



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**CURSO DE MEDICINA**

**Mylca Carneiro Lima**

**EFEITOS DO ALEITAMENTO MATERNO NO DESENVOLVIMENTO DA ASMA E  
ATOPIA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Salvador**

**2023**

**Mylca Carneiro Lima**

**EFEITOS DO ALEITAMENTO MATERNO NO DESENVOLVIMENTO DA ASMA E  
ATOPIA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Ericka Souza Browne

**Salvador**

**2023**

**Mylca Carneiro Lima**

**EFEITOS DO ALEITAMENTO MATERNO NO DESENVOLVIMENTO DA ASMA E  
ATOPIA EM CRIANÇAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Salvador, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof, Orientador  
Medicina – EBMSP

---

Nome do Examinador 1  
Medicina – EBMSP

---

Nome do Examinador 2  
Medicina - EBMSP

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família por me apoiar durante a construção desse projeto e sempre acreditar no meu potencial. Agradeço em especial a minha orientadora Ericka Souza Browne pela valiosa ajuda e disponibilidade, por ter compartilhado comigo seus conhecimentos ,imprescindíveis, para a construção e realização desse trabalho A minha professora de metodologia Constança Cruz pela dedicação e ensinamentos fundamentais para construção do meu trabalho. Aos meus amigos que me acompanharam nessa caminhada. Agradeço também a Deus por não me deixar desistir durante a realização desse projeto.

## RESUMO

**Introdução:** A asma e atopia são condições prevalentes na infância, caracterizadas por hipersensibilidade do sistema imunológico e não possuem cura. Fatores dietéticos como: a forma e o tempo de amamentação são exemplos de causas estudadas. **Objetivo:** Compreender os efeitos do aleitamento materno para o desenvolvimento das reações de hipersensibilidade como: asma e atopia em crianças. **Método:** O estudo é uma revisão sistemática que realizou a seleção dos artigos com base no diagrama PRISMA. Foram incluídos artigos publicados nas plataformas PubMed, Scielo, Cochrane e LILACS. Foram utilizados artigos em inglês, português e espanhol publicados entre 2016 e 2022, que associavam a amamentação com o desenvolvimento de asma e atopia em crianças. Para avaliar a qualidade dos estudos foi utilizado o STROBE, os estudos que apresentaram menos de 70% dos critérios de qualidade foram excluídos. Os ensaios clínicos randomizados foram analisados pelo CONSORT. **Resultados:** Dos 1113 artigos encontrados foram excluídos 844 que não estavam no período indicado na metodologia (2016-2022) e 264 foram excluídos após leitura do título. Dessa forma, foram selecionados 4 artigos que preenchem os critérios de inclusão. Desses artigos, 3 concluíram que a amamentação é um fator protetor para asma e atopia. O artigo que não encontrou relação de proteção entre amamentação, asma e atopia tem a menor população dos artigos selecionados, sendo analisados apenas 42 participantes. Os riscos de viés predominantes são: de análise e de publicação. **Conclusão:** A amamentação é um fator protetor para o desenvolvimento de asma e atopia, sendo realizada por pelo menos seis meses, diminui o risco de desenvolvimento das doenças. Contudo, são necessários mais estudos com populações maiores para avaliar de forma aprofundada o impacto que o aleitamento possui na redução de asma e atopia na infância.

**Palavras-chave:** Asma. Atopia. Amamentação. Aleitamento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Asthma and atopy are prevalent conditions in childhood, characterized by hypersensitivity of the immune system and have no cure. Dietary factors such as the form and duration of breastfeeding are examples of studied causes. **Objective:** To understand the effects of breastfeeding on the development of hypersensitivity reactions such as asthma and atopy in children. **Method:** The study is a systematic review that carried out the selection of articles based on the PRISMA diagram. Articles published in PubMed, Scielo, Cochrane and LILACS platforms were included. Articles in English, Portuguese and Spanish published between 2016 and 2022, which associated breastfeeding with the development of asthma and atopy in children were used. To assess the quality of the studies STROBE was used, studies that showed less than 70% of the quality criteria were excluded. The randomized clinical trials were analyzed by CONSORT. **Results:** Of the 1113 articles found, 844 that were not in the period indicated in the methodology (2016-2022) were excluded and 264 were excluded after reading the title. Thus, 4 articles that met the inclusion criteria were selected. Of these articles, 3 concluded that breastfeeding is a protective factor for asthma and atopy. The article that found no protective relationship between breastfeeding, asthma, and atopy has the smallest population of the selected articles, with only 42 participants being analyzed. The predominant risks of bias were: analysis and publication bias. **Conclusion:** Breastfeeding is a protective factor for the development of asthma and atopy. However, further studies with larger populations are needed to thoroughly evaluate the impact that breastfeeding has on reducing childhood asthma and atopy.

**Keywords:** Asthma.Atopy.Breastfeeding.Lactation.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>Objetivo geral</b>	<b>8</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivo específico</b>	<b>8</b>
<b>4</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>9</b>
<b>5</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>12</b>
<b>5.1</b>	<b>Desenho de estudo</b>	<b>12</b>
<b>5.2</b>	<b>Forma de seleção</b>	<b>12</b>
<b>5.3</b>	<b>Instrumento de coleta de dados</b>	<b>12</b>
<b>5.4</b>	<b>Fonte de dados</b>	<b>12</b>
<b>5.5</b>	<b>Critérios de inclusão</b>	<b>12</b>
<b>5.5</b>	<b>Critérios de exclusão</b>	<b>12</b>
<b>5.7</b>	<b>Identificação e seleção dos estudos</b>	<b>13</b>
<b>5.8</b>	<b>Extração de dados</b>	<b>13</b>
<b>5.9</b>	<b>Avaliação da qualidade metodológica</b>	<b>13</b>
<b>5.9.1</b>	<b>Considerações éticas</b>	<b>13</b>
<b>5.9.2</b>	<b>Benefícios</b>	<b>13</b>
<b>5.9.3</b>	<b>Risco</b>	<b>14</b>
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>15</b>
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>

<b>8 CONCLUSÃO</b>	<b>26</b>
<b>9 REFERÊNCIAS</b>	<b>27</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O sistema imune é um pilar imprescindível para o funcionamento homeostático dos sistemas humanos, sendo responsável pelo reconhecimento e eliminação de agentes estranhos. As respostas imunológicas são divididas em uma resposta inicial e inespecífica, denominada resposta inata, e uma resposta específica, denominada resposta adaptativa. A resposta adaptativa é subdividida em humoral, mediada por linfócitos B, e celular, mediada por linfócitos T. Porém, podem ocorrer erros na intensidade dessas reações que desencadeiam efeitos exagerados ou defeituosos que geram respostas inapropriadas e danosas. Essas falhas são denominadas reações de hipersensibilidade, que é classificada em hipersensibilidade imediata, mediada por anticorpos, mediada por imunocomplexos e tardia (1).

A atopia é um exemplo de reação de hipersensibilidade imediata ou tipo I que possui fator hereditário, é mediada por IgE e caracterizada por uma resposta imune ampliada. Assim, indivíduos atópicos têm maior propensão de desenvolver alergias. Essa condição pode se manifestar de diversas formas como: dermatite, bronquite e rinite. Desse modo, cerca de 30% a 40% da população mundial possui rinite alérgica, de acordo com a Organização Mundial da Alergia (2).

A asma, conhecida como bronquite asmática ou bronquite alérgica é uma doença em que ocorre uma reação de hipersensibilidade imediata, crônica e recorrente que se inicia na infância (1). É caracterizada pela hiper-reatividade das vias respiratórias, associada a inflamação e estreitamento dos brônquios, que resulta em comprometimento respiratório leve, moderado ou grave. Essa condição pode apresentar muitos sintomas como: dispneia, tosse seca, dor torácica, expectoração e tosse (7). Asma é uma condição muito prevalente, há cerca de 235 milhões de pessoas com a doença no mundo, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (3). No Brasil, a doença afeta cerca de 20 milhões de pessoas, sendo responsável por cerca de 350 mil internações anuais, de acordo com o DATASUS (4). Um estudo na cidade de São Leopoldo, RS, selecionou um total de 397 crianças no primeiro ano de vida. A prevalência de sibilos, avaliada no período referente aos 12 meses prévios ao questionário, foi 21,3%, a de asma, 5,5% e a de atopia, 28,7% (5).

Muitos fatores como: exposição ou contato com alérgenos e infecções virais são condições que desencadeiam a asma. A hereditariedade, presença de rinite e tabagismo passivo são fatores de risco (6). Diante disso, muitos estudos investigam outros fatores que podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de asma e atopia em crianças. Assim, fatores dietéticos relacionados com as formas e o tempo de amamentação são exemplos de causas estudadas.

O GINA, Global Initiative for Asthma, orienta profissionais de saúde com publicações e recomendações para o manejo da asma, classifica a condição de acordo com a gravidade subdividindo-a em persistente ou intermitente. Também é classificada de acordo com o nível de controle dos sintomas sendo não controlada ou controlada (7).

## **2. JUSTIFICATIVA**

A análise dos dados de doenças crônicas respiratórias demonstra a considerável interferência no desenvolvimento e na dinâmica familiar das crianças acometidas, gerando impactos no desenvolvimento e na vida adulta. Os estudos sobre as formas de alimentação infantil abordam temas de relevância e evidenciam que os debates na comunidade científica apresentam divergências em relação ao momento de introduzir alimentação complementar ao leite materno e influência da amamentação como fator de risco ou fator protetor para o desenvolvimento da asma.

O trabalho se justifica pela necessidade de avaliar a elevada incidência de casos de asma e atopia, o crescimento da prevalência dessas condições e as possíveis relações com a dietética infantil visando elucidar as divergências existentes sobre o tema, contribuindo para o conhecimento das causas de asma e atopia, podendo impactar de forma positiva nas estratégias de saúde pública.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Compreender efeitos do aleitamento materno para o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade como: Asma e Atopia em crianças.

#### **3.2 Específicos**

Caracterizar a asma e as atopias em crianças e sua relação com a dietética, aleitamento exclusivo e complementar.

Analisar as possíveis relações do aleitamento materno na redução da incidência de atopia e asma em crianças.

#### 4. REVISÃO DE LITERATURA

A asma afeta mais homens que mulheres, contudo após a puberdade, atinge mais mulheres que os homens (8). É definida como uma doença crônica caracterizada por hiper-reatividade e obstrução das vias aéreas que regredem de maneira espontânea ou com uso de medicamento específico, podendo desencadear quadros de dispnéia, dor torácica, cansaço excessivo, tosse e sibilância. A atopia também é uma doença crônica, caracterizada por reações de hipersensibilidade tipo I (9).

##### **Asma e atopia:**

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 339 milhões de pessoas têm asma no mundo e a doença resultou em 417.918 mortes no mundo em 2016(10). Cerca de 8% da população adulta dos Estados Unidos possui asma e entre pessoas de 0 a 17 anos a proporção é de cerca de 9% (11). O Brasil é o 8º país em prevalência de asma no mundo (12). No país os óbitos e as hospitalizações reduziram de 2008 para 2013, em seis anos, ocorreu diminuição de 10% nos óbitos e de 36% nas hospitalizações decorrentes de asma (13).

Grande quantidade de mediadores químicos são liberados de forma exagerada durante a vigência da inflamação das vias aéreas, característica de uma crise de asma (14). A acetilcolina é um mediador liberado por nervos motores presentes do pulmão, age nos receptores muscarínicos do subtipo M3 estimulando a constrição do músculo liso. Os leucotrienos são derivados do ácido araquidônico e são liberados dos fosfolípídeos presentes na membrana da célula alvo (15). Eles são responsáveis por estimular a broncoconstrição, aumentar a hiper-reatividade brônquica e produzir muco. A histamina é um mensageiro que estimula a produção de muco e remodelação das vias aéreas. O óxido nítrico é um broncodilatador, produzido pelas células inflamatórias do pulmão, que está com níveis elevados em portadores da asma (7).

Durante a crise de asma a obstrução se inicia nas vias aéreas centrais de maior diâmetro e posteriormente nas vias periféricas. Assim, ocorre redução da elasticidade da musculatura. Desse modo, a variação de pressão pulmonar desencadeia um aumento da resistência ao fluxo de ar e redução da capacidade vital. Trabalhos científicos afirmam que a asma tem cerca de 60% de influência hereditária e afirmam

que tanto os fatores genéticos quanto os ambientais e o tipo de alimentação são importantes em sua etiologia (16).

O diagnóstico é feito com uma avaliação clínica por meio dos sintomas mais frequentes que são: sibilo, tosse e dispneia. Além de sintomas episódicos que desaparecem de forma espontânea ou com uso de broncodilatadores (16). O GINA, Global Initiative for Asthma, classifica a asma de acordo com a gravidade, caracterizando-a quanto a duração dos sintomas como: persistente ou intermitente. A asma também pode ser subdividida de acordo com o nível de controle dos sintomas sendo classificada em: não controlada ou controlada (7). O exame físico nas crises leves geralmente não apresenta alterações. Contudo, nas crises asmáticas graves é comum verificar alteração no exame físico como: frequência respiratória acima de 30 ipm, uso de musculatura acessória, hiperinsuflação torácica, fase expiratória prolongada e frêmito reduzido. Tais casos necessitam de internação para resolução, demandando maior tempo para melhora dos sintomas (17).

A realização de espirometria é importante para complementar o diagnóstico. O exame avalia a limitação aos esforços, estima a capacidade vital (CV) capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado (VEF1). A obstrução é identificada quando o VEF1 é menor que 80% e a relação entre VEF1/ CVF é menor que 75%. O diagnóstico de asma ocorre quando a obstrução pulmonar é reduzida após uso de broncodilatador (18). Para diagnóstico de alergias mediadas por anticorpos IgE são realizados outros exames como: o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (prick test), que possui alta sensibilidade, é utilizado para detectar alérgenos que podem sensibilizar o paciente (19).

A asma e atopia possuem origem genética com história familiar de atopia, mas estudos abordam que a alimentação e exposição a determinados ambientes também podem influenciar no desenvolvimento dessas patologias (20). Assim, os estudos analisam se há efeito protetor na amamentação infantil, bem como a extensão e duração da amamentação.

Um estudo publicado no jornal ACTA de pediatria analisou 135 bebês filhos de pais atópicos durante um ano, os quais 70 apenas receberam leite materno até os 6 meses e 65 começaram a alimentação sólida com 3 meses. O grupo que fez

amamentação exclusiva desenvolveu menos eczema atópico e alergia alimentar que o grupo que realizou amamentação exclusiva até os 3 meses (21).

Além disso, a análise de dados de artigo publicado no jornal de Alergia e Imunologia Clínica concluíram que a amamentação reduz riscos de asma e sibilância recorrente em crianças de 2 a 71 meses de idade (22).

Outro artigo publicado na *Epidemiol Community Health* analisou 13.135 crianças até os 5 anos onde 12,2% relataram ter eczema, 4,2% febre do feno, 2% asma e 21,1% sibilos. Nesse estudo 63% das crianças não foram amamentadas, 16,1% foram amamentadas por um período de 30 dias, 10% por 2 meses e 10,9% por 3 meses ou mais. Esse artigo concluiu que não foram encontrados resultados entre associação da amamentação com as condições de asma e atopia (23).

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Desenho de estudo**

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos de coorte, de prevalência, de incidência, ensaios clínicos e casos controles que avaliam o papel do aleitamento materno na redução do desenvolvimento de asma e atopia em crianças.

### **5.2 Forma de seleção**

As publicações foram selecionadas a partir do tema “Amamentação e desenvolvimento de Asma e Atopia”, nos idiomas português, inglês e espanhol. A amostra foi composta de artigos que se enquadram nos critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos estudos anteriores ao ano 2016 e que não têm relação com o tema “Amamentação e o desenvolvimento de Asma e Atopia”.

### **5.3 Instrumento de coleta de dados**

Os dados foram coletados no período de junho a outubro de 2022, em artigos disponíveis nas plataformas eletrônicas PubMed, Scielo, Cochrane e LILACS através da combinação de descritores. Foram incluídos trabalhos em inglês, espanhol e português. As palavras chaves e descritores booleanos utilizados para pesquisa foram: (((asma) OR (asthma)) AND ((child) OR (criança) OR (niño))) OR ((atopia) OR (atopy)) AND (("aleitamento materno") OR (amamentação) OR ("Lactancia Materna") OR ("Breast feeding")).

### **5.4 Fonte dos dados**

As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Scielo, Lilacs e Cochrane.

### **5.5 Critérios de inclusão**

Foram incluídos artigos disponíveis para leitura completa com acesso gratuito que relacionem a amamentação ao desenvolvimento de Asma e Atopia, publicados no período de 2016 a 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol.

### **5.6 Critérios de exclusão**

Foram excluídos artigos que não relacionem a amamentação com o desenvolvimento de asma e atopia, publicados no período anterior ao indicado e estudos indisponíveis na íntegra.

### **5.7 Identificação e seleção dos estudos**

Dois autores realizaram a leitura dos artigos de forma independente. Os autores realizaram a leitura do título e do resumo dos trabalhos selecionados nas plataformas de busca, para determinar os estudos que coincidem com os critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente foi realizada avaliação e leitura completa dos artigos com base nos padrões da revisão sistemática.

### **5.8 Extração de dados**

Foram extraídos o ano de publicação, o nome do primeiro autor, o país do estudo, o tamanho da amostra, o desenho do estudo, o período de realização da pesquisa, diagnóstico de asma, diagnóstico de atopia, o tempo de aleitamento (meses) e exposição ao tabaco no primeiro ano de vida (sim /não).

### **5.9 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados**

A avaliação dos artigos selecionados foi feita utilizando a escala PRISMA. Os estudos de coorte e caso controle tiveram sua qualidade e transparência avaliadas com o STROBE, sendo excluídos aqueles estudos que apresentarem menos de 70% dos critérios deste "check list". Os ensaios clínicos randomizados foram analisados pelo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), que consiste em uma lista de verificação de 25 itens.

#### **5.9. 1 Considerações éticas**

Esse projeto não foi submetido para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, pois trata-se de uma revisão sistemática de literatura.

#### **5.9.2 Benefícios**

Os resultados da análise de dados da pesquisa são importantes, pois podem ajudar a esclarecer possíveis relações entre a amamentação e o desenvolvimento de

asma e atopia. Além de fornecer evidências que podem contribuir para o conhecimento da comunidade científica.

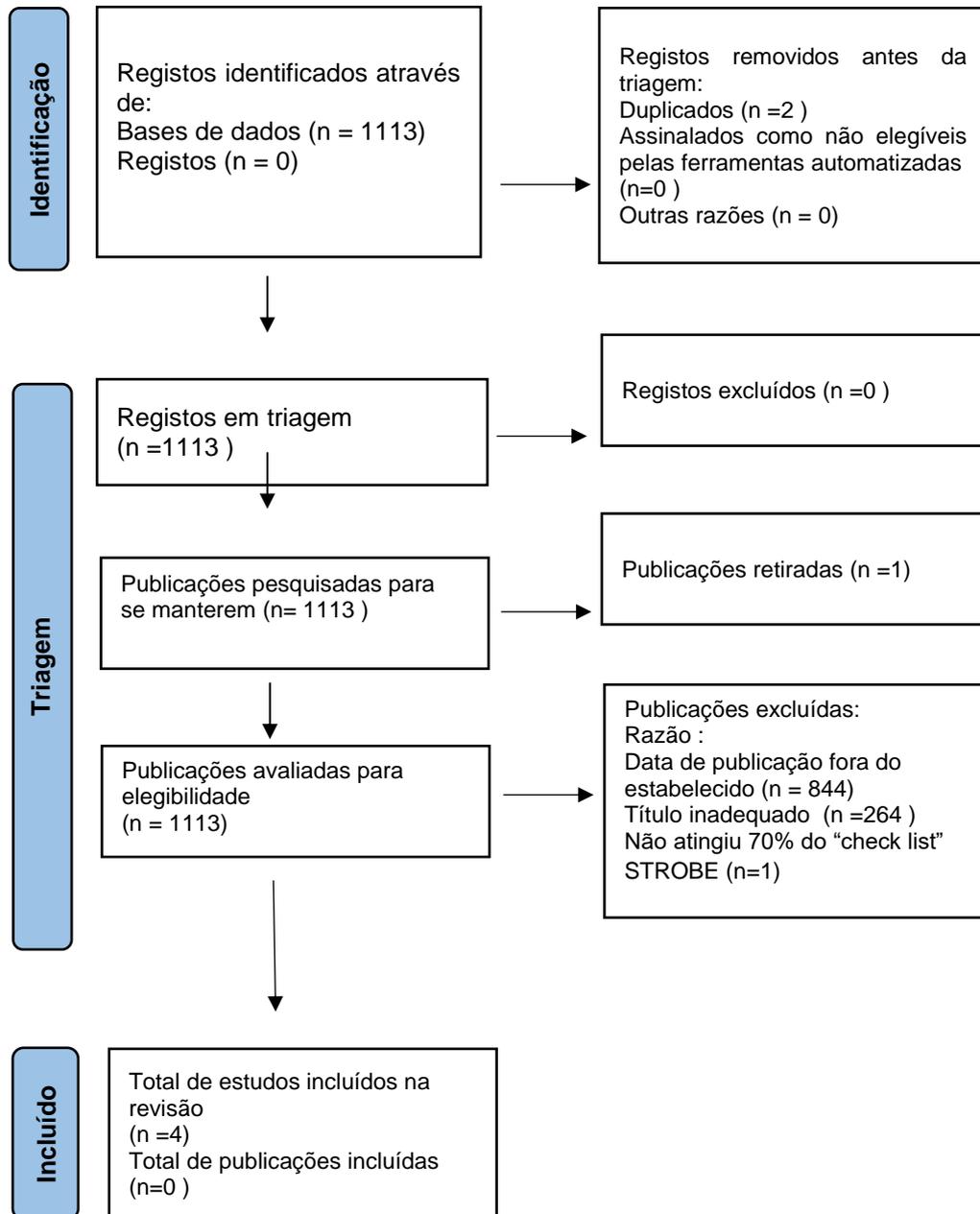
### **5.9.3 Riscos**

Os riscos do trabalho estão relacionados ao viés da análise dos dados da pesquisa, condicionada a qualidade de outros estudos.

## 6. RESULTADOS

A seleção dos artigos foi realizada com o diagrama PRISMA. Foram encontrados 1113 artigos, desses foram excluídos 844 que não estavam no período indicado na metodologia (2016-2022) e 264 foram excluídos após leitura do título (figura 1). Assim, foram encontrados 4 artigos que preenchem os critérios de inclusão sendo: um caso-controle (24), dois estudos descritivos (25) (26) e um estudo longitudinal (27). Os artigos foram publicados em diversos países entre os anos de 2017 a 2022. Os estudos foram publicados no Brasil (25), Perú (24), Colômbia (26) e Itália (27). (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos de acordo com as diretrizes do PRISMA.



Quanto à população, o estudo Maldonado-Gómez, et al, avaliou um total de 520 crianças do serviço de dermatologia e pediatria no Hospital Regional Lambayeque. O estudo Sorio, et al, avaliou 42 crianças portadoras de asma acompanhadas na UBS Vitória Régia, no município de Sorocaba. Assim, o estudo analisou 6.576 crianças do sexo feminino (48,5%) e 6981 do sexo masculino (51,5%). Desses, 7.064 fazem parte da intervenção e 6.493 do grupo controle. Betancourt-Peña, et al, analisou fatores de risco e sintomas de asma infantil em 77 estudantes de dois colégios de Cali, Colômbia. Fillippo, et al, analisou o papel da amamentação nos desfechos respiratórios em 110 crianças. O tempo dos estudos variou de 5 a 14 meses. (Tabela 1).

**Tabela 1. Informações da população, tipo de estudo e tempo de acompanhamento dos artigos selecionados, 2016-2022.**

<b>Autores</b>	<b>População estudada (n)</b>	<b>Tamanho (n)</b>	<b>Sexo Masculino (n)</b>	<b>Percentual sexo masculino</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Tempo de estudo (meses)</b>	<b>Média de idade (meses)</b>
<b>Maldonado-Gómez, et al, 2019</b>	Crianças atendidas no serviço de dermatologia e pediatria	520	258	49,6%	Estudo de caso-controle	14	14,2 -55,4
<b>Sorio, et al, 2017</b>	População infantil atendida no Programa de Controle da Asma	42	26	66,7%	Estudo descritivo	7	60-84
<b>Betancourt-Peña, et al, 2021</b>	Estudantes de 2 escolas em Cali (Colômbia)	77	27	35,1%	Estudo descritivo	9	120-150
<b>Filippo, et al, 2022</b>	Associação entre a amamentação e os desfechos respiratórios em crianças de 11 anos	110	54	49,1%	Estudo longitudinal	5	132-144

Maldonado-Gómez, et al, apresenta uma associação significativa entre a amamentação e o eczema atópico com valor de  $p < 0,001$  para histórico de atopia. Considerou um Odds Ratio de 0,62 (0,41-0,94) para a relação entre aleitamento materno e dermatite atópica, indicando que a exposição à amamentação é um fator de proteção para o desenvolvimento de atopia.

Sorio, et al, apresentou a prevalência de 92,3% das crianças participantes do estudo possuíam asma. Demonstrando forte relação positiva entre a amamentação e o desenvolvimento de asma em crianças. O autor afirma que as variáveis consideradas apresentaram correlações superiores a 0,50.

Betanccourt-Peña, et al, apresenta dados em que 64,5% das crianças com diagnóstico de asma tiveram uma amamentação com duração inadequada.

Filippo, et al, é um estudo que apresenta relação entre escore do VEF1/CVFIC e a amamentação em crianças, e utiliza a regressão linear considerando p valor menor que 0,001 com IC 95% (0,00–0,07). O estudo encontrou associação positiva entre tempo menor de amamentação e o desenvolvimento de asma.(Tabela 2).

Tabela 2. Associações entre amamentação e desenvolvimento de atopia ou asma, 2016- 2022.

<b>Autores</b>	<b>Odds ratio (IC)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Índice de confiança</b>	<b>Prevalência</b>
<b>Maldonado-Gómez, et al,2019</b>	0,62 (0,41-0,94)	p<0,001	95%	–
<b>Sorio, et al, 2017</b>	–	–	95%	92,3%
<b>Betancourt-Peña, et al, 2021</b>	–	–	95%	64,5%
<b>Filippo, et al, 2022</b>	–	p<0,001	95%	–

Maldonado-Gómez, et al, apresenta que 74 crianças do estudo foram expostas ao tabaco, sendo que 48 (18,5%) são do grupo de casos, 26 (10%) são do grupo controle e 14,2% possuíam familiar direto com histórico de tabagismo. 277 crianças têm antecedente familiar direto com atopia, dessas 188 (72,3%) são do grupo controle. A média de idade é de 14,2 - 55,4 meses sendo 14,4 - 53,6 a média do grupo caso e 4,0 - 56,8 do controle. O estudo considerou que a amamentação tem um efeito protetor sobre o desenvolvimento de dermatite atópica em crianças menores de 7 anos.

Sorio, et al, apresenta que 26 crianças (66,7%) foram amamentadas de forma exclusiva até os 6 meses, o aleitamento exclusivo, representou 92,3% do total e a média do tempo da amamentação de forma exclusiva foi de 5,2 meses. O artigo descreve que 4 crianças (10,3%) foram expostas ao tabaco durante a gravidez e 30,8% possuem um residente fumante no domicílio. Cerca de 26 crianças (66,7%) possuem um familiar que tem diagnóstico de asma ou alergia. 27 crianças (43,7%) possuem diagnóstico de rinite ou eczema. O estudo selecionou crianças de 0 a 12 anos, mas não informou a média de idade dos participantes.

Betanccourt-Peña, et al, apresenta que 9 crianças foram expostas ao tabaco número que corresponde a 12% do total. 77 (23,8%) crianças tiveram a confirmação diagnóstica de asma. 35 (67,5%) crianças possuíam histórico de asma na família 18 (45,5%) tinham histórico materno e 17 (22%) com histórico paterno possuem histórico de rinite alérgica na família. A média de idade dos participantes é de 144-196 meses. O estudo não indicou o tempo de amamentação. O estudo conclui que a falta de amamentação é um fator de risco para o desenvolvimento de asma.

Filippo, et al, apresenta que 41 crianças (37,3%) foram expostas ao tabaco. 23 participantes (20,9%) possuem familiares com asma. O artigo informa que o tempo médio de amamentação foi de 4,5 meses comparando todos os participantes. A média de idade dos grupos foi de 120 a 150 meses e a mediana foi de 132 meses. O estudo concluiu que crianças amamentadas por mais tempo apresentaram maior VEF1 (volume expiratório forçado) e maior relação VEF1/ CVF (capacidade vital forçada) em comparação com crianças que foram amamentadas por menos tempo, sugerindo um efeito protetor da amamentação.(Tabela 3).

Tabela 3. Dados extraídos dos artigos pesquisados no período de 2016 a 2022.

<b>Autores</b>	<b>Exposição ao fumo</b>	<b>Familiar com asma</b>	<b>Diagnóstico de rinite ou eczema ou asma</b>	<b>Média de tempo de amamentação (meses)</b>
<b>Maldonado-Gómez, et al, 2019</b>	18,5%	53,3%	–	–
<b>Sorio, et al 2017</b>	10,3%	66,7%	43,6%	5,2
<b>Betancourt-Peña, et al, 2021</b>	12%	67,5%	23,8%	–
<b>Filippo, et al, 2022</b>	37,3%	20,9%	–	4,5

## 7. DISCUSSÃO

O presente estudo é uma revisão que buscou analisar a relação entre amamentação e o desenvolvimento de asma e atopia em crianças, com base em estudos divulgados entre os anos de 2016 e 2022. A asma é uma condição cujos sintomas são responsáveis por limitar em cerca de 30% as atividades das crianças menores de 18 anos (28), e seu desenvolvimento está relacionado a fatores ambientais, genéticos e características da alimentação infantil (15). Foram analisados nos artigos variáveis como: o diagnóstico de asma, o diagnóstico de atopia, o tempo de aleitamento e exposição ao tabaco no primeiro ano de vida. Na análise dos artigos, outras variáveis também influenciaram no aumento da prevalência de asma como a história familiar.

Dos quatro estudos analisados, três (24,26,27) concluíram que o aleitamento é um fator protetor para reduzir o desenvolvimento de asma. Esses artigos estão em consonância com outros trabalhos publicados (29–31). A amamentação pode ser considerada como um fator protetor, pois durante o aleitamento é transferido pelo leite muitas moléculas já formadas pela mãe como: as imunoglobulinas A (IgA), imunoglobulinas M (IgM), imunoglobulinas G (IgG), neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Tais moléculas são responsáveis por ajudar, fortalecer e aumentar a velocidade com que o sistema imunológico infantil, se desenvolve. São transmitidos também RNAs mensageiros e citocinas que são responsáveis por impulsionar o desenvolvimento e proliferação de leucócitos maduros que auxiliam na supressão de vírus e na recuperação celular (27). Além disso, ocorre o desenvolvimento da flora intestinal infantil que aumenta a imunidade nos primeiros meses de vida (32). Dessa forma, o aleitamento materno pode reduzir a possibilidade de desenvolvimento de doenças alérgicas e reações de hipersensibilidade (33,34).

De acordo com a conclusão dos estudos é necessário em média pelo menos 6 meses de aleitamento para o efeito protetor, dado que é corroborado por outras literaturas (29,35,36). Yabin Hu, et al, é um estudo de base populacional que avaliou a relação entre a asma e a amamentação em crianças. Esse estudo concluiu que quanto maior o tempo do aleitamento materno menor é a proporção de asma infantil e de atopia. A duração do aleitamento materno quando maior ou igual a 6 meses

reduziu o risco de asma de 0,72 (IC 95%: 0,61; 0,86) para 0,28 (IC 95%:0,24; 0,33) (29).

A OMS (Organização Mundial da Saúde) e o Ministério da Saúde orientam que a amamentação deve ser mantida de forma exclusiva nos primeiros seis meses de vida. Após esse período é orientado a introdução alimentar complementar associada ao aleitamento até os dois anos de idade. Trabalhos publicados confirmam que o aleitamento reduz a morbidade de crianças relacionadas à gastroenterite, infecções do trato respiratório, asma e atopia. Além disso, observa-se redução de obesidade, diabetes tipo I e II e enterocolite em crianças amamentadas (37,38).

A história familiar de asma ou atopia é um indicador de risco para o desenvolvimento das doenças em 3 artigos analisados neste estudo (24–26). Tais artigos afirmam que familiares com asma ou atopia aumentam a predisposição genética de descendentes desenvolverem a doença. Outros trabalhos trazem dados semelhantes que confirmam a relação entre a genética e uma maior probabilidade de desenvolver asma e atopia (28,39%). Pinto, et al, afirma que a herança genética da asma varia entre 48% e 79% (40). Estudos encontrados na literatura trazem dados que afirmam que a herança da asma e da atopia possuem origem poligênica e possuem influência de fatores ambientais (41). Os genes presentes em alguns cromossomos são herdados e são responsáveis por estimular a hiperresponsividade brônquica, alterando a ação, produção de citocinas pró-inflamatórias ou a regulação do IgE responsável por parte da resposta alérgica (42). Porém, dos artigos analisados, Di Fillippo, et al, não encontrou relação familiar entre asma e a história familiar. Algumas literaturas, trazem dados que confirmam essa informação (27).

O contato com fumantes ou com o tabaco durante a gestação não foi um fator que aumentou de forma considerável a possibilidade de desenvolvimento de asma em crianças de acordo com todos os quatro artigos (24–27). Não foram encontrados valores de sindicância entre o desenvolvimento de asma e a exposição ao tabaco durante a gestação. Algumas literaturas confirmam os achados (43). Possivelmente esse resultado encontrado pode ser explicado tendo em vista o pequeno tamanho de população exposta dos estudos, pois a porcentagem de crianças que participaram dos estudos e foram expostas à substância variou entre 10,3% e 37,3%. Essa porcentagem está abaixo de outros estudos que encontraram relação entre o

tabagismo e o desenvolvimento de asma, como: os seguintes estudos conduzidos pelos autores Chong Neto, et al, e Munayco, et al, (44,45).

Apesar de não ser um objetivo ou foco do estudo identificou-se a variável escolaridade do responsável como um elemento que apresentou importante associação como um fator de risco para evolução e prognóstico em situações de agravamento da asma e atopia. Dois dos estudos analisados, Sorio, et al, e Maldonado, et al, concluíram que crianças com responsáveis que possuíam nível básico apresentaram maior dificuldade no manejo e seguimento do tratamento quando comparadas com as que possuem nível superior. Pode-se explicar esse achado, pois as mães com menor escolaridade possuem maior dificuldade para manter o tratamento devido a reduzida instrução para o tratamento da doença (46)

Contudo, Sorio,et al, afirma que a amamentação não está relacionada às crianças com diagnóstico de asma. Esse estudo é transversal com prevalência de 92,3% e apresentou a menor população dos artigos selecionados, sendo analisados somente 42 participantes. Nesse sentido, a reduzida população amostral pode estar relacionada com os resultados (47,48). A conclusão é justificada pelo autor pela hipótese que o leite materno de portadoras de asma pode passar células de memória e anticorpos que induzam a sensibilização do organismo infantil aos componentes potencialmente alergênicos (25).

Esse estudo possui limitações próprias de estudos de revisão sistemática, pois a análise está baseada em dados secundários. Os principais vieses são de informação e seleção. A maioria dos estudos foi transversal fator que interferiu na inferência da relação causal. Além desses fatores, os critérios de exclusão que foram utilizados para refinar e aprimorar a qualidade do estudo reduziram a quantidade de trabalhos selecionados. A seleção de estudos entre 2016-2022 contribuiu para a exclusão de artigos e para redução da amostra diminuindo a capacidade de generalização. Quanto ao viés de publicação, só foram utilizados artigos publicados, não foram incluídas dissertações de mestrado e teses de doutorado que não foram publicadas.

## **8.CONCLUSÃO**

A asma e atopia são condições que tem prevalência significativa entre as crianças, afetam a qualidade de vida e não possuem cura. Dessa forma, após a análise dos dados obtidos no estudo observa-se que a alimentação possui uma tendência de ser um fator protetor para o desenvolvimento dessas condições. A herança genética e o tempo de pelo menos 6 meses de amamentação também são fatores de proteção. Contudo, a relação entre a exposição ao tabaco apresenta controvérsias com a literatura pesquisada.

Nesse íterim, é necessário a realização de mais estudos sobre o tema, para pesquisar a relação entre o tabagismo, o aleitamento e o desenvolvimento de asma. Bem como, a incidência de asma por faixa etária. Dessa forma, o estudo contribuiu para a difusão de conhecimentos sobre o tema, avaliando a relação entre fatores genéticos e a pré-disposição a asma em crianças. Assim, esse trabalho pode ser um ponto de partida para implementação de políticas públicas que estimulem a amamentação infantil.

## 9. REFERÊNCIAS

1. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2006 Nov;32:S447–S474. Available from: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/jFGKhS48wbCSJhZJ3dZCYXg/?lang=pt>
2. Rinite alérgica afeta cerca de 40% da população mundial – *Jornal da USP* [Internet]. *Jornal da USP*. 2019. Available from: <https://jornal.usp.br/atualidades/rinite-alergica-afeta-cerca-de-40-da-populacao-mundial/>
3. Siqueira E. [;pb]Segundo OMS, asma atinge 235 milhões de pessoas no mundo[:] [Internet]. Instituto de Saúde Coletiva da UFBA. 2019. Available from: <http://www.isc.ufba.br/segundo-oms-asma-atinge-235-milhoes-de-pessoas-no-mundo/>
4. Asma – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2022. Available from: <https://sbpt.org.br/portal/espaco-saude-respiratoria-asma/>
5. Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, Pitrez PM, Jones MH, Stein RT. Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 Oct;86(5):391–9. Available from: [http://www.jped.com.br/conteudo/Ing\\_resumo.asp?varArtigo=2122&cod=&idSecao=1](http://www.jped.com.br/conteudo/Ing_resumo.asp?varArtigo=2122&cod=&idSecao=1)
6. Lima WL, Lima EVNCL, Costa M do R da SR, Santos AM dos, Silva AAM da, Costa ES. Asma e fatores associados em adolescentes de 13 e 14 anos em São Luís, Maranhão, Brasil. *Cadernos Saúde Pública* [Internet]. 2012 Jun;28:1046–56. Available from: <https://www.scielo.org/article/csp/2012.v28n6/1046-1056/>
7. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. 2022. Available from: <https://ginasthma.org/>
8. Zillmer LR, Gazzotti MR, Nascimento OA, Montealegre F, Fish J, Jardim JR. Diferenças entre os sexos na percepção de asma e sintomas respiratórios em uma amostra populacional em quatro cidades brasileiras. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2014 Dec;40:591–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/jbpneu/a/Nc9LJQbgD4H5HxS99K6qGHR/?lang=pt>
9. Leite RMS, Leite AAC, Costa IMC. Dermatite atópica: uma doença cutânea ou uma doença sistêmica? A procura de respostas na história da dermatologia. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007 Feb;82:71–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/abd/a/6np5YgBFmxvJw3jJTt5Fv6M/?lang=pt>
10. Alves B/ O/ OM. “Esclarecendo Equívocos sobre a Asma”: 04/5 – Dia Mundial de Combate à Asma Biblioteca Virtual em Saúde MS [Internet]. Available from: <https://bvsmms.saude.gov.br/esclarecendo-equivocos-sobre-a-asma-04-5-dia-mundial-de-combate-a-asma/>
11. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011 Jan;(32):1–14.

12. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organization Journal* [Internet]. 2014;7:12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193945511930242X>
13. Cardoso T de A, Roncada C, Silva ER da, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [Internet]. 2017 Jun;43(3):163–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-37132017000300163&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132017000300163&lng=en&tlng=en)
14. Mauad T, Souza SL de, Saldiva PHN, Dolhnikoff M. Remodelamento brônquico na asma. *Jornal de Pneumologia* [Internet]. 2000 Apr;26:91–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/jpneu/a/Lhw3VRCXmWknXxJKJCM57Sc/?lang=pt>
15. Campos HS. Campos HS • Antileucotrienos na asma Como uso antileucotrienos no tratamento da asma Leukotriene-modifying drugs in asthma treatment.
16. Goldman L, Schafer AI. *Goldman Cecil Medicina*. 24th ed. Vol. 1. Nova York: Elsevier; 2015.
17. Rodrigues AS, Sobrinho LA, Ferreira BD, Mota SM, Cardoso IC, Rahal MR, et al. Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Médico*. 2021 Nov;1(2):e9129.
18. Diagnóstico clínico e funcional da asma brônquica. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2004 Apr;50:121. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/kPB4CWWkvtFzsPbmWRfgebKQ/?lang=pt>
19. Rodrigues RNSD, Melo JF, Montealegre F, Hahnstadt RL, Pires MC. Avaliação do teste de contato com aeroalérgenos em pacientes com dermatite atópica. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 Feb;86(1):37–43. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962011000100004&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000100004&lng=pt&tlng=pt)
20. Lee-Sarwar K, Litonjua AA. As You Eat It: Effects of Prenatal Nutrition on Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018;6(3):711–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948171/>
21. M Kajosaari UMS. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. 1983 Apr;2(3):411–4.
22. Chulada PC, Arbes SJ, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003 Feb;111(2):328–36.
23. Taylor B, Wadsworth J, Golding J, Butler N. Breast feeding, eczema, asthma, and hayfever. *J Epidemiol Community Health* (1978) [Internet]. 1983 Jun;37(2):95–9. Available from: <https://jech.bmj.com/content/37/2/95>

24. Maldonado-Gómez W, Chuan-Ibáñez J, Guevara-Vásquez G, Gutiérrez C, Sosa-Flores J. Association between exclusive breastfeeding and atopic dermatitis in a third level of care hospital. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2019 Jun 1;36(2):239–46.
25. Sorio GN, Edelmuth SVCL, Utiyama TO, De Almeida JM. Asma: Perfil da população infantil atendida na UBS Vitória Régia, Sorocaba/SP. *Medicina (Brazil)*. 2017 Mar 1;50(2):91–101.
26. Betancourt-Peña J, Olaya-Tamayo RA, Giraldo-Mosquera MC, Arredondo-Florez EJ, Carrillo HA, Ávila-Valencia JC. Factores de riesgo y síntomas de asma infantil en estudiantes de dos colegios de Cali. *Univ Salud*. 2021 Apr 30;23(2):85–91.
27. di Filippo P, Lizzi M, Raso M, di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. The Role of Breastfeeding on Respiratory Outcomes Later in Childhood. *Front Pediatr*. 2022 Apr 28;10.
28. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of Childhood Asthma on Health. *Pediatrics*. 1992 Nov 1;90(5):657–62.
29. Hu Y, Chen Y, Liu S, Jiang F, Wu M, Yan C, et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study. *Respir Res*. 2021 Dec 1;22(1).
30. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88(1):07–14.
31. Schoetzau A, Filipiak-Pittroff B, Franke K, Koletzko S, von Berg A, Gruebl A, et al. Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2002 Aug;13(4):234–42.
32. Cabrera-Rubio R, Collado MC, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E, Mira A. The human milk microbiome changes over lactation and is shaped by maternal weight and mode of delivery. *Am J Clin Nutr*. 2012 Sep 1;96(3):544–51.
33. Lars Å. Hanson, Ingegerd Adlerberth, Barbro U. M. Carlsson, Mirjana Hahn-Zoric, Lotta Mellander, F. Jalil SZ, et al. Nutrient Modulation of the Immune Response. Vol. 1. 1993. 371–376 p.
34. Noutsios G, Floros J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity. *Swiss Med Wkly*. 2014 Dec 24;
35. Chiu CY, Liao SL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, Lai SH, et al. Exclusive or Partial Breastfeeding for 6 Months Is Associated With Reduced Milk Sensitization and Risk of Eczema in Early Childhood. *Medicine*. 2016 Apr;95(15):e3391.
36. Chen CN, Lin YC, Ho SR, Fu CM, Chou AK, Yang YH. Association of Exclusive Breastfeeding with Asthma Risk among Preschool Children: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data, 1999 to 2014. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14(20):4250.

37. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Apr;(153):1–186.
38. Huffman SL, Combest C. Role of breast-feeding in the prevention and treatment of diarrhoea. *J Diarrhoeal Dis Res*. 1990 Sep;8(3):68–81.
39. Fontes MJF, Fonseca MTM, Camargos PAM, Affonso AGA, Calazans GMC. Asma em menores de cinco anos: dificuldades no diagnóstico e na prescrição da corticoterapia inalatória. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005 Jun;31(3):244–53.
40. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetics in childhood asthma. Vol. 84, *Jornal de Pediatria*. 2008.
41. Prof O, Rigatto M. NA ATOPIA Reatividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e linhagem familiar Ney Nononha Ra66~n.
42. Pinto LA, Stein RT, Ribeiro JD. Associação genética da asma e da sibilância induzida por vírus: uma revisão sistemática. *J Bras Pneumol [Internet]*. 2009 [cited 2023 Mar 15];35(12). Available from: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/526/pt-BR/associacao-genetica-da-asma-e-da-sibilancia-induzida-por-virus--uma-revisao-sistemica>
43. Moraes LSL, Barros MD, Takano OA, Assami NMC. Fatores de risco, aspectos clínicos e laboratoriais da asma em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2001 Dec;77(6):447–54.
44. Chong Neto HJ, Rosário NA. Fatores de risco para sibilância no primeiro ano de vida. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Dec;84(6):495–502.
45. Munayco C v, Arana J, Torres-Chang J, Saravia L, Soto-Cabezas G. PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS AL ASMA EN NIÑOS DE 5 A 14 AÑOS DE UN ÁREA RURAL DEL SUR DEL PERÚ. Vol. 26, *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009.
46. Pereira Da Rocha JI, Pereira Da Rocha MC, Almeida SC, Ramos BL, Carolina A, Mrozinsk B. RELAÇÃO ENTRE A OCORRÊNCIA DE ASMA EM CRIANÇAS COM: NÍVEL EDUCACIONAL DOS CUIDADORES, RENDA DOMICILIAR E CONDIÇÕES DE MORADIA RELATIONSHIP BETWEEN ASTHMA OCCURRENCE IN CHILDREN AND THE EDUCATIONAL LEVEL OF THEIR CAREGIVERS, FAMILY INCOME AND HOUSING CONDITIONS. Vol. 13, *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, v. 2011.
47. Ludvigsson JF, Mostrom M, Ludvigsson J, Duchon K. Exclusive breastfeeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005 May;16(3):201–8.
48. Gorlanova O, Appenzeller R, Mahmoud YS, Ramsey KA, Usemann J, Decrue F, et al. Effect of breastfeeding duration on lung function, respiratory symptoms and allergic diseases in school- age children. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jun 17;55(6):1448–55.