

Introdução

Ao longo das últimas décadas, a incidência de doenças atópicas como asma, rinite alérgica, dermatite atópica tem aumentado drasticamente. A doença alérgica é um distúrbio multifactorial complexo que envolve a combinação de interacções genéticas e ambientais, sendo que os factores ambientais são a chave para explicar as variações e alterações na prevalência da doença. É certo que a alimentação da criança, juntamente com outros factores ambientais, tem profundas implicações no risco de atopia. Intervenções nutricionais específicas podem prevenir ou atrasar o aparecimento de doença atópica em crianças com elevado risco de desenvolver alergia. (1)

Possíveis abordagens na prevenção da alergia incluem uma grande variedade de medidas, incluindo restrições alimentares da mãe durante a gravidez e lactação, uso de fórmulas hipoalergénicas, e o atraso na introdução de certos alimentos na dieta. Perante estas abordagens, o atraso na introdução de alimentos sólidos é uma das medidas mais comumente recomendadas. (2)

As vantagens da amamentação nos primeiros meses de vida da criança são evidentes e variadas. Estas incluem benefícios nutricionais, imunológicos, de desenvolvimento, psicológicos, sociais, económicos e ambientais. (3)

Apesar de ser altamente recomendada pelos pediatras e das suas vantagens não poderem ser negadas, o papel da amamentação exclusiva na prevenção da doença alérgica não é claro e tem sido objecto de estudo e debate nos últimos anos. Um grande número de estudos relata menores riscos de eczema atópico (dermatite atópica), asma, rinite alérgica e testes alérgicos cutâneos positivos em crianças amamentadas, ou equivalentemente, maiores riscos em crianças alimentadas com leite de vaca convencional ou fórmulas hidrolisadas. Muitos destes estudos mostram um elevado grau de protecção associado à amamentação exclusiva e/ou mais prolongada com efeitos mais pronunciados em crianças com um membro da família de primeiro grau (mãe, pai, irmão), com uma ou mais doenças atópicas. No entanto, outros estudos têm mostrado nenhuma redução, ou mesmo um risco aumentado com a amamentação exclusiva. (4)

Influência da exposição precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da doença alérgica

A presente dissertação tem como objectivo analisar a influência da exposição precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da doença alérgica respiratória e tópica, mais concretamente, da asma, rinite alérgica e dermatite atópica.

Escolhi este tema porque é actual e está a ser objecto de estudo, porém ainda permanece controverso. Para além disso, a Pediatria é uma especialidade que me suscita interesse, e aprofundar o meu conhecimento nesta área será importante para mim no âmbito da minha profissão, mas também me enriquecerá como mulher e futura mãe.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ALÉRGICA (5,6)

Uma resposta imune mobiliza um conjunto de moléculas efectoras, que actuam para remover antígenos através de vários mecanismos. Geralmente, essas moléculas efectoras induzem uma resposta inflamatória local que elimina antígenos sem causar dano intenso aos tecidos do hospedeiro. Contudo, sob certas circunstâncias, essa resposta inflamatória pode causar efeitos deletérios, resultando em dano significativo ou mesmo morte tecidual. Essa resposta imune inapropriada é denominada de hipersensibilidade ou alergia.

As reacções de hipersensibilidade decorrem através de uma resposta humoral ou mediada por células, e podem ser distinguidas diversas formas, reflectindo diferenças nas moléculas efectoras geradas no decurso da reacção.

P.G.H. Gell e R. R. A. Coombs propuseram um modelo de classificação que divide as reacções de hipersensibilidade em 4 tipos. Três tipos ocorrem pela via humoral e são mediadas por anticorpos ou complexos antígeno-anticorpo: mediadas por IgE (tipo 1), mediadas por anticorpo (tipo 2) e mediadas por complexos imunes (tipo 3). O tipo 4 depende de respostas mediadas por células, e é denominada de hipersensibilidade retardada. Cada um destes tipos envolve mecanismos, células e mediadores distintos. (fig. 1)

O meu estudo vai incidir nas reacções mediadas por IgE (tipo 1) pois, para além de serem as mais comuns e de maior interesse clínico para a criança, relacionam-se fortemente com factores ambientais, como a alimentação no primeiro ano de vida.

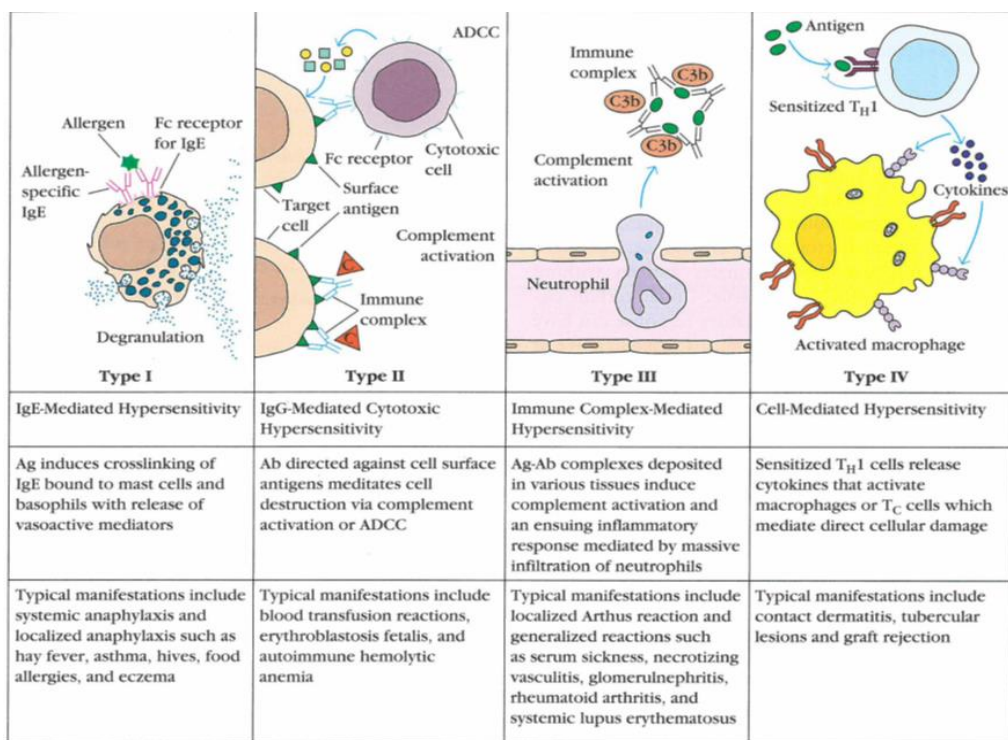


Figura 1 - Os quatro tipos de respostas de hipersensibilidade (6)

Uma reacção de hipersensibilidade do tipo 1 é induzida por um tipo próprio de antigénios, conhecidos como alérgenos, e é marcada por uma resposta humoral normal, ou seja, resulta na produção de anticorpos pelas células do plasma e células de memória. O que distingue uma resposta humoral normal de uma reacção de hipersensibilidade do tipo 1 é a produção de IgE pelas células do plasma. Esta classe de anticorpos liga-se com elevada afinidade aos receptores Fc dos mastócitos na superfície dos tecidos, e dos basófilos no sangue. Os mastócitos e basófilos revestidos por IgE tornam-se então sensibilizados, e uma exposição futura ao mesmo alérgeno, atravessa a membrana das células sensibilizadas, causando a desgranulação das mesmas. (fig. 2) Os principais efeitos - vasodilatação e contracção do músculo liso - podem ser sistémicos ou localizados, dependendo da extensão do mediador libertado.

A maior parte dos humanos têm respostas significativas mediadas por IgE somente como defesa contra infecções parasitárias. Alguns indivíduos, contudo, têm uma predisposição hereditária para desenvolver reacções de hipersensibilidade contra antigénios ambientais comuns, denominada de atopia. O termo alérgeno refere-se especificamente a antigénios não parasitários capazes de estimular respostas de hipersensibilidade do tipo 1 em indivíduos alérgicos. (fig. 3) Esta resposta anormal dos indivíduos atópicos é em parte genética, e por vezes transmite-se em famílias. Estes têm níveis circulantes anormalmente elevados de IgE e eosinófilos, e são mais susceptíveis a desenvolver alergias como asma, rinite alérgica e dermatite/eczema atópico.

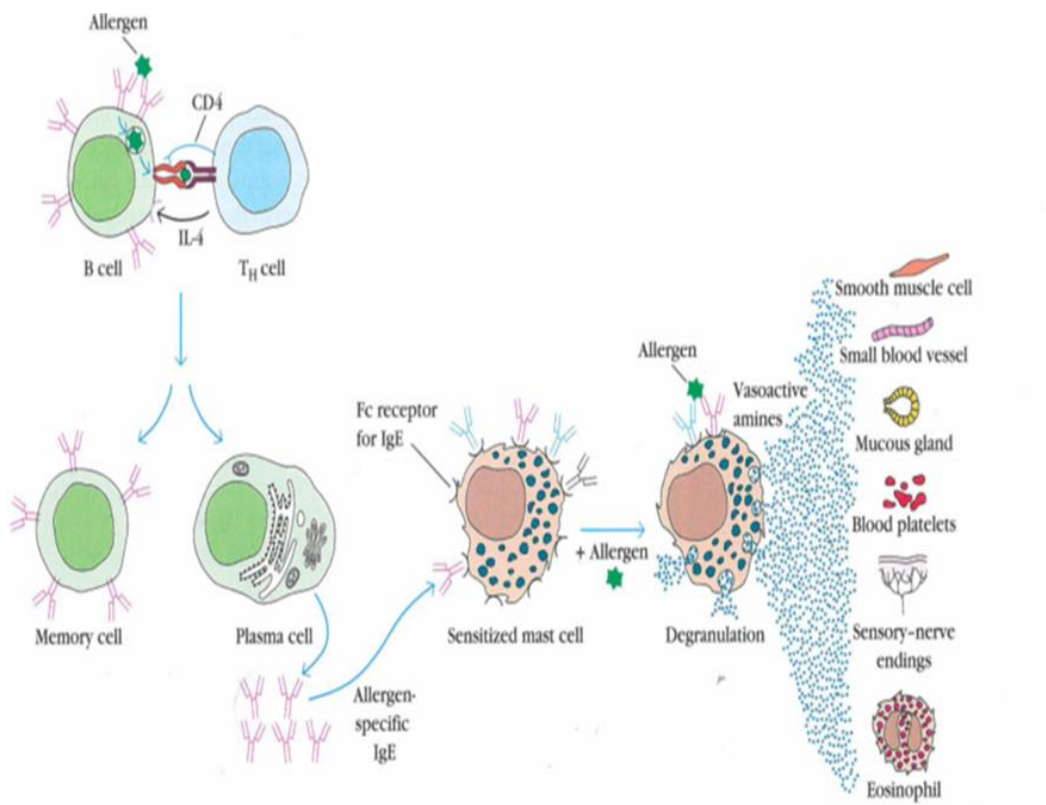


Figura 2- Mecanismo geral subjacente às reacções de hipersensibilidade do tipo 1 (6)

Proteins	Foods
Foreign serum	Nuts
Vaccines	Seafood
	Eggs
Plant pollens	Peas, beans
Rye grass	Milk
Ragweed	
Timothy grass	Insect products
Birch trees	Bee venom
	Wasp venom
Drugs	Ant venom
Penicillin	Cockroach calyx
Sulfonamides	Dust mites
Local anesthetics	
Salicylates	Mold spores
	Animal hair and dander

Figura 3 - Alergénios comumente associados a hipersensibilidade do tipo 1 (6)

Há, no entanto, diversos eventos intracelulares que regulam a desgranulação dos mastócitos.

O domínio citoplasmático da cadeia β e γ do receptor de elevada afinidade Fc ($Fc\epsilon RI$) dos mastócitos e basófilos está associado às proteínas tirosina quinases. Quando a IgE se liga a estes receptores, as proteínas tirosina quinases - tirosina e fosfolipase C - são activadas, resultando na sua fosforilação. Estes eventos induzem a produção de segundos mensageiros, que medeiam o processo de desgranulação.

A ligação cruzada do receptor Fc causa a metilação de vários fosfolípidos da membrana, resultando num aumento da fluidez da mesma e na formação de canais de cálcio, provocando o aumento da sua absorção extracelular e a libertação das reservas intracelulares do reticulo endoplasmático. O aumento de cálcio intervém na formação de ácido araquidónico, que é convertido em duas classes de mediadores: prostaglandinas e leucotrienos.

Concomitantemente à metilação dos fosfolípidos e ao aumento de cálcio há também um aumento transitório da actividade da adenilciclase, resultando na rápida libertação de cAMP, necessário ao processo de desgranulação.

As diferentes manifestações clínicas estão relacionadas com os efeitos biológicos dos mediadores libertados durante a desgranulação dos mastócitos e basófilos. Quando é gerada uma resposta a uma infecção parasitária, esses mediadores iniciam um processo benéfico de defesa, que inclui vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, o que promove o influxo de plasma e células inflamatórias que atacam o patógeno. Por outro lado, os mediadores libertados pela exposição a alergénios, resultam num aumento desnecessário da

Influência da exposição precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da doença alérgica

permeabilidade vascular e inflamação, cujos efeitos deletérios ultrapassam qualquer efeito benéfico.

Os mediadores podem ser classificados em primários ou secundários. (tabela 1)

Tabela 1 - Principais mediadores envolvidos na hipersensibilidade do tipo 1 (6)

Mediator	Effects
PRIMARY	
Histamine, heparin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Serotonin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Eosinophil chemotactic factor (ECF-A)	Eosinophil chemotaxis
Neutrophil chemotactic factor (NCF-A)	Neutrophil chemotaxis
Proteases	Bronchial mucus secretion; degradation of blood-vessel basement membrane; generation of complement split products
SECONDARY	
Platelet-activating factor	Platelet aggregation and degranulation; contraction of pulmonary smooth muscles
Leukotrienes (slow reactive substance of anaphylaxis, SRS-A)	Increased vascular permeability; contraction of pulmonary smooth muscles
Prostaglandins	Vasodilation; contraction of pulmonary smooth muscles; platelet aggregation
Bradykinin	Increased vascular permeability; smooth-muscle contraction
Cytokines	
IL-1 and TNF- α	Systemic anaphylaxis; increased expression of CAMs on venular endothelial cells
IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- β , and GM-CSF	Various effects (see Table 12-1)

Os mediadores primários são produzidos antes da desgranulação e ficam armazenados nos grânulos, sendo os principais e mais significativos a histamina, as proteases, o factor quimiotáctico eosinofílico, e a heparina.

Os mediadores secundários são sintetizados depois da activação da célula-alvo, ou libertados pelo rompimento da membrana dos fosfolípidos durante a desgranulação. Estes incluem o factor activador de plaquetas, os leucotrienos, as prostaglandinas, a bradicinina, e várias citocinas. (fig.4)

A histamina é o componente major dos grânulos dos mastócitos, com três tipos de receptores de conhecidos- H1, H2, H3 - que variam na sua localização e medeiam diferentes efeitos quando ligados á histamina. A maior parte dos efeitos biológicos da histamina na reacção alérgica são mediados pelo receptor H1. A ligação ao receptor induz contracção do músculo liso brônquico e intestinal, aumento da permeabilidade das vénulas e aumento da secreção de muco pelas células caliciformes.

Por outro lado, a ligação aos receptores H2 aumenta a permeabilidade vascular, promove a vasodilatação e estimula as glândulas exócrinas. A ligação aos receptores H2 nos mastócitos e basófilos inibe a desgranulação, exercendo portanto um feedback negativo na libertação dos mediadores. (5)

Já os leucotrienos e as prostaglandinas são mediadores secundários, produzidos por uma cascata enzimática, com efeitos mais pronunciados e tardios que os mediados pela histamina. Os leucotrienos promovem a broncoconstrição e aumentam a permeabilidade vascular e a produção de muco; a prostaglandina D₂ provoca broncoconstrição. Pensa-se que os leucotrienos contribuam para o broncospasmo prolongado e acúmulo de muco nos asmáticos.

Os mastócitos secretam IL-4, IL-5, IL-6 e TNF- α . Estas alteram o microambiente local, pelo recrutamento de células inflamatórias, como neutrófilos e eosinófilos. A IL-4 aumenta a produção de IgE pelas células B, e a IL-5 é especialmente importante no recrutamento e activação dos eosinófilos. Já uma elevada concentração de TNF- α secretada pelos mastócitos, pode contribuir para o choque na anafilaxia sistémica.

As reacções do tipo 1 podem ser sistémicas ou localizadas. O meu trabalho vai incidir nas localizadas, mais precisamente na doença alérgica respiratória (asma e rinite alérgica) e tópica (dermatite atópica), fazendo uma breve referência a cada uma delas.

Na anafilaxia localizada, a reacção é limitada a um tecido específico ou órgão, e tem um padrão hereditário, sendo denominada de atopia. As alergias atópicas atingem cerca de 20% da população nos países desenvolvidos e incluem a rinite alérgica, a asma, a dermatite atópica/eczema, assim como as alergias alimentares, que não vão ser abordadas neste trabalho.

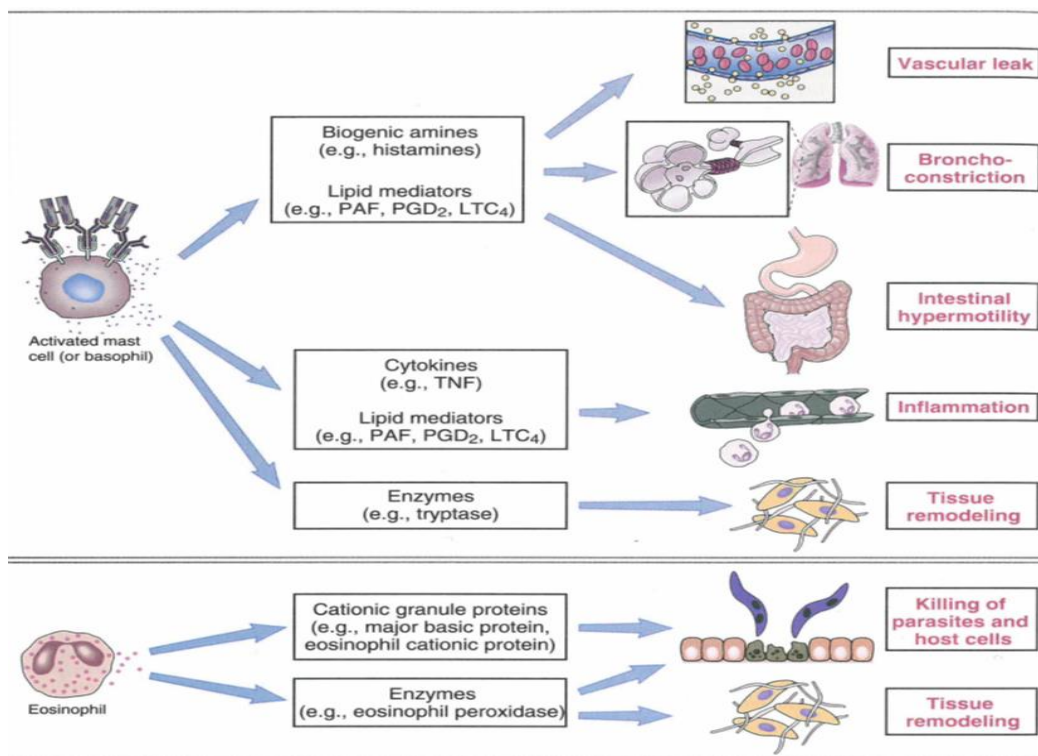


Figura 4 - Efeitos biológicos dos mediadores na hipersensibilidade imediata (5)

Rinite alérgica

A mais comum, resulta da reacção de alergénios presentes no ar com os mastócitos sensibilizados da conjuntiva e mucosa nasal, induzindo a libertação de mediadores activos farmacologicamente. Estes mediadores causam vasodilatação localizada, e aumentam a permeabilidade vascular. Os sintomas incluem um exsudado líquido abundante da conjuntiva, mucosa nasal e trato respiratório superior, bem como espirro e tosse.

Asma

Em alguns casos, alergénios presentes no ar ou no sangue, como pólenes, póis, fumos, produtos insecticidas, ou antigénios virais, despoletam um ataque de asma (asma alérgica); noutros casos um ataque de asma pode ser induzido pelo exercício físico ou pelo frio, independentemente da estimulação por alergénios (asma intrínseca).

Tal como a rinite alérgica, é causada pela desgranulação dos mastócitos com libertação de mediadores, mas em vez de ocorrer na mucosa nasal, a reacção desenvolve-se no trato respiratório inferior. A contracção do músculo liso brônquico leva à broncoconstricção, juntamente com o edema da via aérea, secreção de muco, e inflamação, que contribuem para a constricção brônquica e obstrução da via aérea.

A resposta asmática pode ser dividida em precoce e tardia. A resposta precoce ocorre minutos após a exposição ao alergénio e envolve a libertação de histamina, leucotrienos e prostaglandinas. Os efeitos incluem broncoconstricção, vasodilatação e algum acúmulo de muco. A resposta tardia ocorre horas depois e envolve mediadores adicionais, como IL-4, IL-5, IL-6 e TNF- α , factor quimiotáctico dos eosinófilos (ECF-A) e factor activador de plaquetas (PAF). Os efeitos globais destes mediadores são aumentar a adesão das células epiteliais, bem como o recrutamento de células inflamatórias, como eosinófilos e neutrófilos, para o tecido brônquico.

Estas células inflamatórias são capazes de causar dano tecidual significativo pela libertação de enzimas tóxicas, radicais de oxigénio e citocinas. Estes eventos levam à oclusão do lúmen brônquico com muco, proteínas e fragmentos celulares; perda do epitélio; acúmulo de fluidos (edema); e hipertrofia do músculo liso brônquico. Um tampão de muco é por vezes formado, e adere à parede brônquica, contendo agregados de fragmentos celulares epiteliais, eosinofílicos, alguns neutrófilos e espirais de tecido brônquico, conhecidas como espirais de Curschmann.

Dermatite atópica

É uma doença inflamatória da pele, que está frequentemente associada a uma história familiar de atopia. O distúrbio é mais frequente em crianças, por vezes desenvolvido durante a infância. Os níveis séricos de IgE são com frequência elevados. Os indivíduos desenvolvem erupções cutâneas eritematosas e purulentas e, ao contrário das reacções de hipersensibilidade retardada, que envolvem as células Th1, as lesões cutâneas na dermatite atópica envolvem as células Th2 e um aumento de células eosinofílicas.

Reacções de fase tardia

As reacções de fase tardia induzem reacções inflamatórias locais que começam 4 a 6 h após a reacção inicial de tipo 1, e persistem por 1 a 2 dias. Estas são caracterizadas por infiltração de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfócitos, e basófilos. A resposta de fase tardia localizada é também mediada parcialmente por citocinas libertadas pelos mastócitos. Quer o TNF- α , quer a IL-1 aumentam a expressão de moléculas de adesão celular no endotélio venular, o que facilita o acúmulo de neutrófilos, eosinófilos e monócitos, que caracterizam esta resposta.

Os eosinófilos têm um papel preponderante, correspondendo a cerca de 30% das células acumuladas. O factor quimiotáctico eosinofílico, libertado pelos mastócitos, atrai um grande número de eosinófilos para o local afectado. Várias citocinas libertadas, incluindo IL-3, IL-5 e o factor estimulante de colónias de granulócitos e monócitos (GM-CSF), contribuem para o crescimento e diferenciação dos eosinófilos. Estes expressam receptores Fc para IgG e IgE, e ligam-se directamente ao alérgénio revestido por anticorpo. Mais que a desgranulação dos mastócitos, a ligação do antigénio revestido por anticorpo activa os eosinófilos, liderando a sua desgranulação e libertação de mediadores inflamatórios, incluindo leucotrienos, proteína básica principal, factor activador de plaquetas, proteína catiónica eosinofílica e neurotoxina derivada de eosinófilo. A libertação destes mediadores tem um papel protector nas infecções parasitárias contudo, na resposta a alérgénios, contribuem para um dano tecidual extenso na reacção de fase tardia. O influxo de eosinófilos na resposta de fase tardia parece contribuir para a inflamação crónica da mucosa brônquica que caracteriza a asma persistente.

Os neutrófilos são outro participante activo nas reacções de fase tardia, representando também cerca de 30% de células inflamatórias; são atraídos localmente pelo factor quimiotáctico de neutrófilos, libertado durante a desgranulação dos mastócitos. Além disso, uma variedade de citocinas libertadas localmente, como a IL-8, contribuem para a activação dos neutrófilos, resultando na libertação do conteúdo dos seus grânulos, que inclui enzimas líticas, factor activador de plaquetas e leucotrienos.

Como visto anteriormente, a dose de antígeno e o seu modo de apresentação, bem como a constituição genética influencia os níveis de IgE libertados em resposta a um antígeno, isto é, a sua alergenidade.

O componente genético também influencia a susceptibilidade para reacções de hipersensibilidade do tipo 1. Se ambos os pais forem alérgicos, há uma probabilidade de 50% da criança vir a ser também alérgica, se apenas um dos pais for alérgico, essa probabilidade cai para 30%.

Os níveis relativos de Th1 e Th2 são também a chave para a regulação destas respostas. As células Th1 reduzem-na, ao passo que as células Th2 potenciam-na. As citocinas libertadas pelas células Th2- IL-3, IL-4, IL-5, IL-10- estimulam respostas do tipo 1 de diversas formas. A IL-4 estimula a mudança de classe de Ig para o isótipo IgE, e regula a expansão clonal de IgE nas células B comprometidas; a IL-3, IL-4, e IL-10 aumenta a produção de mastócitos; IL-3 e IL-5 potencia a maturação, activação e acumulação de eosinófilos. Em contraste, as células Th1 produzem IFN- γ , que inibe a resposta de tipo 1, e portanto, a produção de IgE, sugerindo que o balanço entre IL-4 e TNF- γ determina a quantidade de IgE produzida e, portanto, a resposta individual aos alérgenos.

De acordo com este princípio, indivíduos atópicos e não atópicos exibem respostas de tipo 1 qualitativamente diferentes: a resposta num indivíduo atópico envolve as células Th2 e resulta na produção de IgE; a resposta num indivíduo não atópico envolve as células Th1 e resulta na produção de IgM e IgG. Há portanto um grande interesse em estudar a sub-regulação da IL-4, como possível tratamento para indivíduos alérgicos.

COMPOSIÇÃO DO LEITE MATERNO VS. LEITE DE VACA

O leite é um fluido complexo, que contém um elevado número (> 400) de componentes que fornecem nutrição e protecção ao neonato. A composição deste depende da genética (ex. espécies e raças), da alimentação, e de outros factores, como o estágio de lactação, paridade, presença de doença subjacente (ex.: mastite), entre outros. (7)

Na maioria das populações do Mundo, ainda se mantém uma forte tradição em usar o leite de vaca como parte importante da dieta. Das características positivas destaca-se como sendo uma óptima fonte proteica, de importantes micronutrientes, cálcio e péptidos, e contribui para o crescimento da criança. Contudo, há também alguns aspectos negativos a ter em conta como o seu baixo conteúdo em ferro, o que pode resultar em sangramento gastrointestinal, sobretudo nos primeiros 6 meses de vida, o elevado conteúdo em gorduras saturadas, e ainda

o seu elevado conteúdo proteico e mineral, que pode resultar em sobrecarga renal, originando hipernatremia e desidratação. (8)

O leite humano e de vaca são muito similares em relação aos diversos componentes que fazem parte da sua composição, contudo diferem na concentração dos mesmos. É importante comparar a composição dos dois tipos de leite, para perceber em que medida é que o seu consumo pode prevenir ou despoletar a ocorrência da doença alérgica. (7) As tabelas I e II mostram as concentrações dos diferentes componentes que constituem o leite materno e o leite de vaca.

A amamentação está associada a uma diminuição do risco de desenvolver doença alérgica devido a uma variedade de elementos da sua composição que influenciam a imunidade da criança. Tais elementos incluem diversas citocinas, como a IL-10 e o TGF- β , que parecem variar na sua concentração de acordo com o “status alérgico” da mãe e a duração da amamentação. (7) Os níveis de TGF- β presentes no leite materno foram correlacionados com a ocorrência de alergias. Além disso, a tolerância induzida pelo leite materno também depende de factores como a Vitamina A e a osteopontina, porém o seu mecanismo permanece desconhecido. (7)

Por outro lado, diversos estudos epidemiológicos mostraram que o consumo de leite de vaca não modificado pode reduzir o risco de alergia, mais precisamente de asma alérgica. (7)

Tabela 2 - Concentrações típicas de proteínas no leite humano e leite de vaca (7)

Component	Concentration		Component	Concentration	
	Human milk (mg/mL)	Bovine milk (mg/mL)		Human milk (µg/mL)	Bovine milk (µg/mL)
β-Casein	4.7	9.6	Lactoperoxidase	0.8	34
κ-Casein	1.4	3.4	sCD14	15	7
α _{s1} -Casein	0.9	10.6	Lactadherin	90	30
α _{s2} -Casein	Absent	2.8	β ₂ -Microglobulin	10	10
β-Lactoglobulin	Absent	3.1	Xanthine oxidase	10	10
α-Lactalbumin	3.0	0.9	IL-1β	0.0013	0.003
Serum albumin	0.5	0.3	IL-6	0.00015	0.00015
Lactoferrin	2.0	0.1	IL-10	0.00019	0.0003
Lysozyme	0.5	0.0004	TNF-α	0.0006	0.003
Osteopontin	0.14	0.02	TGF-β1	0.0008	0.005
IgG	0.04	0.63	TGF-β2	0.003	0.018
IgA	1	0.1	Alkaline phosphatase	Present	Present
IgM	0.1	0.09			
Mucin 1	0.73	0.01			

Tabela 3 - Concentrações típicas de ácidos gordos, vitaminas e lipopolissacarídeos no leite humano e de vaca (7)

Component	Concentration		Component	Concentration	
	Human milk	Bovine milk		Human milk	Bovine
Lipid-fatty acid	g/100 g of fat	g/100 g of fat	Lipid-polar lipids	mg/100 g	mg/100 g
C18:2 cis 9 trans 11 (CLA)	0.4	0.5	Phosphatidylethanolamine (PE)	6.9	7.9
C18:2 cis 9,12	10.8	1.3	Phosphatidylinositol (PI)	1.4	1.3
C18:3 cis 9,12,15	1.0	0.5	Phosphatidylserine (PS)	2.3	2.1
C22:6 cis4,7,10,13,16,19 (DHA)	0.25	0.01	Phosphatidylcholine (PC)	6.2	6.7
C22:5 cis 7,10,13,16,19 (DPA)	0.19	0.09	Sphingomyelin (SM)	8.1	7.1
C20:4 cis 5,8,11,14 (ARA)	0.46	0.20	Gangliosides	0.28	0.14
C20:5 cis 5,8,11,14,17 (EPA)	0.12	0.05			
Vitamins	mg/100 g	mg/100 g	Minerals	mg/100 g	mg/100 g
Vitamin A	0.061	0.028	Calcium	28	120
Vitamin D	0.0001	0.0001	Iron	0.03	0.05
Vitamin C	4.5	1.5	Zinc	0.12	0.35
			Selenium	0.002	0.002

Influência da exposição precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da doença alérgica

Oligosaccharides	mg/100 g	mg/100 g	Oligosaccharides	mg/100 g	mg/100 g
Total (without lactose)	700	10	Lactose	7000	4500
3'-Sialyllactose	15	4	2'-Fucosyllactose	184	Absent
6'-Sialyllactose	42	2	Lacto-N-tetraose (type 1)	86	Absent
6'-Sialyl lactosamine	present	2	Lacto-N-fucopentaose-I	67	Absent

No que diz respeito às proteínas constituintes dos dois tipos de leite, a diferença mais relevante é a ausência de β -lactoglobulina e α -S1-caseína no leite materno, o que pode contribuir para a sua imunogenicidade e alergenicidade em indivíduos alérgicos ao leite de vaca. Além disso, este contém uma concentração pelo menos 10 vezes superior de lactoferrina, osteopontina, e lisozima, e uma concentração pelo menos 10 vezes inferior de lactoperoxidase e α -S1-caseína, comparativamente ao leite de bovino. (7)

A composição de ácidos gordos é similar, excepto na concentração de ácido linoleico (C18:2 cis 9,12), ácido linoleico conjugado e ácido docosahexaenóico conjugado, gordura trans, que está em maiores concentrações no leite humano. Contudo, a diferença mais relevante é a concentração relativamente alta de ácidos gordos de cadeia muito curta no leite de vaca, ausente no leite humano. (7)

No que diz respeito à composição de minerais e vitaminas, o leite materno contém mais vitamina A e D, e menos cálcio e zinco, comparativamente ao leite de vaca.

Porém a maior diferença existente entre ambos é a concentração e o número de oligossacarídeos presentes, como se pode observar na tabela II. O leite materno contém uma concentração e número muito superior destes compostos, o que vai ter influência na microbiota humana, resultando num elevado número de bifidobactérias, sendo que indivíduos alérgicos têm menor número de bifidobactérias que indivíduos não-alérgicos. (7)

Pensa-se que os oligossacarídeos do leite materno tenham um papel importante prevenindo a adesão de bactérias do epitélio intestinal potencialmente patogénicas, activando os receptores de lectinas e açúcares, e prevenindo assim a sua infecciosidade. Além disso, servem como substrato para a microbiota intestinal, tendo um papel na sua formação e função imunomoduladora, porém as evidências nesta área ainda são escassas. (7)

A inclusão de prebióticos ou simbióticos (prebióticos ou probióticos) na alimentação do lactente, de forma a substituir a função dos oligossacarídeos do leite de vaca, demonstrou uma redução no desenvolvimento de dermatite atópica mas não na sensibilização atópica causada pelos simbióticos, e um efeito dos prebióticos isolados na dermatite atópica, pieira recorrente, e urticária alérgica, assim como na infecção, sem redução nos níveis de IgE alérgénio-específicos. Assim, um efeito na dermatite atópica, mas não na sensibilização atópica permanece incerto, mas pode ser correlacionado com os achados anteriores que mostram que baixos níveis de bifidobactérias estão associados mais fortemente com a dermatite atópica, mas não com a asma e a rinite alérgica. (7) Desta forma, podemos atribuir ao leite de vaca, um papel protector no desenvolvimento de asma e rinite alérgica, que advém das suas propriedades. Mas que factores contribuem para esse papel?

Os produtos lácteos comercializados podem ser sujeitos a diferentes graus de aquecimento, o que irá resultar em diferentes quantidades de proteínas intactas. Para além disso, alguns dos ingredientes do leite com actividade funcional (especialmente os insensíveis ao aquecimento, como o açúcar e a lactose), estão presentes em todos os tipos de leite, contudo outros componentes só são preservados no leite não processado. Estes incluem as proteínas, que representam um papel crucial no efeito protector do leite de vaca, quando estão na sua forma intacta.

Juntando o facto do processo de digestão da criança ser bastante menos complexo que o do adulto, é esperado que uma proporção maior de proteínas intactas ingeridas alcance o pequeno intestino da criança. (7)

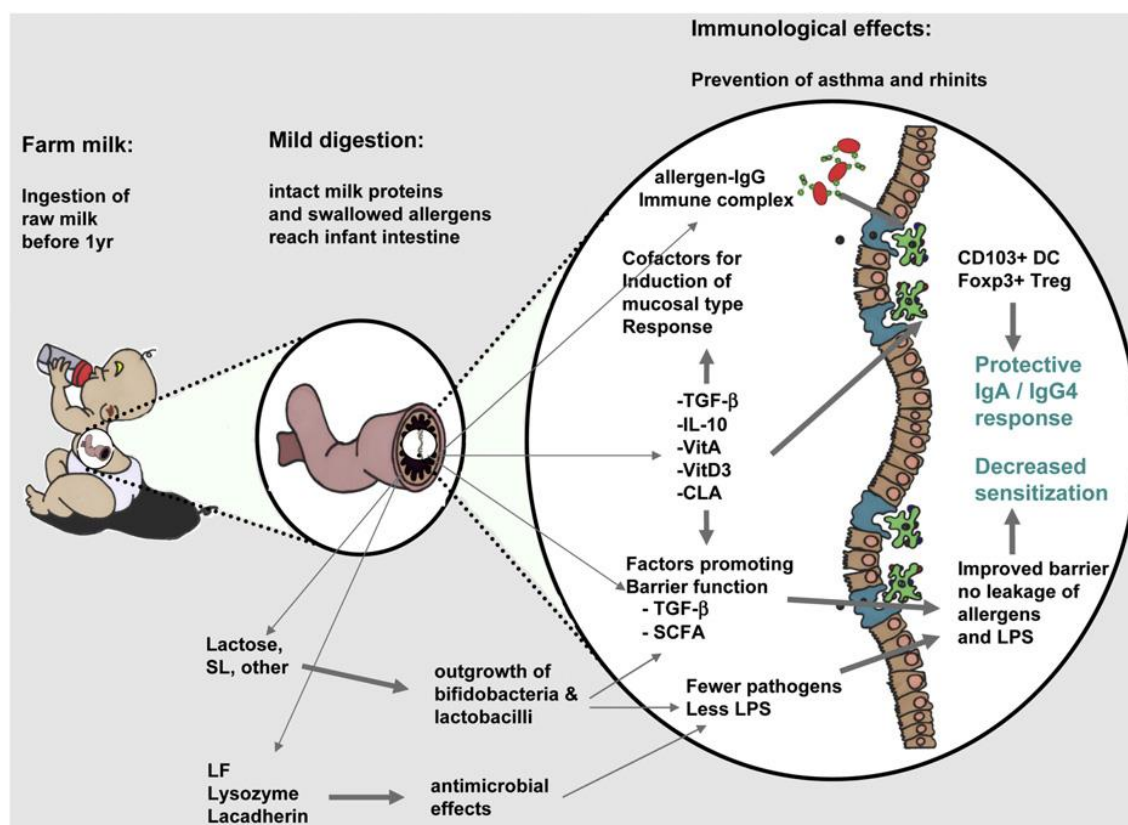


Figura 5 - Efeito dos mediadores imunológicos do leite de vaca não processado na digestão da criança (7)

As proteínas major do leite, α -lactoalbumina, β - lactoglobulina e caseínas, não podem ser directamente relacionadas com o seu papel na resposta imune. Contudo, são as proteínas menos abundantes, como IgA, IgG, IgM, TGF- β , IL-10, lactoferrina e lisozima, com função imune, que podem estar associadas aos efeitos funcionais do leite de vaca. Além disso, ácidos gordos, vitaminas, lactose, e oligossacarídeos derivados do leite podem também ter um papel

importante, especialmente se for tido em conta que não são tão sensíveis ao aquecimento quanto as proteínas, ou seja, as suas propriedades ficam mais facilmente preservadas. (7) Todos estes factores, actuando em diferentes níveis, podem contribuir para a indução de respostas imunes adaptativas, que conferem um papel protector ao leite de vaca no desenvolvimento de certas doenças.

A presença, em maiores quantidades, de TGF- β no leite materno confere-lhe um efeito protector contra certas alergias contraídas na primeira infância. A variante de TGF- β encontrada no leite de vaca é predominantemente a TGF- β 2, porém a TGF- β 1 também está presente, com níveis relativamente elevados. Pensa-se que ambos tenham uma sequência homóloga, e portanto, desempenhem actividade semelhante ao TGF- β presente no leite materno. (7)

Da mesma forma, um estudo recente de den Hartog et al, mostrou que apesar da IL-10 dos bovinos ter sequência similar à IL-10 humana em apenas cerca de 70%, ambas possuem um efeito imunomodulador muito semelhante nas células dendríticas e monócitos humanos. A IL-10 também está presente no leite materno, e correlaciona-se negativamente com a prevalência de enterocolite necrosante em crianças, sugerindo que contribui para a regulação de respostas imunes. (7)

O leite de vaca contém citocinas imunomoduladoras, como a TGF- β 2 e IL-10, e do seu consumo resulta um ambiente regulador no qual são induzidos linfócitos T reguladores, levando à produção de IgA, IgG4, mas não de IgE. A presença de vitaminas A e D, também podem ter um papel acessório neste processo. A vitamina A é metabolizada nas células epiteliais do intestino em ácido retinóico, que por sua vez, é necessário para o desenvolvimento dos linfócitos T reguladores. A deficiência de vitamina D, pelos seus efeitos supressores imunes, constitui um factor de risco para o desenvolvimento de alergias.

Além disso, a presença de ácidos gordos derivados do bovino no leite materno, como o ácido linoleico conjugado, confere-lhe um factor protector contra o eczema e dermatite atópica, assim como sensibilização a alergénios alimentares. Estes ácidos gordos são capazes de inibir a produção de citocinas pro-inflamatórias e, em conjunto com a TGF- β , vitamina A, vitamina D e IL-10, criar um meio que promove a diferenciação de linfócitos T reguladores. (7)

Como mostrado na tabela II, a composição de oligossacarídeos é bem mais complexa no leite materno que no leite de vaca. Contudo, este último contém sacarídeos que promovem o crescimento de bifidobactérias no intestino da criança, como a lactose. Esta normalmente não é completamente digerida pelas crianças, e algumas quantidades podem chegar ao intestino grosso, onde são metabolizadas pelas bactérias fermentadoras de glicose, como as bifidobactérias, em ácidos gordos de cadeia curta, como acetato, butirato e propionato. Estes

últimos diminuem o pH do colón, o que resulta num decréscimo de certos patógenos. Os ácidos gordos de cadeia curta são capazes de aumentar a função de barreira. Uma barreira epitelial intacta é essencial, pois previne a invasão de bactérias patogénicas e seus produtos de degradação, assim como a entrada de proteínas intactas. Além destes, o cálcio e o TGF- β presentes no leite, são um importante factor de diferenciação para o epitélio intestinal, contribuindo também para esse processo. (7)

Assim, uma função de barreira otimizada para além de prevenir a saída de alérgenos para a circulação, evita também a saída de alimentos ou microorganismos e os seus derivados, como lipopolissacarídeos.

Introdução de alimentos sólidos

A introdução de alimentos sólidos antes dos 4 meses de vida está associada a um aumento do risco de dermatite atópica, comparativamente à introdução tardia dos mesmos. (8)

Em crianças saudáveis, o período de introdução de alimentos sólidos depende do seu estado de maturação gastrointestinal e neurológica. (8) As crianças devem estar aptas para coordenar quer a mastigação, quer a deglutição de alimentos não líquidos. A habilidade para digerir e absorver proteínas, ácidos gordos e carboidratos deverá estar completamente madura entre os 4 e os 6 meses, no entanto, existe uma grande variabilidade no período de aquisição destas competências por parte das crianças. Desta forma, a decisão da introdução de alimentos sólidos deve ser individualizada e baseada no desenvolvimento da criança. (8)

A partir dos 6 meses de idade torna-se progressivamente mais difícil para os lactentes atingirem as suas necessidades nutricionais através do aleitamento materno exclusivo, nomeadamente em energia, proteínas, ferro, zinco e algumas vitaminas lipossolúveis (A e D) Assim, quer por exigências nutricionais quer inerentes ao desenvolvimento neuro-sensorial, motor e social do lactente, deverá pelo menos desde então proceder-se à introdução de alimentos que não o leite e de textura progressivamente menos homogénea, até à inserção na dieta familiar, que deverá ocorrer a partir dos 12 meses de idade. (9) É importante referir que a cronologia da introdução dos alimentos não pode ser rígida, e deve ter em conta uma série de factores de ordem social e cultural, tais como os costumes de cada região, questões socioeconómicas, temperamento da criança, disponibilidade do agregado familiar, e ainda particularidades do lactente como atopia, alergias alimentares, patologia específica, entre outras. (9)

A passagem de uma dieta rica em gordura, característica do aleitamento exclusivo, para uma dieta rica em hidratos de carbono induz, só por si, adaptações hormonais significativas (ex.: insulina, hormonas da suprarrenal) com repercussões no processo de crescimento e exigências de adaptabilidade digestiva. (9)

Em crianças saudáveis, o período de introdução de alimentos sólidos depende do seu estado de maturação gastrointestinal e neurológica. As crianças devem estar aptas para coordenar quer a mastigação, quer a deglutição de alimentos não líquidos, existindo uma grande variabilidade no período de aquisição destas competências por parte das crianças. (8) Geralmente, a partir do 6º mês a maioria dos lactentes está preparado, em termos de desenvolvimento e maturação, para aceitar outro tipo de alimentos, nomeadamente na dependência de questões relacionadas com a maturação estrutural e funcional do rim e do tubo digestivo, de características do desenvolvimento motor do lactente e finalmente de questões relacionadas com o treino dos sabores e das texturas. (9)

Desta forma, a decisão da introdução de alimentos sólidos deve ser individualizada e baseada no desenvolvimento da criança. (8)

Designa-se por alimentação complementar (diversificada) todo o alimento, sólido ou líquido, para além do leite materno ou das fórmulas para lactentes ou de transição e está preconizada da seguinte forma:

0-6 Meses:

-aleitamento materno exclusivo, que pode ser mantido até aos 24 meses ou mais. Lactentes de termo saudáveis, em aleitamento materno exclusivo, devem fazer suplementação de ferro (1mg/kg/dia) dos 6 aos 12 meses.

-Lactentes pré-termo, ou de termo mas leves para a idade gestacional, com aleitamento materno em exclusividade, devem fazer ferro oral (2mg/kg/dia), desde o primeiro mês de vida, até aos 12 meses.

-Se não for possível manter o aleitamento materno, este deve ser substituído por uma fórmula infantil que poderá ser oferecida em exclusivo até aos 6 meses.

- Seja qual for o tipo de leite, outros alimentos devem ser introduzidos o mais próximo possível dos 6 meses: nunca antes do 4º mês de vida, nem depois dos 6 meses e meio.

- No caso de aleitamento materno exclusivo, não é necessária oferta de água, até aos 6 meses.

-Dos 0-12 meses deve ser feita suplementação universal com vitamina D (1gota/dia). (10)

6-9 Meses:

-Puré de legumes (aos 6 ou a partir dos 4, caso necessário), utilizando como base a batata, cebola, alho francês, a cenoura, a abóbora, o alho, a alface, a couve-branca, os bróculos, a curgete, (máximo 4 a 5 legumes), e progressivamente introduzir outros legumes.

-Beterraba, nabo, aipo, nabiça e espinafre, pelo elevado teor de nitratos e fitatos, só devem ser introduzidos a partir dos 12 meses.

-Atendendo à completa ausência de gordura neste alimento e ao reconhecimento da sua importância na estruturação das membranas celulares e maturação do sistema nervoso central, retina e sistema imunológico, deve ser adicionada 1 colher de chá de azeite em cru a cada dose de puré ou caldo de legumes. (9)

Papa de cereais: lácteas e não lácteas.

-1 Dose por dia; uma refeição deve conter cerca de 35-50g de farinha.

-Sem glúten até aos 6 meses; alguns estudos sugerem que a introdução de pequenas quantidades de glúten enquanto o lactente é amamentado, poderá reduzir o risco de doença celíaca, alergia ao trigo e Diabetes Mellitus tipo 1.

-Os cereais, a partir dos 6 meses, devem ser enriquecidos em ferro, de forma a reduzir o risco de ferropenia e anemia ferripriva, prevalentes nesta fase de crescimento.

-Água: varias vezes ao dia e em pequenas quantidades. Contra-indicados os chás (ricos em taninos; podem alterar a motilidade intestinal e absorção de minerais); os sumos de fruta (reduzem o apetite, induzem a procura do sabor doce com rejeição da água e podem causar cáries); e os sumos artificiais (têm frequentemente sorbitol ou manitol que podem causar diarreias).

-Carne: aos 6 meses começar com frango, peru, coelho ou avestruz triturado no puré de legumes (iniciar com 10g, aumentando gradualmente até 30g= 1 colher sopa/dia). Até aos 12 meses podem ser introduzidos outros tipos de carne.

-Peixe: iniciar aos 6 meses com pescada, linguado, solha ou faneca, triturada no puré de legumes (iniciar com 10g, aumentando gradualmente até 30g); salmão só depois dos 12 meses devido ao elevado teor em gordura, que pode causar intolerância digestiva.

Ao 7º mês, iniciar 2 refeições de puré de legumes por dia. A dose diária de 30g de carne ou peixe pode ser oferecida numa só refeição ou repartida entre o almoço e o jantar. São aconselhadas 4 refeições de carne e 3 refeições de peixe por semana.

A partir dos 7 meses, a carne e o peixe podem ser preparados com farinha de pau ou açorda, aos 8 meses com arroz ou massa, sempre acompanhados de legumes.

-Fruta: por volta do 6º mês iniciar fruta fresca - maçã ou pêra cozida (cozida, assada ou em vapor), banana- triturada em consistência de papa como sobremesa. O morango, kiwi, amora e maracujá só após os 12 meses, por serem alergogénicos e induzirem a libertação de histamina. Oferecer cada fruta individualmente, para melhor treino do paladar, sem adição de açúcar.

-Pão: a partir dos 7 meses, como açorda de carne ou peixe; aos 8 meses oferecer em pequenas quantidades para treino da mastigação.

9-12 Meses:

-Gema de ovo: de forma gradual, meia gema cozida/refeição/semana durante 2 a 3 semanas, passando depois para 1 gema/refeição/semana nas 2 a 3 semanas seguintes. A utilização de uma gema substitui a carne ou o peixe nessa refeição. A clara só deve ser introduzida aos 11 meses, ou aos 24 meses caso haja história individual de atopia.

-Leguminosas: entre os 9 e os 11 meses, com o feijão frade, feijão branco ou preto, fava, lentilha, ervilha ou grão, cozidos e inicialmente sem casca e em pequenas porções.

-Iogurte: 150-200 ml/ dia, ao lanche, natural e sem aromas nem aditivos; se necessário adicionado à fruta fresca.

12 Meses:

-Leite de vaca: o leite e derivados não devem ultrapassar os 500 ml/dia.

-O sal é um aditivo alimentar, pelo que não é recomendada a sua inclusão nos preparados culinários durante o primeiro ano de vida, assumindo-se que o sódio intrínseco dos alimentos é suficiente e respeita a maturação renal progressiva nesta fase da vida. De referir que alguns trabalhos suportam a noção de que este período da vida é de grande sensibilidade ao sal, estando associado um maior consumo a valores mais elevados de tensão arterial. (9)

Os primeiros ingredientes que contêm proteína do leite a serem introduzidos como alimentos sólidos são o iogurte e o queijo. (11)

Nas últimas 40 décadas, têm havido diversas alterações no período da primeira exposição aos alimentos sólidos. Nos anos 60, a maioria das crianças eram expostas aos 4 meses de idade, contudo em meados de 1970 as guidelines recomendaram o atraso para depois dos 4 meses. Até ao final de 1990, a recomendação passou para depois dos 6 meses de idade. (8) Muito recentemente foi aprovado, para crianças com história familiar de atopia, atrasar a introdução de alimentos alergénicos (incluindo leite de vaca e soja depois do ano de idade,

evitar os ovos até aos 2 anos, e o amendoim, peixe, avelãs e marisco depois dos 3 anos), assim como os alimentos sólidos até aos 6 meses, continuando a amamentação, pelo menos até aos 12 meses. (8,12-14)

Estas recomendações foram contestadas por estudos recentes, que mostraram que a prática corrente de atrasar a introdução de alimentos até aos 6 meses pode aumentar, em vez de diminuir, o risco de doenças imunes. (13, 15-19)

Com base nos dados disponíveis actualmente, o benefício em atrasar a introdução de alimentos para além dos 6 meses é contraditório, e no presente há dados insuficientes para documentar um efeito protector de qualquer intervenção dietética entre os 4-6 meses no desenvolvimento da doença atópica. (13)

Segundo um estudo de Pohlbeln et al., há um risco significativo de desenvolver uma doença atópica, em crianças sem predisposição genética, amamentadas exclusivamente por mais de 4 meses. Em contraste, o aparecimento de doenças alérgicas em crianças de 2 anos, com história familiar de atopia, é menos comum nas crianças amamentadas do que nas que nunca foram alimentadas com leite materno. No entanto, quando analisado em maior detalhe, crianças apenas com predisposição materna tem um risco consideravelmente maior de sintomas de doença alérgica aos 2 anos, se exclusivamente amamentadas por mais de 4 meses, comparativamente àquelas que nunca foram amamentadas. Crianças com predisposição unicamente paterna têm um risco significativamente menor se amamentadas por mais de 4 meses, comparativamente com crianças que nunca foram amamentadas. Assim sendo, a amamentação num período inferior a 4 meses, parece não ter influência no risco de contrair doença alérgica em crianças com predisposição alérgica materna ou paterna. (20)

As recomendações do “Nutricional Committee of the American Academy of Pediatrics” sugerem que apesar dos alimentos sólidos não deverem ser introduzidos entre os 4-6 meses, não há evidências que o atraso para além deste período tenha efeito protector significativo no desenvolvimento de doença atópica, independentemente das crianças serem alimentados com fórmulas de proteína de leite de vaca ou leite humano, e defende ainda o atraso na introdução de alimentos considerados altamente alergénicos, como os ovos até aos 2 anos, e o peixe e amendoim até aos 3 anos. (15,16)

Três recentes estudos reportaram resultados duvidosos no que diz respeito ao timing na introdução de alimentos e desenvolvimento de doença atópica na criança. (13) Um estudo prospectivo, não randomizado, que estudou crianças com risco de desenvolver doença atópica, mostrou uma redução da dermatite atópica e da alergia alimentar no 1º ano, quando a introdução dos alimentos sólidos foi atrasada para os 6 meses, comparativamente aos 3 meses. Contudo, aos 5 anos, não foram observadas diferenças na incidência das mesmas. (13)

Um segundo estudo prospectivo com 1210 crianças entre 2 e 4 anos, observou-se mais dermatite atópica, mas não asma em crianças que foram alimentadas com 4 ou mais alimentos sólidos, comparativamente com nenhuma introdução de alimentos sólidos antes dos 4 meses. Esta diferença manteve-se num estudo follow-up de 10 anos em 85% das crianças estudadas. (13) Num estudo de 257 crianças pré-termo, a introdução de 4 ou mais, comparativamente a menos de 4 alimentos sólidos, antes das 17 semanas, foi associada a um risco acrescido de dermatite atópica aos 12 meses. Ainda neste estudo, a introdução de alimentos antes das 10 semanas ou doença atópica em qualquer um dos progenitores aumenta o risco de dermatite atópica. (13)

Um estudo prospectivo mais recente, no qual a dermatite atópica foi confirmada por teste cutâneo, 642 crianças foram seguidas até aos 5,5 anos, e a maioria com progenitor com teste cutâneo positivo. O leite foi introduzido numa média de idades de 6 meses. A introdução tardia dos alimentos sólidos não teve efeito na prevalência da asma ou dermatite atópica, contudo houve um risco acrescido de dermatite atópica em relação á introdução tardia (6-8 meses) do leite e dos ovos. (13)

Por último, um estudo coorte prospectivo que seguiu 2612 crianças, sem risco de desenvolver doença atópica, não encontrou evidências que suportam a introdução de alimentos para além dos 6 meses na prevenção da doença atópica. Contudo, nesse estudo, o efeito no atraso da introdução de alimentos nos primeiros 4 meses de vida não é tão claro. (13)

A OMS recomenda a amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses de vida, ao passo que, segundo o Comité de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), a alimentação complementar pode ser introduzida com segurança entre os 4-6 meses, e 6 meses de amamentação exclusiva nem sempre podem assegurar nutrição suficiente para um desenvolvimento e crescimento óptimos. (21)

Influência da exposição precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da doença alérgica

Doença alérgica respiratória: Asma

Segundo um grande e prospectivo estudo coorte em asma e doença alérgica, de base populacional Alemã, não foram encontradas evidências que suportam qualquer prevenção na dermatite atópica ou sensibilização atópica no atraso na introdução de alimentos sólidos para além dos 6 meses de idade. Contudo, na análise dos dados aos 6 anos, a introdução tardia de alimentos sólidos foi associada apenas a um risco aumentado na sensibilização aos alimentos alergénicos, e não na sensibilização aos inalantes alergénicos, eczema, asma ou rinite alérgica. (19)

Uma revisão sistemática de estudos coorte prospectivos sobre a alimentação de crianças com asma feita por Gdalevich et al., concluiu haver um efeito benéfico na amamentação exclusiva por mais de 3 meses. Contudo, este efeito mostrou-se um pouco maior em crianças com história familiar positiva, do que naquelas sem historia familiar. (4)

Dois relatórios da literatura com uma definição mais acurada de asma fizeram a distinção entre bronquite asmática associada a infecção viral, e doença alérgica com alterações espirométricas respiratórias. No primeiro estudo encontrou-se uma associação entre a amamentação e a asma aos 13 anos de idade, independentemente da presença de asma na mãe de crianças com atopia. Crianças cuja mãe teve asma, mostraram um risco acrescido de desenvolver asma aos 13 anos, se amamentados exclusivamente por mais de 4 meses. Crianças com doença atópica cujas mães tiveram asma e foram amamentados por um período de tempo (maior ou menor que 4 meses) mostraram um risco igualmente aumentado de desenvolver asma entre os 6 e 13 anos. Um maior risco não foi encontrado em crianças amamentadas por mães que não tinham asma. Contudo, neste mesmo estudo durante 2 anos, a amamentação exclusiva foi associada a taxas significativamente menores de pieira na infância, resultados similares a um estudo recente de Perth, Austrália. O segundo, um estudo longitudinal a longo prazo realizado na Nova Zelândia, concluiu que amamentar por mais de 4 meses aumenta significativamente o risco de desenvolver asma aos 9 e 21 anos. Este risco não foi relacionado com a presença de doença atópica materna, ao contrário do primeiro estudo. Estes estudos foram criticados ter sido feita uma determinação retrospectiva de amamentação, e utilizadas definições não claras de hereditariedade atópica. Não houve também evidência do efeito dose-resposta da amamentação, na incidência de atopia ou asma. (13)

De acordo com três estudos coorte de Fergusson et al, Kajosaari et al, e Wilson et al, não foram encontradas associações significativas entre a introdução precoce de sólidos e a asma; contudo nos primeiros dois estudos, não foram considerados nem feitos ajustes de possíveis variáveis de controvérsia. Fergusson et al., investigou crianças nos primeiros 4 anos de vida, e incluiu a bronquite asmática no grupo dos asmáticos. Além disso, as crianças estudadas nasceram na década de 70, onde as práticas alimentares eram bem diferentes das actuais. Kajosaari et al. investigou um pequeno grupo de 113 crianças com 5 anos de idade. A asma foi mais prevalente naqueles em que os sólidos foram introduzidos precocemente. Wilson et al. não encontrou associação estatisticamente significativa entre o timing da introdução de alimentos sólidos e a asma aos 7 anos; contudo, esse estudo encontrou um efeito protector na introdução após 15 semanas de pieira. (19)

Um estudo coorte Inglês que englobou 642 crianças não encontrou associação entre a introdução precoce de sólidos e a pieira persistente ou tardia aos 5,5 anos. (22) A pieira como sintoma chave de asma é mais significativa quando persiste para além de 4 anos.

O estudo coorte “The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy” que incluiu 3115 crianças Alemãs concluiu que a amamentação (>16semanas vs. não amamentar) foi significativamente associada a uma menor prevalência de asma entre os 3 e 8 anos de idade, em crianças com mães alérgicas ou não. (23)

De acordo com um estudo da Nova Zelândia, que incluiu um total de 1105 crianças, a amamentação desempenha um factor protector significativo no aparecimento de pieira e outros sintomas respiratórios adversos que podem ser indicadores precoces de asma. Mesmo depois de ajustados todos os factores, cada mês de amamentação exclusiva reduz o risco no diagnóstico de asma em 20%, e de pieira em 12%. (24)

Segundo Mhrshani et al., a amamentação por mais de 6 meses, juntamente com a introdução de alimentos sólidos após os 3 meses, foram associados a um risco aumentado de atopia. (2)

Valerá ainda a pena referir os resultados e conclusões de alguns estudos como o LISA Study que numa investigação prospectiva envolvendo 2073 crianças até aos 6 anos de idade, não encontrou nenhuma evidência que suporte o retardar da introdução de sólidos para além dos 4-6 meses como medida de prevenção da ocorrência de asma, rinite alérgica ou de alergia alimentar ou respiratória. (9)

Por último, segundo o estudo de Fonseca et al., os autores concluíram que a amamentação prolongada (6meses ou mais) pode reduzir o risco de asma em rapazes que vivem na cidade. Além disso, a amamentação parece diminuir os episódios de pieira em crianças menores de 4 anos, que por vezes estão associados a infecções respiratórias. (13)

Doença alérgica respiratória: rinite alérgica

Uma meta análise de estudos que relacionaram o efeito da amamentação exclusiva por mais de 3 meses e o risco subsequente de rinite alérgica encontrou um efeito protector não significativo. Este efeito pareceu ser mais notório em crianças não seleccionadas do que naquelas com história familiar positiva. (4)

Segundo o estudo de Codispoti et al., crianças Afro-americanas que receberam amamentação prolongada mostraram um risco significativamente reduzido de contrair rinite alérgica aos 3 anos de idade, contudo este efeito não se verificou em crianças não Afro-americanas. (25)

De acordo com um estudo coorte prospectivo baseado na asma e doenças alérgicas, não foram encontradas evidências de efeito protector na introdução tardia de alimentos (para além dos 4-6 meses) no aparecimento da rinite alérgica, asma, sensibilização contra alimentos ou alérgenos alimentares aos 6 anos de idade. Pelo contrário, uma dieta alimentar menos diversificada e a privação de alimentos sólidos nos primeiros 4-6 meses foi positivamente associada à sensibilização alimentar, mais pronunciada em crianças sem sintomas alérgicos prévios ou com pais atópicos. (19)

Um outro estudo não encontrou associação entre a introdução de alimentos sólidos e sintomas de rinite alérgica; contudo as crianças tinham idade inferior a 2 anos, e a amostra era pequena. (19)

Doença alérgica tópica- Dermatite/eczema atópico

Um estudo coorte prospectivo do Reino Unido mostrou um risco aumentado de eczema em relação à introdução tardia do leite de vaca. (22)

Um largo estudo coorte prospectivo que relacionou o timing na introdução de alimentos sólidos com a dermatite atópica, não encontrou evidências de um efeito protector na dermatite atópica com introdução tardia de sólidos a partir dos 6 meses. Com a introdução de sólidos a partir dos 4 meses, esta relação não é tao clara. Embora tenha sido verificado um maior risco relativo de dermatite atópica sintomática com uma dieta diversificada aos 4 meses, e um menor risco relativo quando os alimentos sólidos são introduzidos após os 4 meses, não podem ser feitas associações claras entre o diagnóstico de dermatite atópica, dermatite atópica sintomática ou sensibilização. A introdução tardia dos alimentos após os 6 meses, não tem nenhum efeito protector adicional no desenvolvimento de dermatite atópica e sensibilização aos 2 anos de idade. (26)

Um estudo sistemático e uma meta análise de estudos coorte prospectivos mostrou uma redução significativa do risco de dermatite atópica com a amamentação exclusiva por mais de 3 meses. A redução do risco foi mais evidente em crianças com história familiar positiva de doença atópica (1º grau), mas não exclusiva a este grupo. (4)

Segundo uma meta-análise de 18 estudos prospectivos que compararam a incidência de dermatite atópica em crianças amamentadas vs. alimentadas com fórmulas de leite de vaca, foi demonstrado um efeito protector na amamentação exclusiva por mais de 3 meses, este efeito mostrou-se maior em crianças com história familiar de alergia. Não foi mostrado qualquer efeito benéfico na amamentação em crianças sem risco de desenvolver alergia. (27)

Um estudo Sueco publicado em 2005 não encontrou efeito na amamentação exclusiva por mais de 4 meses na incidência de dermatite atópica no primeiro ano de vida, em crianças com ou sem história familiar de doença atópica. Por outro lado, um outro estudo Sueco de 2005 demonstrou que a amamentação exclusiva por mais de 4 meses reduziu o risco de dermatite atópica aos 4 anos, em crianças com ou sem história familiar de atopia. (28)

De acordo com Kramer e Kakuma, não há benefícios na amamentação exclusiva para além dos 3 meses na incidência de dermatite atópica em crianças cujos pais não demonstram risco de desenvolver alergia. (29)

Três estudos recentes do “Programa de Intervenção Nutricional de Crianças Alemãs” também evidenciaram que a amamentação reduz a incidência de dermatite atópica. Neste estudo, mães não seleccionadas por história de atopia, com filhos alimentados com fórmulas ou amamentados parcialmente, foram livres para escolher fórmulas hidrolisadas ou contendo leite de vaca. Não se observaram diferenças significativas na incidência de dermatite atópica entre os 3 grupos de crianças (amamentados exclusivamente por 4 meses, alimentados com fórmulas de leite de vaca com ou sem amamentação, alimentados com fórmulas hidrolisadas com ou sem amamentação). A incidência de dermatite atópica em crianças exclusivamente amamentadas, amamentadas com suplementos de fórmulas hidrolisadas e amamentadas com suplementos de fórmulas de leite de vaca foi 9,5%, 9,8% e 14,8%, respectivamente, após 1 ano de seguimento. Assim, a amamentação exclusiva por 4 meses mostrou um efeito positivo comparativamente aos suplementos com fórmulas de leite de vaca, nas crianças com elevado risco de atopia. (30-32)

Um estudo alemão coorte prospectivo GINIplus demonstrou que crianças com predisposição, sem intervenção nutricional, têm um risco 1 a 2 vezes maior de eczema que crianças sem predisposição familiar. Por outras palavras, intervenções precoces com fórmulas hidrolisadas podem compensar substancialmente o risco aumentado de eczema em crianças com predisposição familiar. (29)

Uma meta-análise de 80 estudos que relacionou fórmulas hidrolisadas com o risco de dermatite atópica mostrou um risco reduzido estatisticamente significativo de 44% de manifestações atópicas em crianças que receberam fórmulas de proteína de soro de leite parcialmente hidrolisada comparativamente àquelas que receberam fórmulas de proteína de leite de vaca intacta. Numa análise de 4 estudos que reportaram resultados específicos para a dermatite atópica, a incidência desta foi reduzida em 55%. (33)

Numa revisão sistemática de 30 estudos, 5 estudos mostraram uma associação positiva entre a introdução precoce de alimentos (antes dos 4 meses) e o eczema. (34)

Segundo um estudo de Sariachvili et al., a introdução precoce de alimentos (antes dos 4 meses), foi associada a um risco reduzido de eczema em crianças com pais alérgicos, enquanto que nenhum efeito significativo foi encontrado em crianças com pais não-alérgicos. (35)

Outros estudos restritos a populações com risco atópico aumentado demonstraram um risco aumentado da amamentação no eczema, asma e sensibilização. Alguns autores consideraram um efeito protector pequeno no eczema, assim como um duplo efeito: protecção nas crianças de alto risco, mas aumento do risco em crianças sem qualquer tipo de hereditariedade atópica. (36)

Noutro relevante estudo prospectivo, o *GINI Study*, os autores concluíram que, nem a introdução retardada de sólidos para além dos 4 meses, nem o atraso na introdução de alimentos potencialmente alergogénicos para além dos 6 meses, têm algum efeito de prevenção do eczema. (9)

Discussão / Plano / Recomendações

Já foi demonstrado que os eventos da primeira infância, incluindo a dieta, têm extrema influência no desenvolvimento quer de doenças da criança, quer do adulto. As tentativas na redução do risco de desenvolver doença alérgica usando modificações dietéticas evoluíram da privação passiva de alergénios, para a estimulação do sistema imune imaturo usando componentes da dieta específicos. (1)

A amamentação é universalmente aceite como a alimentação ideal nos primeiros meses de vida. A OMS recomenda a amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses de vida, ao passo que, segundo o Comité de Nutrição da Sociedade Europeia de Gastrenterologia e Nutrição Pediátrica (ESPGHAN), a alimentação complementar pode ser introduzida com segurança entre os 4-6 meses, e 6 meses de amamentação exclusiva nem sempre podem assegurar nutrição suficiente para um desenvolvimento e crescimento óptimos. (21) Contudo, o seu efeito na prevenção de doença alérgica ainda não foi conclusivamente demonstrado.

Até recentemente, para crianças com história familiar de alergia, era recomendado o atraso na introdução de alimentos sólidos, a partir dos 6 meses. Segundo um estudo recente de 2008, evitar ou atrasar a introdução de alimentos alergénicos na prevenção da alergia não é mais recomendado. Segundo as conclusões desse estudo, a alimentação complementar deve ser introduzida nunca antes das 17 semanas, nem depois das 26 semanas. (20) Para a AAP, é insuficiente a evidência de que o retardar o início da diversificação alimentar para depois dos 4-6 meses previna a ocorrência da doença atópica. (9) No entanto, a amamentação é encorajada sempre, enquanto possível, e deve ser continuada ao mesmo tempo que a alimentação complementar é introduzida, de modo a maximizar a duração da amamentação e introdução de alimentos concomitante.

Alguns estudos demonstraram um efeito protector do leite de vaca não processado no desenvolvimento de certas alergias, nomeadamente de asma e rinite alérgica, o que pode estar correlacionado com a sua quantidade de proteínas não desnaturadas, que permanecem sob a forma intacta, com as suas propriedades preservadas. Portanto, um leve processamento do leite de forma a preservar a funcionalidade dessas proteínas poderá ser uma excelente alternativa ao leite não processado.

O facto do leite de vaca conter um número muito superior de oligossacarídeos, relativamente ao leite materno, também poderá ter algum papel nesse efeito protector, quer pelo seu elevado número de bifidobactérias, quer pela menor adesão de bactérias potencialmente patogénicas ao epitélio intestinal. As citocinas do leite de vaca levam à produção de IgA, IgG, mas não de IgE, o que também pode contribuir para esse processo.

Também a sua composição em ácidos gordos é importante. O leite de vaca contém um elevado número de ácidos gordos insaturados, como o ácido linoleico, precursor do ácido araquidónico (AA). Este último intervém na via da ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase, podendo inibir a produção de citocinas pro-inflamatórias, e em conjunto com outros compostos, como TGF- β , vitaminas e IL-10, promover a diferenciação de linfócitos T reguladores.

A evidência dos estudos contraditórios não permite concluir que haja uma forte relação entre o timing na introdução da alimentação complementar e o desenvolvimento de doença atópica. Uma interpretação proposta para explicar o risco aumentado de atopia com o atraso da introdução do leite de vaca é a indução de tolerância oral, isto é, a indução de uma hiporresponsividade imunológica sistémica. Esta afecta um largo espectro de funções imunológicas, local ou sistemicamente, num grau variado. (2) Anteriormente foi apresentado que a introdução tardia dos alimentos está associada à alergia, porque em crianças mais velhas, há uma tendência em fazê-lo em maiores quantidades. Daqui, pode-se supor que uma maior dose de antigénio pode resultar na activação de células-T, em vez de anergia ou tolerância. (2) Isto levanta sérias questões sobre o benefício em atrasar a introdução de alimentos sólidos conhecidos como altamente alergénicos, como o leite de vaca, ovo ou amendoim); estudos adicionais são necessários.

No que toca ao seu papel nas doenças alérgicas em estudo, a amamentação prolongada e exclusiva (≥ 3 meses) mostrou-se benéfica no que toca à dermatite atópica, reduzindo o seu risco.

Já no que concerne às outras doenças atópicas, como a asma e a rinite alérgica, as evidências são muito mais fracas. Não há evidências convictas que recomendem a introdução de alimentos sólidos para além dos 4-6 meses na prevenção da asma e rinite alérgica. Esta falta de associação fornece informação importante à existente na literatura, pois ambas as doenças são mais prevalentes e podem ser melhor diagnosticadas quando as crianças são mais velhas; assim resultados de estudos coorte que englobam um período de tempo considerável são mais significativos. (15)

No que diz respeito à dermatite atópica, não há evidências que o atraso dos alimentos para além dos 6 meses forneça qualquer tipo de benefício na prevenção da doença. Contudo, o atraso dos alimentos para além dos 4 meses parece trazer algum benefício na prevenção da mesma. De salientar que a maioria dos estudos que relacionam o timing da introdução de alimentos e o desenvolvimento de atopia são estudos coorte prospectivos, cuja maior desvantagem é o fenómeno de causalidade reversa na interpretação dos resultados. Assim, mães que têm conhecimento que os seus filhos estão em risco de desenvolver alergia, estão mais propensas não só a amamentar, mas a fazê-lo por um período de tempo mais longo, ou

da mesma forma, mães que não podem amamentar os seus filhos, têm mais probabilidade de escolher fórmulas hidrolisadas se souberem que há um maior risco dos seus filhos desenvolverem atopia. Este efeito de causalidade reversa pode explicar porque alguns estudos encontraram uma incidência aumentada de dermatite atópica em crianças amamentadas. (9) Medidas para evitar este facto devem ser consideradas na condução, análise e interpretação de estudos coorte deste tipo.

No que toca às fórmulas e complementos infantis, nem todas possuem o mesmo efeito protector. Fórmulas extensivamente hidrolisadas mostraram-se mais efectivas que as parcialmente hidrolisadas no desenvolvimento de doença atópica, e a amamentação com suplementos de fórmulas hidrolisadas (quer parcialmente, quer extensivamente hidrolisadas), mostrou um efeito positivo comparativamente às fórmulas com suplemento de leite de vaca; no entanto os suplementos de fórmulas hidrolisadas não mostraram qualquer vantagem comparativamente á amamentação exclusiva. Ambos os grupos apresentaram uma redução de 1/3 do risco de dermatite atópica comparativamente às fórmulas com suplementos de leite de vaca. Contudo, a amamentação exclusiva ou as fórmulas hidrolisadas não são suficientes para prevenir a maioria dos casos de dermatite atópica. (13) Mais estudos são necessários para determinar até que ponto esses benefícios se estendem até à infância tardia e adolescência. Para além disso, há que considerar os elevados custos das fórmulas hidrolisadas. Até à data, o uso de fórmulas baseadas em aminoácidos para a prevenção de atopia ainda não foram estudadas.

Para crianças com elevado risco de desenvolver atopia, há evidências que a amamentação exclusiva por, pelo menos, 4 meses, ou a utilização de suplementos de fórmulas parcialmente ou extensivamente hidrolisadas, diminuem o risco de dermatite atópica comparativamente aos suplementos com fórmulas standard de leite de vaca. Para crianças sem risco de desenvolver atopia, a amamentação exclusiva para além dos 4 meses, não parece trazer qualquer benefício adicional na incidência de eczema atópico. (29)

No que toca ao atraso da introdução da proteína do leite de vaca, foi demonstrado que aumenta o risco de eczema e pieira recorrente. Foi também comprovado que a amamentação prolongada (7-9 meses) reduz o risco de pieira recorrente. Globalmente é possível inferir uma tendência estatisticamente significativa relativamente ao risco reduzido de pieira recorrente com a amamentação prolongada, o que pode explicar o papel protector da amamentação contra as infecções respiratórias. Foi também demonstrado que a introdução precoce dos alimentos pode resultar na sensibilização contra alérgenos. Uma explicação pode ser devida ao facto da barreira da mucosa intestinal ser imatura, e uma exposição precoce desencadear uma resposta alérgica do sistema imune.

Em suma, é desejável o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 6 meses de vida, já que supre de modo adequado todas as necessidades nutricionais do lactente, para além de todas as vantagens não nutricionais amplamente conhecidas, sendo inquestionável o seu efeito benéfico em lactentes com história familiar de atopia. No entanto, alguns lactentes poderão no entanto necessitar de alimentos complementares ao leite materno antes dos 6 meses, (mas nunca antes dos 4 meses) de modo a assegurar um crescimento e desenvolvimento normais. A alimentação complementar não deve ser iniciada antes das 17 semanas nem depois das 26 semanas de vida. (20)

Com base na evidência actual, não é possível concluir que o aleitamento materno exclusivo proteja a criança de risco do desenvolvimento de asma a longo termo (> 6 anos). Todavia, o aleitamento materno parece diminuir os episódios de sibilância, muitas vezes associados a infecções respiratórias em crianças com menos de 4 anos, e é sabido que certas propriedades do leite de vaca podem reduzir o seu risco. (9) Assim, o papel da introdução precoce à proteína do leite de vaca no aparecimento da asma e da rinite alérgica é controverso, sendo necessários mais estudos.

Já no que diz respeito ao eczema/dermatite atópica, a exposição precoce aos alimentos, por volta dos 4 meses de idade, parece trazer algum benefício, sendo que o atraso para além dos 6 meses não traz qualquer redução do seu risco. O efeito benéfico do leite materno parece inquestionável nos lactentes com história familiar de atopia, não sendo evidente o efeito protector em lactentes sem história familiar. (9)

Assim, concluo que o aleitamento materno, se possível exclusivo até aos 6 meses, constitui a mais importante acção preventiva relativamente à ocorrência de doença alérgica, e deve ser continuado aquando da introdução da alimentação complementar, que deverá ocorrer entre os 4-6 meses.

Bibliografia

1. Mišak Z. Infant nutrition and allergy. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2011, Aug, 31; 70:465-471.
2. Snijders BEP, Thijs C, van Ree R, van den Brandt PA. Age at First Introduction of Cow Milk Products and Other Food Products in Relation to Infant Atopic Manifestations in the First 2 Years of Life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2008, July; 122:e115-e122.
3. Gartner LM, Morton JC, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ, et al. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2005, Feb; 115: 496-506.
4. Kramer MS. Breastfeeding and Allergy: The Evidence. *Ann Nutr Metab*. 2011, Dec, 21; 59(suppl 1):20-26.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000.
6. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kuby J. *Immunology*. 5th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2003.
7. Van Neerven RJJ, Knol EF, Heck JML, Savelkoul HFJ. Which factors in raw cow's milk contribute to protection against allergies?. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130:853-858.
8. Mofidi S. Nutritional Management of Pediatric Food Hypersensitivity. *Pediatrics*. 2003; 111: 1645-1653.
9. Guerra A, Rêgo C, Silva D, Ferreira GC, Mansilha H, Antunes H, Ferreira R. (2012) Alimentação e Nutrição do Lactente. *Acta Pediatr Port*. 2012; 43(2): S17-S40
10. Gaspar L. Alimentação 1º ano vida [Internet]. Faro: USF Farol; 2013 Feb 27. Available from: http://www.mgfamiliar.net/_blog/Editorialblog/post/alim1A/
11. Grimshaw KEC, Maskell J, Oliver EM, et al. Introduction of Complementary Foods and the Relationship to Food Allergy. *Pediatrics*. 2013; 132:e1529-e1538.
12. Koplitz JJ, Osborne NJ, Wake M et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 807-813.
13. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW et al. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolysed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121:183-191.
14. McLean S & Sheikh A. Does avoidance of peanuts in early life reduce the risk of peanut allergy? *BMJ*. 2010; 340:c424.
15. Cochrane S, Beyer K, Clausen M et al. Factors influencing the incidence and prevalence of food allergy. *Allergy*. 2009; 64:1246-1255.
16. Nwaru BI, Erkolla M, Ahonen S et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at 5 years. *Pediatrics*. 2010; 125:50-59.

17. Anderson J, Malley K & Snell R Is 6 months still the best for exclusive breastfeeding and introduction of solids? A literature review with consideration to the risk of development of allergies. *Breastfeed Rev.* 2009; 17: 23-31.
18. Prescott SL, Smith P, Tang M et al The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:375-380.
19. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: Results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics.* 2008; 121: E44-E52.
20. Pohlabeln H, Mühlenbruch K, Jacobs S et al. Frequency of allergic diseases in 2-year-old children in relationship to parental history of allergy and breastfeeding. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20:195-200.
21. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46:99-110.
22. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis in Child.* 2004; 89:303-308.
23. Scholtens S, Wijga AH, Brunekreef B et al. Breastfeeding, parental allergy and asthma in children followed for 8 years. The PIAMA birth cohort study. *Thorax.* 2009; 64: 604-609.
24. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K et al. Breastfeeding protects against adverse respiratory outcomes at 15 months of age. *Matern Child Nutr.* 2009; 5: 243-250.
25. Codispoti CD, Levin L, LeMasters GK et al. Breastfeeding, aeroallergen sensitization, and environmental exposures during infancy and determinants of childhood allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:1054-1060.
26. Zutavern et al. Timing of solid food introduction in relation to atopic dermatitis and atopic sensitization: results from a prospective birth cohort study. *Pediatrics.* 2006
27. Gdalevich M, Mimouoni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 520-527.
28. Kull I, Bohme M, Wahlgren CF, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk for childhood eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 657-661.
29. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002
30. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, et al. Effect of breastfeeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life: results from GINI-birth cohort study. *J Pediatr.* 2004; 144: 602-607.
31. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Koletzko S, et al. Effect of exclusive breastfeeding and early food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002

32. von Berg A, Koletzko S, Grubl A, et al. The effect of hydrolysed formulas cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study , a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2003
33. Alexander DD & Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010
34. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM et al. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006
35. Sariachvili M, Droste J, Dom S et al. Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010
36. Giwereman C, Halkjaer LB, Jensen SM et al. Increased risk of eczema but reduced risk of early wheezy disorder from exclusive breast-feeding in high-risk infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2010