

O aleitamento materno e as doenças alérgicas na primeira infância: uma revisão sistemática

Breastfeeding and allergic diseases in early childhood: a systematic review

Marli Carmo Cupertino^{1,2} , Larissa Regina Bellato², Anne Carolina Vilela Carvalho², Nicole Obeid Rezende², Paula Miryam Lima Santiago Reis², Shana Pereira de Lima Lana², Marcia Farsura Oliveira², Emília Pio Silva Silva²

¹ Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Medicina e Enfermagem, - Viçosa - Minas Gerais - Brasil.

² Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Medicina - Ponte Nova - Minas Gerais - Brasil.

Palavras-chave:

Doenças alérgicas; Aleitamento materno; Epidemiologia; Saúde materno-infantil; Pediatria.

Resumo

Introdução: As alergias são consideradas um problema crescente de saúde pública, e medidas profiláticas e terapêuticas dessas doenças devem ser estudadas. **Objetivo:** Revisar e compilar dados de estudos que analisaram o tipo e tempo de aleitamento na modulação de doenças alérgicas na infância. **Fonte de dados:** Realizou-se revisão sistemática seguindo as diretrizes internacionais PRISMA, nas bases PubMed, Scopus e Scielo, sem restrições cronológicas ou de linguagem. Os descritores usados foram padronizados de acordo com a plataforma MeSH terms. Os critérios de inclusão determinavam ser artigos originais com relação direta sobre amamentação, alergias e indivíduos na infância. **Síntese dos dados:** Foram identificadas 457 publicações, das quais 22 artigos originais foram incluídos no estudo. Quinze estudos apresentaram relação positiva do aleitamento materno com a prevenção de doenças alérgicas; cinco, relação negativa; e três mostraram que não há relação. Grande parte dos estudos não considerou parâmetros de confusão - status atópico dos pais, parto cesáreo ou vaginal, número de irmãos e exposição ao tabaco - que podem mascarar o resultado da pesquisa. A maior parte dos estudos feitos em regiões geográficas semelhantes apresentou resultados semelhantes e divergentes de regiões com estilo de vida e dieta diferentes. **Conclusões:** O aparecimento das doenças alérgicas pode ser modulado através da amamentação, sendo que o aleitamento materno exclusivo até os seis meses e complementar até os dois anos apresentou-se majoritariamente benéfico. A região geográfica do estudo é um parâmetro que deve ser analisado, pois influencia na dieta/hábitos maternos e na composição do leite.

Keywords:

Allergic diseases; Breastfeeding; Epidemiology; Maternal and child health; Pediatrics.

Abstract

Introdução: Allergies are considered a growing public health problem, and prophylactic and therapeutic measures for these diseases should be studied. **Objective:** To review and compile data from studies that analyzed the breastfeeding type and time in the modulation of allergic diseases in childhood. **Data source:** It was performed a systematic review following the international guidelines PRISMA on PubMed, Scopus and Scielo databases, without chronological or language restrictions. The descriptors used were standardized according to the MeSH terms platform. Inclusion criteria established original articles with direct relation to breastfeeding, allergies and individuals in childhood. **Data Synthesis:** A total of 457 publications were identified, of which 22 original articles were included in the study. Fifteen studies presented positive relation of breastfeeding with the prevention of allergic diseases, five had negative relation and three showed no relation. Most studies did not consider confounding parameters - atopic status of parents, cesarean or vaginal delivery, number of siblings and exposure to tobacco - that may mask the research result. Most studies conducted in similar geographic regions have shown similar results and divergent results from different regions, due to different mother lifestyle and diet. **Conclusions:** Allergic diseases can be modulated by breastfeeding, given that exclusive breastfeeding up to six months and supplemented until two years was mainly beneficial. The geographic region of the study is a parameter that must be analyzed since it influences the diet and maternal habits and milk composition.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, de acordo com dados da Organização Mundial de Alergia, a incidência de doenças alérgicas aumentou com inédita complexidade e severidade, atingindo proporções epidêmicas nos países industrializados e com crescimento expressivo nos países em desenvolvimento.^{1,2} Dentre as alergias mais prevalentes estão as alimentares, de pele e respiratórias, sendo de 0 a 5 anos a faixa etária mais acometida. Dados mundiais revelam que até 30% da população é afetada por rinite alérgica e aproximadamente 6% da população menor de três anos, e 3,5% da população adulta tenha algum tipo de alergia alimentar.^{1,2,3}

As causas do aumento na incidência das doenças alérgicas não são totalmente compreendidas, porém a mudança nos hábitos alimentares e de trabalho estão dentre as possíveis etiologias desse aumento.^{1,3} A adoção de um “estilo de vida ocidental”, em que a criança é exposta muito cedo a diversas substâncias alérgicas, além da mudança na rotina de trabalho das mães, que passam mais tempo fora de casa e conseqüentemente diminuíram o tempo de aleitamento materno, podem influenciar o aparecimento das doenças alérgicas.^{3,4,5}

Evidências indicam que a amamentação até os 6 meses pode prevenir ou atenuar o desenvolvimento das alergias na vida adulta.³ A amamentação exclusiva até os 6 meses de idade, e complementar até os 2 anos, é um fator importante na prevenção de doenças e está diretamente associado com o aumento da imunidade.^{3,4,5}

O desenvolvimento e a expressão fenotípica das alergias dependem de uma interação complexa entre fatores genéticos, exposição ambiental a alérgenos e fatores adjuvantes não específicos, como fumaça do tabaco, poluição do ar e infecções.^{6,7,8} As medidas profiláticas mais adotadas e indicadas incluem a alteração do estilo de vida, tratamento farmacológico e alterações alimentares, como ampliação do tempo de aleitamento materno.^{7,9,10}

As alergias devem ser reconhecidas como um problema de saúde pública e esforços devem ser feitos para otimizar medidas profiláticas e terapêuticas dessas doenças,^{1,3} já que além de causarem danos ao indivíduo acometido, elas oneram serviços públicos e privados de saúde.⁹ Estudos sobre o tema devem ser incentivados, buscando uma abordagem mais integrada e holística da etiologia das doenças alérgicas e o papel da amamentação na modulação destas, sobretudo em crianças, faixa etária mais acometida. Assim, objetivou-se realizar uma revisão sistemática da literatura para investigar estudos que abordem a influência do tempo de amamentação exclusiva ou complementar na modulação e o aparecimento de doenças alérgicas na infância.

METODOLOGIA

As diretrizes PRISMA (Reportagem Relativa para Revisão Sistemática e Protocolos de Meta-Análise), cujo acesso é livre, foram adotadas para realizar esta revisão sistemática, incluindo estratégia de pesquisa, critérios de seleção, extração e análise de dados.¹¹

Estratégia de pesquisa

Os artigos aqui analisados foram selecionados em três bases de dados eletrônicas - PubMed/Medline, Scopus e Scielo - por dois pesquisadores (LRB e NOR), que buscaram de forma independente os bancos de dados para todos os artigos originais que relatavam relação do aleitamento materno com as doenças alérgicas publicados até 8 de agosto de 2018. Tais bases foram escolhidas por serem as mais abrangentes e completas na área de pesquisa médica. Para garantir que artigos relevantes dentro da temática não tivessem sido recuperados por bibliotecas digitais ou descritores escolhidos, realizou-se busca nas listas de referências de todos artigos incluídos nesta revisão, para inclusão de documentos potencialmente relevantes. A estratégia de busca baseou-se em três componentes: (i) aleitamento materno, (ii) hipersensibilidade e (iii) alergias. Os filtros de pesquisa foram desenvolvidos de acordo com o dicionário de sinônimos da plataforma - MeSH terms (Medical Subject Headings).¹² Nas três bases de dados foram utilizados os descritores “Breast Feeding AND Hypersensitivity, Immediate”, and “Breast Feeding AND Allergy and Immunology”, conforme descrito no material suplementar Tabela S1. Por sua vez, a opção pelo descritor “Allergy and Immunology” se deu por este contemplar de forma ampla todas as alergias, podendo ter correlação com a amamentação, foco do presente artigo.

Características do estudo, seleção dos artigos e critérios de exclusão/inclusão

A exclusão dos estudos baseou-se em critérios bem definidos, da seguinte forma: (i) estudos com abordagem de amamentação não relacionada com alergias; (ii) estudos que abordavam alergias sem relação com amamentação; (iii) estudos que relacionavam amamentação e alergias, mas não tratavam de indivíduos na primeira infância (0 a 5 anos); (iv) estudos de texto incompletos ou secundários (ou seja, revisões de literatura, editoriais, comentários, cartas ao editor, dissertações, teses, capítulos de livros, publicações em anais de eventos e artigos com texto completo indisponível). A elegibilidade foi analisada de forma independente pelos pesquisadores (LRB e NOR), e os desentendimentos foram resolvidos por consenso. Os critérios de inclusão foram: ser artigo

Tabela S1. Estratégia de pesquisa completa com filtros de pesquisa nas bases de dados PubMed-Medline, Scopus e Scielo

<i>PubMed-MEDLINE – filtros de pesquisa</i>
<p>#1 Breast Feeding: ("Breast Feeding/adverse effects"[Mesh] OR "Breast Feeding/drug effects"[Mesh] OR "Breast Feeding/epidemiology"[Mesh] OR "Breast Feeding/ethics"[Mesh] OR "Breast Feeding/ethnology"[Mesh] OR "Breast Feeding/pharmacology"[Mesh] OR "Breast Feeding/physiology"[Mesh] OR "Breast Feeding/psychology"[Mesh] OR "Breast Feeding/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Breast Feeding/therapeutic use"[Mesh] OR "Breast Feeding/trends"[Mesh])</p> <p>#2 Allergy and Immunology: ("Allergy and Immunology/analysis"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/classification"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/physiology"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/standards"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/supply and distribution"[Mesh] OR "Allergy and Immunology/trends"[Mesh])</p> <p>#3 Hypersensitivity, Immediate: ("Hypersensitivity, Immediate"[Mesh]) AND ("Hypersensitivity, Immediate/adverse effects"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/diet therapy"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/epidemiology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/ethnology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/etiology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/genetics"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/history"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/immunology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/metabolism"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/nursing"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/pathology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/physiology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/physiopathology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/prevention and control"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/psychology"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/rehabilitation"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/therapy"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/toxicity"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/transmission"[Mesh] OR "Hypersensitivity, Immediate/virology"[Mesh])</p> <p>#4 Combined search: (#1 AND #2) AND (#1 AND #3)</p>
<i>SCOPUS – filtros de pesquisa</i>
<p>#1 Breast Feeding: TITLE-ABS-KEY (breast AND feeding)</p> <p>#2 Allergy and Immunology: TITLE-ABS-KEY (allergy AND Immunology)</p> <p>#3 Hypersensitivity, Immediate: TITLE-ABS-KEY (hypersensitivity AND immediate)</p> <p>AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "MEDI"))</p> <p>#4 Combined search: (#1 AND #2) AND (#1 AND #3)</p>
<i>SCIELO – filtros de pesquisa</i>
<p>#1 Breast Feeding: Breast Feeding OR Breast-Feeding</p> <p>#2 Allergy and Immunology: Allergy and Immunology OR Allergy</p> <p>#3 Hypersensitivity, Immediate: Hypersensitivity, Immediate OR Atopic Hypersensitivity</p> <p>#4 Combined search: (#1 AND #2) AND (#1 AND #3)</p>

original, ter como público-alvo indivíduos na primeira infância e ter uma abordagem da amamentação e alergias. Tais critérios foram definidos com a finalidade de contemplar o objetivo proposto, permitindo analisar com maior profundidade a relação da amamentação com alergias.¹¹

Diante dos artigos recuperados, buscou-se consenso entre os pesquisadores (ACVC, MLSR) na definição dos artigos que estavam de acordo com os critérios de inclusão. Nenhuma linguagem ou restrição cronológica foi aplicada na pesquisa de artigos, para que pudesse ser feita uma recuperação ampla de estudos sobre o tema. Como o tema do aleitamento é pesquisado há muitos anos, ao não restringir ano de publicação, espera-se encontrar uma evolução de conhecimentos sobre o tema. A seleção inicial foi feita através da leitura dos títulos e resumos de todos os artigos encontrados. As revisões e os estudos duplicados foram removidos comparando-se autores, título, ano e periódico de publicação. Em caso de dúvida, toda a publicação foi baixada e avaliada por um terceiro pesquisador (MCC). Estudos de casos também foram incluídos na revisão, com o propósito de revelar possíveis peculiaridades, ampliando-se a visão científica sobre o tema. Após a triagem inicial, todos os estudos potencialmente

relevantes foram baixados em texto completo e avaliados para elegibilidade.¹¹

Extração dos dados

Os dados qualitativos foram extraídos de todos os artigos incluídos. A extração de dados foi classificada da seguinte forma: (i) características de publicação: autores, anos, revistas e região geográfica; (ii) características da amamentação: leite materno exclusivo; leite materno e leite artificial; somente leite artificial; (iii) tempo de amamentação exclusiva e complementar; (iv) tipo de doenças alérgicas encontradas, como descrito na Tabela 1. Os pesquisadores (ACVC, MLSR) avaliaram de forma independente o viés de relatórios de todos os estudos e as discrepâncias foram resolvidas por consenso. A avaliação da qualidade negativa não significa necessariamente que o estudo tenha sido realizado incorretamente, mas indica uma qualidade de relatório inadequada.

Os dados relativos aos artigos recuperados foram expostos em forma de números absolutos e frações numéricas relativas a determinada característica. A descrição qualitativa foi feita para todos os artigos recuperados.

Tabela 1. Autor e ano e principais resultados dos estudos incluídos

Autor/ano	Resultados	Autor/ano	Resultados
Higashi et al 2011 ¹³	Mães, cujos filhos desenvolveram dermatite atópica dentro dos 6 meses após o nascimento, têm leite com maior atividade adjuvante de Th2.	Marini et al 1996 ²⁵	A amamentação exclusiva reduziu as manifestações alérgicas em bebês com alto risco atópico.
Kim, et al. 2018 ¹⁴	A amamentação foi considerada um fator perinatal benéfico na prevenção da asma.	Oliveira et al 2015 ²⁶	A amamentação representou um fator de proteção contra o sobrepeso, obesidade e alergias infantis.
Goldsmith et al 2016 ¹⁵	Não houve associação entre a duração da amamentação exclusiva e a alergia.	Fujiwara 2014 ²⁷	O aleitamento materno está associado a um risco aumentado de dermatite atópica até os 42 meses de idade.
McGowan et al 2015 ¹⁶	A alergia alimentar foi associada ao aleitamento materno exclusivo e menor exposição a alérgenos no primeiro ano de vida.	Al-Makoshi 2013 ²⁸	Sem associação entre amamentação e dermatite atópica; independentemente da história familiar de doença atópica. Porém associação positiva com a diminuição da sibilância e asma.
Ehlayel, Bener 2008 ¹⁷	A amamentação prolongada reduz o risco de desenvolver doenças alérgicas e eczema mesmo na presença de alergia materna.	Fotopoulou et al 2017 ²⁹	Curta duração de aleitamento materno, ausência de irmãos mais velhos, tabagismo passivo parental, alérgenos alimentares junto com aeroalérgenos e limpeza excessiva foram fatores prognósticos negativos para dermatite atópica.
Sears et al 2002 ¹⁸	A amamentação não protege as crianças contra atopias e asma e pode até aumentar o risco.	Brew, et al. 2014 ³⁰	Aleitamento materno foi associado a redução de ronco habitual e apneia testemunhada. Não houve associações de proteção contra asma ou rinite.
Businco et al 1983 ¹⁹	O aleitamento materno e suplementar com leite de soja exercem um efeito profilático sobre o desenvolvimento de doenças atópicas em crianças sob risco.	Stemeseder et. al. 2017 ³¹	Vacinação, amamentação e tipo de parto não mostraram influência na IgE.
Ludvigsson et al 2005 ²⁰ .	A amamentação exclusiva não influencia o risco de doenças atópicas durante o primeiro ano de vida	Meel et. al. 2017 ³²	A amamentação não exclusiva por 4 meses associou-se a uma menor capacidade vital forçada em comparação com o aleitamento materno exclusivo por 4 meses.
Laubereau 2004 ²¹	A amamentação exclusiva não é um fator de risco para o desenvolvimento da dermatite atópica, além de ser protetora quando comparada com o leite de vaca.	North, et. al. 2018 ³³	Amamentação, irmãos mais velhos e aumento da idade gestacional foram associados à diminuição dos sintomas respiratórios.
Miyake et al 2003 ²²	A amamentação pode estar associada a uma maior prevalência de eczema atópico, especialmente entre crianças sem antecedentes parentais de alergia.	Schoetzau et al 2002 ²⁴	Em lactentes com risco atópico, a amamentação exclusiva é efetiva na prevenção de doenças atópicas no primeiro ano de vida.
Kull et al 2002 ²³	A amamentação exclusiva parece ter efeito preventivo sobre o desenvolvimento precoce de doenças alérgicas, isto é, asma, dermatite atópica e suspeita de rinite alérgica, até aos 2 anos de idade. Este efeito protetor também foi evidente para doenças alérgicas múltiplas.	Lee et. al. 2018 ³⁴	O microbioma intestinal foi diferente em bebês amamentados exclusivamente e quando recebiam aleitamento artificial complementar auxiliando na prevenção de alergias.

RESULTADOS

Foram encontrados 457 artigos, sendo 22 selecionados para compor a presente revisão sistemática. A partir da análise independente dos pesquisadores, houve consenso quanto aos artigos eleitos. O detalhamento da seleção dos artigos pode ser observado na Figura 1.

Todos os estudos encontrados foram escritos em língua portuguesa ou inglesa, no período de 1983 a 2018. A Tabela 1 apresenta os autores das publicações referenciadas, juntamente com o ano de publicação da obra e um breve resumo dos principais resultados recuperados. A Tabela 2 apresenta a classificação quanto ao tipo de alergia, tipo e tempo de aleitamento; e relação dos efeitos da amamentação com o aparecimento de alergias, de acordo com o país de origem do estudo.

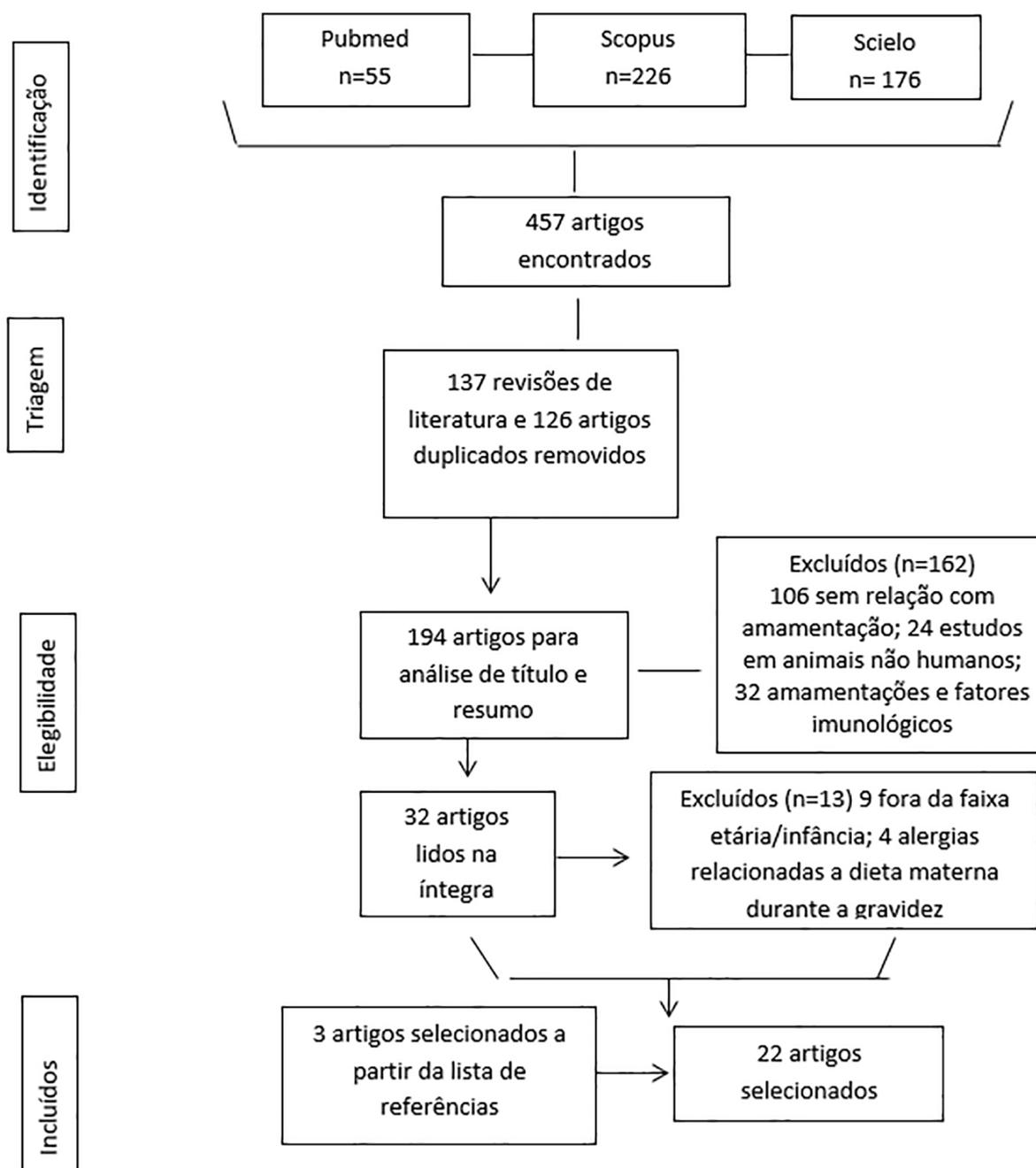


Figura 1. Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de revisão sistemática, com base em itens de relatórios preferenciais para Reviews Sistemáticos e Meta-Análises: The PRISMA Statement. A figura apresenta, em número absolutos, a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos de forma detalhada

Tabela 2. Classificação dos estudos incluídos na revisão, quanto ao tipo de estudo, número de participantes (n), tipo de alergia, tipo e tempo de aleitamento, e desfecho clínico, com relação positiva ou negativa, dos tipos e tempos de amamentação sob a alergia estudada, de acordo com o país de origem do estudo.

Fonte	Tipo de Estudo	n	Atopia/Alergia	Tipo de alergia	Tipo de aleitamento	Tempo de aleitamento	Desfecho Clínico	País
13	Coorte prospectiva	900	Atopia	Dermatite	ME	6 meses	Negativo	Japão
14	Coorte	3.770	Alergia	Respiratória	ME/C	> 2 anos	Positivo	Coréia
15	Coorte Retrospectiva Observacional	5276	Alergia	Alimentar	MECoorte longitudinal prospectivo	12 meses	Sem relação	Austrália
16	Coorte Prospectiva Observacional	516	Alergia	Alimentar	ME	12 meses	Negativo	USA
17	Transversal	1500	Alergia	Dermatite / Respiratória	ME	Comparação < e > 6 meses	Positivo	Catar
18	Coorte longitudinal	1037	Atopia	Respiratória	ME	4 semanas ou mais	Negativo	Nova Zelândia
19	Coorte Longitudinal Prospectivo	101	Atopia	Todas	ME/C	24 meses	Positivo	Roma/ Itália
20	Coorte Longitudinal	8346	Atopia	Dermatite	ME	> 4 meses	Sem relação	Suécia
21	Coorte Transversal	5538	Atopia	Dermatite	ME	4 meses	Positivo	Alemanha
22	Transversal	5614	Atopia	Dermatite	ME	3 meses	Negativo	Japão
23	Coorte Prospectiva	4089	Alergia /Atopia	Respiratória	ME	4 meses ou mais	Positivo	Suécia
24	Coorte Prospectiva	2.252	Atopia	Dermatite	ME	4 meses	Positivo	Alemanha
25	Caso Controle Prospectivo	359	Atopia	Dermatite	ME	> 4 meses	Positivo	Itália
26	Transversal	40	Alergia	Respiratória	ME	6 meses	Positivo	Brasil
27	Coorte	38.757	Atopia	Dermatite	ME	6 meses	Negativo	Japão
28	Transversal	622	Atopia	Dermatite/ Respiratória	ME/C	3 e 12 meses	Positivo	Arábia Saudita
29	Coorte	100	Atopia	Dermatite	ME	< 6 meses	Positivo	Grécia
30	Ensaio clínico randomizado	616	Alergia	Respiratória	ME	> 1 mes	Positivo	Austrália
31	Coorte	501	Atopia	Todas	ME/C	< 2 anos	Sem relação	Austrália
32	Coorte Prospectivo	4.464	Alergia	Respiratória	ME	2 a 4 meses e > de 6 meses	Positivo	Holanda
33	Coorte	51	Alergia	Respiratória	ME/C	6 meses	Positivo	Canadá
34	Coorte Longitudinal	129	Atopia	Dermatite	ME/C	6 meses	Positivo	Coréia

ME: Materno Exclusivo – até seis meses.

ME/C: Materno Exclusivo – até seis meses e complementar - acima de seis meses.

Nos estudos incluídos,¹³⁻³⁴ quanto aos tipos de alergias, 9/22 estudos^{13,20,21,22,24,25,27,29,34} analisaram a relação do aleitamento materno com dermatites; 2/22,^{15,16} a relação do aleitamento com alergias alimentares, principalmente a leite de vaca; e 7/22 estudos analisaram a relação com alergias respiratórias,^{14,18,23,26,30,32,33} sendo que 2/22 estudos^{17,28} analisaram a relação da amamentação com alergias respiratórias e dermatites conjuntamente. Restaram 2/22 estudos,^{19,31} que trataram de todos os tipos de alergias.

Aspectos moleculares¹³ e status atópico parental,²⁵ além de consideração de outros parâmetros de inclusão que também influenciam no desenvolvimento de doenças atópicas e alérgicas - como por exemplo, parto cesáreo ou vaginal, número de irmãos, exposição a alérgenos comuns, infecções virais precoces e exposição ao tabaco²⁹ - foram analisados de forma separada, apenas uma vez em trabalhos diferentes.

Ao todo, 14/22^{13,18,19,20,21,22,23,24,25,27,28,29,31,34} estudos analisaram parâmetros relacionados a atopias, como quantificação de IgE, porém 8/22^{14,15,16,17,26,30,32,33} não fizeram essa diferenciação. A maioria (14/22^{14,17,19,21,23,24,25,26,28,29,30,32,33,34} estudos) mostrou efeitos positivos do aleitamento materno exclusivo até os 6 meses e complementar até os 2 anos na prevenção e modulação das doenças alérgicas, sendo que 3/22^{15,20,31} não mostraram relação entre os diferentes tipos e tempo de aleitamento materno com o aparecimento de alergias, e 5/22^{13,16,18,22,27} mostraram o aleitamento materno como um fator relacionado ao aumento dos casos de alergias, quando foram comparadas crianças que recebiam leite materno com crianças que recebiam outros tipos de leite.

A relação negativa do aleitamento materno exclusivo e prolongado com a modulação das alergias foi descrita em cinco estudos, sendo três realizados no Japão,^{13, 22, 27} um nos Estados Unidos¹⁶ e um na Nova Zelândia.¹⁸ Dos estudos que não estabeleceram relação entre o aleitamento materno e o aparecimento de alergias, dois ocorreram na Austrália¹⁵ e um na Suécia.^{20,23} Os estudos que demonstraram relação benéfica (positiva) foram realizados no continente europeu (Alemanha,^{21,24} Itália,^{19,25} Suécia,²³ Holanda³² e Grécia²⁹), Oceania (Austrália^{30,31}), Américas Latina (Brasil²⁶) e do Norte (Canadá³³) e Ásia (Catar¹⁷, Coreia^{14,34} e Arábia Saudita²⁸). Nos artigos que apresentavam relação negativa entre aleitamento e alergias, foram ressaltados os prejuízos nutricionais e afetivos gerados pelo desmame precoce.^{13,16,18,22,27}

DISCUSSÃO

A identificação das relações reais entre aleitamento materno e alergias amplia a visão científica sobre o tema, possibilitando maior prevenção, reduzindo o sofrimento e contribuindo com a redução dos gastos com o cuidado do indivíduo acometido. Dessa forma, os resultados obtidos neste estudo podem colaborar de forma econômica e social para a população. A análise feita a partir da revisão sistemática incorpora a variabilidade entre os estudos e permite obter uma estimativa geral dos achados. Nesta revisão sistemática, obtivemos a evidência positiva majoritária da relação do aleitamento materno exclusivo e/ou complementar modulando benéficamente as alergias.

As doenças alérgicas têm causado crescentes embargos sociais e econômicos ao indivíduo acometido, fazendo crescer a busca por estratégias preventivas em saúde pública.³⁵ Tais estratégias incluem a promoção do aleitamento materno, partos vaginais, o uso judicioso de antibióticos perinatais, além de evitar o tabagismo e exposição da mãe a outras drogas durante o período de gestação e amamentação.^{1,4,5}

Um dos estudos incluídos analisou a predisposição alérgica familiar, juntamente com dosagem de IgE, e concluiu que a amamentação exclusiva foi efetiva no terceiro ano de acompanhamento, reduzindo consideravelmente as manifestações alérgicas em bebês com alto risco atópico em comparação com aqueles que não receberam a amamentação exclusiva.²⁵ Higashi e colaboradores analisaram molecularmente o leite e concluíram que mães cujos filhos desenvolveram dermatite atópica dentro dos 6 meses após o nascimento, carregam maior atividade adjuvante de Th2 em seu leite e atividade da coenzima A, em comparação com aqueles cujos filhos não o fizeram.¹³ Apenas o estudo de Fotopoulou e colaboradores tratou do viés metodológico, concluindo que a ausência de irmãos mais velhos, tabagismo passivo parental, alérgenos alimentares junto com aeroalérgenos e limpeza excessiva são considerados fatores prognósticos negativos para desenvolvimento de dermatite atópica.²⁹

Acredita-se que a região geográfica pode ter sido um fator importante nos resultados encontrados. A dieta e o estilo de vida da mãe podem estar diretamente relacionados com a região em que vivem. Segundo Morgano e colaboradores, a composição do leite materno varia de mãe para mãe, de acordo com etnia, individualidade genética, hábitos alimentares da lactante e o período de amamentação, encontrando-se diferença entre macro e micronutrientes, dentre outros elementos.³⁶ Mães em países mais desenvolvidos consomem mais alimentos industrializados e que podem conter mais alérgenos – corantes, pigmentos, conservantes, entre outros – que passam para o leite materno e podem ativar o sistema imune, desencadeando a alergia como sinal clínico. Já em países da Europa, por exemplo, onde foi encontrada majoritariamente uma relação benéfica, adota-se a dieta mediterrânea, que contém menos componentes industrializados e alérgenos.^{37,38}

Nos estudos cujos resultados mostraram relação negativa do aleitamento materno na modulação das alergias, especula-se que a dieta materna foi principal o fator para a composição do leite apresentar substâncias que ativam o sistema imunológico e, conseqüentemente, o status alérgico. Apesar de esses estudos apresentarem o efeito negativo do leite materno na modulação de doenças alérgicas, existem grandes variações metodológicas que envolvem a obtenção dos dados.

As principais limitações dos estudos incluídos nesta revisão foram a falta de análise de alguns fatores que podem influenciar na expressão das doenças alérgicas. Alguns exemplos desses fatores são ausência/presença de irmãos mais velhos, tabagismo parental, tipo de parto, além de falta de análise retrospectiva do histórico familiar para a predisposição a alergias. Outra limitação

foi a falta de análise do uso de medicamentos pela mãe durante a gestação e amamentação. Recentes pesquisas mostram que pode haver uma associação entre a suplementação, em altas doses, com ácido fólico durante a gravidez e o risco de desenvolvimento de asma durante a infância, por exemplo.³⁹

A falta de análise da exposição da criança a agentes infecciosos na primeira infância também pode ser considerada uma falha nos estudos. Pesquisas sugerem que a exposição precoce a agentes infecciosos aumenta a susceptibilidade a doenças alérgicas mais tarde. Tal fato, embasado na “hipótese da higiene”, fornece a estrutura conceitual para desvendar os mecanismos que poderiam explicar o aumento da incidência de doenças alérgicas em crianças de países industrializados, onde as mães possuem um estilo de vida de menor exposição dos filhos a alérgenos e agentes infecciosos na primeira infância.^{1,29}

Foram incluídos nesta revisão estudos do ano de 1983 até 2018. Diversas mudanças ocorreram ao longo desses anos, relativas ao comportamento alimentar e social das mães durante a gestação e a amamentação, tornando uma limitação traçar comparativos entre as pesquisas feitas em anos muito diferentes.

Alguns estudos relacionaram o aumento nos casos de alergia alimentar^{37,38} com uso crescente de dietas de restrição, pelas mães, durante a gestação e dietas de restrição feitas aos filhos nos primeiros anos de vida. As evidências destacam o papel da dieta como um fator-chave que promove uma interação complexa entre nutrientes, seus metabólitos e populações de células imunes, alterando a metilação de ácidos nucleicos por mecanismos epigenéticos, modulando algumas alergias.⁶

Os oligossacarídeos complexos no leite materno apoiam o estabelecimento de bifidobactérias no intestino neonatal que estimulam as respostas dos linfócitos T reguladores e aumentam o desenvolvimento da tolerância^{32,33}. Em países desenvolvidos, algumas mães têm adotado dietas de eliminação durante a gestação e amamentação, excluindo algumas classes de alimentos. Além das dietas de eliminação materna durante a gravidez ou a lactação não serem eficazes na prevenção de alergias, elas podem agravar o quadro.^{40,41} Tem sido descrito que crianças que recebem o leite de mães com esse tipo de dieta podem ter maior chance de alergia alimentar e maior propensão de aderirem a alguma forma de dieta de eliminação no futuro.^{37,38}

Muitos estudos recuperados investigaram possíveis associações entre a dieta materna durante a gravidez e a fase de amamentação e doenças alérgicas na prole, por isso não foram incluídos neste estudo.^{37,38,41} Compreendemos, ainda, que a não consideração de outros parâmetros, como o status atópico dos pais, parto cesáreo ou vaginal, número de irmãos, exposição a alérgenos comuns, infecções virais precoces e exposição ao tabaco podem mascarar

os resultados da pesquisa, por isso devem ser analisados com cuidado.^{35,42} O desenvolvimento e a expressão fenotípica de doenças alérgicas dependem de uma interação complexa entre fatores genéticos, exposição ambiental a alérgenos e fatores adjuvantes não específicos, como fumaça do tabaco, poluição do ar e infecções.⁴² Fatores que modulam benéficamente essa expressão, como aleitamento materno, possuem alta relevância científica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática determinou que não existe um padrão para elaboração de estudos relativos ao tema, concluindo que é preciso padronizar e eliminar vieses, realizando-se análise de predisposição familiar e análise de IgE. Além disso, deve-se analisar com cuidado hábitos alimentares e estilo de vida das mães, incluindo fatores alimentares peculiares da região geográfica de estudo e outros fatores envolvidos na etiologia das doenças alérgicas.

Na maioria dos artigos encontrados e selecionados para esta revisão, os autores concluem que o aleitamento materno exclusivo e/ou complementar modula as doenças alérgicas na primeira infância de maneira positiva. A dieta e o estilo de vida da mãe podem influenciar a composição do leite e exposição de alérgenos ao filho, sendo a região geográfica do estudo um fator importante de análise. Diversos fatores não incluídos nas pesquisas podem funcionar como variáveis de confundimento e mascarar os resultados da pesquisa, devendo ser incluídos em pesquisas futuras para melhorar a qualidade de relatório gerado.

REFERÊNCIAS

1. Pawankar R; Canonica GW; Holgate ST; Lockey RF. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy. 2011. http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
2. Valerie J. Laurence M. Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2015; 15(1):308-322
3. Johansson SGO, Haahtela T (2004). World Allergy Organization Guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 135:83- 92
4. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD003517.
5. Novaes JF. Lamounier JA. Franceschini SCC. Priore SE. Effects of breastfeeding on children's health in the short and long run. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.* 2009; 34(2):139-160
6. DeVries A, Vercelli D. Epigenetics in allergic diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(6): 719-723.
7. Lovinsky-Desir S, Miller RL. Epigenetics, Asthma, and Allergic Diseases: A Review of the Latest Advancements. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012; 12(3): 211-220.
8. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; 95(6):1179-90.

9. Thomsen SF. Epidemiology and natural history of atopic diseases. *European Clinical Respiratory Journal*. 2015; 2: 1, 24642.
10. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 16:4-5, 9-32.
11. Moher D. Liberati A. Tetzlaff J. Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. 2009; 6(7):e1000097
12. Hooijmans CR, Ritskes-Hoitinga, M.. Progress in using systematic reviews of animal studies to improve translational research. *PLoS Medicine*. 2013. 10(7), 1–4.
13. Higashi T. Shimojo N. Suzuki S. Nakaya M. Takagi R. Hashimoto K. Nakagome K. Nakamura K. Kohno Y. Matsushita S. Coenzyme A contained in mothers' milk is associated with the potential to induce atopic dermatitis. *Int Immunol*. 2011;23(12):741-9
14. Kim, A. Lim, G. Oh, I. Kim, Y. Lee, T. Lee, J. Perinatal factors and the development of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 120 (2018) 292–299
15. Goldsmith AJ. Koplin JJ. Lowe AJ. Tang ML. Matheson MC. Robinson M. Peters R. Dharmage SC. Allen KJ. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(4):377-84
16. McGowan EC. Bloomberg GR. Gergen PJ. Visness CM. Jaffee KF. Sandel M. O'Connor G. Kattan M. Gern J. Wood RA. Influence of early-life exposures on food sensitization and food allergy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):171-8.
17. Ehlhlayel MS. Bener A. Duration of breast-feeding and the risk of childhood allergic diseases in a developing country. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(4):386-91.
18. Sears MR. Greene JM. Willan AR. Taylor DR. Flannery EM. Cowan JO. Herbison GP. Poulton R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-7.
19. Businco L. Marchetti F. Pellegrini G. Cantani A. Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy*. 1983;51(2 Pt 2):296-9.
20. Ludvigsson JF. Mostrom M. Ludvigsson J. Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):201-8.
21. Laubereau B. Brockow I. Zirngibl A. Koletzko S. Gruebl A. von Berg A. Filipiak-Pittroff B. Berdel D. Bauer CP. Reinhardt D. Heinrich J. Wichmann HE. GINI Study Group. 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(5):602-7.
22. Miyake Y. Yura A. Iki M. Breastfeeding and the prevalence of symptoms of allergic disorders in Japanese adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(3):312-6.
23. 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(6):478-81.
24. Schoetzau A. Filipiak-Pittroff B. Franke K. Koletzko S. Von Berg A. Gruebl A. Bauer CP. Berdel D. Reinhardt D. Wichmann HE. 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(4):234-42.
25. Marini A. Agosti M. Motta G. Mosca F. Effects of a dietary and environmental prevention programme on the incidence of allergic symptoms in high atopic risk infants: three years' follow-up. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;414:1-21.
26. Oliveira MF. Fanaro GB. Aleitamento materno na prevenção de sobrepeso, obesidade infantil e alergias. *Rev Bras Nutr Clin*. 2015; 30(4):238-337
27. Fujiwara IJT. Breastfeeding and risk of atopic dermatitis up to the age 42 months: a birth cohort study in Japan. *Ann Epidemiol*. 2014;24(4):267-72
28. Al-Makoshi A. Al-Frayh A. Turner S. Devereux G. Breastfeeding practice and its association with respiratory symptoms and atopic disease in 1-3-year-old children in the city of Riyadh, central Saudi Arabia. *Breastfeed Med*. 2013;8(1):127-33.
29. Fotopoulou M. Iordanidou M. Vasileiou E. Trypsianis G. Chatzimichael A. Paraskakis E. A short period of breast feeding in infancy, excessive house cleaning, absence of older sibling, and passive smoking are related to more severe atopic dermatitis in children. *Eur J Dermatol*. 2017 Nov 24. doi: 10.1684/ejd.2017.3165.
30. Brew, BK. Marks, GB. Almqvist, c. Cistulli, PA. Webb, k. Masshall, NS. Breastfeeding and Snoring: A Birth Cohort Study. *Open Access*. 2014; 9: 1-9.
31. Stemeseder, T. Klinglmayr, E. Moser, S. Lang, R. Himly, M. Oostingh, GJ. Zumbach, J. Bathke, AC. Hawranek, T. Gadermaier, G. Influence of Intrinsic and Lifestyle Factors on the Development of IgE Sensitization. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;173:99–104. DOI: 10.1159/000475499.
32. Meel, ERV. Jong, M. Elbert, NJ. Dekker, HT. Reiss, IK. Jongste, JC. Jaddoe, VVW. Duijts, L. Duration and exclusiveness of breastfeeding and school-age lung function and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119 (2017) 21-26.
33. North, ML. Brook, JR. Lee, EY. Omana, V. Daniel, NM. Steacy, LM. BSc, Evans, GJ. Diamond, ML. Ellis, AK. The Kingston Allergy Birth Cohort Exploring parentally reported respiratory outcomes through the lens of the exposome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 465 - 473
34. Lee, MJ. Kang, MJ. Lee, SY. Lee, E. Kim, K. Won, S. Suh, DI. Kim, KW. Sheen, YH. Ahn, K. Kim, BS. Hong, SJ. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL* 141 (2018).
35. Pitchon R. Leite Materno, Nutrição e o desafio para Prevenção das Doenças Alérgicas. *Sociedade Brasileira de Pediatria*. 2012.
36. Morgano MA. Souza L A. Neto JM. Rondó PHC. Composição mineral do leite materno de bancos de leite. *Ciência e Tecnologia de Alimentos, Campinas*. 2005;25(4): 819-24
37. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff-Lonnevig V, Johansson SG, Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of IgE and egg- and milk-specific IgE and IgG antibodies in infants. *Clin Exp Allergy*. 1991;21 :195–202.
38. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3) :CD000133.
39. Veeranki SP, Gebretsadik T, Mitchel EF, Tylavsky FA, Hartert TV, Cooper WO, et al. Maternal folic acid supplementation during pregnancy and early childhood asthma. *Epidemiology*. 2015;26(6):934-41.
40. Black RE, Singhal A, Uauy R. Future Perspectives: Impact of Early Life Nutrition Preventing Atopy and Allergic Disease In: *International Nutrition: Achieving Millennium Goals and Beyond*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser. Nestec Ltd. Vevey/S. Karger AG Basel, 2014, vol 78, pp 141-153. <https://doi.org/10.1159/000354954>
41. Lilja G. Dannaeus A. Foucard T. Graff-Lonnevig V. Johansson SG. Oman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age: in-vivo results. *Clin Exp Allergy*. 1989; 19:473– 479.
42. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15 Suppl 16:4-5, 9-32.