CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES – UNIPTAN

CURSO DE MEDICINA

BÁRBARA BARBONI MACEDO ROSA
PRISCILA ESTEFÂNIA GOMES PEREIRA

RELAÇÃO ENTRE ODESMAME PRECOCE E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (ESPECIALMENTE ASMA) NA INFÂNCIA

SÃO JOÃO DEL REI, JULHO/2021

BÁRBARA BARBONI MACEDO ROSA
PRISCILA ESTEFÂNIA GOMES PEREIRA

RELAÇÃO ENTRE ODESMAME PRECOCE E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (ESPECIALMENTE ASMA) NA INFÂNCIA

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. Dra. Suelen Perobelli

SÃO JOÃO DEL REI, JULHO/2021

BÁRBARA BARBONI MACEDO ROSA
PRISCILA ESTEFÂNIA GOMES PEREIRA

RELAÇÃO ENTRE O DESMAME PRECOCE E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (ESPECIALMENTE ASMA) NA INFÂNCIA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 06 de julho de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Suelen Perobelli - (Uniptan)

Prof. Flávia de Oliveira Duarte - (Uniptan)

AGRADECIMENTOS

1- Bárbara Barboni Macedo Rosa

Agradeço à Deus por conceder a vida e proporcionar a cada dia vivido um novo aprendizado, uma nova experiência e uma nova lição.

Aos meus familiares que sempre depositaram confiança e esperança em mim, me ensinando princípios e determinação. Obrigada por serem minha fonte de inspiração e mesmo que distante de alguma forma suas orações me guiaram para chegar até onde estou chegando.

A Priscila minha amiga e também colega, agradeço pelo incentivo, companheirismo, aprendizagem, paciência e aceitação das opiniões contrárias.

A nossa professora e orientadora Suelen, pelo apoio, compreensão e realização deste trabalho.

2- Priscila Estefânia Gomes Pereira

A Deus, pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais, que me incentivaram nos momentos difíceis e me apoiaram. Obrigada por terem abdicado da vida de vocês em prol da minha.

A professora Suelen, por ter sido nossa orientadora e ter desempenhado tal função com tanta dedicação e paciência.

A Bárbara, pela amizade incondicional e por todo o apoio e ajuda, que muito contribuiu para a realização deste trabalho.

RESUMO

A importância do aleitamento materno é incontestável. Diversos estudos demonstram sua relevância nutricional, para o crescimento da criança, mas também em relação à proteção contra o desenvolvimento de doenças respiratórias, incluindo a asma. Essa se caracteriza pela hiperresponsividade através de respostas inflamatórias das vias aéreas levando a quadros de sibilos, tosse e dispneia sendo a 3° causa de internação no SUS em crianças. Desta maneira, é importante o estímulo ao aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade, conforme preconizado pela OMS. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica qualitativa e quantitativa relacionando o impacto do desmame precoce na incidência de doenças respiratórias na infância. Para a análise quantitativa dos dados, foram eleitos alguns “termos-chave” de busca no banco de dados Pubmed. Os termos utilizados se referem ao número de trabalhos que associam o aleitamento materno, e desmame precoce com o aparecimento de doenças respiratórias, especialmente asma. Na análise qualitativa, foram avaliados os títulos e resumos dos artigos encontrados e selecionados os que melhor se aplicavam à temática em questão. Após a análise da bibliografia foram selecionados 14 artigos a partir dos quais relacionou-se o acometimento da asma em relação ao desmame precoce. Apesar de não ser possível concluir a relação direta entre amamentação e a diminuição na ocorrência de asma, sabe-se que o maior tempo de amamentação e leva a diminuição dos episódios de sibilo. Avaliando a relação entre IgA e doenças respiratórias no PubMed, observou-se um aumento nas publicações em 2020 e 2021 correlaciona com o início dos estudos sobre o a doença COVID-19, que essencialmente é uma doença do trato respiratório. Muitos trabalhos encontrados relacionam a imunoglobulina IgA como importante componente preventivo para doenças respiratórias, especialmente asma. Este dado é bastante relevante, uma vez que o leite materno possui altas concentrações de IgA. Diante dos estudos analisados, concluímos que existe uma relação entre o aleitamento materno e o menor risco de asma, o que ainda não se explica é o mecanismo, provavelmente porque a relação não é direta. A amamentação induz melhora na resposta imunológica no bebê, por meio das citocinas e a imunoglobulina A, associado a um menor risco de o paciente desenvolver infecções ou se sensibilizar a um agente desencadeante da asma. Enfatiza-se então que a o aleitamento materno seja sempre estimulado, uma vez que apresenta inúmeros benefícios de curto e longo prazo para a saúde materno-infantil.

Palavras-chave: Desmame precoce, doenças respiratórias, asma e IgA.

ABSTRACT

The importance of breastfeeding is indisputable. Several studies demonstrate its nutritional relevance, for the child's growth, but also in relation to protection against the development of respiratory diseases, including asthma. This is characterized by hyperresponsiveness through inflammatory responses of the airways leading to wheezing, coughing and dyspnea, being the 3rd cause of hospitalization in the SUS in children. Thus, it is important to encourage exclusive breastfeeding up to 6 months of age, as recommended by the WHO. In this sense, the objective of this work is to present a qualitative and quantitative bibliographic review relating the impact of early weaning on the incidence of respiratory diseases in childhood. For the quantitative analysis of the data, some “key terms” were chosen to be searched in the Pubmed database. The terms used refer to the number of studies that associate breastfeeding and early weaning with the onset of respiratory diseases, especially asthma. In the qualitative analysis, the titles and abstracts of the articles found were evaluated and those that best applied to the topic in question were selected. After analyzing the bibliography, 14 articles were selected from which the involvement of asthma was related to early weaning. Although it is not possible to conclude the direct relationship between breastfeeding and the decrease in the occurrence of asthma, it is known that the longer breastfeeding period leads to a decrease in wheezing episodes. Assessing the relationship between IgA and respiratory diseases in PubMed, an increase in publications in 2020 and 2021 was observed and correlated with the beginning of studies on the disease COVID-19, which is essentially a disease of the respiratory tract. Many works found relate immunoglobulin IgA as an important preventive component for respiratory diseases, especially asthma. This data is quite relevant, since breast milk has high concentrations of IgA. Based on the studies analyzed, we conclude that there is a relationship between breastfeeding and a lower risk of asthma, which is still not explained by the mechanism, probably because the relationship is not direct. Breastfeeding induces an improvement in the baby's immune response, through cytokines and immunoglobulin A, associated with a lower risk of the patient developing infections or becoming sensitized to a triggering agent of asthma. Therefore, it is emphasized that breastfeeding is always encouraged, since it has numerous short and long-term benefits for maternal and child health.

Keywords: Early weaning, respiratory diseases, asthma and IgA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Relação entre o desmame precoce e a asma 17
Figura 2(A): Relação entre o desmame precoce e infecções.....19
Figura 2(B): Aumento na produção científica sobre amamentação exclusiva e infecções 19
Figura 3: Produção científica que relaciona a IgA e asma 20
Figura 4: Produção científica que relaciona a IgA e doenças respiratórias.....21
Figura 5(A): Mecanismo proposto com amamentação/IgA 22
Figura 5(B): Mecanismo proposto sem amamentação/IgA.....22

.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TGF-ß – Fator de transformação do crescimento beta

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

IgA – Imunoglobulina A

IgA-S– Imunoglobulina A Salivar

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL5 – Interleucina 5

IL4 – Interleucina 4

IL10 – Interleucina 10

IL13 – Interleucina 13

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **12**

2 METODOLOGIA **16**

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES **17**

4 CONCLUSÃO **22**

5 REFERÊNCIAS **24**

RELAÇÃO ENTRE ODESMAME PRECOCE E A INCIDÊNCIA DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS (ESPECIALMENTE ASMA) NA INFÂNCIA

Bárbara Barboni Macedo Rosa[1]

Priscila Estefânia Gomes Pereira[2]

Professor Orientador: Dra. Suelen Martins Perobelli[3]

RESUMO

A importância do aleitamento materno é incontestável. Diversos estudos demonstram sua relevância nutricional, para o crescimento da criança, mas também em relação à proteção contra o desenvolvimento de doenças respiratórias, incluindo a asma. Essa se caracteriza pela hiperresponsividade através de respostas inflamatórias das vias aéreas levando a quadros de sibilos, tosse e dispneia sendo a 3° causa de internação no SUS em crianças. Desta maneira, é importante o estímulo ao aleitamento materno exclusivo até os 6 meses de idade, conforme preconizado pela OMS. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica qualitativa e quantitativa relacionando o impacto do desmame precoce na incidência de doenças respiratórias na infância. Para a análise quantitativa dos dados, foram eleitos alguns “termos-chave” de busca no banco de dados Pubmed. Os termos utilizados se referem ao número de trabalhos que associam o aleitamento materno, e desmame precoce com o aparecimento de doenças respiratórias, especialmente asma. Na análise qualitativa, foram avaliados os títulos e resumos dos artigos encontrados e selecionados os que melhor se aplicavam à temática em questão. Após a análise da bibliografia foram selecionados 14 artigos a partir dos quais relacionou-se o acometimento da asma em relação ao desmame precoce. Apesar de não ser possível concluir a relação direta entre amamentação e a diminuição na ocorrência de

[1]Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN – b.barboni55@gmail.com

[2]Graduando do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - priscilagomesp@outlook.com

[3]Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves – UNIPTAN - suelen.perobelli@uniptan.edu.br

asma, sabe-se que o maior tempo de amamentação e leva a diminuição dos episódios de sibilo. Avaliando a relação entre IgA e doenças respiratórias no PubMed, observou-se um aumento nas publicações em 2020 e 2021 correlaciona com o início dos estudos sobre o a doença COVID-19, que essencialmente é uma doença do trato respiratório. Muitos trabalhos encontrados relacionam a imunoglobulina IgA como importante componente preventivo para doenças respiratórias, especialmente asma. Este dado é bastante relevante, uma vez que o leite materno possui altas concentrações de IgA. Diante dos estudos analisados, concluímos que existe uma relação entre o aleitamento materno e o menor risco de asma, o que ainda não se explica é o mecanismo, provavelmente porque a relação não é direta. A amamentação induz melhora na resposta imunológica no bebê, por meio das citocinas e a imunoglobulina A, associado a um menor risco do paciente desenvolver infecções ou se sensibilizar a um agente desencadeante da asma. Enfatiza-se então que a o aleitamento materno seja sempre estimulado, uma vez que apresenta inúmeros benefícios de curto e longo prazo para a saúde materno-infantil.

Palavras-chave: Desmame precoce, doenças respiratórias, asma e IgA.

1. INTRODUÇÃO

O aleitamento materno é essencial para o desenvolvimento da criança em uma ampla gama de aspectos. O primeiro deles é o aspecto nutricional, uma vez que o leite materno é provido de nutrientes adequados ao desenvolvimento do organismo do lactente. O segundo aspecto é físico, sendo essencial para o desenvolvimento da anatomia da face, auxiliando na deglutição, respiração e fala. O último aspecto é o imunológico, pois um dos principais componentes do leite materno é a imunoglobulina, principalmente a IgA, um anticorpo muito importante na imunidade de mucosas, que protege o indivíduo de infecções no período neonatal[1]. Além disso, outros agentes anti-inflamatórios como lactoferrina, lisozima, antioxidantes, citocinas, TGF-β2, prebióticos, oligossacarídeos, glutamina e óxido nítrico também estão presentes no leite materno[2].

Ao nascer o neonato não tem completamente maturado o sistema imune, sendo assim, a resposta contra algum microrganismo ou vírus não é eficaz. A propensão das células B nos tecidos epiteliais da mucosa materna, a produzir IgA é devida a citocinas que induzem uma produção deste isotipo, incluindo o fator de crescimento transformador β (TGF-β), e são produzidas em altos níveis nos tecidos linfóides da mucosa[2]. Sendo assim, os lactentes adquirem os perfis de anticorpos de suas mães e são protegidos de microrganismos infecciosos aos quais as mães foram expostas ou vacinadas[3].

O leite humano é um fluido complexo que foi desenvolvido e aprimorado, no decorrer da evolução, para satisfazer as necessidades nutricionais dos bebês. Além de proteínas, lipídios, carboidratos e outros componentes biologicamente ativos, o leite materno contém uma microbiota diversa, que coloniza o trato gastrointestinal da criança, além de uma população heterogênea de células com papéis fisiológicos poucos claros[4].

O colostro é o primeiro leite produzido pela puérpera, estando presente entre o primeiro e o quinto dia após o parto. Considerado de vital importância para a manutenção dos índices glicêmicos do neonato e também por auxiliar ao aporte imunológico ao recém-nascido, visto que apresenta em sua composição considerável quantidade de anticorpos de transferência vertical. O colostro possui aspecto amarelado, viscoso, com elevada concentração de proteínas, minerais e vitaminas lipossolúveis, particularmente A, E e carotenoides, bem como menores teores de lactose, gorduras e vitaminas do complexo B [5,6]. Por concentrar tanto potencial de nutrição e proteção, a Organização Mundial de Saúde, estabeleceu que, sempre que possível, todo recém-nascido deve ser amamentado ainda em sua primeira hora de vida, visando à redução da mortalidade neonatal[7].

O Ministério da Saúde, em sua cartilha de “Aleitamento materno e Alimentação complementar (2015)”, recomenda que a amamentação deva ser exclusiva até o sexto mês, e complementar até o segundo ano de vida, para que a criança possa obter todo potencial nutricional presente no leite materno. Destaca-se ainda que não há evidências de vantagens na introdução alimentar complementar, antes de se completar 6 meses de vida. A introdução antes do período preconizado relaciona-se com uma maior ocorrência de eventos prejudiciais à saúde como, maior frequência em episódios de diarreia, aumento no número de hospitalizações por doenças respiratórias e quedas na absorção de importantes nutrientes, quando comparado a pacientes que tem o início da introdução alimentar, com alimentos corretos, após os seis meses de nascimento[7,8].

O aleitamento materno é também importante na prevenção de doenças infecciosas e obesidade, em longo prazo, promovendo um nível significativo de proteção até a idade adulta.[8,9,10]. O leite materno se ajusta de acordo com os vários estágios do crescimento humano, na proporção correta para atender às necessidades do lactente. Mesmo no segundo ano do bebê, a maioria das vitaminas (A e C), calorias e proteínas necessárias ainda podem ser fornecidas pelo leite, para o desenvolvimento correto[7].

Os bebês recém-nascidos são especialmente vulneráveis às infecções, uma vez que o sistema imune adaptativo ainda não está completamente desenvolvido, sendo desprovido de grande número de células específicas contra antígenos. Isso obviamente leva à falha na imunidade celular e humoral. A falta de exposição prévia aos microrganismos do ambiente dificulta a ação da primeira linha de defesa contra uma ampla variedade de patógenos[11]. Por este motivo, a transferência de IgA no leite materno, constitui uma imunização passiva natural, proporcionando junto com outros componentes de imunidade inata, a defesa contra infecções, enquanto, em paralelo ocorre a maturação do sistema imunológico adaptativo[1]. A imunoglobulina IgA é estável na mucosa, e resistente à digestão proteolítica. Seu mecanismo de ação inclui a neutralização, onde impede que agentes patogênicos se fixem nos tecidos do hospedeiro, diminuindo a taxa de infecção e limitando, consequentemente, processos inflamatórios, que podem causar dano tecidual e prejuízo ao lactente[1, 12,13]. A IgA é capaz de ativar o sistema complementar pela via alternativa, mas é incapaz de ativar a via clássica e tem atividade bactericida quando combinada com a lisozima. Esta imunoglobulina, pode se encontrar na forma dimérica e produzida a nível de mucosa da mama por plasmócitos locais. Ao atravessar a célula epitelial, duas moléculas de IgA unidas pela cadeia “J” juntam-se a um componente secretor, passando para a luz da mucosa como IgA-S. Este elaborado mecanismo de defesa local não é totalmente desenvolvido no recém-nascido, que

deve obrigatoriamente receber colostro e leite materno, muito rico em IgAS, conferindo imunidade passiva[14].

Por outro lado, a substituição do aleitamento materno por fórmulas comerciais precocemente acarreta em inúmeros prejuízos para a criança[15]. Alguns autores já observaram fatores extra imunológicos que associam o desmame precoce com o aumento da doença asmática, além da diminuição na capacidade, crescimento e função pulmonar, relacionados com o estímulo mecânico da sucção[16], favorecendo o desenvolvimento da asma[17]. Há também os que relatam que o uso da fórmula comercial pode estar associado ao maior ganho de peso do bebê, proporcionando os episódios de sibilância infantil[18,19]. As infecções respiratórias são consideradas um problema de saúde pública em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil. São as principais causas de internação, sendo responsáveis ainda por um terço das mortes de crianças menores de cinco anos[20]. Já foi reportado, uma redução considerável na incidência de infecções do trato respiratório em bebês amamentados exclusivamente com leite materno[21].

Sendo assim, a Asma é um distúrbio inflamatório crônico das vias aéreas nas quais muitas células e elementos celulares desempenham papel, em particular, eosinófilos, mastócitos ativados, macrófagos, neutrófilos, células epiteliais e linfócitos T auxiliares do tipo TH2. Esses linfócitos T auxiliares atuam por meio de citocinas principalmente pelas vias IL-4 e IL-13, IL-5, que induzem a liberação de mediadores inflamatórios, prostaglandina e bradicinina principalmente histamina, leucotrieno, promovendo as manifestações clínicas como secreção de muco, broncoconstrição, chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. O processo inflamatório pode induzir ao aparecimento de alterações estruturais caracterizadas por fibrose subepitelial (espessamento da membrana basal), hiperplasia da musculatura lisa da via aérea e neoformação vascular. Essas alterações podem causar uma obstrução irreversível do fluxo aéreo. Além da estimulação alérgica mediada por anticorpos IgE, um grande número de outros agentes físicos e virais podem influenciar na atividade dos componentes da reação inflamatória[22].

A IgA presente no leite materno também já foi descrita como importante fator que auxilia na redução do aparecimento da asma, uma vez que a resposta alterada de IgA contra a microbiota intestinal, pode favorecer o desenvolvimento de asma e alergias[21]. Por outro lado, mais altos níveis de IgA já foram descritos estar relacionado com resposta maior falha respiratória na resposta à metacolina PC20 <2mg [23].

Considerando que o aleitamento materno é essencial para o desenvolvimento nutricional, físico e imunológico da criança, é cada vez mais comum a introdução de fórmulas

precocemente, acarretando prejuízos para a criança. Entre elas está a falha na aquisição de imunoglobulina IgA adquirida através da amamentação.

Sendo a asma, uma doença inflamatória crônica comum na infância, se torna pertinente o estudo das causas que levam ao acometimento dessa patologia, e principalmente evidenciar a relação da amamentação não exclusiva com as possíveis doenças respiratórias, que podem afetar o correto desenvolvimento infantil.

O objetivo deste trabalho é entender as consequências do desmame precoce, em detrimento do aleitamento materno exclusivo, enfatizando o aparecimento de doenças respiratórias especialmente o aparecimento da asma. O conhecimento destes dados pode auxiliar no desenvolvimento de campanhas que incentivem e tragam informações para os pais e profissionais da saúde sobre a importância e relevância da amamentação exclusiva até os seis meses.

2. METODOLOGIA

O estudo realizado trata-se de uma revisão bibliográfica com caráter qualitativo e quantitativo, utilizando dados fornecidos pelo banco de dados Pubmed.

Na análise qualitativa, foram encontrados 3941 artigos sobre amamentação e infecções. As publicações incluídas foram de no máximo 11 anos de publicação. Destes 3941 artigos, os títulos que mais se aplicavam ao trabalho foram selecionados e os resumos foram lidos, desta forma, sendo escolhidos 14 para este trabalho. Critérios de inclusão foram: trabalhos relatos revisão de literatura e estudo coorte, que descrevem dados de bebês após a introdução alimentar até a idade escolar, e/ou que avaliam os agentes desencadeantes de asma/infecções respiratórias serem antígenos ou alérgenos. Os termos descritores de busca foram: “Early Weaning” and “asthma”, "exclusive breastfeeding" and “asthma”, "exclusive breastfeeding" and “infectious”, “IgA” and “asthma”, “IgA” and "respiratory disease".

Para a análise quantitativa dos dados, foram eleitos alguns “termos-chave” de busca no Pubmed. Após a busca na plataforma, o número de trabalhos publicados referentes a cada conjunto de termos foi computado. Os termos de busca foram: "Early Weaning" and “asthma”, "exclusive breastfeeding" and “asthma”, "exclusive breastfeeding" and “infectious”, “IgA” and “asthma”, “IgA” and “respiratory disease”.

O estudo comparativo foi realizado em dois intervalos de tempo diferentes: todas as publicações até 2010 e publicações de 2010 a 15/06/2021.

Os programas utilizados para análise e representação de gráficos foram Microsoft Excel e GraphPad Prism 8.0.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao realizar a análise qualitativa para esta revisão narrativa, após pesquisa por palavras-chaves e por ano de publicação, retornou no “Pubmed” um total de 3941 artigos. Diante de todas as ferramentas para seleção descritas na metodologia analisamos os artigos à partir do ano de 2010 até 15/06/2021 que tinham como limitadores os estudos que avaliam crianças após a introdução alimentar até a idade escolar, uma vez que o objetivo foi demonstrar as consequências do desmame precoce frente ao desenvolvimento de asma na infância, não sendo parâmetro as referências publicadas sobre recém-nascidos, pois não foram expostos tempo suficiente à amamentação.

A fim de refinar ainda mais o estudo, foram selecionados (a partir da leitura dos títulos) os trabalhos que realmente se enquadram na proposta. Sendo assim, ao fim de toda a busca, foram selecionados 14 artigos a partir dos quais, foi possível entender mais detalhadamente a relação entre o acometimento da asma em indivíduos que foram submetidos ao desmame precoce.

De fato, com base na análise quantitativa da literatura, observamos que nos últimos 11 anos o número de artigos na literatura que relaciona o desmame precoce com o acometimento por asma supera o número de todos os anos anteriores, até 2010 (Figura 1).

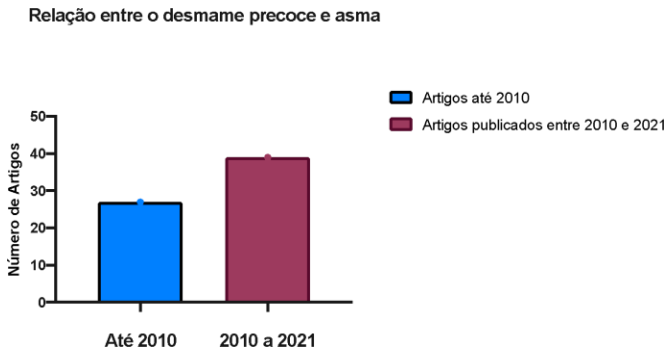

Figura 1: Relação entre o desmame precoce e a asma. O gráfico acima demonstra o número de artigos disponíveis no PubMed que retornam da busca dos descritores “early weaning” and “asthma”, desde a primeira publicação em 1983 até 2010 (barra da esquerda), e de 2010 à julho de 2021. O número de artigos foi coletado e plotado no GraphPad Prism 8.0.

Com este aumento recente nos estudos da literatura, podemos destacar alguns de grande importância. Um estudo realizado em Moçambique, 100 crianças asmáticas foram avaliadas em relação ao desmame precoce. Destas 100 crianças, 61 foram desmamadas antes dos

dezoito meses (tempo preconizado como ideal, no país em questão). Isso significa que o desmame precoce nesta região pode ter favorecido o desenvolvimento da asma, embora grande parte das crianças sejam filhas de mães que já apresentavam algum episódio de asma[24].

Outro estudo realizado, mostra associação entre o maior tempo de amamentação e a diminuição dos episódios de sibilo. Apesar de não ser possível concluir a relação direta entre amamentação e a diminuição na ocorrência de asma, o estudo analisou a concentração de TGF-β1, IL 10(citocinas imunossupressoras), TNF-α, e outras citocinas, concluindo que a concentração de TGF-β1, no leite se relaciona com a ausência ou manifestações da forma leve de asma nas crianças[25].

Em relação ao tempo de amamentação, Sears et al. realizou uma revisão bibliográfica de 117 artigos em uma meta análise e concluiu que um maior tempo de amamentação é importante para um menor risco de desenvolver asma e essa redução é mais pronunciada em crianças até 2 anos de idade[26]. Por outro lado, Noutros et al., avaliou 3 estudos de coorte e 10 estudos transversais agrupados, e sugeriu que há um efeito protetor da amamentação na asma, porém, não foi encontrada associação com o tempo de amamentação exclusiva[27].

Em relação à infecções, as do trato respiratório e gastrointestinal são as principais causas de morbidade em crianças. Um estudo de coorte prospectivo, realizado na Holanda, constatou que a amamentação exclusiva até os 4 meses de idade seguida de amamentação parcial foi associada a uma redução significativa de doenças infecciosas respiratórias e gastrointestinais em bebês [112]. Estes dados estão em concordância. Outro estudo de revisão bibliográfica com foco na duração da amamentação exclusiva, onde bebês que amamentam exclusivamente por 6 meses ou mais parecem ter um risco reduzido de infecção gastrointestinal e respiratória[28]. A amamentação protege as crianças contra infecções dos tratos gastrointestinais, vários tipos de oligossacarídeos, e glicoconjugados estimulam a colonização do intestino por microrganismos benéficos. A lactase juntamente com os oligossacarídeos diminui o pH intestinal, tornando um local desfavorável ao crescimento de bactérias patogênicas, fungos e parasitas. Já a mucina tem como função a inibição da adesão bacteriana ao epitélio intestinal. Os lipídios atuam sobre alguns patógenos, e os nucleotídeos, glutaminas e lactoferrina age no desenvolvimento gastrointestinal. Por fim a IgA também cumpre um papel importante, protege contra a gastroenterites, forma um revestimento protetor nas superfícies da mucosa do lactente, protegendo então contra diarreia.

Quantitativamente, não observamos grandes diferenças no número de artigos da literatura, quando comparamos a relação entre o desmame precoce e infecções, na literatura

anterior à 2010 e nos últimos 11 anos (Figura 2A). Porém observa-se que houve um aumento considerável no número de publicações à partir do ano 2000 (Figura 2B).

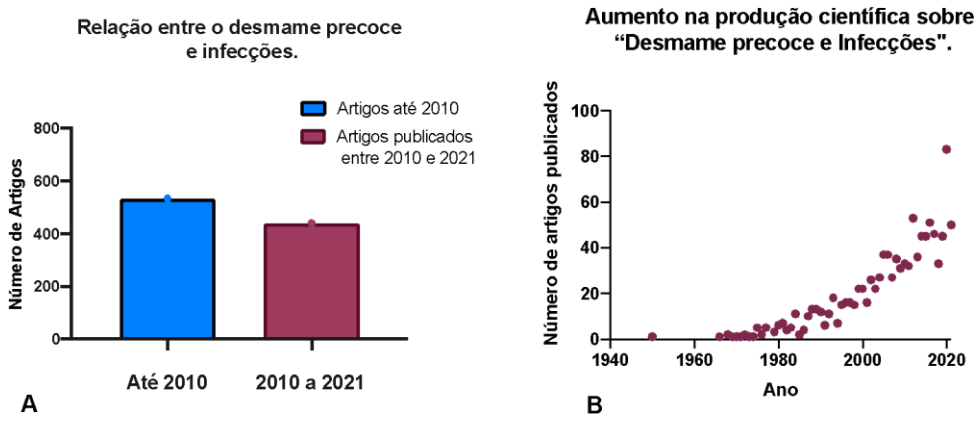

Figura 2: (A) Relação entre a desmame precoce e infecções. Os gráficos da esquerda expõem o número de artigos disponíveis no PubMed que retornam da busca dos descritores "early weaning" and "infectious", de1945 até 2010 (barra da esquerda), e de 2010 à julho de 2021 barra da direita. (B) Aumento na produção científica sobre amamentação exclusiva e infecções desde 1969 de publicação até julho de 2021.O número de artigos foi coletado e plotado no GraphPad Prism 8.0.

Em relação à possível relação de IgA na prevenção da asma, a literatura demonstra que os níveis de IgA salivar em crianças estão diretamente relacionados com o aumento da idade. Uma análise de prontuários clínicos de 1.136 crianças com suspeita de asma, demonstrou que os níveis de IgA maiores que 280 mg /dL estão associados a um menor risco do paciente se sensibilizar a um desencadeante da asma, como o pó doméstico[29]. Nesta mesma linha, outro estudo aponta que a gravidade dos quadros de asma está diretamente relacionada com a quantidade de IgA presente em cada indivíduo, sendo que pacientes com baixos níveis de IgA têm quadros asmáticos mais graves[30].

Ao analisar pacientes portadores de imunodeficiência parcial e severa de imunoglobulina A, já foi demonstrado que os sintomas patológicos mais comuns são alérgicos e respiratórios com risco aumentado de aparecimento de infecções respiratórias e asma[31].

Sabe-se que o pico de imunoglobulina A, ocorre nos dois primeiros anos de vida, idade a qual a organização mundial de saúde preconiza a amamentação. Além disso a IgA é predominante na mucosa do trato respiratório superior e no pulmão, por este motivo associa-se com um melhor prognóstico de doenças respiratórias e uma menor transmissão viral ocorre em pacientes com altos níveis da imunoglobulina A[32].

De acordo com a análise qualitativa dos dados, observamos que a proteção atribuída pelo aleitamento materno em relação ao desenvolvimento da asma é controversa nas revisões

sistemáticas de literatura. Alguns estudos observaram evidências benéficas da amamentação e outros não encontraram associações entre a amamentação[32]e o aparecimento da asma. Surpreendentemente, existe até mesmo a descrição do aleitamento materno como fator favorável ao acometimento por asma[26]. Em relação à imunoglobulina A, podemos perceber que existem muitos relatos associando positivamente os mais altos níveis de IgA e menor acometimento por asma em crianças, porém o mecanismo detalhado pelo qual este fato se dá não é explicado. É provável que a IgA atua na inibição de infecções e consequentemente protege o sistema imune de mucosa dos desafios para superativação e, portanto, desta forma, reduzindo as chances reações de hipersensibilidade tipo I, mediadas por IgE que podem levar ao desencadeamento da asma.

Quantitativamente observamos que há uma constância na literatura, em publicações que estudam a relação entre níveis de IgA e asma, desde 1964 até 2021. É provável que este fato aconteça devido a associação indireta da IgA com a asma, uma vez que a imunoglobulina mais importante neste caso seria a IgE. No entanto, apesar de constante o número de publicações e sem o mecanismo descrito detalhadamente, podemos verificar que o assunto continua sendo abordado na literatura com bastante ênfase demonstrando a importância desta associação (Figura 3).

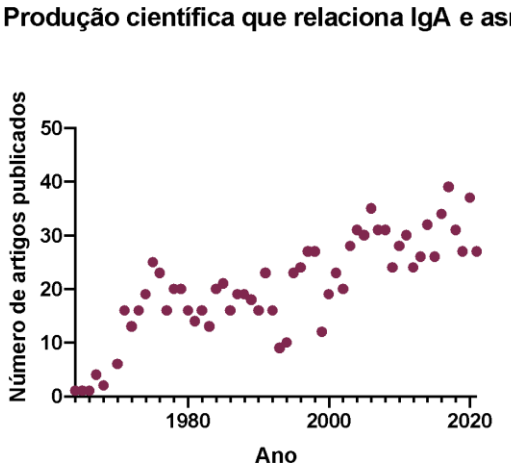

Figura 3: Aumento da produção científica que relaciona a IgA e asma. Números de artigos disponíveis no Pubmed que retornam da busca dos descritores “IgA” and “asthma”, desde a primeira publicação, em 1964 até 2021. O número de artigos foi coletado e plotado no GraphPad Prism 8.0.

Por último, diante da avaliação do número de artigos que avaliam a relação entre IgA e doenças respiratórias, encontramos um total de 6.801 estudos, sendo que 4.871 foram até 2010 e 1.923 de 2010 até junho de 2021. Porém é possível observar no gráfico que apesar de

constante nas publicações anuais até 2020, entre 2020 e 2021 houve um grande aumento. Este aumento exacerbado, correlaciona-se com o início dos estudos sobre o vírus SARS-Cov-2, causador da doença denominada COVID-19, que essencialmente é uma doença do trato respiratório (Figura 4).

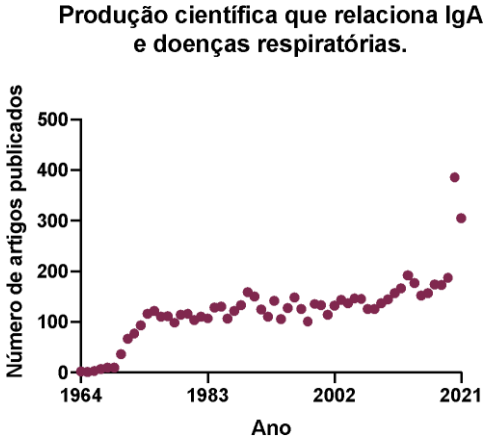

Figura 4: Figura 4: Aumento na produção científica que relaciona a IgA e doenças respiratórias. Números de artigos disponíveis no Pubmed que retornam da busca dos descritores “IgA and respiratory disease” desde a primeira publicação em 1964 até 2021. O número de artigos foi coletado e plotado no GraphPad Prism 8.0.

Diante disso, é importante destacar um estudo de coorte publicado pelo Jama Network que demonstrou evidências que lactantes que tomaram a vacina contra COVID-19 produziram leite materno com anticorpos IgA e IgG específicos anti-SARS-CoV-2. Os níveis médios de IgA e IgG aumentaram consideravelmente após seis semanas da vacinação. Mais precisamente, a IgA foi rapidamente detectada na segunda semana após a primeira dose da vacina e o IgG apresentou níveis crescentes logo depois das quatro semanas após a segunda dose da vacina. Os resultados revelam fortes indicativos de que os anticorpos produzidos após a vacinação são transmitidos através do leite materno, oferecendo proteção aos bebês. O estudo também relaciona os achados com outros estudos que exibem resultados análogos, no que se refere aos anticorpos, em mulheres que tiveram a doença Covid-19[33].

4. CONCLUSÕES

Diante dos estudos analisados, concluímos que existe uma relação entre o aleitamento materno e o menor risco de asma, o que ainda não se explica é o mecanismo, provavelmente porque a relação não é direta, podendo assim concluir que a interferência da amamentação na prevenção da asma possui associação. Essa contrariedade dentre os artigos está relacionada a enormes variabilidades e limitações metodológicas empregadas, para avaliar a amamentação exclusiva ou não, além de variabilidade no ambiente infantil, a influência do sistema imune e condições socioeconômicas entre as populações estudadas. Faz se necessários novos estudos com padrões homogêneos para definir melhor a relação do aleitamento materno e o desenvolvimento da asma.

Um importante ponto a se considerar é a relação da amamentação com os episódios leves de asma, uma vez que a amamentação induz melhora na resposta imunológica no bebê, por meio das citocinas e a imunoglobulina A, associado a um menor risco de o paciente desenvolver infecções ou se sensibilizar a um agente desencadeante da asma.

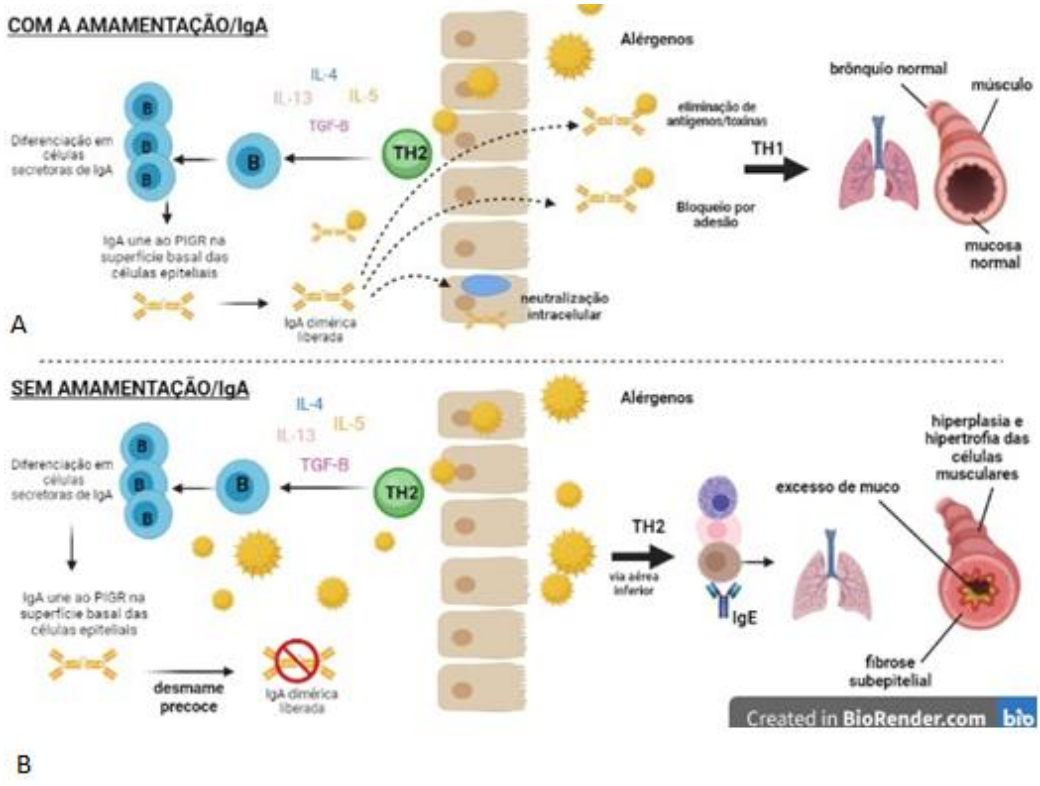

Figura 5: Mecanismo proposto: (A) Com a amamentação/IgA. A imagem mostra a presença de IgA-S, e quando há apresentação de alérgenos no epitélio respiratório a IgA-S evita a aderência a células epiteliais. Presença ainda do mecanismo de eliminação de antígenos e toxinas e da neutralização intracelular. Ativação da via TH1 tendo como resultado um brônquio, mucosa e músculo sem alterações. (B) Sem amamentação/IgA. A imagem expõe a ausência de IgA-S para o bebê e uma presença do alérgeno na via aérea ativando a via TH2 e consequentemente a ativação de mastócitos, plasmócitos, eosinófilos e IgE apresentando como resultado uma resposta inflamatória cominando em alterações estruturais. Ilustração de autoria própria e

desenvolvida no Biorender.

Além disso, pode se afirmar que a amamentação protege as crianças contra infecções em geral, principalmente do trato respiratório, no qual o leite materno é capaz de reduzir a exposição e a absorção intestinal de alergênicos responsáveis por doenças respiratórias, e nos tratos gastrointestinais que a presença de leite no lúmen intestinal estimula o desenvolvimento de sua mucosa e protege contra vários patógenos.

Embora alguns dados sejam inconclusivos a respeito das vantagens da amamentação na prevenção da asma, quando se trata de infecções, a literatura é unânime em afirmar a sua relevância. Torna-se necessário enfatizar que a o aleitamento materno seja sempre estimulado, uma vez que apresenta inúmeros benefícios de curto e longo prazo para a saúde materno-infantil, incluindo proteção contra infecções, risco reduzido de obesidade, aspectos nutricionais e físicos.

5. REFERÊNCIAS

1- Carvalho Júnior, FF. Apresentação clínica da alergia ao leite de vaca com sintomatologia respiratória. J Pneumol. 2000; 27: 17-24.

2- Nolan, L.S.; Parks, O.B.; Good, M. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients 2020, 12, 14.

3- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Imunologia Básica - Funções e distúrbios do sistema imunológico. 5ºth ed. e atual. Rio de janeiro- RJ: Elsevier; 2017. 329 p. único vol.

4- PEREIRA, T. A. D. Concentração de leptina e grelina no sangue e leite materno e sua relação com estado nutricional da nutriz e do lactente. Dissertação (Mestre em Ciência Aplicada a Produtos para Saúde), Universidade Federal Fluminense, Niterói/RJ, 32 p. 2014.

5- ANDERSON, G.H. - Human milk feeding. Ped.Clin.N.Am. 32: 335, 1985

6- CASEY, C.E. et al. - Nutrient intake by breastfed infants during the first five days after birth, Am. J. Dis. Child. 140: 933, 1986

7- BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde da Criança: aleitamento materno e alimentação complementar, Departamento de Atenção Básica. 2. ed. Brasília (DF); 2015.

8- Ministério da saúde [http://portalms.saude.gov.br/]. Ministério da Saúde lança Campanha de Amamentação. [acesso em 29 mar 2019]. Disponível em: [http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/43891-ministerio-da-saude-lanca-nova-campanha-de-amamentacao]

9- Vieira GO, Silva LR, Vieira TO, Almeida JAG, Cabral VA. Hábitos alimentares de crianças menores de um ano amamentadas e não amamentadas. J Pediatr (Rio J). 2004; 80: 411-6.

10- Saliba NA, Zina LG, Moimaz SAS, Saliba O. Frequência e variáveis associadas ao aleitamento materno em crianças com até 12 meses de idade no município de Araçatuba, São Paulo, Brazil. RevBras Saúde MaternInfant. 2008; 8: 481-90.

11- NEWMAN, Jack. Documento do mês sobre amamentação: como o leite materno protege os

recém-nascidos. In: NEWMAN, Jack. Documento do mês sobre amamentação: como o leite materno protege os recém-nascidos. 06. ed. [S.L.]: Scientific American, 1995. Cap. 97. p. 76-79. Disponível em: http://www.ibfan.org.br/documentos/mes/doc6_97.pdf. Acesso em: 01 jul. 2021.

12- Jackson KM, Nazar AM. Breastfeeding, the immune response, and long-term health. J Am Osteopath Assoc. 2006; 106: 203-7.

13- Kerner JA Jr. Use of infant formulas in preventing or postponing atopic manifestations. J PediatrGastroenterolNutr. 1997; 24: 442-6.

14- DELVES. P.J.,MARTIN S.J., BURTON. D. R. ROITT. I. M. Fundamentos de imunologia. 12ª edição. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro: 2013. p 62.

15- VARGAS, V. S.; SOARES, M. C. F. Relação entre introdução precoce de alimentos, condições socioeconômicas familiares e doenças respiratórias. Revista Brasileira em Promoção da Saúde, Fortaleza, v.23, n.3, p. 268-277, jul./set., 2010

16- Ogbuanu, UI; Karmaus, W .; Arshad, SH; Kurukulaaratchy, RJ; Ewart, S. Efeito da duração da amamentação na função pulmonar aos 10 anos: Um estudo prospectivo de coorte de nascimentos. Thorax 2009 , 64 , 62–66.

17 - Nancy E. Abarca, ArisC.Garro e Deborah N. Pearlman (2019) Relação entre aleitamento materno e prevalência de asma em crianças expostas a experiências adversas na infância, JournalofAsthma, 56: 2, 142-151

18- Gubbels JS, Thijs C, Stafleu A, et al. Association of breast-feeding and feeding on demand with child weight status up to 4 years. Int J PediatrObes 2011; 6: e515–e522.

19 - Turner S, Zhang G, Young S, et al. Associations between postnatal weight gain, change in postnatal pulmonary function, formula feeding and early asthma. Thorax 2008; 63: 234–239.

20- Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. PediatrRes. 2015;77(1–2):220–8.

21- Li R, Magadia J, Fein SB, et al. Risk of bottle-feeding for rapid weight gain during the first year of life. ArchPediatrAdolescMed 2012; 166: 431–436.

22- Holgate, ST (2012). Respostas imunes inatas e adaptativas na asma. Nature Medicine, 18 (5), 673-683.

23- Suárez-Lorenzo I, de Castro FR, Cruz-Niesvaara D, Herrera-Ramos E, Rodríguez-Gallego C, Carrillo-Diaz T. Alpha 1 antitrypsindistribution in anallergicasthmaticpopulationsensitized to housedustmites. ClinTranslAllergy. 2018;8:44. Published 2018 Nov 2. doi:10.1186/s13601-018-0231-x

24- MAVALE-MANUEL, S.; ALEXANDRE, F.; DUARTE, N.; ALBUQUERQUE, O.; SCHEINMANN, P.; POISSON-SALOMON, A. S.; BLIC, J.. Risk factors for asthma among children in Maputo (Mozambique). Allergy, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 388-393, abr. 2004. Wiley. http://dx.doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00333.x.

25- GUSTAFSSON, D.; SJÖBERG, O.; FOUCARD, T.. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 240-245, mar. 2000. Wiley. http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00391.x.

26- SEARS, Malcolm R; GREENE, Justina M; WILLAN, Andrew R; TAYLOR, D Robin; FLANNERY, Erin M; COWAN, Jan O; HERBISON, G Peter; POULTON, Richie. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. The Lancet, [S.L.], v. 360, n. 9337, p. 901-907, set. 2002. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11025-7

27- NOUTSIOS, G; FLOROS, J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. Swiss Medical Weekly, [S.L.], v. 1, n. 144, p. 1-14, 24 dez. 2014. EMH Swiss Medical Publishers, Ltd..http://dx.doi.org/10.4414/smw.2014.14036

28 - Duijts L, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA. Prolonged and exclusive breastfeeding reduces the risk of infectious diseases in infancy. Pediatrics. 2010 Jul;126(1):e18-25. doi: 10.1542/peds.2008-3256. Epub 2010 Jun 21. PMID: 20566605

29- KIM, Woo-Jin. Relationship between serum IgA level and allergy/asthma. The Korean Journal Of Internal Medicine, [S.L.], v. 1, n. 32, p. 137-145, jan. 2017.

30- BALZAR, Silvana; STRAND, Matthew; NAKANO, Takanari; WENZEL, Sally E.. Subtle Immunodeficiency in Severe Asthma: iga and igg2 correlate with lung function and symptoms. International Archives Of Allergy And Immunology, [S.L.], v. 140, n. 2, p. 96-102, 2006. S. Karger AG. http://dx.doi.org/10.1159/000092252.

31- ŝIVKOVIć, Jelena; LIPEJ, Marcel; BANIć, Ivana; LOKAS, Sandra Bulat; NOGALO, Boro; JURJEVIć, RajkaLulić; TURKALJ, Mirjana. Respiratory and allergic disorders in children with severe and partial immunoglobulin A immunodeficiency. Scandinavian Journal Of Immunology, [S.L.], v. 90, n. 6, p. 1-7, 24 out. 2019. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/sji.12828.

32 - ABREU, Rodrigo Bessa. IgA Responses Following Recurrent Influenza Virus Vaccination. Frontiers In Immunology, Canada, v. 11, n. 902, p. 1-13, maio 2020

33- Perl SH, Uzan-Yulzari A., Klainer H, et al. Anticorpos específicos para SARS-CoV-2 no leite materno após vacinação com COVID-19 de mulheres que amamentam. JAMA. 2021; 325 (19): 2013–2014. doi: 10.1001 / jama.2021.5782