

Amamentação no século 21: epidemiologia, mecanismos, e efeitos ao longo da vida

Cesar G. Victora¹
Aluísio J. D. Barros¹
Giovanny V. A. França¹
Rajiv Bahl²
Nigel C. Rollins²
Susan Horton³
Julia Krasevec⁴
Simon Murch⁵
Mari Jeeva Sankar⁶
Neff Walker⁷

¹International Center for Equity in Health, Post-Graduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Brazil

²Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health (MCA), WHO, Geneva, Switzerland

³Department of Economics, University of Waterloo, ON, Canada

⁴Data and Analytics Section, Division of Data, Research, and Policy, UNICEF, New York, NY, USA

⁵University Hospital Coventry and Warwickshire, Coventry, UK

⁶WHO Collaborating Centre for Training and Research in Newborn Care, All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), New Delhi, India

⁷Institute for International Programs, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, USA

Tradução para o idioma português do artigo: *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect*, publicado na revista *The Lancet*, v. 387, Jan 30, 2016, cuja versão original em inglês encontra-se disponível em: <http://www.thelancet.com/series/breastfeeding>. Tradução elaborada por Leila Posenato Garcia e Giovanny Vinícius Araújo de França.

A importância da amamentação nos países de baixa e média renda é bem reconhecida, mas existe menos consenso a respeito de sua importância nos países de alta renda. Nos países de baixa e média renda, apenas 37% das crianças menores de idade são exclusivamente amamentadas. Com poucas exceções, a duração da amamentação é menor em países de renda alta do que naqueles carentes de recursos. Nossas metanálises indicam que a amamentação confere proteção contra infecções na infância e maloclusão, aumenta a inteligência, e provavelmente reduz a ocorrência de sobrepeso e diabetes. Não foram encontradas associações com distúrbios alérgicos, como asma, ou com pressão sanguínea ou colesterol, e observou-se um aumento na ocorrência de cárie dentária com a maior duração da amamentação. Para lactantes, a amamentação forneceu proteção contra o câncer de mama e aumentou o intervalo interpartal, e também

pode proteger contra o câncer de ovário e o diabetes tipo 2. A ampliação da amamentação a um nível quase universal poderia prevenir 823.000 mortes a cada ano em crianças menores de 5 anos e 20.000 mortes por câncer de mama. Recentes achados epidemiológicos e biológicos, da última década, ampliaram os conhecimentos sobre os benefícios da amamentação para mulheres e crianças, sejam elas ricas ou pobres.

Introdução

“Em todas as espécies de mamíferos, o ciclo reprodutivo compreende a gestação e a amamentação; na ausência da última, nenhuma destas espécies, inclusive o homem, teria sobrevivido” (tradução livre), escreveu o pediatra Bo Vahlquist em 1981.¹ Três anos antes, Derek e Patrice Jelliffe, em seu livro clássico “Leite materno no mundo moderno”² (tradução livre), afirmaram que

Endereço para correspondência:

Cesar G. Victora – International Center for Equity in Health, Post-Graduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, 96020, Brazil
E-mail: cvictora@equidade.org

Estratégia de busca e critérios de seleção

Obtivemos informação sobre as associações entre amamentação e desfechos em crianças ou mães a partir de 28 revisões sistemáticas e metanálises, das quais 22 foram encomendadas para esta revisão. No apêndice, encontram-se informações sobre as bases de dados pesquisadas e os termos de busca usados. Revisamos os seguintes desfechos na infância: mortalidade infantil; incidência e hospitalização por diarreia; incidência, prevalência e hospitalização por infecções das vias aéreas inferiores; otite média aguda; eczema; alergias alimentares; rinite alérgica; asma ou sibilância; crescimento infantil (comprimento, peso, índice de massa corporal); cáries dentárias; e maloclusão. Para crianças maiores, adolescentes e adultos, realizamos revisões sistemáticas sobre pressão arterial sistólica e diastólica; sobrepeso e obesidade; colesterol total; diabetes tipo 2; e inteligência. Para mães, realizamos revisões sistemáticas que abordaram os seguintes desfechos: amenorreia lactacional; câncer de mama e ovário; diabetes tipo 2; alteração de peso pós-parto; e osteoporose.

“a amamentação é um motivo de preocupação nos países industrializados e em desenvolvimento, pois ela tem uma ampla gama de consequências frequentemente subestimadas”.³ Estes autores anteciparam que a amamentação seria relevante para o “interesse atual sobre as consequências da nutrição infantil na saúde adulta subsequente” (tradução livre).³ Essas afirmações foram desafiadas pela Academia Americana de Pediatria, que em seu relatório de 1984 sobre a evidência científica para a amamentação afirmou que “se existem benefícios associados com a amamentação, em populações com boas condições de saneamento, nutrição e assistência médica, estes são aparentemente modestos” (tradução livre).⁴

Nas últimas três décadas, as evidências por trás das recomendações relacionadas à amamentação evoluíram acentuadamente. Os resultados de estudos epidemiológicos e o crescente conhecimento dos papéis da epigenética, das células-tronco e das origens precoces da saúde e da doença, fornecem forte suporte

Mensagens principais

- As crianças que são amamentadas por mais tempo têm menor morbidade e mortalidade, menos maloclusão dentária, e maior inteligência do que aquelas que são amamentadas por períodos mais curtos ou não são amamentadas. Esta desigualdade persiste até mais tarde na vida. Evidência crescente também sugere que a amamentação pode proteger contra o excesso de peso e diabetes mais adiante na vida.
- A amamentação beneficia mães. Pode prevenir o câncer de mama, aumentar o intervalo interpartal e reduzir o risco da mulher desenvolver diabetes ou câncer de ovário.
- Países de alta renda têm menor duração da amamentação do que países de baixa e média renda. Entretanto, mesmo nos países de baixa e média renda, apenas 37% das crianças menores de 6 meses são exclusivamente amamentadas.
- Estima-se que a ampliação da amamentação possa prevenir 823.000 mortes de crianças e 20.000 mortes por câncer de mama a cada ano.
- Achados de estudos realizados com técnicas biológicas modernas sugerem novos mecanismos que caracterizam o leite materno como um medicamento personalizado para crianças.
- A promoção da amamentação é igualmente importante nos países ricos e pobres, e pode contribuir para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável.

às ideias propostas por Vahlquist e pelos Jelliffes. Nunca antes na história da ciência se sabe tanto a respeito da complexa importância da amamentação para mães e para crianças.

Aqui, no primeiro dos dois artigos da Série, descrevemos padrões atuais e tendências da amamentação no mundo, revisamos as consequências em curto e longo prazo da amamentação para a criança e a mãe, estimamos o potencial de vidas salvas por ano pela ampliação da amamentação e resumimos informações sobre como a amamentação pode moldar permanentemente o ciclo de vida dos indivíduos. O segundo artigo da Série⁵ trata dos determinantes da amamentação e da

efetividade das intervenções para sua promoção. Nele, discutimos o papel da amamentação na transmissão do HIV e como o conhecimento sobre essa questão evoluiu nas últimas duas décadas, examinando ainda o lucrativo mercado dos substitutos do leite materno, o papel ambiental da amamentação e suas implicações econômicas. No contexto da agenda de desenvolvimento pós-2015, os dois artigos documentam o quanto a amamentação é essencial para a construção de um mundo melhor para as gerações futuras em todos os países, sejam ricos ou pobres.

Indicadores de amamentação e fontes de dados para esta revisão

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu os seguintes indicadores para o estudo das práticas alimentares de bebês e crianças:⁶ iniciação precoce da amamentação (proporção de crianças nascidas nos últimos 24 meses que foram amamentadas na primeira hora de vida); amamentação exclusiva em menores de 6 meses (proporção de crianças de 0-5 meses que são alimentadas exclusivamente com leite materno. Este indicador é baseado nas dietas de crianças menores de 6 meses durante as 24 horas anteriores à entrevista [para evitar viés de memória], não na proporção de crianças que são exclusivamente amamentadas durante todo o período de 6 meses); amamentação continuada até 1 ano de vida (proporção de crianças de 12-15 meses que são amamentadas); e amamentação continuada até os 2 anos (proporção de crianças de 20-23 meses que são amamentadas).

Devido a poucos países de alta renda reportarem os indicadores supramencionados, calculamos indicadores adicionais para permitir comparações mundiais: amamentação alguma vez na vida (crianças com relato de terem sido amamentadas, ainda que por um curto período); amamentação aos 6 meses (nos países de alta renda, a proporção de crianças que foram amamentadas do nascimento até 6 meses ou mais; nos países de baixa e média renda com inquéritos padronizados, a proporção de crianças de 4-7 meses [mediana de 6 meses] que foram amamentadas); e amamentação aos 12 meses (nos países de alta renda, a proporção de crianças amamentadas por 12 meses ou mais; nos países de baixa e média renda, a proporção de crianças de 10-13 meses [mediana de 12 meses] que foram amamentadas).

Para esta revisão, usamos os últimos três indicadores adicionais exclusivamente para comparações entre países de alta renda e de baixa e média renda. Em outras situações, reportamos os indicadores padronizados internacionalmente.

Para países de baixa e média renda, reanalisamos os inquéritos nacionais realizados desde 1993, incluindo Inquéritos de Demografia e Saúde (*Demographic Health Surveys* – DHS), Inquéritos de Indicadores Múltiplos Agregados (*Multiple Indicator Cluster Surveys* – MICS), e outros. Quase todas as pesquisas tiveram taxas de resposta superiores a 90% e usaram questionários e indicadores padronizados.

Para todos os países de alta renda, com 50.000 ou mais nascimentos anuais, realizamos revisões sistemáticas dos estudos publicados e da literatura cinzenta e contatamos pesquisadores locais ou profissionais da saúde pública quando os dados do país não estavam disponíveis ou quando havia ambiguidade. A informação sobre amamentação derivada de amostras com representatividade nacional não estava disponível para muitos países. Embora 27 dos 35 países tivessem alguma informação sobre a amamentação em nível nacional, as taxas de resposta variaram geralmente entre 50-70%, os indicadores raramente eram padronizados e os períodos de recordatório tendiam a ser longos. Usamos dados administrativos ou outros quando não havia dados disponíveis provenientes de inquéritos. Quando necessário, estimamos a proporção de crianças amamentadas aos 12 meses com base na informação disponível para amamentação aos 6 meses e vice versa. Calculamos tendências temporais usando modelos de regressão linear multinível (modelos hierárquicos mistos) que levam em consideração que duas ou mais pesquisas de cada país foram incluídas nas análises. Exploramos desvios da linearidade a partir de modelos de regressão com polinômios fracionais.⁷ Em todas as análises, ponderamos os dados dos países por suas populações de crianças menores de 2 anos de idade.

Realizamos buscas sistemáticas da literatura publicada e, quando possível, metanálises para desfechos postulados como sendo associados com a amamentação. Essas revisões sistemáticas e metanálises foram especialmente encomendadas pela OMS para fornecer informação de base para esta Série.

Usamos a ferramenta *Lives Saved Tool (LiST)*⁸ para estimar quantas mortes de crianças menores de 5 anos se-

riam evitadas se os padrões de amamentação encontrados em 2013 fossem ampliados nos 75 países que fazem parte da iniciativa Contagem Regressiva para 2015 (*Countdown to 2015*),⁹ onde ocorrem mais de 95% do total de mortes de crianças no mundo. Para isso, assumimos que 95% das crianças menores de 1 mês e 90% das menores de 6 meses seriam exclusivamente amamentadas e que 90% daquelas com idade de 6-23 meses seriam parcialmente amamentadas. Aplicamos os riscos relativos para a proteção contra todas as causas infecciosas de morte, obtidas de nossas novas metanálises,¹⁰ para todas as causas infecciosas de morte em crianças menores de 2 anos e também para 15% das mortes causadas por complicações da prematuridade que ocorrem após a primeira semana de vida. Também estimamos o número potencial de mortes por câncer de mama que poderiam ser evitadas pelo prolongamento da duração da amamentação.

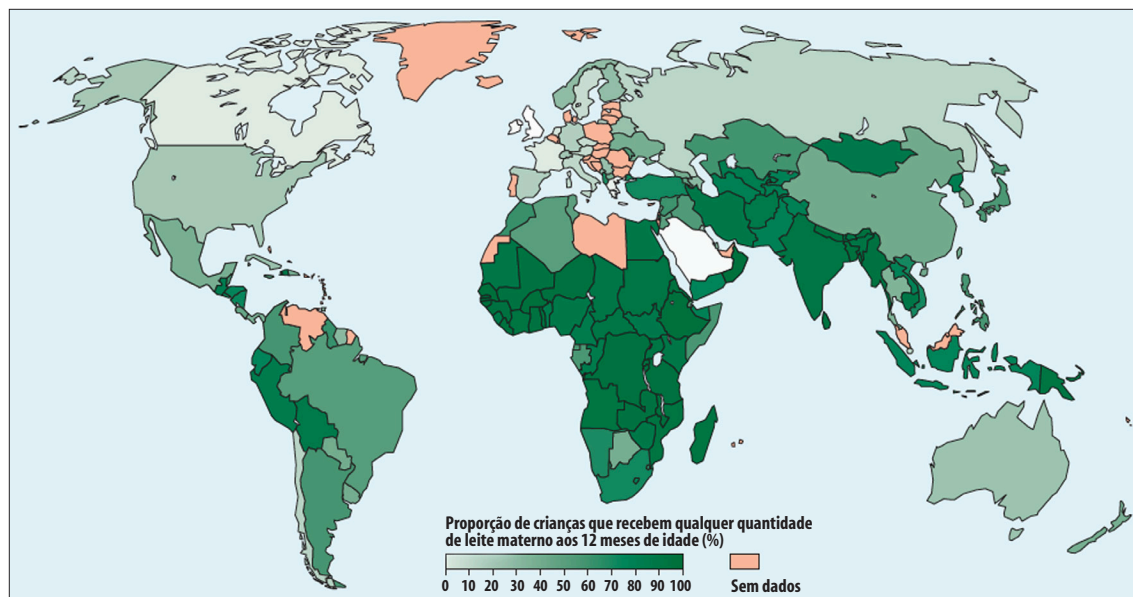
Epidemiologia: níveis e tendências

Obtivemos informação completa sobre 127 dos 139 países de baixa e média renda, que totalizam 99% das crianças de tais países. Para aqueles de alta renda, nós obtivemos dados para 37 dos 75 países, mas para vários deles, somente um subconjunto dos indicadores estava disponível: estes dados devem, portanto, ser interpretados com cautela.

Globalmente, as prevalências mais altas de amamentação aos 12 meses foram encontradas na África Subsaariana, no Sul da Ásia e em partes da América Latina (Figura 1). Na maioria dos países de alta renda, a prevalência é inferior a 20%. Observamos diferenças importantes – por exemplo, entre Reino Unido (<1%) e Estados Unidos da América (EUA) (27%), e entre Noruega (35%) e Suécia (16%).

Avaliamos os indicadores de amamentação de acordo com grupos de renda dos países (figura 2). A informação sobre iniciação precoce e sobre amamentação exclusiva ou continuada aos 2 anos não estava disponível para a maioria dos países de alta renda. Observamos uma forte correlação inversa (coeficiente de correlação de Pearson = -0,84; $p < 0,001$) entre a amamentação aos 6 meses e o logaritmo do produto interno bruto *per capita*; nossas análises de regressão mostraram que cada vez que o produto interno bruto per capita era duplicado, a prevalência da amamentação aos 12 meses diminuía dez pontos percentuais.

A maioria das mães em todos os grupos de países iniciaram a amamentação; apenas três países (França, Espanha e os EUA) tiveram taxas inferiores a 80% para amamentação alguma vez na vida. Entretanto, a iniciação precoce foi baixa em todos os cenários, assim como a amamentação exclusiva (Figura 2). A



Dados de 153 países entre 1995 e 2013.

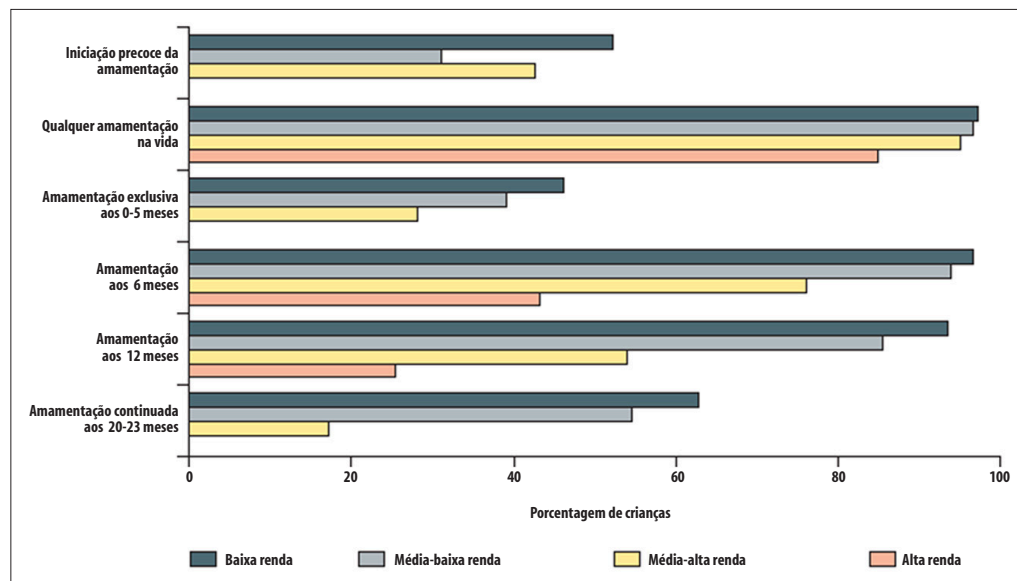
Figura 1 – Distribuição global da amamentação aos 12 meses de idade

amamentação aos 12 meses mostrou-se disseminada em países de baixa e média-baixa renda, mas ainda é incomum em outros lugares.

Exceto para a iniciação precoce, a prevalência de todos os indicadores diminuiu com o incremento da riqueza nacional. Países de baixa renda tiveram uma

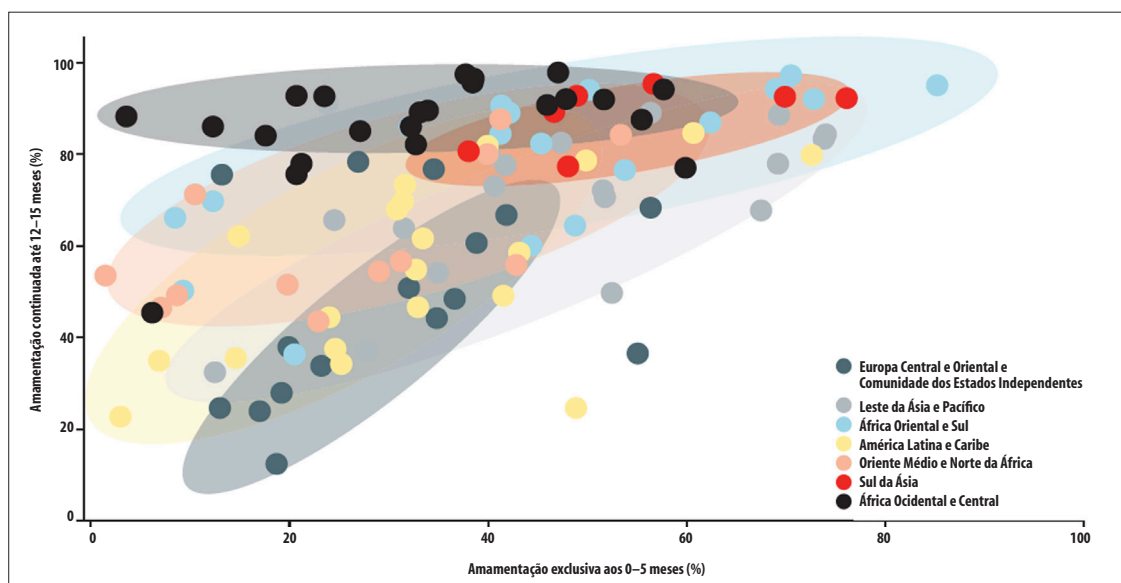
prevalência elevada de amamentação em todas as idades, mas as taxas de início precoce e amamentação exclusiva são insatisfatórias mesmo nestes países.

Surpreendentemente, a maioria dos indicadores de amamentação em nível nacional não foram fortemente correlacionados. Encontramos somente uma correla-



Dados de pesquisas nacionais que utilizaram indicadores padronizados, ponderados pelas populações nacionais de crianças menores de dois anos. Dados de até 153 países.

Figura 2 – Indicadores de amamentação por grupos de países de acordo com a renda em 2010



Os pontos representam os países (valores da pesquisa mais recente em 117 países, 2000-13) e são coloridos de acordo com sua região. As elipses sombreadas incluem pelo menos 80% dos pontos em cada região.

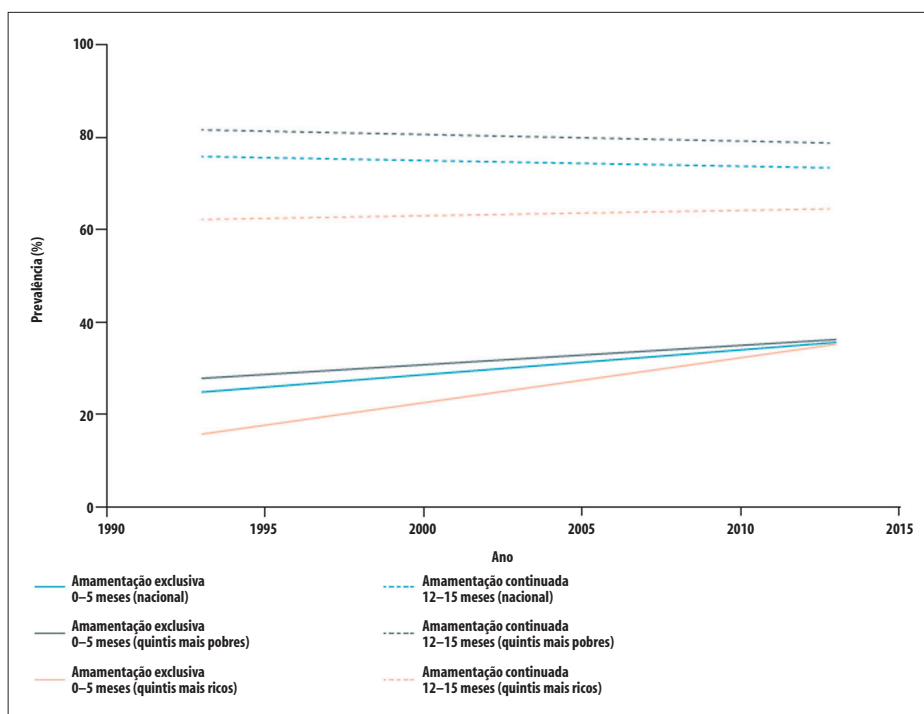
Figura 3 – Relação entre amamentação exclusiva aos 0-5 meses e amamentação continuada até 12-15 meses, por região

ção moderada (coeficiente r de Pearson = 0,54) entre a amamentação exclusiva e continuada até 1 ano nos países de baixa e média renda. Embora a prevalência da amamentação continuada tenha sido elevada por toda a África Ocidental e Central, as taxas de amamentação exclusiva variaram amplamente (Figura 3). Países da África Oriental e Sul tenderam a ter, em média, taxas mais baixas de amamentação continuada, mas taxas mais elevadas de amamentação exclusiva quando comparados aos países da África Ocidental. Na América Latina e Caribe, e na Europa Central e Oriental e na Comunidade dos Estados Independentes (CEI), ambos os indicadores tenderam a ser mais baixos do que na África. Os países do Sul da Ásia tiveram valores mais elevados de ambos os indicadores, enquanto que os países do Oriente Médio e Norte da África tiveram taxas mais baixas. Os países da Ásia Oriental e da região do Pacífico tiveram prevalência moderada a alta de ambos os indicadores.

Dentre as crianças menores de 6 meses em países de baixa e média renda, 36,3 milhões (63%) não recebiam amamentação exclusiva no momento da

pesquisa nacional mais recente. As porcentagens correspondentes foram 53% nos países de baixa renda, 61% nos países de média-baixa renda e 63% nos países de média-alta renda. Dentre as crianças de 6-23 meses em países de baixa e média renda, 64,8 milhões (37%) não recebiam leite materno no momento da pesquisa nacional mais recente, com taxas correspondentes de 18% nos países de baixa renda, 34% nos de média-baixa renda e 55% nos de média-alta renda. Nos países de baixa e média renda, 100,1 milhões de crianças não eram amamentadas de acordo com as recomendações internacionais.

Para a maioria dos países de média e baixa renda, havia disponibilidade de dados de várias pesquisas ao longo do tempo, tornando possível explorar tendências temporais no nível nacional e para crianças das famílias 20% mais pobres e 20% mais ricas. Nossas análises foram restritas aos inquéritos para os quais a estratificação dos indicadores de amamentação por quintos de renda foi possível (214 inquéritos para amamentação exclusiva e 217 para amamentação continuada), representando 83% da população total de crianças menores



Os dados têm pesos por populações de crianças menores que 2 anos de idade na época da pesquisa. Análises restritas a 66 países com informação sobre riqueza domiciliar.

Figura 4 – Tendências temporais da amamentação exclusiva e continuada em nível nacional e segundo quintos de riqueza, 1993–2013

de 2 anos de idade em países de renda baixa e média no ano de 2010. Reportamos tendências lineares, pois não havia evidência de desvio da linearidade. As taxas de amamentação exclusiva aumentaram levemente, de 24,9% em 1993 para 35,7% em 2013 (Figura 4). Nas crianças das famílias do último quinto de renda (20% mais ricas), o crescimento foi mais abrupto, enquanto que o primeiro quinto (20% mais pobres) seguiu a tendência geral. A amamentação continuada até 1 ano (12-15 meses) declinou levemente no nível global (de 76,0% para 73,3%), parcialmente devido à redução entre as 20% mais pobres em cada país (Figura 4).

Epidemiologia: desigualdades dentro dos países

Analisamos 98 inquéritos de países de renda média e baixa para investigar desigualdades dentro dos países de acordo com quintos de renda. Foram pequenas as desigualdades na amamentação relacionadas à renda, mas as disparidades nas taxas de amamentação continuada foram consistentes: as pessoas mais pobres tendem a amamentar por mais tempo do que as pessoas mais ricas em todos os grupos de países, mas especialmente nos países de média renda. Resultados similares baseados em 33 países foram reportados em outra publicação.¹¹

Nossa revisão de estudos em países de alta renda mostrou que a amamentação era mais comum em mulheres com maior renda e alta escolaridade do que entre aquelas nos grupos de renda baixa e com menos anos de educação formal.¹⁷⁻²⁰ A iniciação da amamentação nos EUA foi mais comum em mães com menor escolaridade até a década de 1960, mas o gradiente social reverteu desde então.⁴

Em países de baixa e média renda, a amamentação é um dos poucos comportamentos positivos relacionados à saúde que é menos frequente em pessoas ricas, tanto entre como dentro dos países. As baixas taxas de amamentação continuada em famílias mais ricas indicam que é possível que mães mais pobres passem a utilizar substitutos do leite materno com o aumento de sua renda, uma preocupação que é reforçada pelas taxas decrescentes em populações pobres.

Efeitos de curto prazo em crianças: mortalidade e morbidade

Os resultados de 28 metanálises sobre as associações entre amamentação e desfechos em crianças e

mães, das quais 22 foram encomendadas para esta Série, estão sumarizados na Tabela. Devido aos estudos apresentarem variações quanto à classificação das práticas alimentares para diversos desfechos, nós comparamos durações da amamentação mais longas *versus* mais curtas (por exemplo, nunca *vs.* amamentação alguma vez na vida, amamentação por menos ou mais do que um determinado número de meses, e para poucos desfechos, amamentação exclusiva por períodos mais longos *vs.* mais curtos). Testamos para heterogeneidade devida ao tipo de categorização da amamentação e, em sua ausência, agrupamos os diferentes estudos. Descrevemos os resultados dos ensaios randomizados sobre como a promoção da amamentação afeta desfechos de saúde, nutrição ou desenvolvimento, mas não aqueles provenientes de ensaios nos quais o desfecho final foi restrito a indicadores de amamentação; estes ensaios são revisados no segundo artigo desta Série.⁵

Apenas três estudos em países de baixa e média renda apresentaram informação sobre mortalidade de acordo com a amamentação exclusiva, predominante, parcial ou nenhuma nos primeiros 6 meses de vida (Tabela). Um forte efeito protetor foi evidenciado, sendo que as crianças amamentadas exclusivamente tiveram apenas 12% do risco de morte em comparação com aquelas que não foram amamentadas.¹⁰ Outros três estudos em países de renda média e baixa mostraram que as crianças menores de 6 meses que não foram amamentadas tiveram aumentos de 3,5 vezes (meninos) e 4,1 vezes (meninas) na mortalidade em comparação com aquelas que receberam leite materno, e que essa proteção para as crianças amamentadas diminuiu com a idade.³³ Estes resultados são suportados por estudos com crianças de 6-23 meses, nos quais a amamentação mostrou-se associada a uma redução de 50% nas mortes (Tabela).

A amamentação também pode proteger contra mortes em países de alta renda. Uma metanálise de seis estudos de alta qualidade mostrou que a amamentação (alguma vez na vida) associou-se a uma redução de 36% (IC_{95%} 19; 49) na ocorrência de morte súbita infantil.³⁴ Outra metanálise de quatro ensaios controlados randomizados mostrou uma redução de 58% (IC_{95%} 4; 82) na ocorrência de enterocolite necrotizante,³⁴ uma doença com alta letalidade em todos os cenários.³⁵

Em termos de morbidade infantil, existe evidência contundente proveniente de 66 análises diferentes,

Tabela – Resultados de metanálises sobre as associações entre amamentação e desfechos em crianças e mães

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões	
Efeitos em crianças, adolescentes ou adultos, de acordo com o padrão de amamentação								
Sankar <i>et al</i> (2015) ¹⁰	Mortalidade por doenças infecciosas	Exclusiva versus predominante	3	<6 meses	OR 0,59 (0,41; 0,85)	Todos os estudos de países de baixa e média renda, onde o confundimento por PSE provavelmente subestimaria o efeito da amamentação. Estudos ajustados para fatores de confusão mostraram efeitos similares	Estudos que evitaram causalidade reversa (interrupção da amamentação devido a uma doença) mostraram efeitos similares. Sem evidências de viés de publicação, porém poucos estudos disponíveis	Evidência consistente de alta proteção. Poucos estudos utilizaram as quatro categorias de amamentação para bebês, mas evidências de outros estudos comparando amamentação na vida com nenhuma são bastante consistentes
Sankar <i>et al</i> (2015) ¹⁰	Mortalidade por doenças infecciosas	Exclusiva versus parcial	3	<6 meses	OR 0,22 (0,14; 0,34)	Ver acima	Ver acima	Ver acima
Sankar <i>et al</i> (2015) ¹⁰	Mortalidade por doenças infecciosas	Exclusiva versus nenhuma	2	<6 meses	OR 0,12 (0,04; 0,31)	Ver acima	Ver acima	Ver acima
Sankar <i>et al</i> (2015) ¹⁰	Mortalidade por doenças infecciosas	Amamentação na vida versus nenhuma	9	6-23 meses	OR 0,48 (0,38; 0,60)	Ver acima	Ver acima	Ver acima
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Incidência de diarreia	Mais amamentação versus menos amamentação	15	<5 anos	RR 0,69 (0,58; 0,82)	A maioria dos estudos provém dos países de baixa e média renda, onde o confundimento provavelmente subestimaria o efeito. Estudos com ajuste para fatores de confusão apresentaram efeitos similares. Três ECR sobre promoção da amamentação (não incluídos na metanálise) demonstraram proteção contra morbidade por diarreia (OR conjunta 0,69 [0,49–0,96])	Poucos estudos que permitiram causalidade reversa também demonstraram proteção. Vieses de publicação não explicariam os achados, uma vez que resultados de estudos pequenos e grandes foram similares	Grande evidência de alta proteção contra morbidade e internações hospitalares por diarreia, principalmente em bebês, com base em um grande número de estudos
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Incidência de diarreia	Ver acima	23	<6 meses	RR 0,37 (0,27;0,50)	Ver acima	Ver acima	Ver acima
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Incidência de diarreia	Ver acima	11	6 meses a 5 anos	RR 0,46 (0,28;0,78)	Ver acima	Ver acima	Ver acima
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Internação hospitalar por diarreia	Ver acima	9	<5 anos	RR 0,28 (0,16;0,50)	Ver acima	Ver acima	Ver acima

Continua

Tabela – Continuação

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões	
Efeitos em crianças, adolescentes ou adultos, de acordo com o padrão de amamentação								
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Infecções do trato respiratório inferior (incidência ou prevalência)	Ver acima	16	<2 anos	RR 0,68 (0,60;0,77)	A maioria dos estudos provém de países em desenvolvimento, onde o confundimento provavelmente subestimaria os efeitos da amamentação. Estudos com ajuste para fatores de confusão apresentaram efeitos similares	Estudos que evitaram causalidade reversa demonstraram efeitos similares. Não há evidência de viés de publicação	Forte evidência de redução nas infecções respiratórias severas em crianças que são amamentadas, com base em um grande número de estudos
Horta <i>et al</i> (2013) ²¹	Internação hospitalar por infecções respiratórias	Ver acima	17	<2 anos	RR 0,43 (0,33;0,55)	O único ECR disponível mostrou um RR de 0,85 (0,57-1,27), uma redução pouco significativa nas internações hospitalares	Ver acima	Ver acima
Bowatte <i>et al</i> (2015) ²²	Otite média aguda	Mais <i>versus</i> menos tempo de amamentação (alguma vez <i>vs</i> nunca; amamentação exclusiva aos 6 meses <i>vs</i> não exclusiva aos 6 meses; qualquer duração de amamentação por ≥3–4 meses <i>vs</i> <3–4 meses)	11	≤2 anos	OR 0,67 (0,62;0,72)	-	O teste de Egger para estudos menores mostrou pouca evidência para viés de publicação (p=0,360)	Evidência consistente de redução na otite média aguda durante os primeiros dois anos de vida associada a maiores durações da amamentação, com base em 11 estudos. Não há evidência de proteção após 2 anos de idade
Bowatte <i>et al</i> (2015) ²²	Otite média aguda	Ver acima	5	>2 anos	OR 1,21 (0,60;2,45)	A maioria dos estudos foi realizada em países de alta renda. Vários estudos não ajustaram para fatores de confusão importantes	Alta heterogeneidade (I ² =84%) entre os cinco estudos com crianças maiores de 2 anos	Ver acima
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Eczema	Mais <i>versus</i> menos tempo de amamentação (alguma vez <i>vs</i> nunca; amamentação exclusiva aos 6 meses <i>vs</i> não exclusiva aos 6 meses; qualquer duração de amamentação por ≥3–4 meses <i>vs</i> <3–4 meses)	17	≤2 anos	OR 0,95 (0,85;1,07)	Cerca de um terço dos estudos provém de países de baixa e média renda, e os resultados são similares àqueles nos países de alta renda. Poucos estudos em crianças menores estão sujeitos a causalidade reversa. Vários estudos não realizaram ajuste para fatores de confusão essenciais	Alguns estudos com tamanhos de efeito combinado menores em estudos maiores	Sem evidência de associação entre amamentação e eczema

Continua

Tabela – Continuação

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões
Efeitos em crianças, adolescentes ou adultos, de acordo com o padrão de amamentação							
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Eczema	Ver acima	20	>2 anos	OR 1,09 (0,99;1,20)	Ver acima	Ver acima
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Alergias alimentares	Ver acima	10	≤5 anos	OR 1,07 (0,90;1,26)	Ver acima	Os dez estudos sobre alergia alimentar em crianças menores de 5 anos foram altamente heterogêneos (I ² =88%) Sem evidência sobre a associação entre amamentação e alergia alimentar
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Alergias alimentares	Ver acima	4	>5 anos	OR 1,08 (0,73;1,26)	Ver acima	Ver acima
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Rinite alérgica	Ver acima	5	≤5 anos	OR 0,79 (0,63;0,98)	Ver acima	Ver acima Possível proteção contra rinite alérgica em crianças menores de 5 anos, com base em apenas cinco estudos
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Rinite alérgica	Ver acima	9	>5 anos	OR 1,05 (0,99;1,12)	Ver acima	Ver acima Sem evidência para maiores de 5 anos
Lodge <i>et al</i> (2015) ²³	Asma ou sibilância	Ver acima	29	5-18 anos	OR 0,91 (0,85;0,98)	Ver acima	Ver acima O efeito protetor para asma foi menor e não significativo em 16 estudos com rígido controle para fatores de confusão (OR 0,95 [0,85-1,06]) e nos 13 estudos de coorte (OR 0,94 [0,80-1,11]). Existem poucos estudos para estimar a associação com asma em adultos Evidência inconclusiva de associação entre amamentação e o risco de asma ou sibilância
Giugliani <i>et al</i> (2015) ²⁴	Altura	Ensaio randomizado ou quase-experimentos comparando crianças que receberam intervenções de promoção à amamentação com crianças controle	17	Cerca de 6 meses (variação 3-24)	Score Z 0,03 (-0,02; 0,08)	A maioria dos estudos é de países de média renda. O confundimento é improvável, pois 15 dos 17 estudos são ensaio randomizados. As análises foram por intenção de tratar, logo a baixa adesão à promoção da amamentação pode subestimar a magnitude do efeito	Ver acima Evidências de viés de publicação para IMC, com estudos pequenos mostrando reduções maiores Sem evidência de efeito da promoção da amamentação na altura aos 6 meses de idade
Giugliani <i>et al</i> (2015) ²⁴	Peso	Ver acima	16	Ver acima	Score Z 0,03 (-0,06; 0,12)	Ver acima	Ver acima Sem evidência de efeito da promoção da amamentação no peso aos 6 meses de idade

Continua

Tabela – Continuação

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões	
Efeitos em crianças, adolescentes ou adultos, de acordo com o padrão de amamentação								
Giugliani <i>et al</i> (2015) ²⁴	IMC ou peso para altura	Ver acima	11	Ver acima	Escore Z -0,06 (-0,12; 0,00)	Ver acima	Ver acima	Alguma evidência que apoia a redução no IMC ou peso para altura
Tham <i>et al</i> (2015) ²⁵	Cárie dentária	Amamentação >12 meses <i>versus</i> ≤12 meses	4	<6 anos	OR 2,69 (1,28;5,64)	A maioria dos estudos não controlou a introdução de alimentos ou bebidas açucaradas. A maioria dos estudos provém de países de alta renda, onde se esperava que a PSE alta confundiria negativamente a associação	O viés de publicação vai ao encontro de estudos que mostram associação entre amamentação por mais de 12 meses ou sob demanda e cáries dentárias	Evidência consistente de que a amamentação por mais de 12 meses tem efeito prejudicial nos dentes deciduos
Tham <i>et al</i> (2015) ²⁵	Cárie dentária	Amamentação sob demanda ou noturna <i>versus</i> não (em crianças amamentadas)	6	<6 anos	OR 2,90 (2,33-3,60)	Ver acima	Ver acima	Evidência consistente de que amamentação sob demanda tem efeito prejudicial nos dentes de leite
Peres <i>et al</i> (2015) ²⁶	Maloclusão	Nenhuma <i>vs</i> amamentação na vida; duração longa <i>vs</i> curta da amamentação exclusiva; duração longa <i>vs</i> curta da amamentação na vida	41	Crianças, adolescentes e adultos	OR 0,32 (0,25-0,40)	80% dos estudos são de países de renda baixa e média. Como as maloclusões não estão associada com a PSE ou qualquer outro determinante conhecido dos padrões de amamentação, é pouco provável que esses estudos sejam afetados por confundimento	Alguma evidência de viés de publicação, mas essa associação também estava presente em estudos maiores e com desenhos melhores	Evidência consistente de uma grande redução, de dois terços, nas maloclusões em dentes deviduos em indivíduos amamentados
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Pressão arterial sistólica	Nenhuma <i>vs</i> amamentação na vida; duração longa <i>vs</i> curta da amamentação	43	Crianças, adolescentes e adultos	-0,80 mm Hg (-1,17; -0,43)	Evidência de viés de publicação em estudos sobre pressão arterial sistólica	Sem evidência de redução na pressão arterial associada à amamentação	
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Pressão arterial diastólica	Nenhuma <i>vs</i> amamentação na vida; duração longa <i>vs</i> curta da amamentação	38	Crianças, adolescentes e adultos	-0,24 mm Hg (-0,50; 0,02)	Três quartos dos estudos são de países de baixa e média renda. Há evidência de confundimento residual nos estudos em países de alta renda, mas não naqueles de baixa e média renda	Evidência de viés de publicação em estudos sobre pressão arterial diastólica	Ver acima

Continua

Tabela – Continuação

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões	
Efeitos em crianças, adolescentes ou adultos, de acordo com o padrão de amamentação								
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Excesso de peso ou obesidade	Nenhuma vs amamentação na vida; duração longa vs curta da amamentação exclusiva; duração longa vs curta da amamentação na vida	113	Crianças, adolescentes e adultos	OR 0,74 (0,70; 0,78)	Em países de alta renda, o confundimento residual por PSE é uma possibilidade; entretanto, o tamanho do efeito foi similar em países de média e baixa renda (um terço dos estudos). 23 estudos de alta qualidade mostraram uma menor redução conjunta de 13% (IC _{95%} : 6; 19)	Alguma evidência de viés de publicação com efeitos maiores em estudos menores, porém até mesmo estudos maiores e bem controlados mostraram uma redução de 20% na prevalência	Evidência sugestiva de proteção, incluindo estudos de alta qualidade e aqueles de países de renda baixa ou renda média
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Coolesterol total	Nenhuma vs amamentação na vida; duração longa vs curta da amamentação	46	Crianças, adolescentes e adultos	-0,01 mmol/L (-0,05; 0,02)	Sem evidência de heterogeneidade com quase todos os estudos mostrando efeitos pequenos. Três quartos dos estudos foram em países de alta renda	Sem evidência de associação	Sem evidência de associação
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Diabetes tipo 2	Nenhuma vs amamentação na vida; duração longa vs curta da amamentação exclusiva; duração longa vs curta da amamentação na vida	11	Crianças, adolescentes e adultos	OR 0,65 (0,49-0,86)	Apenas 2 dos 11 estudos eram de países de baixa e média renda; estes estudos mostraram redução de 14%; confundimento residual pode ter afetado os estudos em países de alta renda	Poucos estudos disponíveis; sem evidência de viés de publicação	Evidência restrita de proteção, com base em 11 estudos
Horta <i>et al</i> (2015) ²⁷	Inteligência	Nenhuma vs amamentação na vida; duração longa vs curta da amamentação	16	Crianças, adolescentes e adultos	Pontuação de QI: 3,44 (2,30; 4,58)	Nos países desenvolvidos (14 dos 16 estudos), confundimento residual por PSE foi uma possibilidade; entretanto, o efeito também estava presente em dois estudos de países de baixa e média renda. Um ECR de alta qualidade mostrou aumento estatisticamente significativo no QI de mais de 7 pontos	Alguma evidência de viés de publicação, com efeitos maiores em estudos menores, mas até mesmo estudos maiores apresentaram efeito. Nove estudos com ajuste para o QI materno mostraram diferença de 2,62 pontos (1,25; 3,98)	Efeitos consistentes de cerca de 3 pontos de QI em estudos observacionais; há também um grande estudo randomizado controlado sobre este tópico

Continua

Tabela – Continuação

Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões	
Efeitos nas mulheres que amamentaram								
Chowdhury <i>et al</i> (2015) ²⁹	Amenorreia lactacional	Maior vs menor duração da amamentação	13	Mulheres (< 1 ano de pós parto)	RR 1,17 (1,04; 1,32)	A maioria dos estudos era países em de baixa e média renda . Confundimento residual improvável. Efeitos mais fortes quando a amamentação exclusiva ou a predominante foi comparada com a parcial (RR 1,21) ou com nenhuma amamentação (RR 1,23)	Sem evidência de viés de publicação	Efeito consistente em prolongar a amenorreia lactacional, especialmente para amamentação exclusiva ou predominante
Chowdhury <i>et al</i> (2015) ²⁹	Câncer de mama	Maior vs menor duração da amamentação	76	Mulheres adultas	OR 0,81 (0,77; 0,86)	Três quartos dos estudos são de países de alta renda. A paridade reduz o risco de câncer de mama e está associada com maior tempo de duração da amamentação durante a vida. A maioria dos estudos não realizou ajuste adequado por paridade e por isso tenderam a exagerar o tamanho do efeito. Uma análise conjunta de 47 estudos com ajuste criterioso mostrou uma OR de 0,96 para cada 12 meses de amamentação ³⁰	Alguma evidência de viés de publicação, mas a associação também estava presente em estudos maiores e com desenhos melhores	Efeito protetor consistente da amamentação contra o câncer de mama em 47 estudos bem delineados, 4,3% de redução para cada 12 meses de amamentação em estudos mais bem controlados
Chowdhury <i>et al</i> (2015) ²⁹	Câncer de ovário	Maior vs menor duração da amamentação	41	Mulheres adultas	OR 0,70 (0,64-0,75)	Apenas 6 estudos de países baixa e média renda. O confundimento por paridade pode afetar os resultados, mas o confundimento por PSE é pouco provável. Estudos com ajustes criteriosos para paridade e exclusão de mulheres nulíparas mostraram menos proteção com OR de 0,82 (0,75; 0,89)	Alguma evidência de viés de publicação, com tamanhos de efeito menores nos 22 estudos com amostras maiores que 1.500 mulheres (OR 0,76 [0,69-0,84])	Evidência sugestiva de efeito protetor da amamentação
Chowdhury <i>et al</i> (2015) ²⁹	Osteoporose (rádio distal)	Maior vs menor duração da amamentação	4	Mulheres adultas	SDS -0,132 (-0,260; -0,003)	Todos os estudos de países de alta renda. Elevada heterogeneidade nas análises do rádio distal, com o maiores estudo não mostrando associação e os menores, mostrando proteção	Não avaliado devido ao pequeno número de estudos	Evidência insuficiente

Continua

Tabela – Continuação

	Desfecho	Tipos de comparação (categorias de amamentação)	Estudos (n)	Faixa etária do desfecho	Efeito combinado (IC _{95%})	Confundimento e modificação de efeito	Outros vieses	Conclusões
Efeitos nas mulheres que amamentaram								
Chowdhury <i>et al</i> (2015) ²⁹	Osteoporose (colo do fêmur)	Maior vs menor duração da amamentação	4	Mulheres adultas	SDS -0,142 (-0,426; 0,142)	Todos os estudos são de países de alta renda. Nenhum mostrou associação	Não avaliado devido ao pequeno número de estudos	Evidência insuficiente
Aune <i>et al</i> (2013) ³¹	Diabetes tipo 2	Maior vs menor duração da amamentação	6	Mulheres adultas	RR 0,68 (0,57; 0,82)	Muitos fatores de confusão foram ajustados. Proteção significativa para aumento na duração da amamentação para 3 e 12 meses. Cinco dos seis estudos são de países de alta renda. Todos os seis estudos mostraram proteção	Poucos estudos disponíveis; sem evidência de viés de publicação	Evidência restrita de proteção contra diabetes tipo 2 em mulheres que amamentaram por períodos mais longos
Neville <i>et al</i> (2014) ³²	Mudança de peso pós-parto	Revisão qualitativa	45	Mulheres (< 2 anos pós-parto)	Não foi estimado devido a desfechos diferentes em idades pós-parto variadas	Os estudos tiveram grande variação. A maioria não mostrou associação. Dos 5 estudos com alta qualidade metodológica, quatro relataram efeitos benéficos. Quase todos os estudos eram de países de alta renda	Não foi avaliado	O papel da amamentação na mudança de peso após o parto é incerto

Os dados são razão de odds (IC_{95%}), risco relativo (IC_{95%}), escore Z (IC_{95%}), mmHg (IC_{95%}), quociente de inteligência (IC_{95%}), desvio padrão (IC_{95%}). Em 22 grupos de análise, os tamanhos de efeito sumarizados são os resultados conjuntos de estudos que compararam durações de amamentação mais longa versus mais curta (seja nenhuma versus alguma amamentação; amamentação exclusiva por mais do que determinada quantidade de meses vs por menos que determinada quantidade de meses; ou qualquer tipo de amamentação por mais do que determinada quantidade de meses vs por menos que determinada quantidade de meses). Resultados separados para cada tipo de categorização estão disponíveis no apêndice. OR = razão de odds. PSE = posição socioeconômica. RR = risco relativo. ECR = ensaio controlado randomizado. IMC = índice de massa corporal. QI = quociente de inteligência.

principalmente de países de baixa e média renda e incluindo três ensaios controlados randomizados, de que a amamentação protege contra diarreia e infecções respiratórias (Tabela).²¹ Aproximadamente metade de todos os episódios de diarreia e um terço das infecções respiratórias poderiam ser evitadas pela amamentação. A proteção contra internações hospitalares devido a estas doenças é ainda maior: a amamentação pode prevenir 72% das internações por diarreia e 57% daquelas por infecções respiratórias. Discutimos os riscos associados aos substitutos do leite materno em termos de contaminação química e biológica no apêndice.

Nossas revisões sugerem proteção importante contra otite média em crianças menores de 2 anos de idade, predominantemente em cenários de alta renda, porém com achados inconclusivos para crianças com maior idade (Tabela).²² Não observamos evidências claras da proteção contra distúrbios alérgicos: ausência de associação com eczema ou alergias alimentares e alguma evidência de proteção contra rinite alérgica em crianças menores de 5 anos.²³ Quando analisamos

os 29 estudos sobre asma, observamos evidência estatisticamente significativa de uma redução de 9% (IC_{95%} 2; 15) na asma na presença da amamentação, mas os efeitos foram menores e não significativos quando restringimos as análises aos 16 estudos com controle mais rígido para confundimento (uma redução de 5%; IC_{95%} -6; 15) ou aos 13 estudos de coorte (redução de 6%; IC_{95%} -11; 20).

Com base em 49 estudos realizados predominantemente em países de baixa e média renda, nossas análises de desfechos em saúde bucal (tabela) mostraram que a amamentação foi associada com uma redução de 68% na ocorrência de maloclusões (IC_{95%} 60; 75).²⁶ A maioria dos estudos foram restritos a crianças menores com dentição decídua, mas a maloclusão nesse grupo etário é um fator de risco para maloclusão na dentição permanente (adultos).³⁶⁻³⁷ Entretanto, a amamentação por períodos mais longos que 12 meses e a amamentação noturna foram associadas com aumentos de 2-3 vezes na ocorrência de cáries dentárias em dentes decíduos, possivelmente devido à higiene bucal inadequada após a alimentação.²⁵

Informação sobre a amamentação e crescimento infantil foi derivada de 17 estudos, incluindo 15 ensaios controlados randomizados, a maioria de países de média renda.² O peso e o comprimento alcançados ao redor dos 6 meses de vida não diferiram, mas houve uma pequena redução (escore Z -0,06; IC_{95%} -0,12; 0,00) no índice de massa corporal (IMC) ou no indicador peso-para-altura em crianças cujas mães receberam a intervenção de promoção da amamentação em comparação com aquelas cujas mães não receberam esta intervenção (Tabela).

Efeitos de longo prazo em crianças: obesidade, doenças não transmissíveis e inteligência

Atualizamos metanálises existentes¹⁸ sobre as associações entre amamentação e desfechos relacionados a doenças não transmissíveis (Tabela). A maioria dos estudos foram realizados em cenários de alta renda. Com base em todos os 113 estudos identificados, períodos mais longos de amamentação foram associados com uma redução de 26% (IC_{95%} 22; 30) na chance de desenvolver excesso de peso ou obesidade.²⁷ O efeito foi consistente em todas as classificações de renda. O único ensaio de promoção da amamentação que relatou este desfecho não detectou associação; neste ensaio, os investigadores relataram importantes diferenças precoces entre o grupo intervenção e o grupo de comparação quanto à amamentação exclusiva, mas aos 12 meses de idade, apenas 19% das crianças no grupo intervenção e 11% das crianças no grupo de comparação estavam sendo amamentadas.^{39,40} Uma metanálise de 2005⁴¹ sobre amamentação e IMC médio incluiu 36 artigos, dos quais 11 incluíram o ajuste para situação socioeconômica, fumo materno, e IMC materno; sua estimativa de efeito combinado não sugeriu uma associação com a amamentação. Em nossa revisão,²⁷ incluindo 23 estudos de alta qualidade com tamanhos de amostra maiores do que 1.500 participantes e ajuste para situação socioeconômica, IMC materno e morbidade perinatal, a amamentação apresentou uma redução combinada na prevalência do excesso de peso ou obesidade de 13% (IC_{95%} 6; 19).

Para a incidência de diabetes tipo 2, os resultados combinados de 11 estudos indicaram uma redução de 35% (IC_{95%} 14; 51). Consideramos que apenas três estudos eram de alta qualidade, cujos resultados

indicaram uma redução potencialmente importante, mas não estatisticamente significativa, de 24% (IC_{95%} com variação de redução de 60% a aumento de 47%).²⁷ A direção e a magnitude da associação com diabetes são consistentes com os achados para excesso de peso. Uma revisão prévia de seis estudos indicou um possível efeito protetor contra diabetes tipo 1.³⁴ As metanálises para pressão arterial sistólica (43 estudos) e diastólica (38 estudos), e colesterol total (46 estudos) não mostraram evidência de efeito protetor da amamentação.²⁷

A amamentação foi consistentemente associada com maior desempenho em testes de inteligência em crianças e adolescentes, com um incremento combinado de 3,4 pontos no quociente de inteligência (QI) (IC_{95%} 2,3; 4,6) com base nos achados de 16 estudos observacionais que controlaram para vários fatores de confusão, incluindo estimulação em casa (Tabela).²⁸ Nove estudos também ajustaram para inteligência materna, mostrando um efeito combinado de 2,6 pontos (IC_{95%} 1,3; 4,0). Um grande ensaio randomizado reportou um aumento de mais de 7 pontos do QI aos 6,5 anos de idade,⁴² e um efeito similar foi reportado em um ensaio não randomizado no qual crianças pré-termo foram alimentadas com fórmula ou leite materno.⁴³ Associações positivas com a escolaridade alcançada foram reportadas no Reino Unido,^{44,45} na Nova Zelândia⁴⁶ e no Brasil,⁴⁷ mas uma análise conjunta de quatro coortes em países de renda baixa e média mostrou resultados conflitantes.⁴⁸ Um estudo no Brasil incluindo 30 anos de seguimento sugeriu um efeito da amamentação na inteligência, na escolaridade alcançada e na renda na vida adulta, sendo 72% do efeito da amamentação sobre a renda explicado pelo aumento no QI.⁴⁹ Uma revisão de 18 estudos sugeriu que a amamentação está associada com uma redução de 19% (IC_{95%} 11; 27) na incidência de leucemia na infância.⁵⁰

Efeitos na mãe

A Tabela mostra os resultados de novas revisões (publicadas em julho de 2015) na amenorreia lactacional, cânceres de mama e ovário, diabetes tipo 2 e osteoporose.²⁹ Também citamos revisões existentes sobre diabetes, osteoporose, retenção de peso e depressão materna. A maioria dos estudos foram realizados em países de alta renda, exceto aqueles sobre amenorreia lactacional.

O papel da amamentação no intervalo interpartal é bem reconhecido. Em 2003, estimou-se que nos países

onde a amamentação continuada era prevalente, por exemplo, Uganda e Burkina Faso, seriam esperados 50% mais nascimentos na ausência da amamentação.⁵¹ Nossa revisão confirma que o aumento da amamentação, e especialmente a amamentação exclusiva ou predominante, foram associados com períodos mais longos de amenorreia.²⁹ Achados de ensaios controlados randomizados sobre intervenções pra promoção da amamentação também confirmam esse efeito.⁵²

Existe evidência de uma robusta associação inversa entre amamentação e câncer de mama (Tabela). A maior análise em nível individual sobre esse tópico incluiu aproximadamente 50.000 pacientes com câncer de 47 estudos,³⁰ que correspondem a cerca de metade daqueles incluídos em nossa metanálise. Cada aumento de 12 meses na amamentação na vida foi associado com uma diminuição de 4,3% (IC_{95%} 2,9; 6,8) na incidência de câncer de mama invasivo. Esta análise incluiu um ajuste criterioso para paridade e outros fatores de confusão; mulheres nulíparas foram excluídas. Os resultados não variaram substancialmente de acordo com o status quanto à menopausa. Nossa metanálise sugere uma maior magnitude da proteção, mas quando restrita aos 14 estudos com ajuste criterioso para paridade e exclusão de mulheres nulíparas, a redução comparando durações mais longas *versus* mais curtas da amamentação foi 7% (IC_{95%} 25; 36).²⁹

A metanálise de 41 estudos sobre amamentação e câncer de ovário mostra uma redução de 30% associada com períodos mais longos de amamentação (IC_{95%} 25; 36). O confundimento por paridade pode afetar os resultados, mas o confundimento socioeconômico é pouco provável, uma vez que a situação socioeconômica é fracamente associada com a incidência de câncer de ovário. A redução combinada, com base em estudos com ajuste criterioso para paridade e exclusão de mulheres nulíparas, foi de 18% (IC_{95%} 14; 42).²⁹ Revisamos a evidência sobre osteoporose, não tendo encontrado evidência de associação entre amamentação e densidade mineral óssea nos quatro estudos disponíveis (Tabela).²⁹

Uma metanálise de seis estudos de coorte sobre diabetes tipo 2 mostrou uma razão de odds de 0,68 (IC_{95%} 0,57; 0,82).³¹ Frente a este achado, poderia ser prevista uma associação com excesso de peso, mas uma revisão de 54 artigos sobre o possível papel da amamentação na mudança de peso pós-parto foi inconclusiva.³² Poucos estudos sobre a associação

em longo prazo entre amamentação e adiposidade estão disponíveis. Depois que a revisão dos estudos sobre excesso de peso e amamentação foi publicada, uma análise de 740.000 mulheres britânicas, com acompanhamento por um longo período, mostrou que o IMC médio foi 1% menor para cada 6 meses que uma mulher tinha amamentado.⁵³ Uma revisão qualitativa de 48 estudos mostrou associações claras entre amamentação e menor ocorrência de depressão materna,⁵⁴ todavia é mais provável que a depressão afete a amamentação do que o inverso.

Estimação das vidas salvas para crianças e mães

A ferramenta *Lives Saved Tool*[®] estima que 823.000 mortes anuais seriam evitadas em 75 países de renda baixa e média em 2015 se a amamentação fosse ampliada a níveis quase universais. Isso corresponde a 13,8% das mortes de crianças menores de 2 anos de idade. Para mortes preveníveis, 87% teriam ocorrido em crianças menores de 6 meses, devido a uma combinação de elevadas taxas de mortalidade e baixa prevalência de amamentação exclusiva.

Estimamos o efeito potencial da amamentação na mortalidade por câncer de mama. Usando as estimativas de proteção do estudo combinado, nós estimamos que as taxas globais existentes de amamentação evitariam 19.464 mortes por câncer de mama em comparação com um cenário no qual nenhuma mulher amamentasse (Tabela).³⁰ As regiões de baixa renda com durações longas de amamentação (África e Sul da Ásia) totalizam 58% das mortes preveníveis na atualidade, apesar de somarem apenas 36% da população global incluída nesta análise. Também estimamos que mais 22.216 vidas seriam salvas por ano se a duração da amamentação fosse aumentada dos níveis atuais para 12 meses por criança em países de alta renda e 2 anos por criança nos países de média e baixa renda. Não pudemos modelar o mesmo efeito em todos os países, devido a diferenças na disponibilidade de dados e ao fato de que pouquíssimas crianças nos países de renda alta são amamentadas por mais de 12 meses. A América Latina, a Europa Central e Oriental, a CEI e países de alta renda seriam os mais beneficiados, devido a sua elevada incidência de câncer de mama e também menores durações da amamentação no presente.

Conclusões

O fato de que o ciclo reprodutivo inclui amamentação e gestação¹ tem sido amplamente negligenciado na prática médica, levando à suposição de que o leite materno pode ser substituído por produtos artificiais sem consequências prejudiciais. Essa negligência é particularmente importante nos países de alta renda, onde menos de uma a cada cinco crianças é amamentada aos 12 meses de vida. Para cada duplicação no produto interno bruto per capita, a prevalência da amamentação aos 12 meses diminui 10 pontos percentuais.

Achados de estudos epidemiológicos e biológicos corroboram o fato de que a decisão de não amamentar uma criança tem efeitos importantes em longo prazo na saúde, nutrição e desenvolvimento da criança e na saúde da mãe. Possivelmente, nenhum outro comportamento de saúde pode afetar desfechos tão diversos nos dois indivíduos que estão envolvidos: a mãe e a criança. Achados de estudos imunológicos, epigenéticos, microbiômicos e com células-tronco, realizados durante as últimas duas décadas, que elucidaram os potenciais mecanismos por meio dos quais a amamentação pode melhorar os desfechos, provavelmente serão seguidos por outras descobertas ainda mais animadoras sobre o extraordinário medicamento personalizado fornecido pelo leite humano (Painel).

Nossas análises globais mostram que mais de 80% dos recém-nascidos recebem leite materno em quase todos os países. Entretanto, apenas aproximadamente metade inicia a amamentação na primeira hora de vida, embora tal recomendação tenha sido feita pela OMS há mais de 25 anos.⁷⁰ Devido ao fato de, atualmente, 60% das crianças do mundo nascerem por parto assistido por profissional qualificado,⁹ é possível promover ainda mais a iniciação precoce da amamentação. Na maioria dos países, as taxas de amamentação exclusiva são bastante inferiores a 50%, e a correlação com a duração da amamentação é somente moderada. Este achado sinaliza a necessidade de atrelar as estratégias de apoio à amamentação aos padrões específicos encontrados em cada país. Nos países mais pobres, a iniciação tardia e baixas taxas de amamentação exclusiva são os principais desafios. Nos países de média e alta renda, a curta duração da amamentação é um desafio adicional.

Nossas análises de tendência mostram que, para países de média e baixa renda como um todo, a ama-

mentação exclusiva aumentou em aproximadamente 0,5 pontos percentuais por ano desde 1993, atingido 35% em 2013. Em 2012, a 56^a Assembleia Mundial da Saúde fixou como meta para 2025 “aumentar a taxa de amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses para pelo menos 50%”.⁷¹ Para atingir essa meta, seria necessário dobrar o incremento anual recente, para mais de um ponto percentual por ano na próxima década, que corresponde a taxa atual entre os 20% mais ricos. Em vista dos benefícios da amamentação exclusiva e das conquistas presentes pelos países líderes, não poderia ser visada uma meta mais ambiciosa? A Assembleia não determinou uma meta para a amamentação continuada.

Em termos de desigualdades, nossos achados mostram que a amamentação é um dos poucos comportamentos de saúde positivos que é mais prevalente nos países pobres do que nos ricos. Eles também mostram que as mulheres pobres amamentam por mais tempo que as mais ricas nos países de renda baixa e média, enquanto que nos países ricos este padrão é invertido. Esses resultados sugerem que os padrões de amamentação estão contribuindo para a redução das disparidades em saúde entre crianças ricas e pobres em países de renda baixa e média, que seriam ainda maiores na ausência da amamentação.

Em países de baixa e média renda, não existem desigualdades entre mães ricas e pobres nas taxas de amamentação exclusiva. Achados de nossas análises de tendências temporais sugerem que isso ocorre devido às mães ricas estarem adotando a amamentação exclusiva mais rapidamente do que as mães pobres – 20 anos atrás, as mães pobres tinham taxas de amamentação exclusiva substancialmente mais altas. A amamentação continuada é ainda mais comum em mães pobres do que em mães ricas, mas as taxas parecem estar declinando entre as primeiras, enquanto permanecem estáveis entre as mães ricas. A proteção da amamentação nas populações mais pobres do mundo é, portanto, uma grande prioridade.

Nossas revisões sistemáticas enfatizam o quão importante a amamentação é para todas as mulheres e crianças, independente de onde elas vivem, sejam elas ricas ou pobres. Práticas adequadas de amamentação previnem a morbidade infantil por diarreia, infecções respiratórias e otite média. Onde as doenças infecciosas são causas comuns de morte, a amamentação fornece grande proteção, mas mesmo em populações

Painel: Leite materno – um medicamento personalizado

As vantagens nutricionais da amamentação e sua proteção contra infecções são bem conhecidas. Nas últimas duas décadas, tornou-se evidente a possibilidade de que cruciais eventos conformadores possam ser modulados durante a amamentação, com efeitos potenciais no curso da vida para a criança.⁵⁵ Esses eventos podem ser mediados diretamente ou por meio de efeitos na microbiota infantil. A capacidade da microbiota de regular respostas no hospedeiro durante a infância depende das espécies bacterianas individuais, que modulam a polarização das células-T e a regulação imune, as respostas metabólicas, a adipogênese e, possivelmente, até mesmo o desenvolvimento do cérebro e das funções cognitivas.^{56,57} Padrões anormais de colonização têm um efeito deletério em longo prazo na homeostase imune e metabólica. É notável, portanto, que o leite materno transmita elementos da microbiota e respostas imunes da mãe e ainda forneça prebióticos específicos para auxiliar o crescimento de bactérias benéficas.

O tipo de parto estabelece inicialmente se a flora do trato gastrointestinal da mãe (parto vaginal) ou se a flora da pele da mãe (parto cesáreo) dominará os colonizadores iniciais,⁵⁸ o que induz uma resposta imune importante na criança. O modo de alimentação é o segundo determinante fundamental da microbiota da criança. As crianças amamentadas mantêm diferenças microbianas persistentes, independentemente do tipo de parto,^{59,60} devido aos efeitos dos oligossacarídeos presentes no leite humano (HMOs). O leite humano contém uma variedade bem mais ampla de açúcares do que outros leites de mamíferos: até 8% de seu valor calórico é fornecido na forma de HMOs indigeríveis, que funcionam como prebióticos que auxiliam o crescimento de bactérias específicas. Eles não podem ser utilizados pela maioria dos organismos entéricos, mas auxiliam o crescimento do *Bifidobacterium longum* biovar *infantis*, que coevoluiu para expressar as enzimas necessárias para a utilização dos HMOs.⁵⁵ Existe uma variação interindividual substancial na produção de HMO materno, que por sua vez sustenta o padrão de aquisição da flora pela criança.⁶¹ Portanto, existe especificidade na interação entre o leite materno e a microbiota da criança, causando diferentes efeitos induzidos pelas bactérias no metabolismo e na imunidade da criança.

Essa especificidade da interação é adicionalmente suportada pelo eixo entero-mamário da mãe. Para manter sua própria homeostase intestinal, as células dendríticas do intestino da mãe carregam bactérias do lúmen e as transportam para os folículos linfóides,⁵⁶ onde as células-T regulam o fenótipo e as células B se deslocam para a imunoglobulina A. Células dendríticas e linfócitos programados então retornam à circulação antes de regressarem ao intestino por meio da interação entre suas integrinas $\beta 7$ induzidas e a molécula de adesão celular a adressinas de mucosa (MAdCAM-1) expressa localmente. A MAdCAM-1 é expressa no endotélio mamário durante a gestação, possibilitando a absorção seletiva das células programadas pelo intestino na mama.⁶² As consequências do tráfico entero-mamário incluem a liberação – no colostro e no leite materno – de células dendríticas contendo bactérias vivas do trato gastrointestinal materno, células-T que expressam integrinas $\beta 7$ derivadas do trato gastrointestinal, e células do plasma produtoras de imunoglobulina A específica para as bactérias do trato gastrointestinal. O leite materno, portanto, contém uma dominância de células imunes do fenótipo relacionado ao trato gastrointestinal (células $\gamma\delta$ e $\beta 7+$) que passaram por maturação dentro do intestino da mãe.⁶³ As citocinas do leite materno também variam dependendo das experiências imunológicas da mãe. Portanto, ocorre uma absorção coordenada para o sistema imune mucosal nascente da criança, específica para a microbiota da mãe, no qual tipos de bactérias distintos são favorecidos e respostas imunes tolerogênicas são transmitidas. Parto cesáreo, antibióticos perinatais e falha em amamentar são os três principais fatores que afetam esse processo de conformação coevoluido. Os achados de um estudo sobre a aquisição de flora e respostas imunes em primatas identificou diferenças claras na composição da flora bacteriana gastrointestinal e respostas imunes das mucosas de macacos amamentados em comparação com macacos alimentados com fórmulas, com as respostas persistindo na vida adulta.⁶⁴

Além das mudanças mediadas pela flora, componentes individuais do leite materno podem afetar diretamente a programação epigenética da criança.⁶⁵ O efeito adverso de polimorfismos do receptor ativado

por proliferadores de peroxissoma γ sobre a adiposidade e o metabolismo é prevenido pela amamentação, possivelmente devido ao conteúdo do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma na modulação de constituintes como ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa e prostaglandinas.⁶⁶ A proteção contra o câncer de mama para as mães que amamentam também pode ser mediada por meio da modulação pelo receptor ativado por proliferadores de peroxissoma.⁶⁶ A lactoferrina, um importante componente do leite materno, liga as bactérias CpG e atenua as respostas do NF- κ B à microbiota. Microvesículas, chamadas de exossomos, são secretadas no leite materno, e podem inibir a sensibilização atópica, a depender da experiência imune materna.⁶⁷ Os glóbulos de gordura do leite materno contém vários micro-RNAs secretados, que são modulados pela dieta materna, programados para terem como alvo vários genes no bebê.⁶⁸ Também há evidências de que células-tronco multipotenciais são secretadas no leite materno e podem permanecer nos bebês.⁶⁹

O leite materno humano é, portanto, não apenas um suplemento nutricional perfeitamente adaptado para os bebês, mas provavelmente o medicamento personalizado mais específico que o bebê receberá, oferecido em um momento em que a expressão gênica está sendo ajustada para a vida. Esta é uma oportunidade de conformação de saúde que não deve ser perdida.

de alta renda a amamentação diminui a mortalidade por causas como a enterocolite necrotizante e a síndrome da morte súbita na infância. Evidência disponível mostra que a amamentação melhora o capital humano por meio do aumento da inteligência. Ela também ajuda as lactantes, pois previne o câncer de mama. Adicionalmente, nossa revisão sugere efeitos prováveis sobre a ocorrência de excesso de peso e diabetes entre crianças que são amamentadas e no câncer de ovário e diabetes nas mães. A única consequência negativa da amamentação que detectamos foi um aumento nas cáries dentárias em crianças amamentadas por mais de 12 meses. Em vista dos muitos benefícios da amamentação, essa observação não deve levar à descontinuação da amamentação, mas sim à melhoria da higiene bucal.

Os achados de nossas revisões sistemáticas são restritos pela natureza observacional da maioria dos dados disponíveis sobre amamentação, e pelas limitações das metanálises.^{72,73} Dados experimentais são escassos, pois atividades de promoção da amamentação devem ser altamente efetivas para mudar padrões de alimentação de modo a levar a um efeito mensurável em desfechos em curto e longo prazos. Além disso, pode ocorrer confundimento, pois a amamentação está associada com maior posição socioeconômica em países de alta renda. Nossas revisões incluíram subanálises de estudos com controle rigoroso para confundimento. Sempre que possível, também realizamos análises separadas de estudos em países de baixa e média renda, uma vez que os indivíduos pobres

tenderam a ser amamentados por mais tempo do que os ricos nestes países, uma associação que é inversa em países de alta renda. A interpretação das associações também é afetada pelo fato de que as crianças não amamentadas recebem dietas diferentes em diferentes países - por exemplo, leite animal na maioria das sociedades pobres e fórmula nas populações de média e alta renda. A associação entre amamentação e excesso de peso, por exemplo, é provavelmente afetada pela dieta das crianças que não são amamentadas.

Não existe consenso se a amamentação pode ou não proteger contra o risco posterior de uma criança ter excesso de peso ou diabetes,^{34,38,41} principalmente devido ao potencial confundimento residual. Embora a evidência não seja tão forte quanto para infecções ou inteligência, argumentamos que a evidência que liga a amamentação com a proteção contra excesso de peso e diabetes mais adiante na vida é crescente. Achados de nossas metanálises mostraram que a associação persistiu quando restrita a estudos de alta qualidade, e também quando restrita somente a estudos em cenários de baixa e média renda. A associação parece ser específica - por exemplo, não observamos efeito na pressão arterial ou nas concentrações de lipídios no sangue, para as quais os padrões de confundimento são similares. Finalmente, achados de ensaios randomizados sobre promoção da amamentação indicam uma redução na adiposidade.

Estima-se que a ampliação das práticas de amamentação a níveis quase universais possa prevenir 823.000 mortes anuais, ou 13,8% de todas as mortes

de crianças menores de 24 meses nos 75 países que participam da iniciativa Contagem Regressiva para 2015.⁹ A meta de 95% das crianças menores de 6 meses receberem amamentação exclusiva é ambiciosa, pois atualmente as prevalências nacionais mais altas são 85% em Ruanda e 76% no Sri Lanka. Também usamos uma meta de 90% para amamentação na vida aos 6-23 meses, mas cinco países já têm níveis superiores a esta meta (Nepal, Ruanda, Etiópia, Burundi e Guiné). Reconhecemos que essas metas são ambiciosas, mas as estimativas mostram o número potencial de vidas salvas se as mães e crianças aderissem às recomendações internacionais. Apesar das diferenças nos métodos, nossas estimativas sobre vidas potencialmente salvas são consistentes com aquelas da Série sobre nutrição publicada na revista *The Lancet* em 2013 (804.000 mortes),⁷⁴ entretanto mais elevadas do que aquelas do estudo Carga de Doença Global de 2010 (540.000 mortes),⁷⁵ no qual as suposições e métodos não foram suficientemente detalhados para que fosse possível compreender as razões para a discrepância. A amamentação é potencialmente uma das principais intervenções para reduzir a mortalidade em menores de 5 anos e as mudanças modestas nas taxas de amamentação desde 2000 contribuíram para o fato de que a maioria dos países de baixa e média renda não alcançaram o quarto Objetivo de Desenvolvimento do Milênio, de reduzir a mortalidade na infância em dois terços.⁷⁶ Mostramos que o aumento da amamentação exclusiva deve estar entre as principais prioridades para a redução das mortes de crianças.

Como exemplo do potencial para salvar as vidas de mulheres, estimamos que as taxas de amamentação atuais previnem quase 20.000 mortes por câncer de mama a cada ano, e mais 20.000 são preveníveis a partir da ampliação das práticas de amamentação. Para atingir seu efeito completo, a amamentação deve continuar até a idade de 2 anos. A proteção contra a mortalidade e a morbidade por doenças infecciosas se estende até o segundo ano de vida – por exemplo, a amamentação previne metade das mortes causadas por infecções em crianças de 6-23 meses. A proteção contra otite média, uma doença comum na infância em todo o mundo, também se prolonga até 2 anos e possivelmente além. Achados de estudos sobre sobrepeso e obesidade mostram que durações mais longas da amamentação estão associadas com risco mais baixo, assim como estudos sobre QI que mostram uma associação dose-resposta clara com a duração. O câncer de

mama é reduzido pela duração da amamentação na vida entre mulheres que amamentaram, com redução de 6% para cada 12 meses.⁵⁰ Achados de pesquisas etnográficas mostram que a duração total da amamentação varia entre 2 e 4 anos na maioria das sociedades tradicionais,⁷⁷ e nossa revisão da literatura fornece suporte às recomendações internacionais sobre a duração total da amamentação, em países de alta e baixa renda.

A disponibilidade de dados sobre padrões de amamentação mostra uma distribuição incomum. Autoridades de saúde e pesquisadores em países de alta renda parecem negligenciar a amamentação até tal ponto que a maioria destes países são incapazes de relatar indicadores confiáveis e padronizados. Essa situação contrasta nitidamente com a alta qualidade dos dados sobre amamentação em países de renda baixa e média, como consequência da condução regular de pesquisas padronizadas como a *Demographic and Health Survey (DHS)* e o *Multiple Indicator Cluster Surveys (MICS)*.

Nossos achados mostram como a proteção, a promoção e o apoio à amamentação são essenciais para o alcance de muitos dos recentemente lançados Objetivos de Desenvolvimento Sustentável até 2030. A amamentação é claramente relevante para o terceiro objetivo sustentável, que inclui não somente a saúde materna e infantil, mas também doenças não transmissíveis, tais como câncer de mama e diabetes, bem como sobrepeso e obesidade. Também é relevante no segundo objetivo (sobre nutrição). O efeito da amamentação na inteligência e no capital humano é relevante para o quarto objetivo (educação), para o primeiro (pobreza) e o oitavo (crescimento econômico inclusivo). Finalmente, por ajudar a diminuir a distância entre ricos e pobres, a amamentação pode contribuir para o décimo objetivo – reduzir as desigualdades.

Contribuição dos autores

CGV e NCR conceberam o artigo. CGV foi o autor principal. Os outros coautores contribuíram com seções específicas: SM (mecanismos biológicos), SH (casos de câncer de mama evitados), NW (vidas de crianças salvas), MJS (metanálise sobre mortalidade infantil), e RB (iniciação precoce da amamentação). AJDB, GVAF e JK coletaram e analisaram os dados. Todos os autores revisaram a versão preliminar e aprovaram a versão final do manuscrito.

Grupo da Série sobre amamentação para The Lancet

Austrália K Allen (Royal Children's Hospital, Parkville, VIC), S Dharmage, C Lodge (University of Melbourne, Parkville, VIC), K G Peres (University of Adelaide, Adelaide, SA); Índia N Bhandari, R Chowdhury, B Sinha, S Taneja (Society for Applied Studies, New Delhi); Brasil Elsa Giugliani (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre), B Horta, F Maia, C L de Mola (Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul); Vietnã N Hajeerhoy (Alive and Thrive, Hanoi); EUA C Lutter (Pan American Health Organization, Washington, DC),

E Piwoz (Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA); Noruega J C Martines (University of Bergen, Bergen); África do Sul L Richter (University of the Witwatersrand, Durban).

Agradecimentos

Esta revisão foi apoiada por um financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates para a OMS. CGV recebeu um Prêmio de Investigador Sênior do Wellcome Trust. Os financiadores do estudo não tiveram envolvimento no desenho do estudo, coleta dos dados, análise dos dados, interpretação dos dados e redação do artigo.

Referências

- Vahlquist B. Introduction. Contemporary patterns of breast-feeding Report of the WHO Collaborative Study on Breast-feeding. Geneva: World Health Organization, 1981.
- Jelliff e DB, Jelliff e EFP. Human milk in the modern world. Oxford: Oxford University Press, 1978.
- Jelliff e DB, Jelliff e EFP. Human milk in the modern world [letter]. *BMJ* 1978; 2: 1573.
- Task Force on the Assessment of the Scientific Evidence Relating to Infant-Feeding Practices and Infant Health. Report of the task force on the assessment of the scientific evidence relating to infant-feeding practices and infant health. *Pediatrics* 1984; 74: 579–762.
- Rollins NC, et al. Lancet Breastfeeding Series: Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices in less than a generation. *Lancet* 2016; 387: 491–504.
- World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices. Part I: definition. Geneva: World Health Organization, 2008.
- Royston P, Sauerbrei W. Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables. Chichester: Wiley, 2008.
- Walker N, Tam Y, Friberg IK. Overview of the Lives Saved Tool (LiST). *BMC Public Health* 2013; 13 (suppl 3): S1.
- Requejo JH, Bryce J, Barros AJ, et al. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. *Lancet* 2015; 385: 466–76.
- Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality. A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; published online Aug 7. DOI:10.1111/apa.13147.
- Roberts TJ, Carnahan E, Gakidou E. Can breastfeeding promote child health equity? A comprehensive analysis of breastfeeding patterns across the developing world and what we can learn from them. *BMC Med* 2013; 11: 254.
- Berger-Achituv S, Shohat T, Garty BZ. Breast-feeding patterns in Central Israel. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 515–19.
- Häggkvist AP, Brantsæter AL, Grijibovski AM, Helsing E, Meltzer HM, Haugen M. Prevalence of breast-feeding in the Norwegian Mother and Child Cohort Study and health service-related correlates of cessation of full breast-feeding. *Public Health Nutr* 2010; 13: 2076–86.
- Jones JR, Kogan MD, Singh GK, Dee DL, Grummer-Strawn LM. Factors associated with exclusive breastfeeding in the United States. *Pediatrics* 2011; 128: 1117–25.
- Kohlhuber M, Rebhan B, Schwegler U, Koletzko B, Fromme H. Breastfeeding rates and duration in Germany: a Bavarian cohort study. *Br J Nutr* 2008; 99: 1127–32.
- Labbok M, Taylor E. Achieving exclusive breastfeeding in the united states: findings and recommendations. Washington, DC: United States Breastfeeding Committee, 2008.
- Ministere des Solidarites de la Sante et de la Famille, Institut National de la Sante, Institut National de la Sante et la Recherche Medicale. Enquete Nationale Perinatale 2003. Paris: MSSE, 2005.
- Oakley LL, Henderson J, Redshaw M, Quigley MA. The role of support and other factors in early

- breastfeeding cessation: an analysis of data from a maternity survey in England. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 88.
19. Al-Sahab B, Lanes A, Feldman M, Tamim H. Prevalence and predictors of 6-month exclusive breastfeeding among Canadian women: a national survey. *BMC Pediatr* 2010; 10: 20.
 20. Almquist-Tangen G, Strömberg U, Holmén A, et al. Influence of neighbourhood purchasing power on breastfeeding at four months of age: a Swedish population-based cohort study. *BMC Public Health* 2013; 13: 1077.
 21. Horta BL, Victora CG. Short-term effects of breastfeeding: a systematic review of the benefits of breastfeeding on diarrhoea and pneumonia mortality. Geneva: World Health Organization, 2013.
 22. Bowatte G, Tham R, Allen KJ, et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 85–95.
 23. Lodge CJ, Tan DJ, Lau M, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 38–53.
 24. Giugliani EJ, Horta BL, de Mola CL, Lisboa BO, Victora CG. Effect of breastfeeding promotion interventions on child growth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 20–29.
 25. Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, et al. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 62–84.
 26. Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 54–61.
 27. Horta BL, de Mola CL, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 30–37.
 28. Horta BL, de Mola CL, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 14–19.
 29. Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Suppl* 2015; 104: 96–113.
 30. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; 360: 187–95.
 31. Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24: 107–15.
 32. Neville CE, McKinley MC, Holmes VA, Spence D, Woodside JV. The relationship between breastfeeding and postpartum weight change—a systematic review and critical evaluation. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38: 577–90.
 33. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000; 355: 451–55.
 34. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
 35. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20: 498–506.
 36. Onyeaso CO, Isiekwe MC. Occlusal changes from primary to mixed dentitions in Nigerian children. *Angle Orthod* 2008; 78: 64–69.
 37. Peres KG, Peres MA, Thomson WM, Broadbent J, Hallal PC, Menezes AB. Deciduous-dentition malocclusion predicts orthodontic treatment needs later: findings from a population-based birth cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2015; 147: 492–98.
 38. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. Geneva: World Health Organization, 2013.
 39. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al, and the PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial). Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA* 2001; 285: 413–20.
 40. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al, and the PROBIT Study Group. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1717–21.
 41. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1298–307.

42. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al, and the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578–84.
43. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992; 339: 261–64.
44. Richards M, Hardy R, Wadsworth ME. Long-term effects of breast-feeding in a national birth cohort: educational attainment and midlife cognitive function. *Public Health Nutr* 2002; 5: 631–35.
45. Martin RM, Goodall SH, Gunnell D, Davey Smith G. Breast feeding in infancy and social mobility: 60-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Arch Dis Child* 2007; 92: 317–21.
46. Horwood LJ, Fergusson DM. Breastfeeding and later cognitive and academic outcomes. *Pediatrics* 1998; 101: E9.
47. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Lima RC. Breastfeeding and school achievement in Brazilian adolescents. *Acta Paediatr* 2005;94: 1656–60.
48. Horta BL, Bas A, Bhargava SK, et al, and the COHORTS group. Infant feeding and school attainment in five cohorts from low- and middle-income countries. *PLoS One* 2013; 8: e71548.
49. Victora CG, Horta BL, de Mola CL, et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e199–e205.
50. Amitay EL, Keinan-Boker L. Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a meta-analysis and systematic review. *JAMA Pediatr* 2015; 169: e151025.
51. Becker S, Rutstein S, Labbok MH. Estimation of births averted due to breastfeeding and increases in levels of contraception needed to substitute for breast-feeding. *J Biosoc Sci* 2003; 35: 559–74.
52. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003517.
53. Bobrow KL, Quigley MA, Green J, Reeves GK, Beral V. Persistent effects of women's parity and breastfeeding patterns on their body mass index: results from the Million Women Study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 712–17.
54. Dias CC, Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord* 2015; 171: 142–54.
55. Gura T. Nature's first functional food. *Science* 2014; 345: 747–49.
56. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012; 336: 1268–73.
57. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34: 15490–96.
58. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 11971–75.
59. Azad MB, Konya T, Maughan H, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ* 2013; 185: 385–94.
60. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222–27.
61. De Leoz ML, Kalanetra KM, Bokulich NA, et al. Human milk glycomics and gut microbial genomics in infant feces show a correlation between human milk oligosaccharides and gut microbiota: a proof-of-concept study. *J Proteome Res* 2015; 14: 491–502.
62. Bourges D, Meurens F, Berri M, et al. New insights into the dual recruitment of IgA+ B cells in the developing mammary gland. *Mol Immunol* 2008; 45: 3354–62.
63. Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. A review of the source and function of microbiota in breast milk. *Semin Reprod Med* 2014;32: 68–73.
64. Ardeshir A, Narayan NR, Mendez-Lagares G, et al. Breast-fed and bottle-fed infant rhesus macaques develop distinct gut microbiotas and immune systems. *Sci Transl Med* 2014; 6: 252ra120.
65. Verduci E, Banderali G, Barberi S, et al. Epigenetic effects of human breast milk. *Nutrients* 2014; 6: 1711–24.
66. Verier C, Meirhaeghe A, Bokor S, et al, and the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) Study Group. Breastfeeding modulates the influence of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG2) Pro12Ala polymorphism on adiposity in adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) cross-sectional study. *Diabetes Care* 2010; 33: 190–96.
67. Torregrosa Paredes P, Gutzeit C, Johansson S, et al. Differences in exosome populations in human breast milk in relation to allergic sensitization and lifestyle. *Allergy* 2014; 69: 463–71.
68. Munch EM, Harris RA, Mohammad M, et al. Transcriptome profiling of microRNA by Next-Gen

- deep sequencing reveals known and novel miRNA species in the lipid fraction of human breast milk. *PLoS One* 2013; 8: e50564.
68. Hassiotou F, Hartmann PE. At the dawn of a new discovery: the potential of breast milk stem cells. *Adv Nutr* 2014; 5: 770–78.
69. World Health Organization. Protecting, promoting and supporting breast-feeding: the special role of maternity services. A Joint WHO/UNICEF Statement. Geneva: World Health Organization, 1989.
70. World Health Organization. Essential Nutrition actions: improving maternal, newborn, infant and young child health and nutrition. Geneva: World Health Organization, 2013.
71. Greenland S. Can meta-analysis be salvaged? *Am J Epidemiol* 1994; 140: 783–87.
72. Bailar JC 3rd. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 337: 559–61.
73. Black RE, Victora CG, Walker SP, et al, and the Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382: 427–51.
74. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
75. Requejo J, Bryce J, Victora CG, and the Countdown to 2015 writing team. Countdown to 2015 and beyond: fulfilling the health agenda for women and children. New York: UNICEF and the World Health Organization, 2014.
76. Dettwyler KA. A time to wean: the hominid blueprint for the natural age of weaning in modern human populations. In: Macadam PS, Dettwyler KA, eds. *Breastfeeding: biocultural perspectives*. New York: Walter de Gruyter, Inc; 1995: 39–73.