

**Universidade de São Paulo**  
**Faculdade de Saúde Pública**

**Aleitamento materno como fator protetor contra  
alergias alimentares**

**Gabriela Del Gallo Vieira da Rocha**  
**Helena Hartfiel Barroso**

**Trabalho apresentado à disciplina Trabalho  
de Conclusão Curso II, como requisito parcial  
para a graduação no Curso de Nutrição da  
turma 72.**

**Orientadora: Profa. Dra. Kelly Polido  
Kaneshiro Olympio**

**São Paulo**  
**2018**



# **Aleitamento materno como fator protetor contra alergias alimentares**

**Gabriela Del Gallo Vieira da Rocha  
Helena Hartfiel Barroso**

**Trabalho apresentado à disciplina Trabalho  
de Conclusão Curso II, como requisito parcial  
para a graduação no Curso de Nutrição da  
turma 72.**

**Orientadora: Profa. Dra. Kelly Polido  
Kaneshiro Olympio**

**São Paulo  
2018**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos em especial à Professora Kelly P. K. Olympio, que teve papel fundamental na orientação do presente estudo, pela sua dedicação e comprometimento;

Às nossas famílias, que sempre deram o suporte e apoio necessário para chegarmos até aqui;

E a todos que contribuíram direta e indiretamente durante essa jornada e a presença em todos os momentos.

Gabriela DGVR, Helena HB. Aleitamento materno como fator de proteção contra alergias alimentares [Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

## RESUMO

O presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica acerca da relação entre a prática do aleitamento materno e o seu possível papel como fator de proteção contra alergias alimentares. As alergias alimentares são manifestadas, em maior número, na infância. Esse tipo de alergia, que leva a mudanças e adaptações no estilo de vida do indivíduo podendo ser agravada, amenizada ou prevenida de acordo com predisposição genética, casos na família, exposição aos alérgenos e fatores ambientais. Entre os fatores ambientais destaca-se o aleitamento materno. Estudos científicos têm mostrado as vantagens da prática, bem como seu efeito, considerando o tempo de aleitamento, uso de mamadeiras e fatores ambientais presentes. O aleitamento materno traz consequências positivas para toda a vida da criança que foi amamentada, uma vez que sua oferta garante a ingestão de nutrientes, além de fatores de proteção, melhor relação no binômio mãe e filho e possíveis benefícios para a saúde pública. Além disso, a composição do leite materno contribui para a modulação da microbiota do lactente. Os principais agentes microbianos envolvidos no processo do aleitamento materno, ou uso de fórmulas infantis, podem ser tanto benéficos (*Bifidobactérias* e *Lactobacillus*), como maléficos (*C. Difficile*, *Enterobacteriaceae* e *Bacteroides*), resultando em diferentes microbiomas. Sendo assim, a microbiota está associada ao tipo de amamentação do lactente, podendo influenciar diretamente na imunidade do indivíduo, colaborando ou não com a sensibilização sobre alérgenos.

# SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	6
OBJETIVOS .....	10
OBJETIVO GERAL .....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
MÉTODO .....	11
RESULTADOS .....	12
MICROBIOMA INTESTINAL .....	16
FATORES AMBIENTAIS E MICROBIOMA.....	17
Ambiente.....	17
Aleitamento Materno.....	18
ALERGIA ALIMENTAR E ALEITAMENTO MATERNO .....	20
DISCUSSÃO .....	22
AMAMENTAÇÃO E ALERGIA ALIMENTAR .....	22
MICROBIOMA.....	23
Bactérias.....	25
Fatores Imunológicos.....	27
Fatores Nutricionais .....	28
Controvérsias entre os estudos analisados .....	29
CONCLUSÃO .....	30
IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA PROFISSIONAL.....	31
REFERÊNCIAS .....	32

## INTRODUÇÃO

O leite humano, por ser um alimento completo, contém todos os nutrientes necessários para o correto crescimento e desenvolvimento da criança, sendo essencial a nutrição adequada durante a infância. Além de todos os benefícios nutricionais, o aleitamento materno envolve um processo de interação profunda entre o binômio mãe e filho, atuando no desenvolvimento cognitivo e emocional da criança e não só isso, visto que a prática também possui implicações para a saúde física e mental da mãe<sup>15,30</sup>.

O aleitamento materno, como alimento exclusivo durante os seis primeiros meses de vida, é a forma mais segura e eficaz de se alcançar o crescimento e desenvolvimento adequados<sup>35</sup>. Também é recomendada a oferta do leite materno, junto com alimentação complementar, até os dois anos de vida<sup>35, 56</sup>.

Uma análise sobre o tempo de oferta do aleitamento materno em diversos estados brasileiros mostrou que, ao longo dos primeiros seis meses pós-parto, o aleitamento materno exclusivo praticado com 30, 90, 120, 150 e 180 dias foi 75%, 52%, 33%, 19% e 5,7% das mães, respectivamente. Na análise multivariada, as variáveis associadas a risco para o desmame precoce foram a intercorrência mamária hospitalar e, na consulta de retorno, a pega inadequada durante o aleitamento, além da associação das duas anteriores<sup>17</sup>.

A prevalência de amamentação no Brasil mostra que a maioria dos estados brasileiros não segue a recomendação de aleitamento materno exclusivo, sendo apenas 39% dos bebês amamentados exclusivamente até os 5 meses, ou até mesmo ao longo da alimentação complementar, o que indica a importância do incentivo da prática<sup>56</sup>. Além disso, é afirmado que “o aleitamento materno é uma questão de saúde pública e um direito biologicamente determinado”<sup>31</sup>.

Embora a última pesquisa de abrangência nacional, realizada em 2008, mostre que ocorreu um aumento da média em dias do aleitamento materno

exclusivo, esse resultado ainda se encontra longe do esperado<sup>43</sup>. A interrupção dessa prática antes dos seis meses e, conseqüentemente, a introdução de novos alimentos na dieta da criança que até então se encontrava em regime exclusivo de leite materno, provoca danos a saúde do bebê, promovendo exposição precoce a agentes infecciosos, contato com proteínas estranhas e prejuízos ao processo de digestão<sup>9</sup>.

A prática do aleitamento materno fornece imunidade passiva, por meio de componentes protetores e imunomoduladores contra infecções e pode estimular ativamente o sistema imunológico do lactente, fornecendo benefícios múltiplos em longo prazo. Com base em dados existentes, comitês consultivos recomendam fortemente o aleitamento materno exclusivo para a prevenção primária da alergia alimentar<sup>16</sup>.

A alergia alimentar é tida como uma reação anormal a um determinado alimento, mais especificamente uma proteína ou uma pequena molécula capaz de gerar uma resposta no organismo humano. Tais reações devem-se aos mecanismos imunológicos, podendo ou não ser mediados pela Imunoglobulina E (IgE) tendo como produto a rápida liberação de histamina, um potente vasodilatador<sup>38</sup>. A sintomatologia clínica é muito variável, incluindo desde sintomas gastrointestinais até níveis sistêmicos, podendo ser estes mais leves ou mais graves, como o choque anafilático<sup>27</sup>.

Há a definição de que, “a incidência da alergia alimentar dá-se principalmente dentro dos primeiros seis meses de vida, e afeta especialmente lactentes que se viram totalmente privados da prática do aleitamento natural”<sup>38</sup>.

A alergia alimentar afeta em maior número a população de lactentes jovens quando comparada com a população adulta. Acredita-se que a incidência esteja aumentando durante as últimas décadas, tornando-se um problema de saúde em todos os países, tendo em vista que não há tratamentos disponíveis capazes de curar a doença. As pessoas afetadas são aconselhadas a seguir uma dieta de eliminação e a usar medicamentos de emergência em casos em que há risco de

vida. Tais medidas e especificamente o medo de uma reação alérgica fatal apresentam um impacto negativo significativo na qualidade de vida<sup>22</sup>.

Até o momento, não existe uma causa direta que explique o aparecimento das alergias, pois essas caracterizam uma condição complexa e com causas multifatoriais e, assim como toda doença crônica, sua expressão é influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais<sup>49</sup>. Atualmente estima-se que aproximadamente 2 a 3% da população adulta brasileira possui algum tipo de alergia alimentar; já em crianças de até três anos de idade, esse número chega a dobrar, sendo cerca de 6 a 8%, o que torna este o principal grupo afetado e isso pode ser relacionado, em parte, com os hábitos de alimentação da população avaliada<sup>40</sup>.

Entre os fatores ambientais que podem exercer algum tipo de influência sobre o risco ou proteção de alergia alimentar, é incluído o efeito protetor do aleitamento materno. Outras variáveis de proteção consideradas em pesquisas incluem alimentação materna durante a gravidez, e idade em que os alimentos sólidos e alimentos alergênicos foram apresentados à criança<sup>16</sup>.

O efeito protetor do aleitamento materno exclusivo, principalmente quanto à duração do aleitamento, influencia na diminuição do risco do desenvolvimento de uma doença alérgica. Tal mecanismo se dá por meio da modulação da microbiota intestinal infantil, visto que sua composição e função evolui durante os primeiros anos de vida, desempenhando um papel fundamental na formação da imunidade do hospedeiro<sup>42</sup>.

Agentes microbianos podem exercer um efeito importante na sensibilização atópica e na indução de tolerância. Acredita-se que a mucosa de recém-nascidos de países industrializados, especialmente aqueles que foram alimentados por mamadeira, esteja afetada, visto que não ocorre uma interação normal entre o sistema imunológico e os agentes microbianos<sup>16</sup>.

Sabendo das vantagens que o aleitamento materno pode trazer à saúde do lactente, a prática deve ser incentivada para todos, independentemente de casos de



alergias alimentares. O Ministério da Saúde brasileiro recomenda manter o aleitamento materno até os 2 anos de idade, considerando o impacto socioeconômico do desmame precoce causado na saúde pública<sup>8</sup>. O aleitamento materno reduz doenças em lactentes e, com isso, pode reduzir os custos de serviços de saúde<sup>16</sup>.

Levando em conta recentes publicações abordando o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida e sua importância, tanto para a formação do microbioma do recém-nascido, quanto pelo impacto que essa prática pode trazer em relação à resposta imune dessa criança, o presente estudo justifica-se por contribuir, apontando que a intervenção nutricional é fator fundamental na prevenção e tratamento de alergias, sendo a amamentação um de seus pilares<sup>20</sup>. Além disso, as evidências científicas contribuem para que haja maior formulação e fortalecimento de políticas públicas incentivando a prática do aleitamento materno, independentemente de que esse seja fator protetor contra alergias alimentares<sup>31</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

Analisar a possível interação entre a prática do aleitamento materno exclusivo e seu benefício como agente protetor contra alergias alimentares na população infantil com até três anos de idade.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Relacionar o aleitamento materno com o desenvolvimento e modulação da microbiota e seus benefícios para o sistema imunológico;
- Identificar a relação da microbiota infantil com as alergias alimentares e associar os possíveis microrganismos envolvidos;
- Apresentar a importância da prática do aleitamento materno e suas consequências para a saúde coletiva;
- Identificar o papel do profissional de nutrição no âmbito da saúde pública acerca desse tema.

## MÉTODO

Para o desenvolvimento do trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica da literatura por meio da seleção de artigos oriundos do Pubmed utilizando os seguintes termos: “breastfeeding allergy”, “microbiota breastfeeding”, “microbiome breastfeeding” “microbiome allergy” e “food allergy children”, para todos os conteúdos pesquisados foram utilizados os filtros: “humans” e “review/clinical trial”. Parte dos artigos foi retirada da seção: “similar articles” e também publicações que constavam nas referências dos artigos utilizados. Foram feitas buscas pelo Lilacs com o tema “alergia alimentar”, abrangendo título, resumo e assunto, com os filtros: “Brasil”, “humanos” e “hipersensibilidade alimentar”; e pelo Scielo foi utilizado o título de busca como “desmame precoce”, dentro do cenário brasileiro e na língua portuguesa, abrangendo os filtros: “artigo” e “ciências humanas”. Os três bancos de dados citados acima, foram escolhidos artigos entre os anos 2000 e 2018. Já no Google Scholar não houve limitação de data, porém sempre artigos atuais foram priorizados, com os seguintes termos: “aleitamento materno”, “alergias alimentares”, “aleitamento materno e alergias”, “tempo de duração aleitamento materno”, “aleitamento materno fator de proteção”, “desmame precoce”, “coloostro humano”, “coloostro humano imunização”, “composição do leite humano” e “microbioma humano”, pesquisando artigos até a quinta página. Além disso, alguns livros de nutrição foram consultados, referentes aos ciclos da vida e a nutrição clínica, assim como guias de referência de entidades governamentais, como Fundo das Nações Unidas pela Infância e a Organização Mundial da Saúde.

Os critérios para a seleção dos artigos foram os seguintes: população de estudo com crianças de até três anos de idade ou estudos de seguimento até o início da vida adulta; citar a prática do aleitamento materno e sua relação com as alergias alimentares; artigos sobre alergias que abordassem o tipo alimentar; dados epidemiológicos acerca da prática do aleitamento materno no cenário brasileiro; a relação da microbiota com o aleitamento materno, e quais os microrganismos que estão envolvidos no processo. Ainda, foram usados artigos que abordassem o assunto em âmbito coletivo. Foram excluídos os estudos de caso e artigos que abordavam apenas a respeito de alergia respiratória ou atópica.

## RESULTADOS

Foram encontrados ao todo 60 artigos no Pubmed, 6 no Lilacs, 3 no Scielo e 434 no Scholar. Do total de artigos, foram selecionados 76 artigos para a revisão, no entanto foram excluídos em uma seleção final 24 artigos, por não atenderem aos critérios estabelecidos anteriormente. Portanto, obtivemos 52 artigos, 2 livros de Nutrição e 3 guias/diretrizes de entidades como ONU, Unicef e Ministério da Saúde. Dos artigos selecionados, 18 tinham como tema central a alergia alimentar, sendo um deles um livro; 28 artigos falavam da microbiota intestinal e por fim, 10 artigos sobre o tema aleitamento materno e sua prática, incluindo composição do leite materno.

O quadro abaixo representa, em resumo, os 24 artigos originais utilizados para a elaboração dos resultados encontrados. Demais artigos de revisão bibliográfica, livros e guias de referência não foram utilizados no quadro, apenas na elaboração do conteúdo escrito.

**Quadro 1:** Quadro com resumo de artigos utilizados no trabalho.

Local	Número (n) e idade da população	Características da população estudada	Tempo aleitamento	Método	Resultados	Referência
<b>Microbioma intestinal</b>						
Suécia, Inglaterra e Itália	n=116 (S), 108 (IN) e 100 (IT). 3 dias-18 meses	RN >37 semanas.	6 meses	3 dias: Identificação de bactérias 12 meses: Cultura de fezes. API20E; Rapid ID 32A; PCR.	Bactérias anaeróbias/ estafilococos coagulase-negativos primeiros colonizadores	Adlerberth et al., 2007
Canadá	n=166 3-12 meses	RN inscritos na base populacional nacional	3 meses	Illumina 16S Duotip-Test II. Histamina: controle	↑Enterobacterias / Bacteroides ↓Ruminococcaceae em crianças	Azad et al., 2015

		Canadense de Desenvolvimento Longitudinal Infantil		positivo; Glicerina: controle negativo.	amamentadas	
Estônia e Suécia	n=20 (E) e 24 (S) 5 dias-24 meses	Nascidos Women's Clinic of Tartu University Clinics e Linköping University hospital	6 meses	13 grupos de microrg. aeróbios e anaeróbios cultivados por métodos padrão	↑ <i>S aureus</i> / ↓ <i>Bacteroides</i> e bifidobactérias em crianças alérgicas	Björkstén et al., 2001.
Brasil (São Paulo)	n=10 2-30 dias	Nasc.Hospital Universitário (HU)/ baixa condição socioeconômica	1 mês	Técnicas moleculares; extração DNA; PCR	Predominância de <i>Escherichia</i> e <i>Clostridium</i>	Brandt et al., 2012
Países Baixos	n=12 2-20 dias	Nascidos em casa ou policlínicas	20 dias	Microrg= cultura em meio específico e por FISH	Fórm. infantil =↑estafilococos, e. coli e clostrídios	Harmsen et al., 2000
Estados Unidos	n= 298 1-6 meses	RNs de Detroit	6 meses	Sequenciamento 16S rRNA	Aleitamento ↑ <i>Staphylococcus</i> , <i>Bifidobacteria</i> e <i>Lactobacillo</i>	Levin et al., 2016
China	n=79 2-11 anos	Crianças com AA e saudáveis (controle)	>6 meses	Níveis IgE, IL-10; extração DNA e PCR	Alergia alim: ↑ <i>Clostridium sensu stricto</i> e <i>Bacteroides</i>	Ling et al., 2014
Argélia	n=11 NR	RNs com AME desde o nascimento	NR	Extração e purificação do DNA total; TTGE bacteriano; <i>Bifidobacteria</i> TTGE Análise dos perfis TTGE; PCR	Amamentação= prevalência bifidobactérias	Magne et al., 2006
Países Baixos	n=1032 1 mês	KOALA Birth Cohort Study	1 mês	Questionários ;Purificação	Amamentação=↑bifido bactérias/↓ <i>E coli</i> , C	Penders et

				de DNA de fezes; PCR	<i>difficile</i> , <i>B fragilis</i> e lactobacilos	al., 2006
Alemanha	n=606 5 sem-3 anos	Hereditariedade única ou dupla por doença atópica	12 meses	Purificação de DNA de fezes; PCR e diagnóstico médico	Maior duração da amamentação=↓ <i>C difficile</i> e bacteroides/↑lactobacilos e bifidobactérias quando amamentação >6 meses	Penders et al., 2013
Irlanda	n=14 0-6 meses	Crianças alimentadas com LM e FI	6 meses	Abordagem polifásica; PCR.	LM gera colonização mais complexa de bifidobactérias.	Roger et al., 2010
Estados Unidos	n= 323 3-6 meses	Crianças com histórico familiar de alergias.	6 meses	Sequenciamento de fezes Roche 454.	LM gera colonização mais complexa e ↑ bifidobactérias.	Savage et al., 2018
Austrália	n= 90 0-4 meses	RNs saudáveis, IG entre 37 e 42 semanas e peso ao nascer entre 2,5 e 4,75 kg.	4 meses	Piro-sequenciamento das sequências do gene 16S rRNA; PCR.	Bifidobactérias = em AME e uso de FI	Tannock et al., 2013
Brasil (São Paulo)	n= 12 0-12 meses	Parto vaginal no (HU)/ baixa condição socioeconômica	1/3/5 meses	Extração de DNA; ensaios de PCR em tempo real	Predominância= <i>Bifido bacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> / Alta abundância de <i>E. coli</i>	Talarico et al., 2017
Japão	n= 13 0-1 mês	RNs de parto vaginal e IG semelhantes.	NR	Cultura de fezes	FI:Enterobactérias Bacteroides e Enterococos. AME: ↑ bifidobactérias ↓ coliformes	Yoshioka et al., 1983
<b>Alergia alimentar</b>						
Estados Unidos	n=480 0-3 anos	Crianças, classe média, Fort Collins Youth Clinic	NR	Reintrodução de alimentos em duplo-cego a cada 3 meses.	↑ reação alérgica 1º ano.	Bock, 1987
Holanda	n=5828	Estudo Geração	<2, 2-4, 4-6,	Questionários	s/ associação	Elbert et al.,

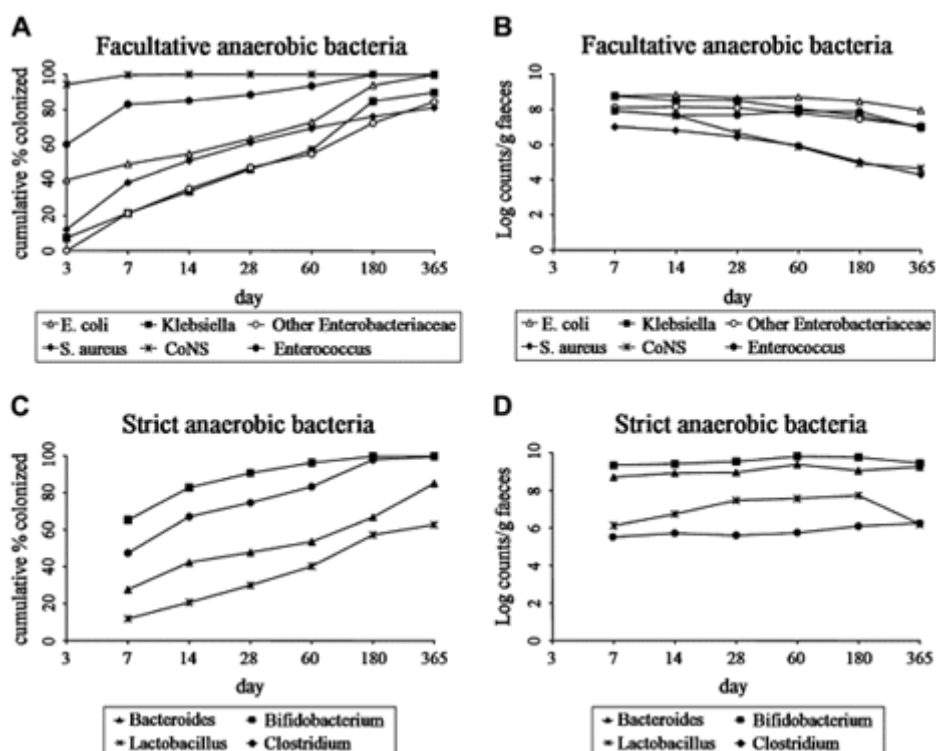
	0-10 anos	R (coorte prospectiva)	and ≥6 meses	; testes cutâneos e diagnóstico médico	aleitamento materno à sensibilização alérgica	2017
Dinamarca	n= 335 1-12 meses	Crianças pré-escolares amamentadas exclusivamente	4-6 meses	Questionários ; testes cutâneos e regressão logística	s/ associação aleitamento materno à sensibilização alérgica	Jelding-Danneman et al., 2015
<b>Aleitamento materno</b>						
China	n=258 6-36 meses	RN >37 semanas s/ anomalias	4 meses	Coorte prospectiva em andamento	Amamentação exclusiva ↓ sensibilização	Liao et al., 2014
Brasil	n=80 15-40 anos	Mães, classe econômica média/baixa. Piracicaba - SP	6 meses	Entrevistas individuais; questionários socioeconômicos.	↑ desmame não planejado, ↑ prazer ao amamentar.	Carrascoza et al., 2005
Brasil	n= 261 14-44 anos	Mães e lactentes Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros. São Paulo – SP	6 meses	Coorte prospectiva	Ao longo dos 6 meses ↓ aleitamento materno exclusivo	Figueiredo et al., 2013
Brasil (Marília)	n= 151 NR	Leite maduro (25 a 35 dias pós parto) de doadoras do BLH de Marília	NR	Digestão por via seca; espectrometria de emissão	LM: adequação Ingestão Dietética de Referência para RNs (0 a 6 meses)	Morgano et al., 2005
Brasil	n= 206 NR	Mães de RN em Hospital Amigo da Criança	6 meses	Entrevistas individuais.	↑ desmame 60 dias, dificuldade na pré-alta	Rocci et al., 2014
Finlândia	n= 150 0-17 anos	RN saudáveis, termos. Helsinki University Central Hospital	> 6 meses	Anamnese, exame físico e exames laboratoriais para alergia.	↓ alergia no grupo com maior tempo de amamentação	Saarinen et al., 1995

S= Suécia; IN= Inglaterra; IT= Itália; E= Estônia; RN= Recém-nascido; AA= Alergia Alimentar; IG=Idade Gestacional; BLH= Banco de Leite Humano; NR= não reportado; LM= leite materno; AME= aleitamento materno exclusivo; FI= fórmula infantil

## MICROBIOMA INTESTINAL

Um estudo de coorte, com mais de 300 crianças suecas, italianas e britânicas, investigou a relação entre a colonização por bactérias fecais cultiváveis e a sensibilização por pelo menos um alérgeno alimentar comum, como clara de ovo, leite de vaca, peixe, amendoim, soja e/ou trigo. A população estudada foi composta por crianças de 18 meses de idade, e levou em conta fatores relacionados à dieta e ao estilo de vida. Como achado do estudo, os autores encontraram que as bactérias gram-positivas dominaram a microbiota inicial, mas com o passar do tempo a contagem de bactérias gram-negativas aumentou. Por meio da Figura 1, é possível observar o padrão de colonização da microbiota por grupos principais de bactérias<sup>2</sup>.

**Figura 1.** Padrão de colonização intestinal durante o primeiro ano de vida



Os resultados são apresentados como a proporção de crianças colonizadas por cada ponto de tempo e a média da contagem de  $\log^{10}$  para crianças colonizadas apenas em cada ponto de tempo para bactérias anaeróbias facultativas (A e B) e bactérias anaeróbias estritas (C e D).

CoNS, estafilococos coagulase-negativos.

Fonte: ADLERBERTH et al., 2007



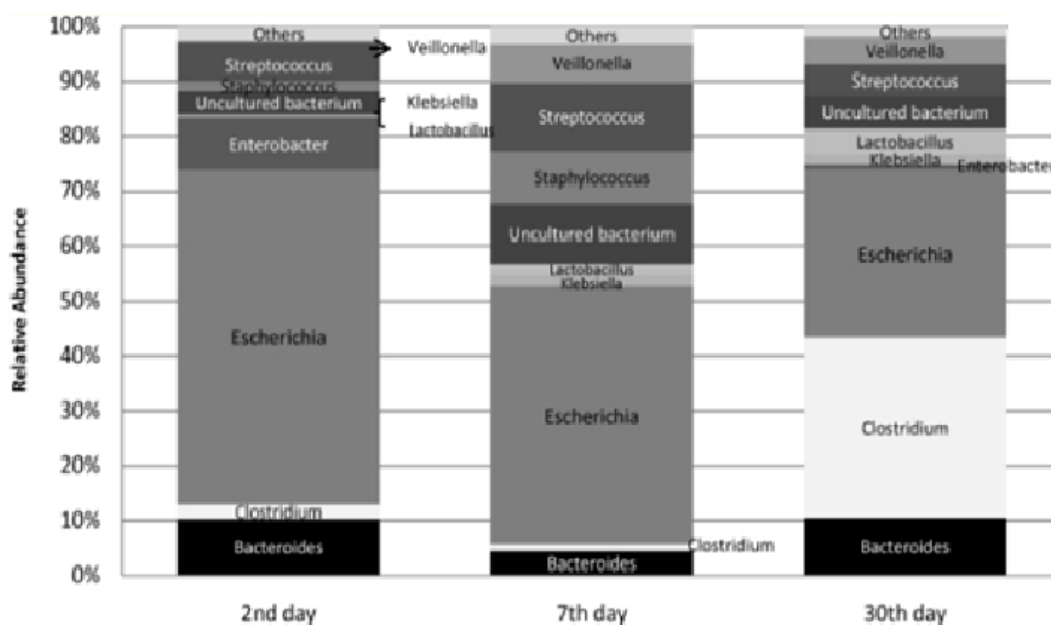
Outras bactérias também estão presentes em lactentes com alergia alimentar, como *Clostridium sensu stricto*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Faecalibacterium*, *Clostridium XIVa*, *Anaerostipes*, *Prevotella*, *Clostridium XVIII* e *Flavonifractor*. O componente da microbiota fecal, *Clostridium sensu stricto*, foi fortemente associado à alergia alimentar infantil<sup>25</sup>. E crianças alérgicas, no primeiro ano de idade, apresentaram prevalência mais baixa de bifidobactéria<sup>5</sup>.

## FATORES AMBIENTAIS E MICROBIOMA

### Ambiente

Em contrapartida, houve uma análise do estabelecimento da comunidade fecal bacteriana durante o primeiro mês de vida em recém-nascidos brasileiros exclusivamente amamentados, na cidade de São Paulo advindo de famílias de comunidades com baixas condições socioeconômicas<sup>7</sup>. Apesar das diferenças individuais, pode ser observado na Figura 3 que a *Escherichia* se mostrou prevalente neste grupo de neonatos, assim como o *Clostridium*. O ambiente contaminado e hábitos de higiene precários favorecem altamente a colonização por bactérias desse grupo, diferindo da colonização em países desenvolvidos, que apresentam altas taxas de *Bifidobacterium*<sup>7</sup>.

**Figura 2.** Padrão de colonização de neonatos na cidade de São Paulo, no segundo, sétimo e trigésimo dia após o nascimento



Fonte: BRANDT et al., 2012

## Aleitamento Materno

Analisando a composição do microbioma de crianças que foram amamentadas exclusivamente, comparadas com as que usaram fórmulas infantis ou até mesmo uma combinação entre os dois, os autores encontraram que neonatos alimentados com fórmulas apresentaram maior colonização por *E coli*, *C difficile*, grupo *B fragilis* e *lactobacilos*, ao contrário daqueles amamentados com o leite materno exclusivo<sup>36</sup>.

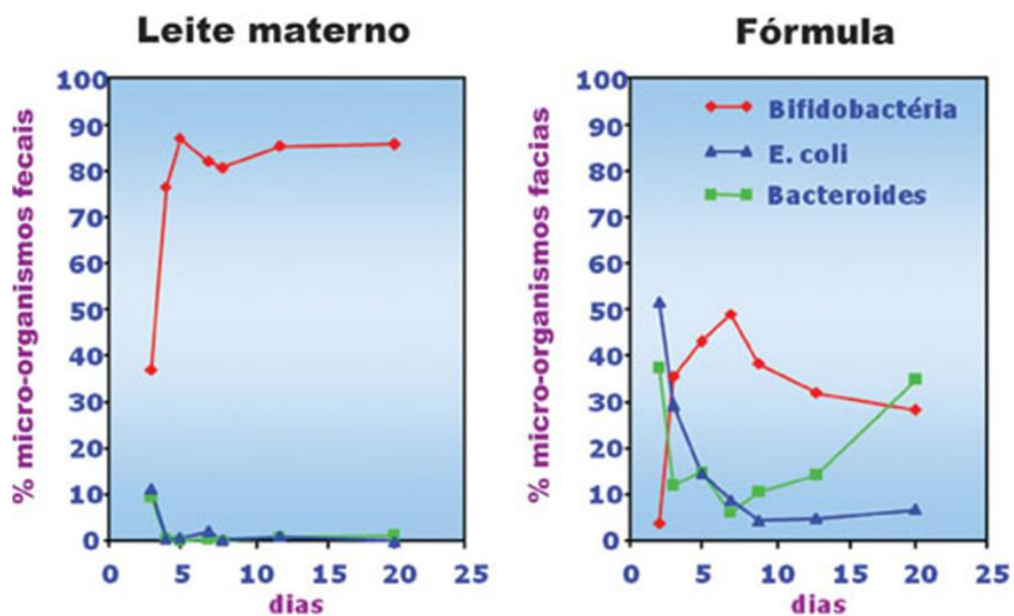
**Quadro 2.** Quadro com a prevalência da colonização bacteriana segundo o tipo de alimentação

Tipo alimentação infantil	N	Bifidobacteria	E. coli	C. difficile	B. fragilis Group	Lactobacilli
Amamentação exclusiva	700	99%	85%	21%	79%	29%
Fórmula exclusiva	232	97%	94%	33%	88%	41%
Combinação	98	99%	93%	35%	83%	34%

Fonte: PENDERS et al., 2006.

O estudo conduzido nos Países Baixos comparou a composição da microbiota gastrointestinal por vinte dias após o nascimento entre seis crianças amamentadas com leite materno exclusivo e seis crianças amamentadas com fórmula láctea durante o mesmo período<sup>28</sup>. A diferença na composição desses dois tipos de leite leva a uma diferença considerável no microbioma das crianças, como é mostrado na comparação das fezes dos dois grupos estudados, ilustrada na Figura 3. A prevalência de bifidobactérias é maior em ambos os grupos, porém, a quantidade de *E. Coli* e Bacteroides é visivelmente maior no grupo alimentado com fórmula<sup>28</sup>.

**Figura 3.** Gráfico comparando micro-organismos presentes nas fezes de criança em aleitamento materno e em uso de fórmula.



Fonte: Malozi, 2010.

Outro estudo compara a alimentação por aleitamento materno e fórmula infantil<sup>19</sup>. Nos bebês alimentados somente via aleitamento materno, em poucas semanas é constituído um microbioma que tem em sua maioria bifidobactérias, o que pode ser explicado por agentes seletivos (fatores bifidobacterianos) presentes no leite humano<sup>19</sup>. A relação do leite materno e a colonização por essa bactéria é consenso entre os autores<sup>5,14,23,26,45,48,52 e 55</sup>. Já crianças alimentadas com fórmula

desenvolvem uma microbiota contendo, além das bifidobactérias, também de Bacteroides, enterobactérias, enterococos e clostrídios<sup>19</sup>.

No entanto, além do quesito amamentação, é proposta uma comparação com o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de idade e por mais de seis meses<sup>2</sup>. Na tabela (3), crianças amamentadas em caráter exclusivo até o sexto mês, apresentam uma colonização inicial por *Escherichia coli* e tardiamente por espécies de *Klebsiella*. Já crianças que foram amamentadas por um período maior que seis meses, apresentaram maiores proporções de *Bifidobacterium species* e posteriormente de *Klebsiella*, no entanto seu valor aparece reduzido quando comparado ao primeiro grupo.

**Quadro 3.** Quadro com a colonização por grupos de bactérias de acordo com o tempo em que as crianças foram amamentadas

Estilo de vida	Aquisição de grupos bacterianos			
	Previamente	P valor	Tardiamente	P valor
Amamentação exclusiva aos 6 meses	<i>Escherichia coli</i>	030	<i>Klebsiella espécies</i>	030
Maior duração do aleitamento materno	<i>Bifidobacterium espécies</i>	050	<i>Klebsiella espécies</i>	006

Fonte: ADLERBERTH et al., 2007

## ALERGIA ALIMENTAR E ALEITAMENTO MATERNO

Em um estudo de seguimento desde a infância até o final da adolescência foi concluído que a amamentação é um fator de proteção contra o desenvolvimento de doenças atópicas, que incluem alergia alimentar. No grupo em que a amamentação foi considerada como pouca (menor que um mês) ou nenhuma, houve uma prevalência consistentemente maior de atopia apresentando uma diferença considerável aos 17 anos de idade. No grupo definido como curto ou sem amamentação comparado com a amamentação prolongada (maior que 6 meses), a atopia foi observada em 65% e 42%, respectivamente<sup>45</sup>.

Quanto à especificidade dos alérgenos, crianças amamentadas exclusivamente durante quatro meses, quando comparadas com aquelas que tiveram uma duração menor do que quatro apresentaram risco reduzido de sensibilização às proteínas do leite de vaca após um ano de idade, persistindo até o segundo ano de vida. No entanto, o efeito protetor do aleitamento materno exclusivo não esteve associado com efeitos de outros alérgenos, como ovo e trigo. Porém, o autor aponta que o estudo apresenta algumas limitações pelo fato de ser um estudo populacional não selecionado e a história de alergia dos pais foi autorreferida e, portanto, sem confirmação alguma<sup>24</sup>.

Bebês que desenvolveram sensibilização alimentar com um ano de idade tiveram uma associação com a microbiota aos três meses de vida, demonstrando que essas crianças possuíam uma baixa colonização da microbiota de modo geral nessa idade, favorecendo o aparecimento da sensibilização a alérgenos<sup>4</sup>. No entanto o autor aponta que o aleitamento materno e outros fatores ambientais como parto cesáreo e o uso de antibióticos, não interferem nos resultados obtidos.

Em outro estudo, em que os autores avaliaram a duração do aleitamento materno (<2, 2-4, 4-6 e ≥6 meses) e sua exclusividade, em que posteriormente analisaram alergia alimentar aos 10 anos de idade não foi encontrada associação com o desenvolvimento de alergia alimentar<sup>13</sup>. O mesmo se aplicou em um estudo em que as crianças foram acompanhadas até os sete anos de idade, demonstrando não haver associação com a duração do aleitamento materno e sensibilização a alérgenos alimentares<sup>21</sup>.

Apesar dos estudos acima demonstrarem que não há associação com a prática do aleitamento materno como fator de proteção a alergia alimentar ou a sensibilização a alérgenos alimentares, o número de artigos utilizados durante a elaboração do estudo que mostraram tal resultado é pequeno (n=3) quando comparado aos que citam o leite materno como benéfico na prevenção de alergias alimentares.

## DISCUSSÃO

### AMAMENTAÇÃO E ALERGIA ALIMENTAR

Acredita-se que a alergia alimentar atinge até 6-8% das crianças de até 3 anos, e 3-4% dos adultos<sup>46</sup>. A real prevalência da alergia alimentar na infância se mantém desconhecida, visto que diversos estudos utilizam critérios distintos em relação a definições e métodos diagnósticos, sendo necessário a padronização<sup>16</sup>. Esse tipo de alergia é mais comum no grupo pediátrico quando comparado a adultos e, como consequência, gera impacto médico, financeiro e social considerável em crianças e suas famílias. Sendo assim, as alergias alimentares tornaram-se um problema global de saúde nos últimos anos e afetam negativamente a qualidade de vida, se analisada em um modo geral<sup>16</sup>.

Um estudo de coorte, realizado com 520 recém-nascidos avaliados até o terceiro ano de vida, teve como resultado inicial, para o teste de provocação oral duplo-cego e controlado com placebo, que apenas 6% das crianças tiveram reação alérgica a alimentos suspeitos. Porém, ao fazer o estudo com todos os pais das crianças, 28% desses acreditavam que seus filhos tinham alergia alimentar, isso porque esse percentual foi o de crianças que tiveram qualquer tipo de reação, alérgica ou não, ao alimento, o que mostra uma possível superestimação da doença<sup>6</sup>.

O risco de desenvolver alergia alimentar pode ser influenciado por fatores ambientais, mas os resultados de possíveis fatores de risco investigados foram contraditórios. Os fatores considerados incluem: alimentação materna durante a gravidez e aleitamento materno; idade em que os alimentos sólidos e alimentos alergênicos foram apresentados; exposição a poluentes; parto cesáreo; idade materna<sup>16</sup>. Acredita-se, em vista disso, que para o desenvolvimento de alergia alimentar, os principais fatores de risco são o histórico familiar de atopia e a exposição precoce a alérgenos; portanto, a maneira mais eficaz de prevenção é o controle dos fatores ambientais, uma vez que a genética não pode ser alterada<sup>40</sup>.

Dentre os fatores ambientais estudados, é possível destacar o efeito protetor do aleitamento materno, levando em consideração que, atualmente, o controle da exposição a alérgenos alimentares é a única forma de tratar e prevenir a alergia alimentar<sup>16</sup>. Segundo o mesmo estudo, “o suprimento de pequenas quantias de alérgenos alimentares via leite materno pode contribuir para a indução de tolerância”. Os comitês consultivos (governamentais) sugerem o aleitamento materno exclusivo como forma de prevenção primária para esse tipo de alergia a partir de estudos realizados e os dados obtidos de tais estudos.

Pesquisadores acreditam que a diferença na microbiota intestinal entre bebês alimentados com leite materno e fórmula evidencia benefícios que a amamentação tem sobre a alimentação com fórmula, ou seja, proteção contra infecções gastrointestinais e indução de tolerância oral a alergias alimentares<sup>19</sup>.

A recomendação, no Brasil, é manter o aleitamento materno até os 2 anos de idade, embora isso se dê mais por razões que levam à problemas de saúde que afetam a área socioeconômica, do que por conta da prevenção de alergia em si<sup>8</sup>. Essas recomendações visam diminuir casos de diarreias, infecções ou doenças respiratórias, e são idênticas para todos os recém-nascidos, com ou sem risco de atopia.

Tendo em vista o aumento de casos de alergia alimentar ao redor do mundo, estratégias de prevenção tem tomado destaque na área da saúde, sendo a amamentação um de seus principais pilares na prevenção e tratamento da alergia<sup>20</sup>. O leite materno oferece a fonte mais apropriada de nutrição para o recém-nascido devido a sua composição, uma vez que contém uma fusão específica de nutrientes, fatores de crescimento e anticorpos maternos protetores<sup>20</sup>.

## MICROBIOMA

O Microbioma humano é definido como “uma única população inteira de micro-organismos e seus elementos genéticos completos que habitam o corpo de

um indivíduo”<sup>28</sup>. O microbioma humano é a interação os genes e o histórico pessoal de exposições ambientais<sup>18</sup>. Os estudos dos microbiomas oferecem melhor compreensão a respeito da sua relação com o do neurodesenvolvimento e os fenótipos comportamentais, que podem interferir em variações inter e intrapessoais na cognição, personalidade, humor, sono e comportamento alimentar<sup>18</sup>.

Cada ser humano é composto por um conjunto aproximado de 10 a 100 trilhões de células microbianas, o qual é denominado de microbiota, sendo o intestino o seu maior reservatório<sup>54</sup>. O papel do microbioma na origem do desenvolvimento da saúde e de doenças tem demonstrado forte influência em longo prazo, especialmente durante a infância<sup>50</sup>, em que desempenha papel fundamental na formação da imunidade balanceando as atividades das células Th-1 e Th-2<sup>42</sup>.

Durante os primeiros anos de vida se dá o desenvolvimento da microbiota, sendo essa estabilizada durante os três anos de idade<sup>42</sup>. O desenvolvimento de uma microbiota saudável responsável por reduzir o risco de desenvolver uma alergia é observada em crianças cujas mães não usaram antibióticos tanto na gravidez como na lactação, assim como bebês que nasceram por parto vaginal, que foram amamentados, que vivem em contato com a natureza na presença de animais e irmãos, sem antibióticos ou condições de vida excessivamente higiênicas<sup>11</sup>.

Acredita-se que a hipótese da higiene esteja envolvida, visto que tal fator promove a privação da exposição microbiana durante a infância, promovendo a desregulação imunológica e ao favorecimento ao desenvolvimento de alergias. Tal hipótese se baseia na observação de que crianças que crescem em famílias pobres, grandes ou que tenham contato com animais, podem reduzir assim o risco de alergia<sup>2</sup>.

Há também uma relação com o local de nascimento, em que lactentes em países industrializados, quando comparados a aqueles em países em desenvolvimento, são colonizados mais tardiamente por bactérias fecais e apresentam uma rotatividade lenta da microbiota, o que pode levar a uma menor



estimulação do sistema imune em crianças ocidentais<sup>2</sup>. Nos países industrializados, principalmente as crianças amamentadas por mamadeira apresentam redução das bactérias benéficas à saúde e aumento das espécies de *clostridium*<sup>16</sup>.

Quanto à amamentação, há um consenso entre os estudos que nos primeiros anos de vida, tal fator exerce forte influência sobre as bactérias e seu metabolismo. Crianças amamentadas apresentaram maiores proporções de bactérias como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus spp*<sup>12</sup>. Além de possuírem níveis mais altos, apresentam uma população de *Bifidobacterium* mais diversa do que os bebês alimentados com fórmulas<sup>44</sup>. Tais microrganismos são importantes quando se trata da microbiota intestinal, pois algumas espécies possuem papéis benéficos à saúde do hospedeiro, sendo o leite materno uma excelente fonte de carboidratos, facilitando assim a colonização por *Bifidobacterium*<sup>52</sup>.

Assim, quando se comparam crianças amamentadas em relação aos lactentes alimentados por fórmulas infantis, estes possuem maior prevalência de clostrídios e proteobactérias, além de exibirem menor diversidade de bactérias, mesmo após o primeiro ano de vida<sup>50</sup>. Apesar das fórmulas tornarem-se suplementadas com ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa, oligossacarídeos, nucleotídeos e lactoferrina, se aproximando ao máximo possível do leite humano, inúmeros compostos bioativos que estão presentes no leite materno não estão presentes em fórmulas industrializadas<sup>36</sup>.

## Bactérias

As bifidobactérias são procariontes Gram-positivos que colonizam naturalmente o trato gastrointestinal humano e a vagina. São considerados como comensais fundamentais que promovem um trato gastrointestinal saudável. Existem, aproximadamente, 32 espécies de bifidobactérias. Eles estão entre os primeiros colonizadores dos trato gastrointestinal estéreis de recém-nascidos e predominam em lactentes amamentados até o desmame<sup>48</sup>.

*Escherichia coli* é um habitante normal dos intestinos da maioria dos animais, incluindo humanos. Algumas origens de *E. coli* podem causar uma grande variedade de doenças intestinais e extra-intestinais em seus hospedeiros, como diarreia, infecções do trato urinário, septicemia e meningite neonatal. Análises filogenéticas mostraram que as origens de *E. coli* se dividem em quatro grupos filogenéticos principais (A, B1, B2 e D)<sup>10</sup>. A *Escherichia coli* exerce um estilo de vida que varia entre um patógeno obrigatório a um comensal. O papel da *E. coli* como patógeno tem sido o foco de estudos consideráveis; no entanto, muito menos se sabe sobre sua função como um comensal<sup>1</sup>.

O clostridium é uma das bactérias Gram-positivas e formadoras de esporos mais relevantes, próprias do trato gastrointestinal<sup>3</sup>. O aumento da abundância de *Clostridium sensu stricto*, poderia ser usado para diferenciar os tipos de alergias alimentares<sup>24</sup>. O gênero *Clostridium sensu stricto* foi associado à IgE, indicando que as crianças com alergias mediadas por IgE apresentavam uma maior quantidade da bactéria, afetando diretamente a patogênese da doença como a bactéria mais predominante<sup>24</sup>.

## MODULAÇÃO DO MICROBIOMA

Durante o período crítico de programação metabólica e imunológica, o leite humano representa sua principal fonte de nutrição, ocasionado por seus efeitos sobre a função intestinal. A ampla presença de fatores bioativos, como proteínas, ácidos graxos poliinsaturados, oligossacarídeos, conteúdo microbiano, metabólitos e micronutrientes presentes no leite materno podem influenciar a maturação imunológica do intestino do bebê<sup>33</sup>.

A composição do leite materno varia entre as mães. Essa variação também é observada com o passar do tempo, e, conseqüentemente, da mudança do tipo de leite, sendo o colostro o tipo de leite que apresenta níveis minerais mais elevados, seguido pelo leite de transição e pelo leite maduro<sup>32</sup>.

O leite materno pode ser definido como: “um fluido biológico complexo composto de milhares de constituintes em vários compartimentos: uma fase aquosa com soluções puras (87%), dispersões coloidais de moléculas de caseína (0,3%), emulsões de glóbulos de gordura (4%), membranas de gordura-glóbulo e células vivas”<sup>39</sup>. No mesmo estudo, os componentes do leite humano são apresentados a partir de suas propriedades físicas e/ou fisiológicas, são elas: proteínas ( $\alpha$ -lactoalbumina,  $\beta$ -Lactoglobulina, caseínas, enzimas, fatores de crescimento, hormônios, lactoferrina, lisozima, IgA secretora e outras imunoglobulinas); Nitrogênio não-proteico (azoto  $\alpha$ -amino, creatina, creatinina, glucosamina, ácidos nucleicos, nucleotídeos, poliaminas, uréia, ácido úrico); carboidratos (lactose, oligossacarídeos, glicopeptídeos, fatores bífidos); lipídios (vitaminas lipossolúveis [A, D, E e K], carotenóides, ácidos graxos, fosfolipídeos, esteróis e hidrocarbonetos, triglicerídeos); vitaminas solúveis em água (biotina, colina, folato, inositol, niacina, ácido pantotênico, riboflavina, tiamina, vitamina b12, vitamina B6, vitamina C); componentes minerais e iônicos (Bicarbonato, Cálcio, Cloreto, Citrato, Magnésio, Fosfato, Potássio, Sódio, Sulfato); minerais (Cromo, Cobalto, Cobre, Fluoreto, Iodo, Ferro, Manganês, Molibdênio, Níquel, Selênio, Zinco); células (células epiteliais, leucócitos, linfócitos, macrófagos, neutrófilos)<sup>39</sup>.

## Fatores Imunológicos

Muitos dos fatores imunológicos que conferem a imunidade ao bebê encontram-se ausentes em fórmulas infantis industrializadas e no leite de vaca, o que explica a diferença entre a composição da microbiota com aqueles que foram amamentados exclusivamente. O leite humano contém células imunológicas, imunoglobulinas, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, lactoferrina, enzimas (peroxidases, lisozimas)<sup>41</sup>.

O TGF- $\beta$ , presentes no leite materno desempenham um papel na manutenção da homeostase no intestino, promovendo a tolerância oral, diminuindo assim o risco de desenvolver alergia na primeira infância<sup>33</sup>. É uma importante citocina reguladora envolvida na supressão das vias Th1 e Th2, sendo a mais

prevalente no leite humano<sup>41</sup>. Além disso, o TGF- $\beta$  induz o aumento da produção de IgA, estando envolvido portanto no processo de indução da tolerância oral<sup>34</sup>.

A imunoglobulina A (IgA) é o isotipo de anticorpo em maior quantidade no leite materno, sendo capaz de modular a composição da microbiota intestinal<sup>29</sup>. Os níveis de IgA expressos no leite humano são influenciados por inúmeros fatores maternos como a dieta, exposições e a microbiota. A imunoglobulina tem se demonstrado eficaz como protetora ao desenvolvimento de alergia ao leite de vaca, em que mães que excluíram o alérgeno da dieta apresentaram níveis mais baixos de IgA, quando comparada a aquelas que mantiveram a alimentação normalmente com a presença do leite de vaca<sup>41</sup>.

## Fatores Nutricionais

Os oligossacarídeos presentes no leite materno, como o galactooligossacarídeo (GOS), são um dos principais componentes do leite materno. São carboidratos parcialmente digeridos no intestino delgado, com destino final no cólon, onde são fermentados, principalmente por bactérias do tipo *Bifidobacterium*, produzindo ácidos graxos de cadeia curta, como ácido acético e ácido lático que desempenham um papel central no desenvolvimento e diferenciação de células T. Portanto, os oligossacarídeos possuem um efeito probiótico ao estimular seletivamente o desenvolvimento de uma microbiota rica em *Bifidobacterium*<sup>53</sup>. Além disso, eles também podem se ligar a receptores epiteliais intestinais específicos, impedindo a adesão de bactérias patogênicas<sup>11</sup>.

Sendo assim, o pH baixo, encontrado no intestino de crianças amamentadas exclusivamente com leite materno favorece o crescimento de bactérias anaeróbicas, além de criar um ambiente desfavorável para o crescimento de coliformes. Após 7 dias do nascimento, observou-se que o pH das fezes de lactentes em aleitamento materno foi de 5,1, enquanto bebês alimentados por fórmulas obtiveram um pH de 6,5<sup>57</sup>. O teor de ferro também estimula o crescimento de uma microbiota saudável e apesar de ser baixo no leite humano, o mineral

possui alta biodisponibilidade, a qual é aumentada pela lactoferrina, auxiliando sua absorção por se ligar a todo ferro que não foi absorvido, permanecendo o ferro indisponível para bactérias do cólon, como bacteroides e enterobactérias. Em contrapartida as bactérias benéficas da microbiota não necessitam do nutriente<sup>12</sup>.

## Controvérsias entre os estudos analisados

Embora grande parte dos estudos apontem que a amamentação é fator de proteção para o desenvolvimento de alergia alimentar, alguns estudos não encontraram associação tanto com a duração ou exclusividade do aleitamento materno<sup>4,13,21</sup>. E que apenas apresentaram risco reduzido a sensibilização por proteínas do leite de vaca, não demonstrando nenhum efeito sobre outros alérgenos<sup>4</sup>.

Avaliar a relação entre o aleitamento materno como forma de prevenção para o desenvolvimento de doenças alérgicas não é uma tarefa fácil. Existem vários fatores que podem se tornar fontes de viés, entre eles a história familiar positiva de alergia, presença de animais em casa, o tempo de introdução de alimentos sólidos, assim como variações na composição do leite materno e a resposta da criança aos constituintes do leite, podendo então explicar alguns resultados conflitantes de estudos que avaliam se realmente o aleitamento é um fator de proteção contra a alergia<sup>33</sup>.

Algumas inconsistências entre os estudos se devem pela diferença na população estudada, o que pode interferir na composição do leite materno. Outra limitação metodológica refere-se ao fato de que alguns estudos não fornecem definições claras quanto à duração da amamentação ou a natureza do aleitamento materno, se foi exclusivo, predominantemente, parcialmente ou nunca amamentado. E por fim, o padrão-ouro para confirmar a alergia alimentar é um desafio alimentar formal, a qual é trabalhoso, caro e inviável em grandes estudos<sup>29</sup>.

## CONCLUSÃO

Diante da revisão da literatura, foi possível compreender o papel fundamental que o aleitamento materno exerce em diversos aspectos no binômio mãe e filho e principalmente na maturidade do sistema imunológico da criança. Sendo esse um fator protetor contra o desenvolvimento de alergias alimentares na infância.

O desenvolvimento de alergias está relacionado com a imaturidade do sistema imune da criança, a qual possui regulação por meio da microbiota intestinal. Tal regulação é influenciada pela genética e pelo ambiente principalmente, sendo o aleitamento materno um de seus reguladores.

O leite materno além de ser um composto rico do ponto de vista nutricional, apresenta elementos que favorecem o desenvolvimento de uma microbiota intestinal saudável, como teor de ferro do leite, a presença de imunoglobulinas e oligossacarídeos que são prebióticos naturais, que são encontrados apenas no leite humano.

E por fim, alguns estudos apontam que o país em que a criança nasce e o ambiente em que ela convive afeta na colonização de bactérias no intestino. Sendo que a microbiota de crianças nascidas em países desenvolvidos, representado pela hipótese de higiene possui um déficit de microrganismos fundamentais na prevenção contra a alergia alimentar.

## **IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA PROFISSIONAL**

A partir da revisão bibliográfica realizada no presente estudo, é possível perceber o valor da prática do aleitamento materno, bem como o seu incentivo às mães. O tema é de grande relevância para o âmbito coletivo, tendo em vista todas as vantagens que promove e são carregadas ao longo da vida, como a prevenção de doenças alérgicas, infecciosas e crônicas e aspectos associados à relação social.

A criação de políticas públicas relacionadas ao incentivo da amamentação, ampliação do conhecimento acerca de bancos de leite humano e oferecimento do suporte necessário para as lactantes, são de responsabilidade dos profissionais de saúde. Uma vez que os nutricionistas têm papel fundamental na alimentação desde a primeira fase da vida, esse grupo de profissionais deve explorar mais a fundo o aleitamento materno, da mesma maneira que deve cobrar por posicionamentos de políticas a respeito. Além de explorar, é necessário orientar, de forma clara e acessível, a população acerca do assunto, seus benefícios e importância.

## REFERÊNCIAS

1. Abraham S, Gordon DM, Chin J, Brouwers HJM, Njuguna P, Groves MD, et al. Molecular characterization of commensal *Escherichia coli* adapted to different compartments of the porcine gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(19):6799-803 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3457480/>.
2. Adlerberth I, Strachan DP, Matricardi PM, Ahrné S, Orfei L, Åberg N, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):343-350 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674907009694#bib21>.
3. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous *Clostridium* Species. *Science* 21 Jan 2011. Vol. 331, Issue 6015, pp. 337-341. [acesso em novembro de 2018]. Disponível em: [http://science.sciencemag.org/content/331/6015/337?casa\\_token=mp12sYNgqwUAAAAA:IhJhFY0ndIClel\\_g9kdYsawH0QCKDTNNfKKCR-Djsgmb9wpYil4yPqsHLgY5FjO0i0PLT6aDS9Tt1m4](http://science.sciencemag.org/content/331/6015/337?casa_token=mp12sYNgqwUAAAAA:IhJhFY0ndIClel_g9kdYsawH0QCKDTNNfKKCR-Djsgmb9wpYil4yPqsHLgY5FjO0i0PLT6aDS9Tt1m4)
4. Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, HayGlass KT, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin. Exp. Allergy*. 2015;45(3):632–643 [acesso em maio de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cea.12487>
5. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108,(4):516–520 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674901961408?via%3Dihub>.
6. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics*. 1987;79(5):683-8 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/79/5/683.full.pdf>.
7. Brandt K, Taddei CR, Takagi EH, Oliveira FF, Duarte RTD, Irino I, et al. Establishment of the bacterial fecal community during the first month of life in Brazilian newborns. *Clinics*. 2012;67(2):113–123 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275115/>.
8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Política de Saúde, Organização Pan Americana da Saúde. Guia alimentar para crianças menores de 2 anos/ Secretaria de Política de Saúde, Organização Pan Americana da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde: 2002. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/Guiaaliment.pdf>. Acesso em setembro 2018.



9. Carrascoza KC, Júnior ALC, Moraes ABA. Fatores que influenciam o desmame precoce e a extensão do aleitamento materno. *Estud psicol.* 2005;22(4):433-440 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/estpsi/v22n4/v22n4a11>.
10. Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and Simple Determination of the *Escherichia coli* Phylogenetic Group. *APPL. ENVIRON. MICROBIOL. VOL. 66, 2000.* [Acesso em novembro de 2018]. Disponível em: <https://aem.asm.org/content/aem/66/10/4555.full.pdf>
11. Cukrowska B. Microbial and Nutritional Programming—The Importance of the Microbiome and Early Exposure to Potential Food Allergens in the Development of Allergies. *Nutrientes.* 2018; 10(1541) [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/10/1541>.
12. Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J of Nutr.* 2002;88(1):11-18 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215177?log\\$=activity](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215177?log$=activity).
13. Elbert NJ, Van Meel ER, Den Dekker HT, Jong NW, Nijsten TEC, Jaddoe VVW, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and risk of childhood atopic diseases. *Allergy.* 2017;72(2):1936-1943 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13195>.
14. Fanaro S, Chierici R, Guerrini P, Vigi V. et al. Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Pediatr Suppl.* 2003; 441;48-55 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00646.x>.
15. Ferreira CD, et al. *Coleção Manuais da Nutrição 2: Ciclos da Vida.* 2 ed. Salvador: Sanar; 2016.
16. Ferreira CT, Seidman E. Alergia alimentar: atualização prática do ponto de vista gastroenterológico. *J. Pediatr.* 2007;83(1):7-20 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0021-7557200700010000](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-7557200700010000).
17. Figueredo SF, Mattar MJG, Abrão ACFV. Hospital Amigo da Criança: prevalência de aleitamento materno exclusivo aos seis meses e fatores intervenientes. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(6):1291-7 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/reeusp/article/viewFile/78091/82159>.
18. Gonzalez A, Stombaugh J, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Gordon JI, Knight R. The mind-body-microbial continuum. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011 Mar; 13(1): 55–62. [Acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139398/>

19. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG, et al. Analysis of Intestinal Flora Development in Breast-Fed and Formula-Fed Infants by Using Molecular Identification and Detection Methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:61-7. [Acesso em novembro de 2018]. Disponível em:  
[https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2000/01000/Analysis\\_of\\_Intestinal\\_Flora\\_Development\\_in.19.aspx?casa\\_token=cwrwLAFjTbKAAAAA:a9CSHfGSPizBXZWNyG2YyyFAk0oA4yWMPpJgSUvylpdANW\\_xQtyTytNbzhH-HZWbMsEL-kSoWj1Ni9Bkop6D3V7YIGQo](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2000/01000/Analysis_of_Intestinal_Flora_Development_in.19.aspx?casa_token=cwrwLAFjTbKAAAAA:a9CSHfGSPizBXZWNyG2YyyFAk0oA4yWMPpJgSUvylpdANW_xQtyTytNbzhH-HZWbMsEL-kSoWj1Ni9Bkop6D3V7YIGQo)
20. Heine RG. Food Allergy Prevention and Treatment by Targeted Nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):33-45 [acesso em abril de 2018]. Disponível em:  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/487380>.
21. Jelding-Dannemand EA, Schoos AMM, Bisgaard H. Breast-feeding does not protect against allergic sensitization in early childhood and allergy-associated disease at age 7 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1302-1308 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674915002729?via%3Dihub>
22. Kansen HM, Le TM, Meijer Y, Flokstra-de Blok BMJ, Welsing PMJ, Van der Ent CK, et al. The impact of oral food challenges for food allergy on quality of life: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29:527-537 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.12905>.
23. Levin AM, Sitarik AR, Havstad SL, Fujimura KE, Wegienka G, Cassidy-Bushrow AE, et al. Joint effects of pregnancy, sociocultural, and environmental factors on early life gut microbiome structure and diversity. *Sci Rep*. 2016; 6: 31775 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4997337/>.
24. Liao SL, Lai SH, Yeh KW, Huang YL, Yao TC, Tsai MH, et al. Exclusive breastfeeding is associated with reduced cow's milk sensitization in early childhood. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2014;25(5):456-461 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pai.12247>
25. Ling Z, Li Z, Liu X, Cheng Y, Luo Y, Tong X, et al. Altered Fecal Microbiota Composition Associated with Food Allergy in Infants. *Appl Environ Microbiol*. 2014;80(8):2546–2554 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3993190/>.
26. Magne F, Hachelaf W, Suau A, Boudraa G, Mangin I, Touhami M, et al. A longitudinal study of infant faecal microbiota during weaning. *FEMS Microbiol Ecol*. 2006;58(3):563-571 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1574-6941.2006.00182.x>.
27. Maham LK, Escott-stump S, Raymond JL. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 13ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

28. Malozi MC. A importância da microbiota no sistema imunológico. *Pediatria Moderna* Out 10 V 48 N 10. [Acesso em outubro de 2018]. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=5158](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5158).
29. Matheson MC, Allen KJ, Tang MLK. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42: 827-851 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2222.2011.03925.x>.
30. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;4 [acesso em setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003514.pub2/abstract>.
31. Miyazato D. Aleitamento Materno é Questão de Saúde Pública. *Jornal da USP*. São Paulo, 03 ago. 2017. Disponível em: <http://jornal.usp.br/atualidades/aleitamento-materno-e-questao-de-saude-publica/>. Acesso em abril de 2018.
32. Morgano MA, Souza LA, Neto JM, Rondó PHC. Composição mineral do leite materno de bancos de leite. *Ciênc. Tecnol. Aliment.*, Campinas, 25(4): 819-824, out.-dez. 2005. [Acesso em outubro de 2018]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/%0D/cta/v25n4/27657.pdf>.
33. Munblit D, Peroni DG, Boix-Amorós A, Hsu PS, Land BV, Gay MCL, et al. Human Milk and Allergic Diseases: An Unsolved Puzzle. *Nutrients*. 2017; 9(8) [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579687/#B67-nutrients-09-00894>.
34. 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(1):47-59 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-3038.2009.00913.x>.
35. Organização Mundial da Saúde e Fundo das Nações Unidas pela Infância. Proteção, promoção e apoio ao aleitamento materno: o papel especial dos serviços materno-infantis. Genebra, 1989. Disponível em: <http://www.ibfan.org.br/documentos/outras/doc-715.pdf>. Acesso em abril de 2018.
36. Penders J. et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):601-607 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674913009780?via%3Dihub#bib6>.
37. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2) [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <http://pediatrics.aappublications.org/content/118/2/511>

38. Pereira ACS, Moura SM, Constant PBL. Alergia alimentar: sistema imunológico e principais alimentos envolvidos. *Semina: Ciênc. Biol. Saúde*. 2008;29(2):189-200 [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3466/2821>
39. Picciano MF. Nutrient Composition of Human Milk. *Pediatric Clinics of North America* Vol 48, Issue 1, Feb 2001, Pages 53-67. [Acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395505702856>
40. Pomiecinski F, Guerra VMCO, Mariano REM, Landim RCSL. Estamos vivendo uma epidemia de alergia alimentar? *Rev. bras. promoç. saúde*. 2017;30(3):1-3 [acesso em maio de 2018]. Disponível em: <http://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/7080/pdf>.
41. Rajani PS, Seppo AE, Järvinen KM. Immunologically Active Components in Human Milk and Development of Atopic Disease, With Emphasis on Food Allergy, in the Pediatric Population. *Front Pediatr*. 2018; 6 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6090044/>.
42. Riiser A. The human microbiome, asthma, and allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(35) [acesso em abril de 2018]. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674907/pdf/13223\\_2015\\_Article\\_102.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4674907/pdf/13223_2015_Article_102.pdf).
43. Rocci E, Fernandes QRA. Dificuldades no aleitamento materno e influência no desmame precoce. *Rev Bras Enferm*. 2014;67(1) [acesso em abril de 2018]. Disponível em: <http://www.redalyc.org/html/2670/267030130003/>.
44. Roger LC, Costabile A, Holland DT, Hoyles L, McCartney AL. Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology*. 2010;156:3329–3341 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <http://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/micro/156/11/3329.pdf?expires=1541072276&id=id&accname=guest&checksum=348C04CEB30616776F0C2DC0ACA6FBD6>.
45. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordillo JE, Lange NE, Zhou Y, O'Connor GT, et al. Diet during Pregnancy and Infancy and the Infant Intestinal Microbiome. *J. Pediatr*. 2018 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347618309752?via%3Dihub>.
46. Sampson HA. Food allergy – accurately identifying clinical reactivity. *Allergy*. 2005;60(79):19-24 [acesso em setembro 2018]. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2005.00853.x>.
47. Schell MA, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC, et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *PNAS* October 29, 2002 99 (22) 14422-14427.

[Acesso em novembro de 2018]. Disponível em:  
<http://www.pnas.org/content/99/22/14422.full>

48. Solé D, Silva LR, Filho NAR, Sarni ROS. Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2007. *Rev. bras. alerg. Immunopatol.* 2008;31(2) [acesso em abril de 2018]. Disponível em:  
[http://nutricaoemfoco.com.br/NetManager/documentos/consenso\\_brasileiro\\_sobre\\_alergia\\_alimentar.pdf](http://nutricaoemfoco.com.br/NetManager/documentos/consenso_brasileiro_sobre_alergia_alimentar.pdf).

49. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. *Pediatrics.* 2018;141(4) [acesso em junho de 2018]. Disponível em:  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/141/4/e20172437.full.pdf>

50. Tannock GW, Lawley B, Munro K, Pathmanathan SG, Zhou SJ, Makrides M, et al. Comparison of the Compositions of the Stool Microbiotas of Infants Fed Goat Milk Formula, Cow Milk-Based Formula, or Breast Milk. *Appl Environ Microbiol.* 2013;79(9): 3040–3048 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3623157/>.

51. Talarico ST, Santos FE, Brandt KG, Martinez MB, Taddei CR. Anaerobic bacteria in the intestinal microbiota of Brazilian children. *Clinics.* 2017;72(3):154-160 [acesso em abril de 2018]. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322017000300154](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322017000300154).

52. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int.* 2017;66(4):515-522 [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893017301119?via%3Dihub>.

53. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the human microbiome. *Nutr. Rev.* 2012;70(1):38-44 [acesso em abril de 2018]. Disponível em:  
[https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/70/suppl\\_1/S38/1921538](https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/70/suppl_1/S38/1921538).

54. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5: 494. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170138/>.

55. World Health Organization. Guideline: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services, 2017. Disponível em:  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259386/9789241550086-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em abril de 2018.

56. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and Differences of Intestinal Flora in the Neonatal Period in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants. *PEDIATRICS.* 1983; 72(3) [acesso em outubro de 2018]. Disponível em:  
<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/72/3/317.full.pdf>.