	Desenho do estudo	Definição da duração do AM	Definição de DA	Resultados
Estudos prospetivos				
Wetzig (54)	N= 325 Idade: 0-2 anos	AM ≥5M	Escala SCORAD	Associação positiva
Bergmann (53)	N= 1314 Idade: 0-7 anos	AM exclusivo para cada mês	Diagnóstico clínico de DA/ eczema	Associação positiva
Kull (39)	N= 3791 Idade: 0-2 anos	AM exclusivo ≥4M e parcial ≥6M	Prurido durante 2 S com distribuição típica ou diagnóstico médico de eczema	Associação negativa com AM ≥4M. Sem associação com AM parcial.
Schoetzau (36)	N= 1121 Idade: 0-1 ano	AM exclusivo durante 16S	Distribuição típica no exame clínico, prurido, com duração de 14 dias, recidivante	Associação negativa
Kerhof (37)	N= 708 Idade: 0-1 ano	AM exclusivo ≥13S	Prurido com envolvimento dos braços, pernas, pele seca.	Associação negativa
Kramer (94)	N= 3483 Idade: 0-12 meses	AM exclusivo durante 3M vs ≥6M	Rash durante 2 ou mais S, localizado na face, superfícies extensoras dos braços e pernas	Sem associação
Benn (51)	N= 15430 Idade: 0-18 meses	AM exclusivo < 4 M vs ≥ 4 M	DA entre os 4 e 18 M = prurido, diagnóstico clínico de DA, rash recorrente	Associação positiva com AM ≥4M apenas nas crianças sem história familiar de alergia
Laubereau (38)	N= 3903 Idade: 0-3 anos	AM exclusivo durante 4M vs parcialmente ou não amamentado	Diagnóstico clínico de DA/ eczema aos 3 anos e prurido	Associação negativa com AM durante 4M
Kull (40)	N= 3670 Idade: 0-4 anos	AM exclusivo ≥4M	Pele seca associada a prurido durante pelo menos 2 S com localização típica durante 12 M	Sem associação
Lugvigsson (46)	N= 8346 Idade: 0-1 ano	AM exclusivo <4M vs AM ≥4M	≥ 1 episódio de eczema com prurido	Sem associação
Rothenbacher (41)	N= 803 Idade: 0-2 anos	Não amamentado; AM exclusivo <3M; AM exclusivo 3-6M; AM exclusivo 6-9M; AM exclusivo ≥9M	Diagnóstico clínico de DA/ eczema aos 2 anos	Associação negativa com AM 6-9 M quando comparada com AM <3M
Linneberg (50)	N= 34793 Idade: 0-18 meses	AM exclusivo <2M; 2-4M; >4M	Prurido e diagnóstico clínico	Associação positiva com AM entre 2 e 4M e >4M
Snijders (42)	N= 2705 Idade: 34 semanas de gestação – 2 anos	Não amamentado; 0-3M; 4-6M; 7-9M; >9M	Prurido e ≥3 destes critérios: história de envolvimento das flexuras, história de asma, história de pele seca generalizada, início antes dos 2 anos ou dermatite visível nas flexuras	Associação negativa em crianças com mães sem história de asma ou alergia
Kramer (52)	N= 17046 Seguimento ao longo de 6,5 anos	AM exclusivo 3 ou 6M	Diagnóstico através de testes cutâneos	Associação positiva
Mihrshahi (47)	N= 616 Idade: 0-5 anos	AM exclusivo 3 ou 6M	Eczema nas flexuras ou história de prurido recorrente durante ≥3M	Sem associação
Larsson (43)	N= 4779	Não amamentado; <3M; 3-6 M; >6M	Eczema relatado pelos pais	Sem associação

	Idade: 1-5 anos			
Miyake (48)	N= 763 Idade: 0-24 meses	AM exclusivo <4M vs ≥4M	Prurido durante 6 M, nos últimos 12 M	Sem associação
Alm (45)	N= 8176 Idade: 0-1 ano	AM <4M; 4-6M; >6M	Eczema relatado pelos pais	Sem associação
Pohlabeln (21)	N= 1685 Idade: 0-2 anos	Não amamentado; AM ≤4 M; AM >4M	Diagnóstico clínico de eczema ou prurido durante >6M	Associação negativa mais evidente quando o pai tem história de doença atópica
Estudos retrospectivos				
Nakamura (49)	N= 3856 Idade: 3 anos	Não é definido	Diagnóstico clínico de DA ou eczema reportado pelos pais	Associação positiva
Ghaderi (33)	N= 200 Idade: 0-5 anos	AM exclusivo ≤6M	Diagnóstico clínico de DA ou crises de prurido durante pelo menos 6 M	Associação negativa

Abreviaturas: AM, AM; DA, dermatite atópica; M, meses; N, amostra populacional; S, semanas; SCORAD, SCORing atopic dermatitis

Anexo II. Tabela 3 - AM e rinite alérgica

Autor	Desenho do estudo	Definição da duração do AM	Definição de RA/ atopia	Resultados
Kull (39)	Prospetivo N= 3791 Idade: 0-2 anos	AM exclusivo $\geq 4M$ e parcial $\geq 6M$	Espirros, coriza, congestão nasal e prurido ocular depois de contacto com animais ou pólen ou diagnóstico clínico de RA	Associação negativa com AM $\geq 4M$
Sears (22)	Prospetivo N= 1661 Idade: 9-21 anos	AM $>4S$ vs não amamentado	Teste cutâneo positivo a alérgenos comuns	Associação positiva
Matheson (57)	Prospetivo N= 8280 Idade: 7-44 anos	AM exclusivo 3M	RA aos 44 anos	Associação positiva
Elliot (93)	Prospetivo N= 9166 Idade: 0-7 anos	Não amamentado; AM exclusivo $<4M$; $>4M$	Teste cutâneo positivo a alérgenos comuns	Sem associação
Larsson (43)	Prospetivo N= 4779 Idade: 1-5 anos	Não amamentado; $<3M$; 3-6 M; $>6M$	Diagnóstico clínico de RA	Sem associação
Pegas (44)	Transversal N= 900 Idade: 5-12 anos de idade	Não definido	Crises de espirros, corrimento e congestão nasal	Sem associação

Abreviaturas: AM, AM; M, meses; N, amostra populacional; RA, rinite alérgica; S, semanas

Anexo III. Tabela 4 - AM e asma

Autor	Desenho do estudo	Definição da duração do AM	Definição de asma	Resultados
Estudos prospectivos				
Dell (71)	N= 331 100 Idade: 12-24 meses	AM <2M; 2-6M; 7-9M; >9M	Diagnóstico clínico de asma	Associação negativa
Wright (60)	N= 1246 Idade: 0-13 anos	AM exclusivo <4M vs ≥4M	Sibilância recorrente antes dos 2 anos; qualquer asma entre 6 e 13 anos	Associação negativa entre AM ≥4M e sibilância Associação positiva entre AM ≥4M e asma entre 6 e 13 anos
Kull (39)	N= 3791 Idade: 0-2 anos	AM exclusivo ≥ 4M e parcial ≥ 6M	3 episódios de sibilância	Associação negativa com AM ≥4M
Oddy (69)	N= 2602 Idade:0-6 anos	AM exclusiva <4M ; ≥ 4M	Diagnóstico clínico, sibilância no último ano ou tosse, prevenção ou remissão com medicação para a asma	Associação negativa
Sears (22)	N= 1661 Idade: 9-21 anos	AM exclusivo >4S vs não amamentado	Asma atual	Sem associação
Kull (32)	N= 4089 Idade: 0-4 anos	AM exclusivo entre 3 e 4M; AM exclusivo ≥4M	Pelo menos 4 episódios de sibilância durante os últimos 12 M	Associação negativa
Oddy (68)	N= 2860 Idade: 0-6 anos	Duração mensal do AM exclusivo	Diagnóstico clínico de asma e sibilância no último ano	Sem associação
Rona (84)	N= 1232 Idade: 0-1 ano	Não conhecido; ≤1M	Sibilância ou dispneia noturna nos últimos 12 M	Sem associação
Burgess (85)	N= 4964 Idade: 0-14 anos	Não amamentado; <3S; 3-6S; 7S-3M; ≥4M	Asma reportada pelos pais	Sem associação
Linneberg (50)	N= 34793 Idade: 18m	AM exclusivo <2M; 2-4M; >4 M	1 episódio de sibilância antes dos 18 M	Associação negativa
Fredriksson (86)	N= 1933 Idade: 1-6 anos	AM exclusivo 0-3M; 4-6M; 7-9M; 10-12M; >12M	Diagnóstico clínico reportado pelos pais	Sem associação
Kramer (52)	N= 13889 Idade: seguimento durante 6,5 anos	AM exclusivo < 3M; 3-6M; ≥6M	Não definida	Sem associação
Matheson (57)	N= 8280 Idade: 7-44 anos	AM exclusivo 3M	Asma ou sibilância aos 7,14,32 e 44 anos	Associação negativa aos 7 anos e positiva entre os 14 e 44 anos
Mihrshahi (47)	N= 616 Idade: 0-5 anos	AM exclusivo 3 ou 6M	Sibilância nos últimos 12 M, diagnóstico médico ou teste brônquico positivo	Sem associação
Elliot (62)	N= 9166 Idade: 0-7 anos	Não amamentado; AM exclusivo <4M; >4M	Sibilância nos primeiros 3 anos – sibilância reportada pelos pais aos 6, 18, 30 ou 42 M	Associação negativa

Karmaus (67)	N= 1456 Idade: 0-10 anos	AM exclusivo < 3M; ≥3M	Diagnóstico clínico e ≥1 episódio de sibilância nos últimos 12 M	Associação negativa
Hetzner (87)	N= 7900 Seguimento durante 9 meses	AM exclusiva; Fórmula exclusiva; Fórmula e alimentos sólidos; AM e alimentos sólidos; AM e fórmula; AM + Fórmula + alimentos sólidos	Asma reportada pelos pais; infecção respiratória	Sem associação
Larsson (43)	N= 4779 Idade: 6-9 anos	AM exclusivo >6M; 3-6M; <3M	Diagnóstico clínico de asma	Sem associação
Midodzi (88)	N= 2711 Idade: 0-23 meses	Não definido	Sem sibilância; Sibilância intermitente e sibilância persistente	Associação positiva
Miyake (89)	N= 763 Seguimento aos 0, 16 e 24 meses	AM <4M; AM ≥4M	Sibilância nos últimos 12 M; diagnóstico clínico ou teste brônquico positivo	Sem associação
Guedes (64)	N= 268 Idade: 0-5 anos	AM exclusivo <6M; ≥6M	2 episódios de obstrução das vias aéreas reversíveis, caracterizada por sibilância	Associação negativa com AM exclusivo ≥6M
Scholten (65)	N= 3115 Idade: 0- 8 anos	Não amamentado; 1-16 S; >16S	Sibilância, dispneia	Associação positiva
Strassburger (19)	N= 397 Idade: 3-4 anos	AM exclusivo <4M; ≥4M	Sibilância nos últimos 12 M	Associação negativa
Sonnenschein-van der Voort (90)	N= 5368 Idade: 0-4 anos	Não amamentado; <3M; 3-6M; ≥6M	Sibilância nos últimos 12 M, dispneia, tosse noturna e congestão mucosa	Associação negativa
Grabenhenrich (91)	N= 7609 Idade: 0-20 anos	Não definida	Diagnóstico clínico; medicação de asma nos últimos 12 M; sibilância, dispneia e tosse noturna nos últimos 12 M	Sem associação
Estudos retrospectivos				
Silva (3)	N= 80 Idade: 0,5-25 meses	AM exclusivo >1M	Sibilância persistente, diagnóstico clínico de sibilância, sibilância intermitente	Associação negativa
Villafane (56)	N= 1460 Idade: 3-7 anos	AM exclusivo <3M; 3-6M; >6M	Não definido	Associação negativa
Chen (66)	N= 579 Idade: 12-14 anos	AM exclusivo <1M; ≥1M	Diagnóstico clínico, dispneia ou sibilância	Associação negativa
Estudos transversais				
Takemura (92)	N= 23828 Idade: 6-15 anos	AM exclusivo; fórmula ou associação durante os	Diagnóstico clínico, sibilância	Associação positiva

		primeiros 3M		
Morass (63)	N= 1761 Crianças do pré-escolar média de idade de 5,5 anos	AM exclusivo <4M; ≥4M	Sibilância nos últimos 12 M, diagnóstico clínico	Associação negativa
Pegas (44)	N= 900 Idade: 5-12 anos	Não definido	Sibilância nos últimos 12 M, tosse seca à noite nos últimos 12 M	Sem associação

Abreviaturas: AM, AM; M, meses; N, amostra populacional; S, semanas

Anexo IV. Tabela 5 - AM e alergia alimentar

Autor	Desenho do estudo	Definição da duração do AM	Definição de AA/ atopia	Resultados
Wetzig (54)	Prospetivo N= 325 Idade: 0-2 anos	AM exclusivo $\geq 5M$	IgE específico para a clara do ovo	Associação positiva nas crianças com 1 ano de idade
Kull (39)	Prospetivo N= 3791 Idade: 0-2 anos	AM exclusivo $\geq 4M$ e parcial $\geq 6M$	Algum dos seguintes sintomas após consumo alimentar: DA, urticária, edema dos lábios/olhos, prurido ocular, asma ou diagnóstico clínico de alergia alimentar	Associação negativa com AM $\geq 4M$
Matheson (57)	Prospetivo N= 8280 Idade: 7-44 anos	AM exclusivo 3M	Alergia alimentar definida pelo próprio ou pelos médicos	Associação negativa aos 7 anos de idade. Associação positiva aos 44 anos
Kull (73)	Prospetivo N= 2370 Idade: 0-8 anos	AM exclusivo $\geq 4M$	Determinação de anticorpos Ig E no sangue para alérgenos alimentares e inalantes comuns	Associação negativa
DesRoches (74)	Retrospectivo N= 403 Idade: 0-18 meses	Não definido	Reação clínica após exposição a amendoins e a presença de IgE específicas	Associação positiva
Venter (95)	Prospetivo N= 969 Idade: 0-3 anos de idade	AM exclusivo até aos 3M, 6M, 9M, 12M, 2 e 3 anos	Testes cutâneos positivos a um painel de alérgenos	Sem associação
Hong (96)	Prospetivo N= 970 Seguimento durante 6 anos	Não amamentado; AM exclusivo $< 4M$; $\geq 4M$	Diagnóstico clínico	Associação positiva, especialmente em crianças ≥ 2 anos

Abreviaturas: AA, alergia alimentar; AM, AM; IgE, imunoglobulina E; M, meses; N, amostra populacional