



Papel da ingestão de ácidos gordos polinsaturados durante a gravidez no desenvolvimento de alergia na criança

The intake of polyunsaturated fatty acids during pregnancy and their effects on the development of allergy in the offspring

Susana Raquel Sousa Almeida

Orientada por: • Prof. Doutor Alejandro Santos

Coorientada por: • Dr.^a Fátima Fonseca

• Mestre Patrícia Padrão

Revisão temática

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2012

Índice

Lista de abreviaturas	iii
Resumo.....	v
Introdução	1
Desenvolvimento do tema	2
1. Ácidos gordos polinsaturados.....	2
2. Desenvolvimento fetal.....	3
3. Ingestão de ácidos gordos polinsaturados durante a gravidez e alergia	4
Análise crítica.....	10
Conclusão	15
Referências bibliográficas	16
Agradecimentos	21

Lista de abreviaturas

AA: Ácido araquidónico

AG: Ácidos gordos

AGPI: Ácidos gordos polinsaturados

AGPI-CL: Ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa

AGPI-CML: Ácidos gordos polinsaturados de cadeia muito longa

AL: Ácido linoleico

ALN: Ácido linolénico

DA: Doenças alérgicas

DGLA: Ácido dihomo- γ -linolénico

DHA: Ácido docosahexaenóico

EPA: Ácido eicosapentaenóico

HLA: Antígeno leucocitário humano

HRR: Hazard rate ratio

IC: Intervalo de confiança

IgE: Imunoglobulina E

IFN- γ : Interferão- γ

IL: Interleucina

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

LT: Leucotrienos

OR: Odds ratio

PC: Prostaciclina

PG: Prostaglandinas

QFA: Questionário de frequência alimentar

TCA: Testes cutâneos de alergia

TG: Triglicerídeos

Th0: Célula T-helper tipo 0

Th1: Célula T-helper tipo 1

Th2: Célula T-helper tipo 2

TX: Tromboxanos

Resumo

O aumento das doenças alérgicas (DA) nos países ocidentalizados tem sido relacionado com mudanças na alimentação, principalmente com o aumento da ingestão de ácidos gordos polinsaturados (AGPI) n-6 e a diminuição da ingestão de AGPI n-3. A hipótese de que os AGPI durante a vida intrauterina desempenham um papel no desenvolvimento de alergia na criança surgiu a partir dos factos de o aumento na proporção n-3/n-6 da alimentação diminuir a atividade inflamatória, de a etiopatogenia das DA começar na vida intrauterina, de alterações do sistema imunitário precederem o desenvolvimento de DA e da observação de alterações na composição de ácidos gordos do sangue em indivíduos com DA.

Os estudos analisados nesta revisão sugerem que a ingestão de AGPI n-3, tanto através do consumo de peixe como da suplementação, durante a gravidez pode ter efeito protetor contra o desenvolvimento de DA na criança. Porém, dada a controvérsia ainda existente e as muitas questões que permanecem sem resposta sobre este assunto, serão necessários mais estudos que permitam a definição de eventuais recomendações de suplementação de AGPI n-3 durante a gravidez.

Palavras-chave: Doenças alérgicas (DA), ácidos gordos polinsaturados (AGPI) n-3 e n-6, gravidez, peixe e suplementação.

Abstract

Allergic diseases (AD) are increasing in western countries and they have been associated with dietary changes, especially with increased intake of n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA's) and reduced intake of n-3 PUFA's. PUFA's can play an important role in the development of allergy during intrauterine life. This hypothesis is supported by the fact that the increasing dietary n-3/n-6 ratio reduces inflammatory activity. The pathogenesis of AD starts in intrauterine life. Changes in the immune system precede the development of AD and these changes were associated with the fatty acid composition of the blood of individuals with DA.

The studies analyzed in this review suggest that the intake of n-3 PUFA's during pregnancy could have a protective effect against the development of AD in children both through fish consumption as supplementation. However, the evidence is controversy and many questions about this issue remain unanswered. Therefore more studies are needed to allow the definition of any recommendations for supplementation of n-3 PUFA's during pregnancy.

Keywords: Allergic diseases (AD), n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFA), pregnancy, fish and supplementation.

Introdução

Alergia é uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos e pode ser mediada por anticorpos ou células. Na maioria dos doentes com sintomas alérgicos, a partir de membranas mucosas das vias respiratórias e do trato gastrointestinal, a resposta imune é mediada pelo anticorpo IgE. As doenças alérgicas (DA) incluem a asma, rinite, conjuntivite, dermatite (inclui eczema), urticária, alergia alimentar, alergia a fármacos, alergia a picada de insetos e anafilaxia⁽¹⁾. A incidência de DA está a aumentar nos países ocidentalizados⁽²⁻⁵⁾ e, de acordo com o International Study of Asthma and Allergies in Childhood, nos países da Europa ocidental, existe elevada prevalência de rinoconjuntivite alérgica, eczema e asma na população pediátrica⁽⁶⁾. Este aumento de DA tem sido relacionado com mudanças na alimentação, nomeadamente com o aumento da ingestão de óleos vegetais e margarina, ricos em ácidos gordos polinsaturados (AGPI) n-6⁽⁷⁻¹¹⁾, e com a diminuição da ingestão de peixe gordo, rico em AGPI n-3^(7, 8). Os AGPI têm duas ou mais ligações duplas⁽¹²⁾ e incluem dois grupos de AGPI-CL (ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa): a série n-6, derivados do ácido linoleico (AL18:2 n-6), e a série n-3, derivados do ácido linolénico (ALN 18:3 n-3)⁽¹³⁾. Vários estudos suportam a hipótese de que a etiopatogenia das DA começa *in utero*^(4, 8, 14-26) ou no período neonatal^(4, 24, 26), uma vez que são períodos críticos para o desenvolvimento do sistema imunitário. Parece possível que o aumento consumo de AGPI n-6 e diminuição do consumo de AGPI n-3 façam parte dos principais fatores ambientais pré-natais que influenciam o desenvolvimento de DA⁽²⁷⁾.

Desenvolvimento do tema

1. Ácidos gordos polinsaturados

• Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos (AG) das séries n-3 e n-6 são obtidos nos alimentos ou produzidos pelo organismo a partir do AL e ALN, pela ação das enzimas alongase e dessaturase⁽²⁸⁾. Ácidos gordos polinsaturados de cadeia muito longa (AGPI-CML), como os ácidos araquidónico (AA 20:4 n-6), eicosapentaenóico (EPA 20:5 n-3) e docosahexaenóico (DHA 22:6 n-3)⁽¹²⁾, são AG essenciais pois não podem ser obtidos pela síntese de novo, sendo a ingestão de AG, AL e ALN essencial para a sua síntese⁽²⁸⁻³¹⁾.

• Metabolitos

O principal produto final da via n-6 é o AA e os principais produtos finais da via n-3 são o EPA e DHA⁽³²⁾. O AA, ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA 20:3 n-6) e EPA são precursores de prostanóides (inclui prostaciclina (PC), prostaglandinas (PG) e tromboxanos (TX)) das séries 1, 2 e 3 e de leucotrienos (LT) das séries 3, 4 e 5⁽³³⁾. Os prostanóides da série 2, como TXA₂ e PGE₂ e I₂, participam em processos inflamatórios, enquanto os da série 3 possuem propriedades anti-inflamatórias⁽³⁴⁾. O aumento da ingestão de AGPI n-3^(4, 35) ou a baixa razão n-6/n-3⁽³⁶⁾ diminui a proporção^(4, 35) e a disponibilidade de AA^(4, 37-40) nas membranas celulares e, por inibição competitiva da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase^(4, 35-40), reduz a síntese de eicosanóides derivados do AA^(4, 35, 37-40), podendo atenuar as reações inflamatórias⁽³⁶⁾. Além disso, os AGPI n-3 também inibem a ativação de sinais de células pró-inflamatórias^(4, 35). Por isso, os AGPI n-6 parecem ter propriedades pró-inflamatórias que podem estar associadas a DA^(7, 8) e os AGPI n-3 parecem antagonizar esses efeitos, diminuindo o risco de DA^(41, 42).

- **Desenvolvimento de alergia**

Supõe-se que em condições alérgicas a resposta imune de uma célula T-helper tipo 2 (Th2), envolvendo a síntese de interleucina (IL) 4, IL-5, IL-6 e IL-13, predomina sobre a resposta da célula T-helper tipo 1 (Th1), caracterizada pela expressão de IL-1, IL-2, IL-12, interferão- γ (IFN- γ)⁽³⁶⁾. Acredita-se que uma perturbação na razão Th1/Th2 durante vida fetal possa ser a causa das doenças atópicas^(36, 43). A expressão predominante de um padrão de citocinas como Th1 ou Th2 pode ser modulada por eicosanóides e citocinas sintetizados por células apresentadoras de antígenos na vizinhança da célula T-helper tipo 0 (Th0). Por exemplo, células apresentadoras de antígeno secretoras de PGE2 podem mudar a Th0 de forma a aumentar a síntese de IL-10 e diminuir a de IL-12, mudando para um padrão tipo Th2⁽⁴⁴⁾. Neste sentido, os AGPI-CML podem influenciar o equilíbrio Th1 e Th2 e, assim, ter efeitos no desenvolvimento do sistema imunitário fetal.

2. **Desenvolvimento fetal**

- **Importância dos AGPI**

Os AG são essenciais ao desenvolvimento fetal, pois permitem manter a fluidez, permeabilidade e conformação membranar, são precursores de compostos bioativos importantes, como os eicosanóides, e são uma fonte de energia. Os AGPI são os principais responsáveis pelas funções estruturais e metabólicas⁽⁴⁵⁾. Alguns dos AG depositados no feto irão resultar da lipogênese fetal⁽⁴⁶⁾ mas a grande maioria são obtidos a partir da circulação materna através da placenta e todos AGPI adquiridos pelo feto têm de atravessar a placenta⁽⁴⁵⁾.

• **Regulação placentária do transporte de AGPI**

A placenta pode regular o seu próprio fornecimento de AG através da ação da leptina placentária sobre o tecido adiposo materno, visto que a leptina é um potente estimulador da lipólise^(47, 48). Há uma seletividade significativa pela lipase placentária para a liberação de AGPI-CL a partir de TG^(45, 49). Existe uma seletividade relativamente elevada para a absorção de AA pela membrana de microvilosidades do sinciotrofoblasto, no entanto, a placenta também parece reter preferencialmente AA em relação a outros AG⁽⁵⁰⁾. O grande efeito sobre AA pode estar relacionado com o facto de a placenta ser um local importante de produção de PC, PG, TX e LT. Neste sentido, uma possível explicação pode ser que a placenta tem um requisito mínimo de AA para produzir estes metabolitos e apenas quando este requisito é preenchido é que o AA restante se torna disponível para a circulação fetal⁽⁴⁵⁾. Vários estudos⁽⁵¹⁻⁵³⁾ indicam que o determinante mais importante da mistura de AG entregue para o feto é a composição de AG da alimentação materna⁽⁴⁵⁾.

3. Ingestão de AGPI na gravidez e alergia

É sabido que indivíduos com doença atópica têm alterações no tipo de AG em circulação⁽⁵⁴⁾, nomeadamente, níveis mais altos de AL, níveis mais baixos de AA, DGLA, EPA e DHA, e um rácio aumentado de AA/EPA e AL/AA⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Um estudo analisou os AGPI do sangue do cordão umbilical de bebés com e sem historial de atopia e encontrou níveis significativamente mais baixos de AA nos fosfolípidos do plasma, do ácido 22:4 n-6 nos fosfolípidos do plasma, da membrana dos eritrócitos e nos triglicérideos (TG), do ácido 20:2 n-6 nos TG e de AGPI n-6 totais nos fosfolípidos do plasma e TG no grupo com historial de atopia. Em relação aos AGPI n-3, os níveis de ALN e a razão ALN/EPA foram

significativamente mais baixos nos ésteres de esteróis plasmáticos no grupo com historial de atopia. Neste estudo, foi formado um subgrupo em que o risco foi determinado pela atopia dos pais (n=11), este diferiu mais do grupo de controlo do que o grupo com historial de atopia completo e teve níveis significativamente baixos de AA e de AGPI n-6 totais em todas as frações lipídicas, de 22:4 n-6 nos fosfolípidos do plasma, da membrana dos eritrócitos e nos TG e de AL, de 20:2 n-6 e 20:3 n-6 nos TG. O quociente AL/AA foi maior em fosfolípidos e ésteres de esteróis, enquanto a razão de AA/EPA foi menor em todas as frações lipídicas do plasma⁽¹³⁾.

• Alimentação

Os estudos têm sugerido que a ingestão de alimentos ricos em AGPI n-6 durante a gravidez pode aumentar o risco de alergia nos filhos e de alimentos ricos em AGPI n-3 pode diminuir esse risco^(32, 36). Um estudo de coorte prospetivo finlandês avaliou a associação entre a ingestão de alimentos e nutrientes durante gravidez e a sensibilização alérgica na criança aos 5 anos. A baixa ingestão materna de AGPI totais e de AGPI n-6 foram inversamente associadas a sensibilização a alérgenos inalados⁽⁵⁸⁾. Um estudo Japonês, que analisou a relação entre os padrões alimentares durante a gravidez e o risco de pieira e eczema nos filhos dos 16 aos 24 meses, observou que o padrão ocidental (caracterizado por alto consumo de óleo vegetal, sal, carne bovina e suína, carne processada, ovos, frango e legumes brancos) teve relação inversa com o risco de pieira. Porém, após ajuste adicional para a ingestão de ALN e vitamina E durante a gravidez, a associação inversa deixou de ter significado estatístico⁽⁵⁹⁾. As mães não alérgicas que consumiram peixe 1 vez por semana e 2 a 3 vezes por semana ou mais durante a gravidez diminuíram o risco dos filhos terem testes cutâneos de

alergia (TCA) positivos para alimentos, num estudo de coorte retrospectivo. Depois, analisaram a associação encontrada e verificaram que a ingestão de peixe 1 e 2 a 3 vezes por semana ou mais reduziu a sensibilização ao leite de vaca, em cerca de 6 vezes e em mais de 10 vezes, respetivamente, e a sensibilização ao ovo. Existiu tendência significativa entre o aumento do consumo de peixe e a diminuição de prevalência de TCA positivos para alimentos na amostra completa, ou seja, em filhos de mães alérgicas e não alérgicas⁽²⁷⁾. Num estudo de coorte prospetivo, a elevada ingestão de peixe durante as últimas 4 semanas de gestação teve efeito protetor de eczema aos 2 anos⁽⁶⁰⁾ e, noutro estudo, a ingestão de peixe ≥ 1 vez por semana durante os últimos 2-3 meses de gravidez também teve um efeito protetor de eczema nas crianças aos 5 anos⁽⁶¹⁾.

Um estudo caso-controlado mostrou que a ingestão de peixe gordo ≥ 1 vez por mês durante a gravidez diminuiu o risco de asma em crianças com mães asmáticas e o risco de asma persistente em toda a amostra (filhos de mães asmáticas e não asmáticas). O grupo de mães não asmáticas não beneficiou da ingestão de peixe gordo durante a gravidez. Por outro lado, crianças cujas mães consumiram *fish stick* ≥ 1 vez por mês durante a gravidez tiveram 2 vezes maior risco de desenvolver asma e existiu tendência significativa entre o aumento do risco de asma e da ingestão de *fish stick*⁽⁶²⁾. Noutro estudo, a ingestão de peixe gordo ≥ 1 vez por semana teve efeito protetor do desenvolvimento de rinite alérgica aos 5 anos⁽⁶¹⁾. Romieu *et al* avaliaram o papel da ingestão de peixe durante a gravidez na incidência de asma e atopia e verificaram que o aumento da ingestão de peixe de 1 vez por semana para 2,5 vezes por semana diminuiu o risco de eczema ao 1 ano de idade em 37% e de pieira atópica aos 6 anos em 81,8%. Quando a análise foi estratificada por amamentação, o efeito protetor do

consumo de peixe manteve-se para eczema, mas o consumo de peixe durante a gravidez passou a estar inversamente relacionado com o risco de pieira persistente e pieira atópica aos 6 anos apenas em crianças não-amamentadas. Um aumento da ingestão de peixe de 1 vez por semana para 2,5 vezes por semana diminuiu o risco de pieira persistente e pieira atópica na idade de 6 anos em cerca de 90%. A relação entre a probabilidade de TCA positivo para ácaros aos 6 anos e a frequência semanal de ingestão de peixe durante a gravidez está ilustrada no anexo A. Por exemplo, um aumento da frequência de 0.25 vezes por semana (1 vez por mês) para 1 vez por semana reduz o risco em 72%⁽⁶³⁾. Num estudo com 16 anos de seguimento, só existiu efeito protetor do desenvolvimento de asma (qualquer tipo), dermatite atópica e rinite alérgica no grupo com baixo consumo de peixe e suplementação com óleo de peixe⁽⁶⁴⁾. No estudo de Sausenthaler *et al*, a elevada ingestão de margarina e óleo vegetal durante a gravidez foi positivamente associada com eczema aos 2 anos, enquanto a elevada ingestão de gordura vegetal para fritura por imersão foi positivamente associada a sensibilização a alergénios inalados aos 2 anos⁽⁶⁰⁾. Todavia, noutro estudo não encontraram correlação entre a ingestão de margarina durante gravidez e o risco de desenvolvimento de sensibilização alérgica nas crianças⁽²⁷⁾. E num estudo finlandês não encontraram associação entre a ingestão de peixe, óleo, margarina e cremes para barras magros durante a gravidez e a sensibilização alérgica nas crianças aos 5 anos⁽⁵⁸⁾.

• Suplementação

Num estudo com 16 anos de seguimento, as crianças cujas mães foram suplementadas com óleo de peixe tiveram uma redução de 63% da *hazard rate ratio* de desenvolver asma (qualquer tipo), de 87% de desenvolver asma alérgica,

de 57% de desenvolver asma (qualquer tipo), eczema ou rinite alérgica e de 69% de desenvolver asma alérgica, eczema e rinite alérgica⁽⁶⁴⁾. Noutro estudo, onde um grupo de mulheres grávidas com alergia foi suplementado com óleo de peixe, a análise dos AGPI da membrana dos eritrócitos do sangue do cordão umbilical dos filhos revelou que estes tinham níveis significativamente mais elevados de DHA e EPA e níveis de AA significativamente mais baixos, o que resultou num aumento do rácio AGPI n-3/n-6. Os níveis de IL-13 foram significativamente mais baixos nos recém-nascidos do grupo óleo de peixe e houve associação inversa estatisticamente significativa entre os níveis de AGPI n-3 e os níveis de IL-13, esta associação também ocorreu com DHA⁽⁶⁵⁾. No estudo de seguimento, onde usaram os mesmos dados do cordão umbilical, verificaram que a suplementação materna com óleo de peixe resultou numa proporção significativamente maior do total de AGPI n-3 nas membranas eritrocitárias do sangue do cordão umbilical dos bebés e menor de AGPI n-6, e em menor resposta, *in vitro* da citocina IL-10 de células mononucleares, dos recém-nascidos a alérgenos de gatos. Quando os dados de citocinas foram expressos como dados dicotómicos (detetado ou não detetado), a secreção de IFN- γ em resposta à albumina do ovo foi detetada mais frequentemente no grupo controlo. A análise da associação entre os AGPI das membranas dos eritrócitos dos recém-nascidos e as respostas de citocinas mostrou uma tendência consistente geral para todas respostas de citocinas estarem positivamente correlacionadas com AGPI n-6 e inversamente correlacionadas com AGPI n-3. A quantidade relativa de AA foi positivamente associada com a magnitude de respostas de IFN- γ a albumina do ovo, gato e fitohemaglutinina, enquanto a quantidade relativa de EPA foi negativamente associada com a resposta de IFN- γ a fitohemaglutinina. Ao 1 ano de idade as

crianças do grupo óleo de peixe foram 3 vezes menos propensas a ter sensibilização a alérgenos do ovo e, as que tinham eczema, foram 10 vezes menos propensas a terem eczema grave⁽²²⁾. No estudo de Furuhielm *et al* onde analisaram o risco de desenvolvimento de alergia em crianças com historial de alergia, a suplementação de óleo de peixe durante a gravidez aumentou significativamente os níveis de EPA e DHA no plasma materno uma semana após o parto e diminuiu o rácio AA/EPA e os níveis de AL e AA. Enquanto, no grupo placebo, o óleo de soja aumentou significativamente os níveis de AA. A prevalência de TCA positivo e TCA positivo para ovo durante o primeiro ano de vida foi significativamente menor no grupo óleo de peixe. Em relação aos sintomas clínicos durante o primeiro ano de vida, a suplementação materna de AGPI n-3 foi associada a menor prevalência de eczema associado a IgE e de alergia alimentar nas crianças. Numa análise de regressão logística verificaram que a suplementação óleo de peixe reduziu o risco de desenvolver TCA positivo, TCA positivo para ovo ou eczema associado a IgE durante o primeiro ano de vida, sendo o risco 3 a 4 vezes menor que no grupo placebo. Enquanto o risco de desenvolvimento de alergia alimentar foi 10 vezes menor no grupo óleo de peixe. Ao analisar os filhos de mães sem sintomas alérgicos (n=37), verificaram que o grupo óleo de peixe teve menor prevalência de TCA positivo (14%) do que o placebo (48%), durante o primeiro ano de vida; os resultados foram semelhantes para alergia alimentar (0% vs. 25%) e eczema mediado por IgE (0% vs. 29%). Nos filhos de mães com sintomas alérgicos, não existiram diferenças significativas para TCA positivos, eczema mediado por IgE ou reações alimentares entre os grupos suplementado e placebo, apesar de os níveis maternos de AG no parto terem sido semelhantes nos dois grupos⁽³⁵⁾.

Análise crítica

Os resultados dos estudos referidos são consistentes com a hipótese, mencionada no início, de que o desenvolvimento de alergia começa na vida intrauterina e pode ser afetado pela alimentação materna durante a gravidez. Deve-se notar que a alimentação das crianças pode ter influenciado os resultados⁽⁶⁰⁾ e o desenvolvimento de sensibilização alérgica⁽²⁷⁾. Contudo, o ajuste para a ingestão de peixe aos 4 anos não modificou as associações⁽⁶³⁾. Noutro estudo, a alimentação materna e a das crianças aos 5 anos tiveram correlação positiva mas fraca para a ingestão de peixe (coeficiente tau-b de Kendall=0.20, $p < 0.001$) e de peixe gordo (coeficiente tau-b de Kendall=0.26, $p < 0.001$)⁽⁶¹⁾. A medição da sensibilização alérgica, realizada na maioria dos estudos, pode limitar a generalização dos resultados para DA reais⁽⁵⁸⁾, visto que, por exemplo, um TCA positivo para alérgenos alimentares pode ocorrer em indivíduos tolerantes e não representa necessariamente alergia alimentar⁽⁶⁶⁾. Por falta de poder estatístico, com base no número pequeno de crianças com asma, eczema e rinite alérgica aos 5 anos, no estudo de Nwaru *et al*, não foram capazes de avaliar a associação entre a alimentação materna durante a gravidez e estas doenças⁽⁵⁸⁾. No estudo de Sausenthaler *et al*, não obtiveram dados válidos para a identificação de associações mais específicas entre alimentos individuais e sensibilizações alimentares específicas⁽⁶⁰⁾. Enquanto, no estudo de Calvani *et al*, o facto de não terem encontrado associação significativa entre a ingestão de margarina e sensibilização alimentar e a alérgenos inalados pode estar relacionado com a baixa ingestão na população estudada: 75% consumiram peixe 1 vez por semana mas apenas 20% consumiram margarina com a mesma frequência, 3,7% nunca comeram peixe e 68,6% margarina durante a gravidez⁽²⁷⁾. Este padrão de

consumo de margarina está de acordo com a dieta do centro de Itália⁽⁶⁷⁾. O viés de resposta é frequente nos estudos de coorte, pois indivíduos de nível socioeconómico mais baixo são mais difíceis de detetar e pessoas com problemas de saúde durante o seguimento são mais resistentes⁽⁶⁸⁾, o que pode levar à subestimação dos efeitos/ associações⁽⁶¹⁾. Isto foi observado no estudo de Willers *et al*, onde as mães participantes eram de nível socioeconómico mais alto e tinham consumo ligeiramente mais elevado de frutas, vegetais de folhas verdes, cereais integrais e peixe e tinham menos sintomas respiratórios⁽⁶⁹⁾. Noutro estudo, a análise dos sintomas de pieira das crianças cujas mães responderam aos 2 anos mas não aos 5 anos indicou que estas eram mais propensas a ter pieira aos 2 anos⁽⁶¹⁾. Num estudo japonês, o nível de educação das mães participantes era maior do que o da população em geral japonesa, além disso, estas mães tinham menor probabilidade de relatar baixo orçamento familiar e baixo nível educacional do pai e da mãe⁽⁵⁹⁾. No estudo de Sausenthaler *et al*, as crianças participantes eram mais propensas a viver em Munique, serem filhas de mães mais velhas, a terem pais com elevado nível educacional e a serem amamentadas por 4 meses ou mais, e tinham menor probabilidade de as mães fumarem durante a gravidez e de terem pieira mais tarde⁽⁶⁰⁾. Por outro lado, noutro estudo as características das crianças com e sem amostras de sangue e eram semelhantes⁽⁶³⁾. Apenas um estudo analisou a ingestão de alimentos e nutrientes. Porém, a coorte foi selecionada com base no antígeno leucocitário humano (HLA) que confere suscetibilidade à diabetes mellitus tipo 1, o que pode limitar a generalização dos resultados à população geral. No entanto, a coorte representa 14% da população geral⁽⁵⁸⁾ e as evidências sobre o genótipo HLA ter impacto no desenvolvimento de DA são muito fracas e inconsistentes⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. O estudo de coorte retrospectivo de

Calvani *et al* está sujeito a viés de memória mas, como a gravidez é vivida, geralmente, como um período especial poderá não ter ocorrido esquecimento de pormenores como a alimentação⁽²⁷⁾. A seleção da amostra em clínicas de alergia pode limitar a generalização dos resultados, além disso, foi o único estudo que não entrou com o aleitamento materno, que pode ser um fator relevante para os resultados⁽²⁷⁾. Por outro lado, ajustaram os resultados para a hiperémese gravídica que é uma causa comum de modificação dos hábitos alimentares durante a gravidez⁽⁷³⁾. A análise do padrão alimentar, num estudo japonês, permitiu avaliar os efeitos da combinação de muitos alimentos. O padrão ocidental foi positiva e significativamente correlacionado com ingestão de ALN (coeficiente de Pearson $r=0.51$, $p=0.0001$) e foi mais fortemente correlacionado do que o padrão saudável (coeficiente de Pearson $r=0.10$, $p=0.005$), pelo que a proteção de pieira pelo padrão ocidental pode estar relacionada com a ingestão de ALN. Contudo, esta associação não foi observada para eczema, não se podendo eliminar a possibilidade deste padrão alimentar poder estar relacionado com diminuição do risco de infeções respiratórias na infância em vez de atopia⁽⁵⁹⁾, visto que a pieira em idades precoces está mais associada a infeções respiratórias do que depois dos 6 anos⁽⁷⁴⁾. No estudo de Romieu *et al*, o facto de só terem encontrado efeito protetor nas crianças não amamentadas pode estar relacionado com componentes da amamentação com efeito protetor de atopia, tais como IgA e citocinas do tipo IFN- γ , a que as crianças amamentadas estiveram sujeitas⁽⁷⁵⁾.

Relativamente aos estudos de suplementação com AGPI n-3, estes suportam a hipótese de que a dieta materna, mais especificamente a ingestão de AGPI n-3, pode influenciar processos imunológicos fulcrais no desenvolvimento de atopia⁽⁶⁵⁾. Em três estudos^(22, 64, 65), o grupo controlo foi suplementado com azeite o que leva

à questão se a suplementação com azeite durante a gravidez pode aumentar o risco de DA, sugerindo um efeito benéfico incorreto dos AGPI n-3⁽⁷⁶⁾. Olsen *et al* alegam que partem do pressuposto de que o azeite é inerte em relação à alergia visto que nos países mediterrânicos não há relatos de aumento de asma, além disso, nestes países, a ingestão de azeite é de 10-20g/ dia, enquanto na Dinamarca é de apenas 4g/ dia⁽⁶⁴⁾. No estudo de Dunstan *et al* não houve diferenças significativas nos níveis de ácido oleico nas membranas dos eritrócitos do sangue do cordão umbilical entre os 2 grupos em estudo, sugerindo que a suplementação de azeite não teve efeito na ingestão total⁽⁶⁵⁾. Um estudo mostra que o uso de azeite durante a gravidez pode ter efeito protetor de pieira no primeiro ano de vida dos filhos⁽⁷⁷⁾, pelo que é mais provável que o azeite no grupo controlo possa ter mascarado o efeito benéfico dos AGPI n-3⁽⁷⁶⁾. Olsen *et al* formaram 2 grupos controlo: um suplementado com azeite e outro não suplementado. O objetivo da utilização de placebo foi contrariar a tendência de os participantes aumentarem a ingestão de AGPI n-3 (viés de contaminação), uma vez que estes foram informados do objetivo do estudo. Enquanto o grupo sem óleo assegurou que o azeite não afetava os resultados. Apesar de não haver diferença significativa na ocorrência de asma entre os 2 grupos, os padrões de diagnóstico de asma foram idênticos pelo que poderá ter ocorrido viés de contaminação no grupo sem óleo. A existência de registos hospitalares e a baixa probabilidade de ter ocorrido viés de seleção, visto que inicialmente estavam incluídos 533 fetos e 16 anos depois havia registo de 522 crianças, constituem pontos fortes deste estudo. Por outro lado, a baixa ocorrência de asma no grupo azeite (8%) sugere que poderá ter havido subdetecção de casos menos graves de asma, visto que a verificação dos casos foi feita por registos hospitalares⁽⁶⁴⁾. No

estudo de Furuhjelm *et al*, dado que as mães foram suplementadas durante a gravidez e a amamentação, durante um período médio de 30.9 semanas, os resultados podem não ser só consequência da ingestão materna de AGPI n-3 durante a gravidez. Além disso, o grupo controlo foi suplementado com óleo de soja (rico em AGPI n-6), que pode aumentar o risco de alergia e, assim, aumentar o efeito benéfico do óleo de peixe. Um ponto fraco deste estudo é o facto de não ser duplamente cego. Não foi encontrado efeito protetor relativamente à alergia ao leite de vaca possivelmente porque a incidência de alergia ao leite de vaca era muito baixa (TCA: 3/54 e 5/65 aos 6 meses, 2/54 e 5/65 aos 12 meses, 5/48 e 8/48 na análise de IgE aos 12 meses no grupo óleo de peixe e placebo, respetivamente)⁽³⁵⁾. A amostra do estudo de Dunstan *et al* é menor que a dos restantes estudos incluídos nesta revisão (n=83). Neste estudo, a redução dos níveis de IL-13 levanta a questão de qual é a sua origem. No final da gravidez é mais provável que seja sintetizada pelo feto do que pela placenta^(78, 79). A redução dos níveis de IL-13 pode favorecer as respostas imunes Th1 e, assim, modificar o equilíbrio de citocinas. Porém, isto não é evidente através da medição de IFN- γ , que foi abaixo do nível de deteção na maioria das amostras (>95% indetetáveis). Além de IFN- γ , outras citocinas estavam abaixo do nível de deteção na maioria das amostras (<10% detetáveis) e IgE também (5% detetáveis n=4)⁽⁶⁵⁾.

Os estudos analisados nesta revisão incluíram participantes de diferentes países (Alemanha, Austrália, Dinamarca, EUA, Espanha, Finlândia, Holanda, Itália, Japão e Suécia) o que pode limitar a generalização dos resultados ou subestimar a magnitude do benefício em algumas populações com mulheres que já têm uma ingestão moderada de AGPI n-3. No caso da suplementação, pode haver diferenças no estado inicial de AGPI n-3 entre as populações devido aos

diferentes hábitos alimentares, que podem levar a diferentes respostas à suplementação⁽⁷⁶⁾. As diferentes doses de suplementação podem ser um ponto fraco visto que a curva de dose-resposta de suplementação de AGPI n-3 pode ter a forma de U invertido⁽⁸⁰⁾. É importante também considerar a segurança da suplementação com óleo de peixe, principalmente em grávidas. O óleo de peixe tem efeito anti-trombótico mas não tem sido verificado aumento da hemorragia no parto^(81, 82), pode prolongar a gravidez, em média, por 2,6 dias o que pode ser benéfico ou prejudicial dependendo das circunstâncias⁽⁸³⁾ e pode estar associado à oxidação de AG, hiperavitaminose e toxinas⁽⁸⁴⁾.

Conclusão

Atualmente a evidência é mais consistente com o facto de os AGPI n-3 protegerem a criança do desenvolvimento de alergia do que os AGPI n-6 aumentarem o risco. É biologicamente plausível que o aumento da ingestão de AGPI n-3 na gravidez possa ter um efeito preventivo de DA nos filhos uma vez que, nomeadamente, EPA e DHA podem afetar a função imunológica fetal através de diversos mecanismos. A investigação nesta área parece fluir no sentido de avaliar os efeitos da suplementação com AGPI-CML n-3, pois esta é uma área promissora e importante para a prevenção de alergia na criança antes do seu nascimento, visto que a suplementação após o nascimento parece ser tardia para mudar respostas imunes. Muitas questões permanecem ainda sem resposta, tais como, a dose, o momento e a duração da suplementação e a duração do seu efeito em mães alérgicas e não alérgicas, sendo, por isso, necessários mais estudos antes de se estabelecerem recomendações clínicas relativas ao benefício da suplementação de AGPI n-3 na diminuição da alergia.

Referências bibliográficas

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(5):832-6.
2. Notenboom ML, Mommers M, Jansen EH, Penders J, Thijs C. Maternal fatty acid status in pregnancy and childhood atopic manifestations: KOALA Birth Cohort Study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(3):407-16.
3. Oddy WH, Pal S, Kusel MM, Vine D, de Klerk NH, Hartmann P, et al. Atopy, eczema and breast milk fatty acids in a high-risk cohort of children followed from birth to 5 yr [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17(1):4-10.
4. Blumer N, Renz H. Consumption of omega3-fatty acids during perinatal life: role in immuno-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med*. 2007; 35 Suppl 1:S12-8.
5. Nwaru BI, Erkkola M, Lumia M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Kaila M, et al. Maternal intake of fatty acids during pregnancy and allergies in the offspring. *The British journal of nutrition*. 2011:1-13.
6. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet*. 2006; 368(9537):733-43.
7. Fogarty A, Britton J. The role of diet in the aetiology of asthma [Review]. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30(5):615-27.
8. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? [Review]. *Eur Respir J*. 1997; 10(1):6-12.
9. Bolte G, Winkler G, Holscher B, Thefeld W, Weiland SK, Heinrich J. Margarine consumption, asthma, and allergy in young adults: results of the German National Health Survey 1998. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(3):207-13.
10. Kankaanpaa P, Sutas Y, Salminen S, Lichtenstein A, Isolauri E. Dietary fatty acids and allergy [Review]. *Ann Med*. 1999; 31(4):282-7.
11. Sausenthaler S, Kompauer I, Borte M, Herbarth O, Schaaf B, Berg A, et al. Margarine and butter consumption, eczema and allergic sensitization in children. The LISA birth cohort study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17(2):85-93.
12. Clayton Antunes Martin VVdA, Marcos Roberto Ruiz, Jeane Eliete Laguilha Visentainer, Makoto Matshushita, Nilson Evelázio de Souza, Jesuí Vergílio Visentainer Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição*. 2006; 19 (6):761-70.
13. Beck M, Zelczak G, Lentze MJ. Abnormal fatty acid composition in umbilical cord blood of infants at high risk of atopic disease [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Paediatr*. 2000; 89(3):279-84.
14. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *Eur Respir J*. 2007; 29(1):179-84.
15. Kelly D, Coutts AG. Early nutrition and the development of immune function in the neonate [Review]. *Proc Nutr Soc*. 2000; 59(2):177-85.
16. Prescott SL. Early origins of allergic disease: a review of processes and influences during early immune development [Review]. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2003; 3(2):125-32.
17. Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child*. 2004; 89(2):97-102.
18. Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy*. 1994; 24(5):423-30.

19. Miles EA, Warner JA, Jones AC, Colwell BM, Bryant TN, Warner JO. Peripheral blood mononuclear cell proliferative responses in the first year of life in babies born to allergic parents. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26(7):780-8.
20. Jones AC, Miles EA, Warner JO, Colwell BM, Bryant TN, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative responses to mitogenic and allergenic stimuli during gestation. *Pediatr Allergy Immunol*. 1996; 7(3):109-16.
21. Devereux G, Barker RN, Seaton A. Antenatal determinants of neonatal immune responses to allergens. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(1):43-50.
22. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112(6):1178-84.
23. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest*. 2008; 118(10):3462-9.
24. Prescott SL, Dunstan JA. Prenatal fatty acid status and immune development: the pathways and the evidence [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Lipids*. 2007; 42(9):801-10.
25. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Immunol*. 1998; 160(10):4730-7.
26. Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Allergy*. 2011; 66(5):596-604.
27. Calvani M, Alessandri C, Sopo SM, Panetta V, Pingitore G, Tripodi S, et al. Consumption of fish, butter and margarine during pregnancy and development of allergic sensitizations in the offspring: role of maternal atopy [Multicenter Study]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17(2):94-102.
28. Nakamura MT, Nara TY. Structure, function, and dietary regulation of delta6, delta5, and delta9 desaturases [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24:345-76.
29. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications [Review]. *Int J Dev Neurosci*. 2000; 18(4-5):383-99.
30. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Neurobiol Aging*. 2002; 23(5):843-53.
31. Voss A, Reinhart M, Sankarappa S, Sprecher H. The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentaenoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid in rat liver is independent of a 4-desaturase [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Biol Chem*. 1991; 266(30):19995-20000.
32. Gottrand F. Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants [Review]. *J Nutr*. 2008; 138(9):1807S-12S.
33. Robert K MDK, Granner. Peter A, Mayes. Victor W, Rodwell. Harper's Illustrated Biochemistry. 26^a ed.; 2003.
34. Simopoulos A. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio and chronic diseases. *Food rev int*. 2004; 20(1):77-90.
35. Furuhejm C, Warstedt K, Larsson J, Fredriksson M, Bottcher MF, Falth-Magnusson K, et al. Fish oil supplementation in pregnancy and lactation may decrease the risk of infant allergy [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Paediatr*. 2009; 98(9):1461-7.
36. Enke U, Seyfarth L, Schleussner E, Markert UR. Impact of PUFA on early immune and fetal development [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *The British journal of nutrition*. 2008; 100(6):1158-68.

37. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases [Review]. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83(6 Suppl):1505S-19S.
38. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2004; 73(3-4):155-72.
39. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response [Review]. *Annu Rev Nutr.* 2006; 26:45-73.
40. Hwang D. Fatty acids and immune responses--a new perspective in searching for clues to mechanism [Review]. *Annu Rev Nutr.* 2000; 20:431-56.
41. Hoff S, Seiler H, Heinrich J, Kompauer I, Nieters A, Becker N, et al. Allergic sensitisation and allergic rhinitis are associated with n-3 polyunsaturated fatty acids in the diet and in red blood cell membranes. *Eur J Clin Nutr.* 2005; 59(9):1071-80.
42. Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease [Review]. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2004; 7(2):123-9.
43. Schaub B, Liu J, Hoppler S, Haug S, Sattler C, Lluís A, et al. Impairment of T-regulatory cells in cord blood of atopic mothers [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(6):1491-9, 99 e1-13.
44. Gold KN, Weyand CM, Goronzy JJ. Modulation of helper T cell function by prostaglandins [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6):925-33.
45. Haggarty P. Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth--a review [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Placenta.* 2002; 23 Suppl A:S28-38.
46. Dunlop M, Court JM. Lipogenesis in developing human adipose tissue [In Vitro]. *Early Hum Dev.* 1978; 2(2):123-30.
47. Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, Potau N, Rique S, Ruiz-Cuevas P, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30-42 weeks of gestation. *Horm Res.* 1999; 51(1):10-4.
48. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nat Med.* 1997; 3(9):1029-33.
49. Benassayag C, Mignot TM, Haourigui M, Civel C, Hassid J, Carbonne B, et al. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A2, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Lipid Res.* 1997; 38(2):276-86.
50. Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta [In Vitro Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Placenta.* 1997; 18(8):635-42.
51. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Eur J Clin Nutr.* 1997; 51(4):232-42.
52. van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G, Simonis MM, Boris J, Olsen SF, et al. Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial]. *The British journal of nutrition.* 1995; 74(5):723-31.
53. Lakin V, Haggarty P, Abramovich DR, Ashton J, Moffat CF, McNeill G, et al. Dietary intake and tissue concentration of fatty acids in omnivore, vegetarian and diabetic pregnancy [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1998; 59(3):209-20.
54. Brown WR HA. Arachidonic and linoleic acid of the serum in normal and eczematous human subjects. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1937; 36:113-7.

55. Horrobin DF. Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema [Review]. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(1 Suppl):367S-72S.
56. Calder PC, Miles EA. Fatty acids and atopic disease [Review]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000; 11 Suppl 13:29-36.
57. S W. Essential fatty acids and atopic eczema: biochemical and immunological studies. Omega-6 essential fatty acids: pathophysiology and roles in clinical medicine.; 1990.
58. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M, Erkkola M, Haapala AM, Kronberg-Kippila C, et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(1 Pt 1):29-37.
59. Miyake Y, Okubo H, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Maternal dietary patterns during pregnancy and risk of wheeze and eczema in Japanese infants aged 16-24 months: the Osaka Maternal and Child Health Study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011; 22(7):734-41.
60. Sausenthaler S, Koletzko S, Schaaf B, Lehmann I, Borte M, Herbarth O, et al. Maternal diet during pregnancy in relation to eczema and allergic sensitization in the offspring at 2 y of age [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85(2):530-7.
61. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Thorax.* 2007; 62(9):773-9.
62. Salam MT, Li YF, Langholz B, Gilliland FD. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *J Asthma.* 2005; 42(6):513-8.
63. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37(4):518-25.
64. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Mortensen LM, Rytter D, Secher NJ, et al. Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial [Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(1):167-75.
65. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33(4):442-8.
66. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy [Comparative Study]. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004; 15(5):435-41.
67. Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children. *Eur Respir J.* 2003; 22(5):772-80.
68. Cheung YB. Adjustment for selection bias in cohort studies: an application of a probit model with selectivity to life course epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 2001; 54(12):1238-43.
69. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(5):499-507.
70. Dales R, Chen Y, Lin M, Karsh J. The association between allergy and diabetes in the Canadian population: implications for the Th1-Th2 hypothesis. *Eur J Epidemiol.* 2005; 20(8):713-7.
71. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2003; 46(6):784-8.
72. Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, Chiari G, Spattini A, Vanelli M. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood [Comparative Study Evaluation Studies]. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004; 134(4):288-94.
73. Quinla JD, Hill DA. Nausea and vomiting of pregnancy [Review]. *Am Fam Physician.* 2003; 68(1):121-8.

74. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(10):1253-8.
75. Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma [Review]. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(6):1238-48.
76. Klemens CM, Berman DR, Mozurkewich EL. The effect of perinatal omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory markers and allergic diseases: a systematic review [Review]. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2011; 118(8):916-25.
77. Castro-Rodriguez JA, Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Martinez-Torres A, Mallol J. Olive oil during pregnancy is associated with reduced wheezing during the first year of life of the offspring [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(4):395-402.
78. Williams TJ, Jones CA, Miles EA, Warner JO, Warner JA. Fetal and neonatal IL-13 production during pregnancy and at birth and subsequent development of atopic symptoms [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105(5):951-9.
79. Dealtry GB, Clark DE, Sharkey A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Expression and localization of the Th2-type cytokine interleukin-13 and its receptor in the placenta during human pregnancy [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 40(4):283-90.
80. Berman DR, Mozurkewich E, Liu Y, Barks J. Docosahexaenoic acid pretreatment confers neuroprotection in a rat model of perinatal cerebral hypoxia-ischemia [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(3):305 e1-6.
81. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction [Review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD003402.
82. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Yelland L, Quinlivan J, Ryan P. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. *JAMA*. 2010; 304(15):1675-83.
83. Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis [Meta-Analysis Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Allergy*. 2009; 64(6):840-8.
84. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy [Review]. *Am J Cardiol*. 2007; 99(6A):35C-43C.

Agradecimentos

Em primeiro lugar estou agradecida ao Prof. Dr. Alejandro Santos que me apoiou ao longo deste trabalho.

À Dr.^a Patrícia Padrão pela disponibilidade sempre demonstrada.

À Dr.^a Fátima Fonseca, à Dr.^a Lília Figueiredo e à Dr.^a Ana Ribeiro pelos conhecimentos que me transmitiram.

Aos meus pais por me terem sempre apoiado e acompanhado.

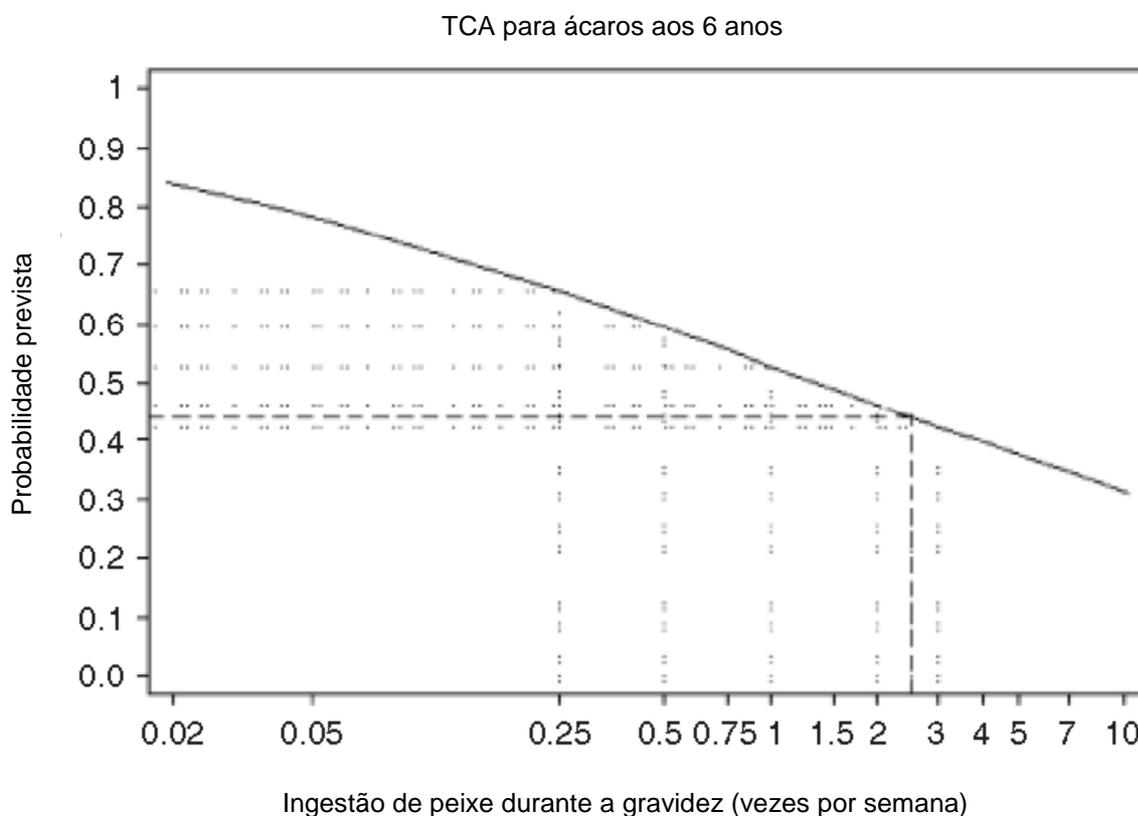
Anexos

Índice de anexos

Anexo A.....	24
Anexo B.....	26
Anexo C	30

Anexo A

Probabilidade prevista de TCA positivo para ácaros aos 6 anos de idade associada com frequência semanal de ingestão de peixe (escala logarítmica). Com base neste gráfico, uma mudança de uma vez por mês (0,25 por semana) para uma vez por semana reduz o risco em 72%, de duas vezes por mês (0,5 por semana) para uma vez por semana em 32% e uma mudança de uma vez por semana para 2,5 vezes por semana em 47%⁽⁶³⁾.



Anexo B

Conteúdo ($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$ plasma) e composição (%w/w) de ácidos gordos dos fosfolípidos do grupo atópico (de risco), grupo controlo (sem risco) e grupo de atopia parental (risco determinado só pelos pais)⁽¹³⁾.

Cond blood fatty acids	Control group (n = 50)		Atopy group (n = 50)		Paternal atopy (n = 11)	
	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)
18:2n-6	4.51 (0.67)	6.73 (0.62)	4.05 (0.69)	6.75 (0.72)	4.24 (0.90)	7.16 (0.12)
20:2n-6	0.51 (0.10)	0.73 (0.15)	0.48 (0.09)	0.73 (0.17)	0.54 (0.13)	0.93 (0.28)
20:3n-6	2.76 (0.40)	4.22 (0.43)	2.60 (0.30)	4.21 (0.47)	2.69 (0.38)	4.25 (0.44)
20:4n-6	9.73 (1.10)	13.98 (1.30)	8.32 (1.14)*	13.48 (1.38)	7.26 (0.39)**	11.65 (0.81)**
22:4n-6	0.52 (0.10)	0.74 (0.14)	0.43 (0.08)**	0.66 (0.11)*	0.34 (0.04)**	0.53 (0.06)**
18:3n-3	0.09 (0.06)	0.12 (0.08)	0.07 (0.05)	0.10 (0.08)	0.10 (0.07)	0.17 (0.12)
20:5n-3	0.14 (0.04)	0.19 (0.05)	0.12 (0.05)	0.20 (0.09)	0.18 (0.09)	0.32 (0.12)
22:5n-3	0.25 (0.07)	0.39 (0.09)	0.23 (0.06)	0.36 (0.08)	0.19 (0.09)	0.31 (0.10)
22:6n-3	3.31 (0.65)	5.06 (0.67)	3.04 (0.72)	4.95 (0.70)	2.54 (0.66)	4.13 (0.90)*
LA/AA	0.47 (0.07)	0.47 (0.07)	0.49 (0.09)	0.49 (0.09)	0.64 (0.07)**	0.64 (0.07)**
LNA/EPA	0.56 (0.46)	0.56 (0.46)	0.44 (0.34)	0.44 (0.34)	0.51 (0.56)	0.51 (0.56)
AA/EPA	68.6 (14.9)	68.6 (14.9)	71.5 (27.4)	71.5 (27.4)	39.7 (25.3)*	39.7 (25.3)*
DTA/DHA	0.15 (0.03)	0.15 (0.03)	0.13 (0.03)	0.13 (0.03)	0.15 (0.03)	0.15 (0.03)
Total n-6	18.79 (1.85)	28.04 (1.85)	16.26 (2.18)**	26.92 (1.51)	16.13 (2.28)*	25.04 (1.70)**
Total n-3	3.78 (0.75)	5.82 (0.77)	3.59 (0.94)	5.70 (0.82)	3.10 (0.88)*	5.04 (1.29)

Os dados são mostrados como mediana.

LA: ácido linoleico (18:2 n-6), AA: ácido araquidónico (20:4 n-6), LNA: ácido linolénico (18:3 n-3), EPA: ácido eicosapentaenóico (20:5 n-3), DTA: ácido docosatetraenóico (22:4 n-6), DHA: ácido docosahexaenóico (22:6 n-3).

*p<0.05, **p<0.01

Conteúdo ($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$ plasma) e composição (%w/w) de ácidos gordos dos triglicérides do grupo atópico (de risco), grupo controlo (sem risco) e grupo de atopia parental (risco determinado só pelos pais)⁽¹³⁾.

Cord blood fatty acids	Control group (n = 50)		Atopy group (n = 50)		Paternal atopy (n = 11)	
	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)
18:2n-6	2.70 (0.67)	12.19 (1.38)	2.05 (1.06)	11.28 (2.17)	1.63 (0.64)**	9.79 (1.83)*
20:2n-6	0.22 (0.05)	0.94 (0.13)	0.19 (0.04)*	0.89 (0.24)	0.18 (0.05)**	0.83 (0.28)
20:3n-6	0.21 (0.06)	0.87 (0.18)	0.15 (0.07)	0.83 (0.14)	0.14 (0.06)**	0.69 (0.15)*
20:4n-6	0.88 (0.24)	3.99 (0.87)	0.74 (0.31)	3.64 (0.77)	0.49 (0.24)**	2.66 (0.49)**
22:4n-6	0.19 (0.06)	0.78 (0.19)	0.14 (0.06)*	0.71 (0.16)*	0.09 (0.04)**	0.52 (0.10)**
18:3n-3	0.10 (0.04)	0.48 (0.09)	0.08 (0.05)	0.48 (0.14)	0.07 (0.03)*	0.37 (0.11)
20:5n-3	0.06 (0.03)	0.28 (0.10)	0.05 (0.04)	0.27 (0.09)	0.07 (0.04)	0.34 (0.10)
22:5n-3	0.09 (0.05)	0.45 (0.15)	0.08 (0.05)	0.39 (0.14)	0.10 (0.06)	0.45 (0.21)
22:6n-3	0.61 (0.26)	2.99 (0.99)	0.60 (0.31)	3.00 (0.85)	0.57 (0.42)	3.03 (1.96)
LAI/AA	2.98 (0.65)	2.98 (0.65)	3.19 (0.86)	3.19 (0.86)	4.14 (0.61)	4.14 (0.61)
LNA/EPA	1.66 (0.65)	1.66 (0.65)	1.62 (0.43)	1.62 (0.43)	1.35 (0.47)	1.35 (0.47)
AA/EPA	14.3 (5.10)	14.3 (5.10)	12.3 (5.45)	12.3 (5.45)	7.81 (2.29)**	7.81 (2.29)**
DTA/DHA	0.27 (0.20)	0.27 (0.10)	0.25 (0.11)	0.25 (0.11)	0.15 (0.11)	0.15 (0.11)
Total n-6	4.85 (0.87)	20.83 (2.07)	3.78 (1.82)	19.13 (2.11)*	2.29 (1.16)**	16.41 (2.00)**
Total n-3	1.00 (0.35)	4.75 (1.04)	1.00 (0.46)	4.84 (1.25)	0.77 (0.57)	5.61 (2.18)

Os dados são mostrados como mediana.

LA: ácido linoleico (18:2 n-6), AA: ácido araquidónico (20:4 n-6), LNA: ácido linolénico (18:3 n-3), EPA: ácido eicosapentaenóico (20:5 n-3),

DTA: ácido docosatetraenóico (22:4 n-6), DHA: ácido docosahexaenóico (22:6 n-3).

*p<0.05, **p<0.01

Conteúdo ($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$ plasma) e composição (%w/w) de ácidos gordos dos ésteres de esteroil do grupo atópico (de risco), grupo controlo (sem risco) e grupo de atopia parental (risco determinado só pelos pais)⁽¹³⁾.

Cord blood fatty acids	Control group (n = 50)		Atopy group (n = 50)		Paternal atopy (n = 11)	
	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)	($\mu\text{g } 100 \mu\text{l}^{-1}$)	(% w/w)
18:2n-6	2.48 (0.37)	16.28 (2.26)	2.33 (0.37)	15.05 (2.11)	2.11 (0.25)	14.44 (1.53)
20:2n-6	0.04 (0.01)	0.28 (0.09)	0.04 (0.01)	0.28 (0.09)	0.04 (0.01)	0.35 (0.12)
20:3n-6	0.21 (0.04)	1.30 (0.15)	0.19 (0.05)	1.34 (0.18)	0.18 (0.03)	1.30 (0.21)
20:4n-6	1.71 (0.39)	11.83 (1.20)	1.63 (0.36)	10.88 (1.59)	1.19 (0.17)**	8.47 (1.12)**
22:4n-6	0.00 (0.01)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
18:3n-3	0.02 (0.01)	0.14 (0.06)	0.02 (0.01)	0.09 (0.07)*	0.02 (0.01)	0.14 (0.08)
20:5n-3	0.04 (0.02)	0.23 (0.07)	0.04 (0.02)	0.27 (0.12)	0.05 (0.02)	0.38 (0.14)
22:5n-3	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
22:6n-3	0.13 (0.04)	0.85 (0.15)	0.13 (0.04)	0.85 (0.20)	0.11 (0.04)	0.83 (0.28)
LA/AA	1.38 (0.18)	1.38 (0.18)	1.41 (0.26)	1.41 (0.26)	1.79 (0.23)**	1.79 (0.23)**
LNA/EPA	0.57 (0.34)	0.57 (0.34)	0.37 (0.28)*	0.37 (0.28)*	0.38 (0.25)	0.38 (0.25)
AA/EPA	47.7 (13.9)	47.7 (13.9)	38.6 (20.7)	38.6 (20.7)	25.1 (7.57)**	25.1 (7.57)**
DTA/DHA	0.00 (0.03)	0.00 (0.03)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Total n-6	4.58 (0.77)	30.24 (2.75)	4.30 (0.65)	28.85 (3.35)	3.68 (0.36)**	25.34 (1.98)**
Total n-3	0.26(0.06)	1.68(0.33)	0.24(0.07)	1.63(0.46)	0.19(0.07)	1.36(0.55)

Os dados são mostrados como mediana.

LA: ácido linoleico (18:2 n-6), AA: ácido araquidónico (20:4 n-6), LNA: ácido linolénico (18:3 n-3), EPA: ácido eicosapentaenóico (20:5 n-3), DTA: ácido docosatetraenóico (22:4 n-6), DHA: ácido docosahexaenóico (22:6 n-3).

*p<0.05, **p<0.01

Anexo C

Estudos de alimentação

Estudo	Desenho e população do estudo	Medição da exposição e dos resultados	Fatores confundidores	Resultados
Nwaru et al⁽⁵⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • 931 crianças 	<ul style="list-style-type: none"> • QFA administrado após o parto que avaliou a alimentação no 8º mês de gestação e o uso de suplementos durante toda gestação. • IgE total e específica (ovo, leite de vaca, peixe, trigo, ácaros, gato, erva dos prados e bétula) aos 5 anos. 	Local de nascimento, estação do ano do nascimento, sexo, número de irmãos, idade gestacional, asma e rinite alérgica dos pais, idade materna no parto, hábitos tabágicos durante a gravidez, educação materna e energia total.	<ul style="list-style-type: none"> • A baixa ingestão de AGPI (Odds ratio (OR)=0.63, Intervalo de confiança (IC)95%=0.41-0.97, p=0.062) e de AGPI n-6 (OR=0.60, IC95%=0.39-0.93, p=0.059) foram inversamente associadas com sensibilização a alérgenos inalatórios. • A ingestão de peixe (OR=0.99, IC95%=0.89-1.09, p>0.01 e OR=1.02, IC95%=0.93-1.12, p>0.01), de margarina e cremes para barrar magros (OR=0.95, IC95%=0.76-1.20, p>0.01 e OR=0.96, IC95%=0.79-1.17, p>0.01) e de óleo (OR=0.83, IC95%=0.51-1.36, p>0.01 e OR=0.97, IC95%=0.62-1.49, p>0.01) não foram associadas com alérgenos alimentares nem inalatórios, respetivamente.
Miyake et al⁽⁵⁹⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • 763 crianças 	<ul style="list-style-type: none"> • Questionário para avaliar a alimentação no mês anterior • Pieira e eczema – relatados pelos pais (questões do ISAAC) 	Idade materna, gestação, rendimento familiar, residência, educação dos pais, historial de asma, eczema e rinite alérgica dos pais, alteração da alimentação no mês anterior, época do ano em que foram recolhidos os dados,	<ul style="list-style-type: none"> • O padrão ocidental foi inversamente associado a pieira entre os 16 e 24 meses (2º quartil OR=0.75, IC95%=0.45-1.22, 3º quartil OR=0.58, IC95%=0.34-0.99 e 4º quartil OR=0.68, IC95%=0.40-1.17, p para a tendência=0.11).

	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte retrospectiva • 693 crianças com mães não-alérgicas e 295 de mães alérgicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Questionário para avaliar a ingestão materna de peixe, manteiga e margarina durante a gravidez: ≤ 1 vez por mês, 1 vez por semana, $\geq 2-3$ vezes por semana. • TCA: alérgenos alimentares (leite de vaca e clara de ovo e outros quando indicados pela história clínica) e alérgenos inalatórios (<i>Dermatophagoides pteronissinus</i>, <i>Alternaria tenuis</i>, <i>Aspergillus fumigatus</i>, mistura de pólen de gramíneas, <i>Artemisia vulgaris</i>, <i>Parietaria officinalis</i>, <i>Olea europaea</i> e gato). 	<p>hábitos tabágicos durante a gravidez e em casa, duração da amamentação, sexo, peso do bebé ao nascer, existência de irmãos mais velhos e ingestão de ALN e vitamina E.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mães não alérgicas: A ingestão de peixe 1 vez por semana (OR=0.13, IC95%=0.04-0.38) e ≥ 2 a 3 vezes por semana (OR=0.14, IC95%=0.04-0.47, p para a tendência=0.02) diminuiu o risco dos filhos terem TCA positivos para alimentos, para leite de vaca (OR=0.15, IC95%=0.04-0.59 e OR=0.05, IC95%=0.00-0.54, respetivamente) e ovo (OR=0.26, IC95%=0.09-0.76 e OR=0.33, IC95%=0.10-1.07, respetivamente), relativamente à ingestão ≤ 1 vez por mês. A ingestão de margarina não foi associada a sensibilização a alimentos (OR=1.63, IC95%=0.38-6.87 para 1 vez por semana e OR=0.51, IC95%=0.06-4.32 para ≥ 2 a 3 vezes por semana, p para a tendência=0.45) nem a sensibilização a inalatórios (OR=1.28, IC95%=0.53-3.07 e OR=0.52, IC95%=0.19-1.43, respetivamente, p para a tendência=0.54). • Mães alérgicas: Não foi encontrada associação entre a
Calvani et al ⁽²⁷⁾				

				<p>ingestão de peixe nem de margarina com sensibilização a alimentos (peixe: OR=1.15, IC95%=0.38-3.47, p para a tendência=0.72 para 1 vez por semana e OR=1.13, IC95%=0.31-4.1 para 2-3 vezes por semana, margarina: OR=0.26, IC95%=0.02-2.54, p para a tendência=0.67 e OR=2.24, IC95%=0.59-8.49, respetivamente) nem inalatórios (peixe: OR=0.89, IC95%=0.30-2.60, p para a tendência=0.76 e OR=0.74, IC95%=0.23-2.37; margarina: OR=0.39, IC95%=0.10-1.48, p para a tendência=0.85 e OR=3.02, IC95%=0.52-17.2, respetivamente).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toda a amostra: A ingestão de peixe foi significativamente associada a menor prevalência de TCA positivos para alimentos (p para a tendência=0.008) e a ingestão de peixe 1 vez por semana reduziu o risco de TCA positivo para alimentos (OR=0.34, IC95%=0.15-0.75, p para a tendência=0.007).
<p>Sausenthaler et al⁽⁶⁰⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • 2641 crianças 		<ul style="list-style-type: none"> • QFA administrado pouco depois do parto que avaliou a alimentação nas últimas 4 semanas de gestação: elevada ingestão (≥ 2 a 3 vezes por mês de gordura vegetal frita por imersão, ≥ 1 a 2 vezes por semana de peixe, ≥ 3 a 4 vezes por semana de óleos vegetais e ≥ 4 vezes por semana de 	<p>Area de estudo, sexo, idade materna no parto, hábitos tabágicos durante o 2º ou 3º trimestre de gravidez, nível de educação dos pais, aleitamento materno exclusivo ≥ 4 meses, historial de doenças atópicas dos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A elevada ingestão de peixe teve efeito protetor (OR=0.75, IC95%=0.57-0.98, $p < 0.05$) de eczema aos 2 anos, em comparação com baixa ingestão. • A elevada ingestão de margarina e de óleo vegetal foram positivamente associadas (OR=1.49, IC95%=1.08-2.04, $p < 0.05$ e OR=1.48, IC95%=1.14-1.91, $p < 0.05$, respetivamente) com eczema aos 2 anos. • A elevada ingestão de gordura vegetal frita por imersão foi positivamente associada (OR=1.61, IC95%=1.02-2.54, $p < 0.05$) a sensibilização a alérgenos inalatórios aos 2 anos.

			<p>margarina) e baixa ingestão.</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE total e específica para alimentos (ovo, leite de vaca, trigo, amendoins, soja e bacalhau) e alérgenos inalatórios (mistura de poeira de casa, pelo de gato, moldes mistos e alérgenos sazonais) aos 2 anos • Eczema – diagnóstico médico relatado pelos pais até aos 2 anos 	<p>pais, estação do ano do nascimento e variáveis alimentares.</p>	
<p>Willers et al⁽⁵¹⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • 1212 crianças com QFA 	<ul style="list-style-type: none"> • QFA que avaliou a alimentação nos últimos 2-3 meses de gestação (nunca, <1 vez por semana e ≥1 vez por semana) • TCA (gato, erva dos prados, ovo e ácaros) • Asma, eczema e rinite alérgica – relatados pelos pais (questões do ISAAC) até aos 5 anos. • Espirometria • Medição do óxido nítrico no ar exalado 	<p>Idade materna, classe social dos pais, idade a que a mãe deixou de estudar a tempo inteiro, hábitos tabágicos durante a gravidez, asma e atopia materna, peso ao nascimento, sexo, presença de irmãos mais velhos, amamentação e hábitos tabágicos em casa até aos 5 anos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A ingestão de peixe ≥1 vez por semana vs. nunca durante os últimos 2-3 meses de gravidez teve efeito protetor (OR=0.57, IC95%=0.35-0.92, p para a tendência=0.008) de eczema aos 5 anos. • A ingestão de peixe gordo ≥1 vez por semana vs. nunca (OR=0.37, IC95%=0.14-0.98, p para a tendência=0.159) teve efeito protetor da rinite alérgica aos 5 anos. 		

<p>Romieu et al⁽⁶³⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Coorte prospectiva • 458 crianças 	<ul style="list-style-type: none"> • QFA administrado 3 meses após o parto para avaliar a alimentação durante a gravidez • IgE total e específica aos 4 anos. • TCA aos 6 anos • Asma e eczema – relatados pelos pais. 	<p>Sexo, idade materna, atopia e asma dos pais, classe social dos pais, hábitos tabágicos durante a gravidez, IMC materno antes da gravidez, idade gestacional, peso ao nascer, paridade, amamentação, animais de estimação, IMC aos 6,5 anos e o consumo de peixe aos 4 anos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Um aumento da ingestão de peixe de 1 vez por semana para 2,5 vezes diminuiu o risco de eczema ao 1 ano de idade em 37% (OR=0.73, IC95%=0.55-0.98, p=0.036) e de pieira atópica aos 6 anos em 81,8% (OR=0.55, IC95%=0.31-0.96, p=0.034). • Estratificação por amamentação: A ingestão de peixe durante a gravidez foi inversamente relacionada com o risco de pieira persistente (p para a interação <0.05) e pieira atópica aos 6 anos (p para a interação <0.10) em crianças não-amamentadas. Um aumento da ingestão de peixe de 1 vez por semana para 2,5 vezes diminuiu o risco de pieira persistente e pieira atópica aos 6 anos em cerca de 90% (OR=0.10, IC95%=0.02-0.69 e OR=0.10, IC95%=0.01-0.88, respectivamente).
<p>Salam et al⁽⁶²⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caso-controle • 279 crianças asmáticas e 412 crianças não asmáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • QFA (nunca, raramente ou pelo menos 1 vez por mês). • Asma – diagnóstico pelos 5 anos relatado pelos pais. 	<p>Asma materna, raça/etnia, idade materna, escolaridade materna, idade gestacional, número de irmãos, aleitamento materno exclusivo até aos 4 meses, hábitos tabágicos durante a gravidez e categorias de peixes.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mães asmáticas: As crianças tiveram menor risco (OR=0.20, IC95%=0.06-0.65, p para a tendência=0.006) de desenvolver asma, quando as mães ingeriram peixe gordo pelo menos 1 vez por mês vs. <u>nunca</u> durante a gravidez. • Toda a população: <ul style="list-style-type: none"> - A ingestão de peixe gordo \geq 1 vez por mês durante a gravidez reduziu o risco de asma persistente (OR=0.45, IC95%=0.23-0.91, p para a tendência=0.04) nos filhos. - O consumo de <i>fish stick</i> \geq 1 vez por mês durante a gravidez foi associado a maior risco de asma nas crianças (qualquer tipo de asma OR=2.04, IC95%=1.18-3.51, p para a tendência=0.01, asma transitória precoce OR=2.26,

				IC95%=0.67-7.58, p para a tendência=0.30, asma persistente precoce OR=2.46, IC95%=1.26-4.80, p para a tendência=0.01 e asma de início tardio OR=3.05, IC95%=1.04-8.93, p para a tendência=0.07), em comparação com mães que não consumiram <i>fish stick</i> durante a gravidez.
--	--	--	--	--

Estudos de suplementação

Estudo	Desenho e população em estudo	Intervenção	Duração do seguimento	Resultados
Olsen <i>et al</i> ⁽⁶⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio controlado randomizado (duplamente cego) 533 grávidas 	<ol style="list-style-type: none"> Óleo de peixe (2.7g AGPI n-3 com 32% EPA e 23% DHA por dia) Azeite (4g azeite com 72% ácido oleico e 12% AL por dia) Sem óleo Desde a 30ª semana de gestação até ao parto.	16 anos	<ul style="list-style-type: none"> O baixo consumo de peixe, no grupo óleo de peixe, teve efeito protetor do desenvolvimento de asma (qualquer tipo), eczema e rinite alérgica (HRR=0.10, IC95%=0.01-0.87, p=0.04) em relação ao grupo azeite. O óleo de peixe foi associado a menor risco de desenvolver asma (qualquer tipo) (HRR=0.37, IC95%=0.15-0.92, p=0.03), asma alérgica (HRR=0.13, IC95%=0.03-0.60, p=0.01), asma (qualquer tipo), eczema ou rinite alérgica (HRR=0.43, IC95%=0.19-0.96, p=0.04) e asma alérgica, eczema e rinite alérgica (0.31, IC95%=0.11-0.84, p=0.02), em comparação com o grupo azeite.
Dunstan <i>et al</i> ⁽²⁵⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> Ensaio controlado randomizado (duplamente cego) 83 grávidas com alergia (rinite alérgica e/ou asma) 	<ol style="list-style-type: none"> Óleo de peixe (3,7g AGPI n-3 com 27,7% EPA e 56% DHA por dia) Azeite (4g azeite com 66,6% ácido oleico e menos de 1% AGPI n-3 por dia) Desde a 20ª semana de gestação até ao parto.	1 ano	<ul style="list-style-type: none"> No cordão umbilical: <ul style="list-style-type: none"> O grupo óleo de peixe teve níveis mais elevados de AGPI n-3 (média ± desvio padrão da percentagem do total de AG 17.75±1.85%, p<0.001), DHA (10,21±1,07%, p<0,001) e EPA (1,33±0,52%, p<0,001), e níveis mais baixos de AGPI n-6 (25.21±1.82%, p<0.001) e AA (15,02±1,44%, p<0,001) na membrana dos eritrócitos, comparando com o grupo controlo (AGPI n-3 13.69±1.22%, DHA 7,30±0,95%, EPA 0,37±0,28%, AGPI n-6 29.50±1.35% e AA 17,45±1,17%).

	<p>- Quando avaliaram as citocinas, os níveis de IL-13 foram significativamente mais baixos (média geométrica=9,61, IC95%=5,46-16,93, p=0,025) nos recém-nascidos cujas mães receberam suplementos de óleo de peixe na gravidez (grupo placebo média geométrica=26,32, IC95%=13,44-51,55). Houve associação inversa entre AGPI n-3 (coeficiente de regressão=-2,70, IC95%=-5,35,-0,05, p<0,05) e DHA (coeficiente de regressão=-0,25, IC95%=-0,49,-0,01), p<0,05) e os níveis de IL-13. Os AGPI n-6 foram positivamente associados com os níveis de IL-13 mas sem significado estatístico (coeficiente de regressão=0,06, IC95%=-0,11,0,22, p>0,05).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resposta menor de IL-10 a alérgenos de gato (diferença média=-0,543, IC95%=-1,076,-0,010, p=0,046) no grupo óleo de peixe. • Redução da secreção de IFN-γ em resposta à albumina do ovo (p=0,009) no grupo óleo de peixe (19% positivo) em comparação com o grupo controlo (33% positivo). • A quantidade de AA foi positivamente associada com a magnitude de respostas de IFN-γ a albumina do ovo (OR=0,28, IC95%=0,02-0,54, p=0,038), gato (OR=0,25, IC95%=0,01-0,49, p=0,040) e fitohemaglutinina (OR=0,21, IC95%=0,001-0,42, p=0,048), enquanto a quantidade de EPA foi negativamente associada com respostas de IFN-γ a fitohemaglutinina (OR=-0,63, IC95%=-1,10,-0,15, p=0,011). • Ao 1 ano de idade, as crianças do grupo óleo de peixe foram 3 vezes menos propensas a ter sensibilização a alérgenos do ovo

	<p>Furuhjelm et al⁽⁵⁵⁾</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaio controlado randomizado (duplamente cego) • 154 grávidas com historial pessoal ou familiar de alergia • 117 crianças seguidas 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Óleo de peixe (1.6g EPA e 1.1g DHA) 2. Óleo de soja (2.5g AL e 0.28g ALN) <p>Desde a 25ª semana de gestação até 3 a 4 meses após o parto.</p>	<p>1 ano</p>	<p>(OR=0.34, IC95%=0.11-1.02, p=0.055) e, as que tinham eczema, 10 vezes menos propensas (OR=0.09, IC95%=0.01-0.94, p=0.045) a terem eczema grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> • O óleo de peixe foi associado a níveis mais elevados de DHA e EPA no plasma materno 1 semana após o parto, tanto quando comparados com os níveis da 25ª semana de gestação como com o grupo controlo (p<0.001). • O óleo de soja foi associado a níveis mais elevados de AA (p<0.001). • O grupo óleo de peixe teve menor prevalência de TCA positivo no primeiro ano de vida (p=0.04), TCA positivo ao ovo (p=0.02), eczema associado a IgE (p=0.02) e alergia alimentar (p=0.01). • O grupo óleo de peixe teve menor risco de desenvolver TCA positivo (OR=0.36, IC95%=0.14-0.95, p<0.05), TCA positivo para ovo (OR=0.31, IC95%=0.11-0.89, p<0.05), eczema associado a IgE (OR=0.22, IC95%=0.06-0.81, p<0.05) e alergia alimentar (OR=0.09, IC95%=0.01-0.74, p<0.05) durante o primeiro ano de vida. • Quando analisaram os filhos de mães sem sintomas alérgicos, o grupo óleo de peixe foi associado a menor prevalência de TCA positivo (p<0.05), alergia alimentar (p<0.05) e eczema mediado por IgE (p<0.05).
--	--	---	---	--------------	---