

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º Congresso
Nacional de Pediatria, para seu uso
pessoal, tal como submetido pelo autor

© 2018 pelo autor

“O Novo Paradigma na Redução do Risco Atópico”

Leonor Bento

**SPP- 19º Congresso Nacional de Pediatria
24-26 de Outubro 2018**

PREVENÇÃO DA DOENÇA ALÉRGICA – OBJETIVOS

Prevenção Primária

Prevenir a sensibilização alérgica
na criança de risco atópico

Prevenção Secundária

Menorizar/Tatar os sintomas

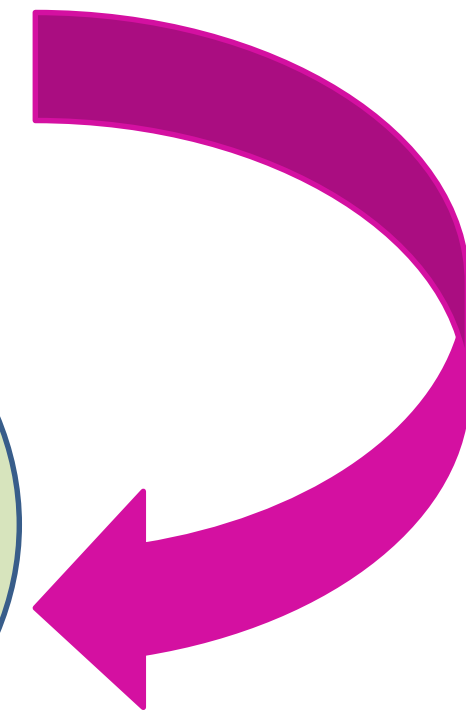
Objetivo Final “Final Goal”

Reduzir o Risco da Evolução da Marcha Atópica

Alergia Alimentar – Dermatite Atópica



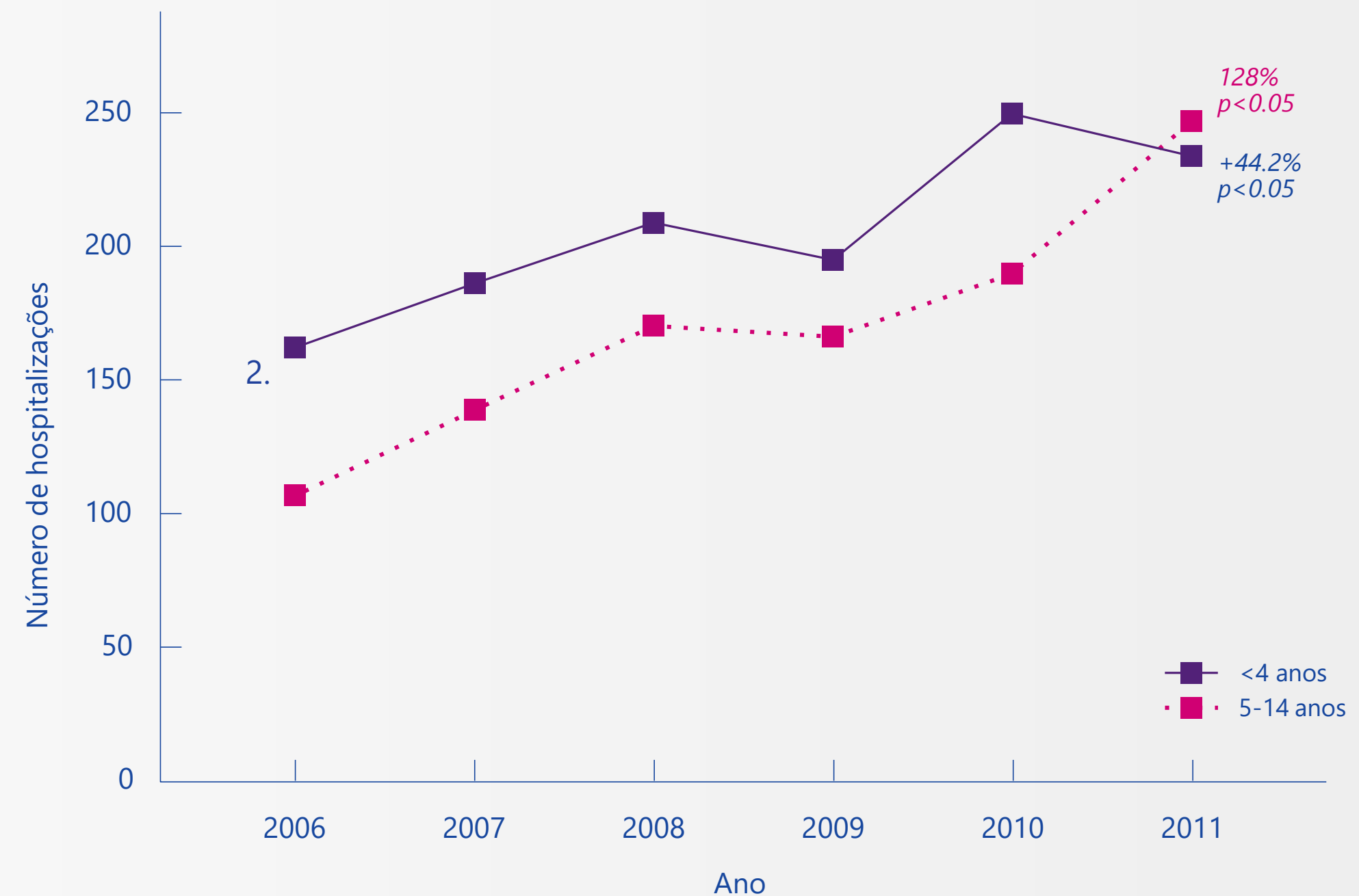
Rinite alérgica – Asma brônquica



A ALERGIA AO LEITE DE VACA É A PRINCIPAL ALERGIA ALIMENTAR NA PRIMEIRA INFÂNCIA

A prevalência varia entre os 2% e 5% a nível mundial¹

- Aumento da **incidência** e da **prevalência**, com **persistência** crescente em **idade escolar e posterior**.^{2,3}
- Aumento da **gravidade** e do número de **hospitalizações**.⁴



Tendência crescente do número de hospitalizações entre crianças italianas de 2006 a 2011⁴

*FIA, food-induced allergies.

1. Fiocchi, A. et al. (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 21 Suppl 21, 1-125, (2010)
2. Prescott, S. L. et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *WAO* (2013). 3. Skripak, J. M., Matsui, E. C., Mudd, K. & Wood, R. A. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *JACI* 120, 1172-1177 (2007). 4. Nocerino, R., Leone, L., Cosenza, L. & Berni Canani, R. Increasing rate of hospitalizations for food-induced anaphylaxis in Italian children: An analysis of the Italian Ministry of Health database. *J Allergy Clin Immunol* 135, 833-835 e833, (2015).

NUTRICIA

OS PRIMEIROS 28 DIAS DE VIDA “PERÍODO NEONATAL”



❑ Imaturidade física e imunológica da Barreira Intestinal

Acloridria gástrica

Défice enzimático transitório – menor degradação proteica no lúmen intestinal

Aumento da Permeabilidade intestinal

■ Défice transitório de anticorpo IgA secretor (IgAs)



menor exclusão imune intra-luminal e
deficiente processamento dos Ag
através da mucosa intestinal (Ag/IgAs)

Maior Risco de Sensibilização Alérgénica

PREVENÇÃO DO RISCO DE DOENÇA ALÉRGICA

QUAL O PAPEL DO TIPO DE NUTRIÇÃO DESDE O NASCIMENTO NA PREVENÇÃO DA DOENÇA ALÉRGICA E NO DESENVOLVIMENTO DE UM MICROBIOMA SAUDÁVEL?

O “GOLD STANDARD” NA NUTRIÇÃO DO BEBÊ”
LEITE MATERNO



COMPOSTOS BIOATIVOS PARA ALÉM DOS MICRONUTRIENTES DO LEITE HUMANO ^{1,2}

Componentes do leite	Componentes bioativos	Efeito imunológico
Células	Linfócitos, macrófagos, granulócitos	Proteção ativa contra infecções
Proteínas	Anticorpos, fatores de crescimento, citocinas	Proteção contra infecções, maturidade do sistema imunitário
Bactérias	Bifidobactérias, lactobacilos e outros	Colonização, sistema imunitário
Oligossacáridos	> 1000	Colonização, sistema imunitário, função de barreira intestinal
Ácidos gordos	Saturados (45%), MUFA (40%), PUFA (15%): 0.35% DHA 0.60% ARA	Estrutura das membranas, precursores dos mediadores imunitários
Proteínas, hidratos de carbono, outras, macromoléculas	Alergénios, lactose, nucleótidos	Sistema imunitário, colonização, precursor da síntese de ADR/ARN
Vitaminas e minerais	Mg, Zn, Fe, Se, Vit A, C, E	Coenzimas, antioxidantes

1. Ballard, O. & Morrow, A. L. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*
2 . Hunt, K. M. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. (2011).

AS BIFIDOBACTÉRIAS E OS LACTOBACILOS SÃO AS ESTIRPES HABITUALMENTE ISOLADAS NO LEITE HUMANO

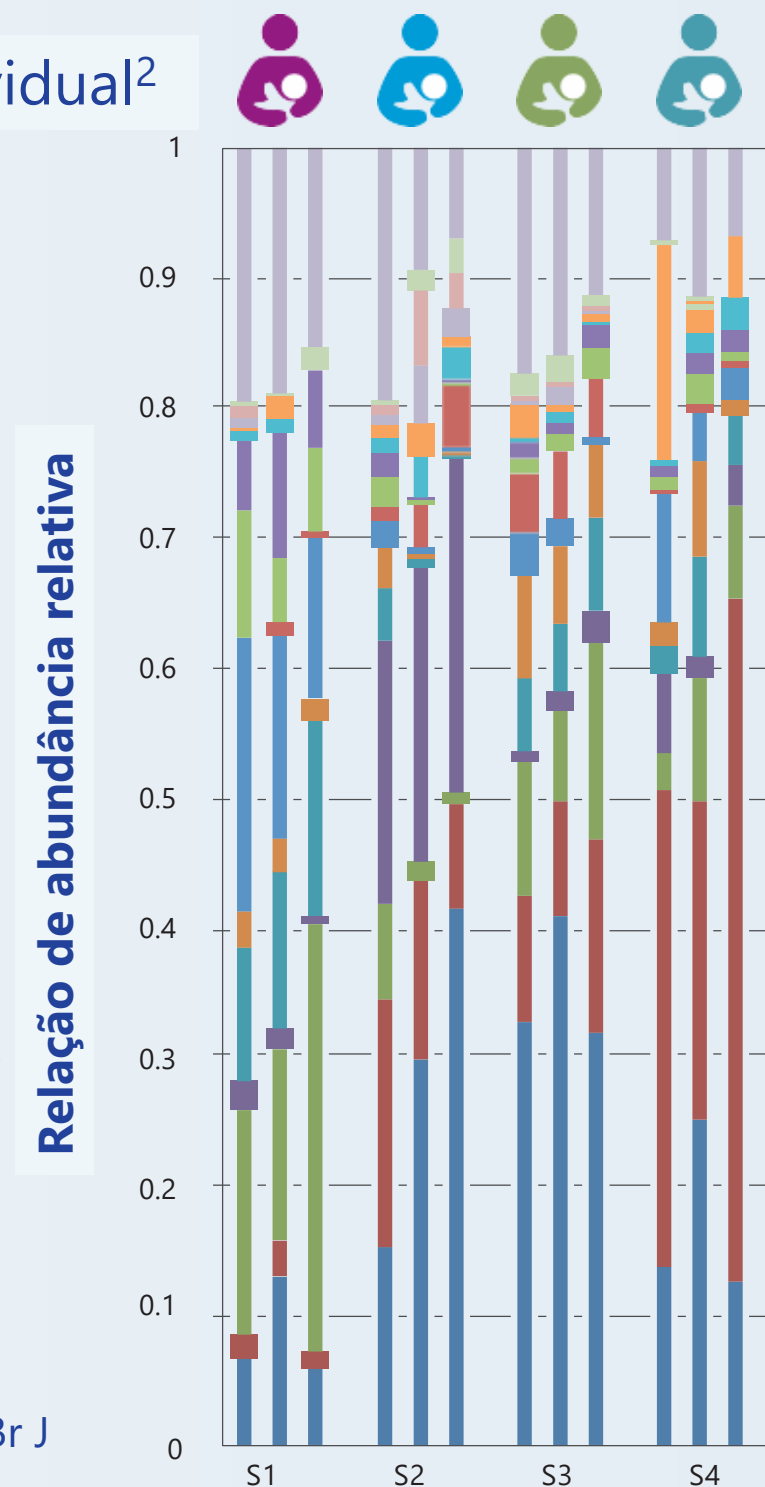
O leite humano contém bactérias vivas

- Estão presentes em níveis relativamente baixos 10^3 - 10^5 unidades de colónias/ml bactéria.¹
- Existe uma grande variabilidade (entre diferentes amostras de leite humano) nas diferentes espécies que podem ser isoladas.¹

- **Os *lactobacilos* e as *bifidobactérias* são espécies habitualmente isoladas no leite materno.**²⁻⁴



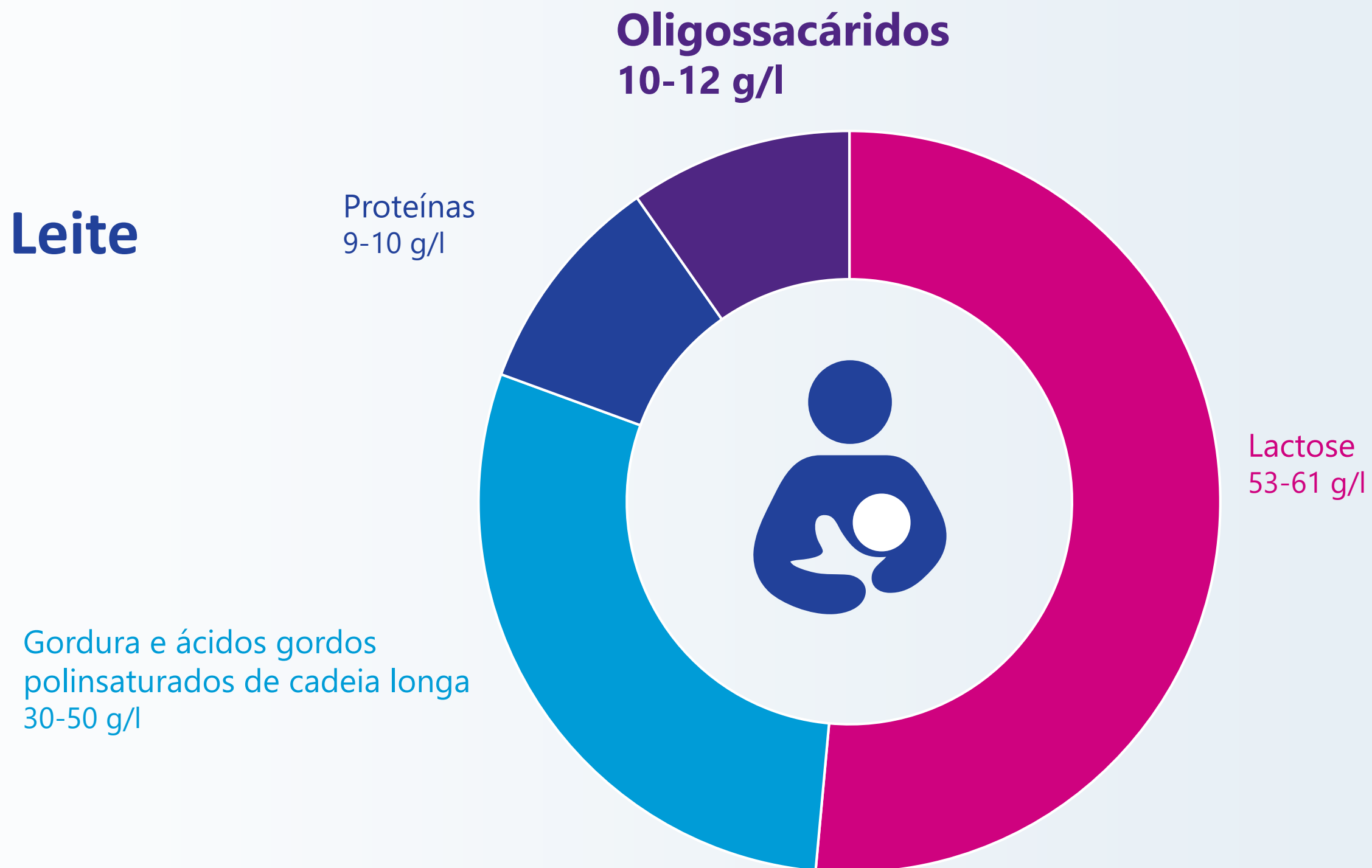
Elevada variabilidade interindividual²



1. Bergmann H, Rodriguez JM, Salminen S and Szajewska H (2014). Probiotics in human milk and probiotic supplementation in infant nutrition: a workshop report. Br J Nutr, 112:1119-1128. 2. Hunt, K. M. et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. PLoS One 6, e21313, doi:10.1371/journal.pone.0021313 (2011). 3. Martin, R. et al. Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut. J Pediatr 143, 754-758, doi:10.1016/j.jpeds.2003.09.028 (2003) 4. Martin, R. et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. Appl Environ Microbiol 75, 965-969, doi:10.1128,

COMPONENTES SÓLIDOS NO LEITE HUMANO

Macronutrientes no Leite Humano



OLIGOSSACÁRIDOS DO LEITE MATERNO E SEUS BENEFÍCIOS

OS OLIGOSSACÁRIDOS DO LEITE MATERNO...



Têm um efeito prebiótico, estimulando o crescimento e a atividade de bactérias benéficas.¹



Têm um efeito direto nas células imunitárias.²

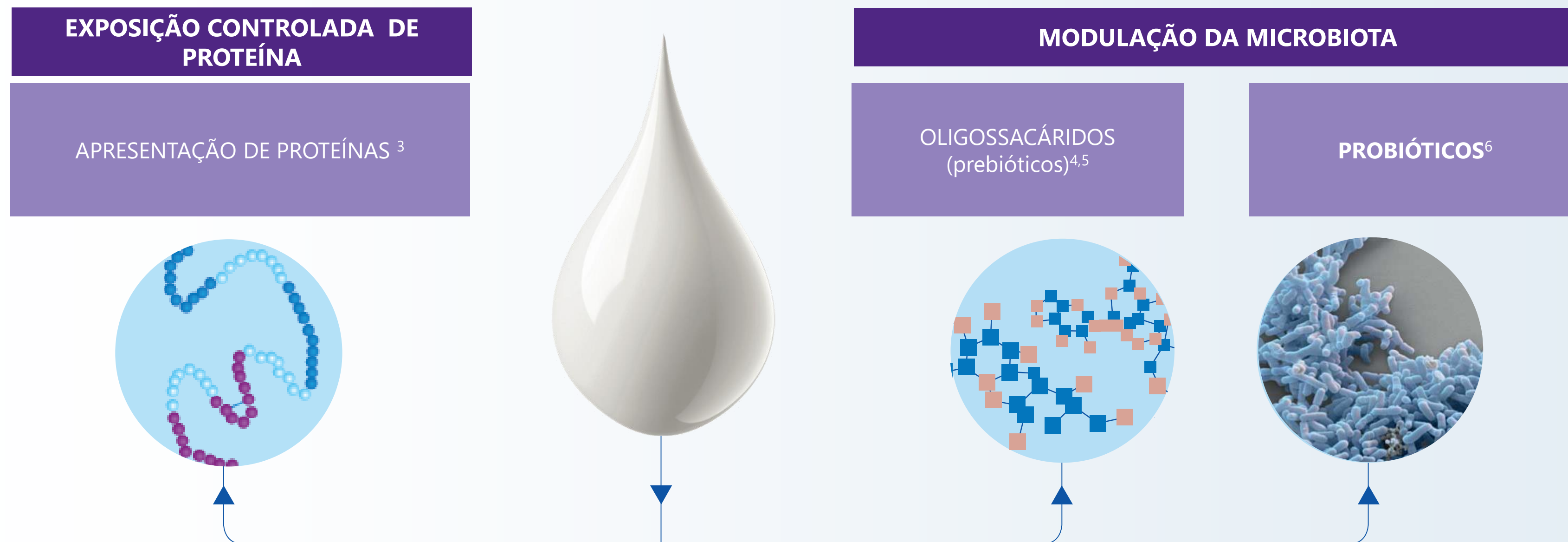


Bloqueiam a infecção.³

¹. Coppa G.V., Int. Conf. on Human Milk and Lactation, 1997, USA; Brand-Miller J. et al., J Pediatr, 1998, 133:95-98; György P. et al, Eur J Biochem, 1974, 43:29; Noll AJ et al, Biochem J 2016, Wickramasinghe S et al, BMC Microbiol (2015) 2. Eiwegger, T. et al. Prebiotic oligosaccharides: in vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. Pediatr Allergy Immunol 21, 1179-1188, doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01062.x (2010). 3. Boehm G. et al., In: Mattila-Sandholm T(ed): Funct. Dairy prod. Woodhead Publ Ltd., 2002.

O LEITE MATERNO TEM UM PAPEL “ CHAVE” NO DESENVOLVIMENTO DA RESPOSTA IMUNITÁRIA DO LACTENTE

O LEITE MATERNO AJUDA A TREINAR NATURALMENTE O SISTEMA IMUNITÁRIO ATRAVÉS DE ^{1,2}



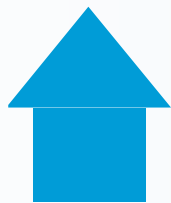
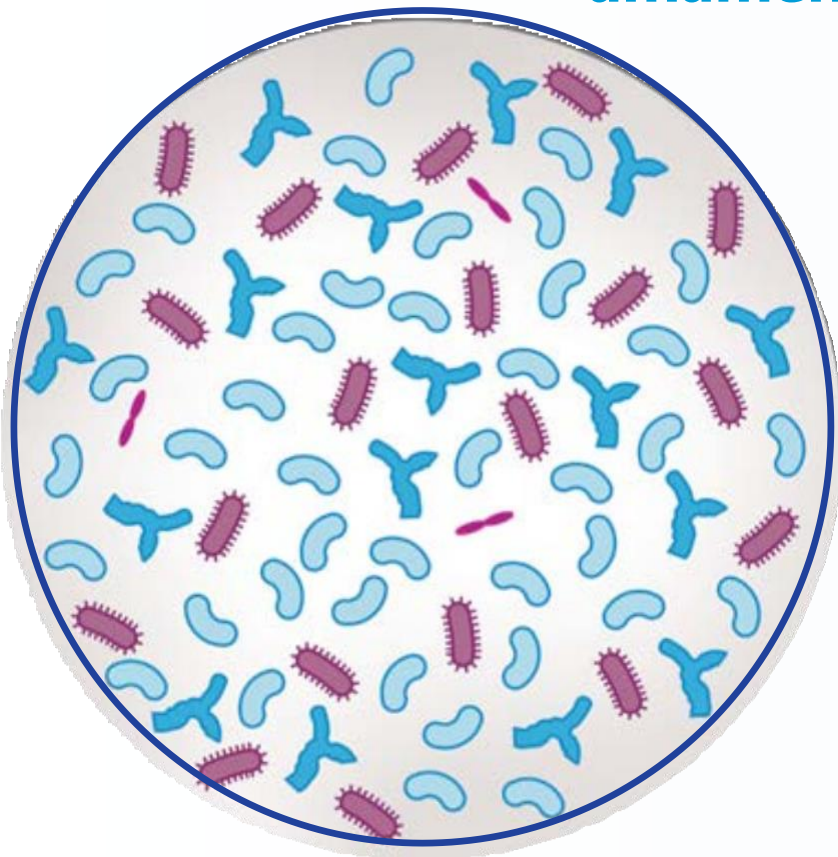
1. Walker A. J Pediatr, 2010;156:S3-S7. 2. Michaelsen, KF. Gesundheitswesen, 2008;70(Suppl 1):S20-21,. 3. Jeurink PV, *et al.* Crit Rev Food Sci Nutr, 2018.2017. 4 Walker WA, *et al.* Pediatr Res, 2015;77(1-2):220-8. 5. Bergmann H, *et al.* British J Nutr,

2014;112:1119-28. 6. Hunt KM, *et al.* PLoS One 6, (2011).

O LEITE MATERNO DESDE O NASCIMENTO FAVORECE O DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL SAUDÁVEL

MICROBIOTA SAUDÁVEL

Composição da microbiota em lactentes saudáveis, nascidos por parto vaginal e amamentados.

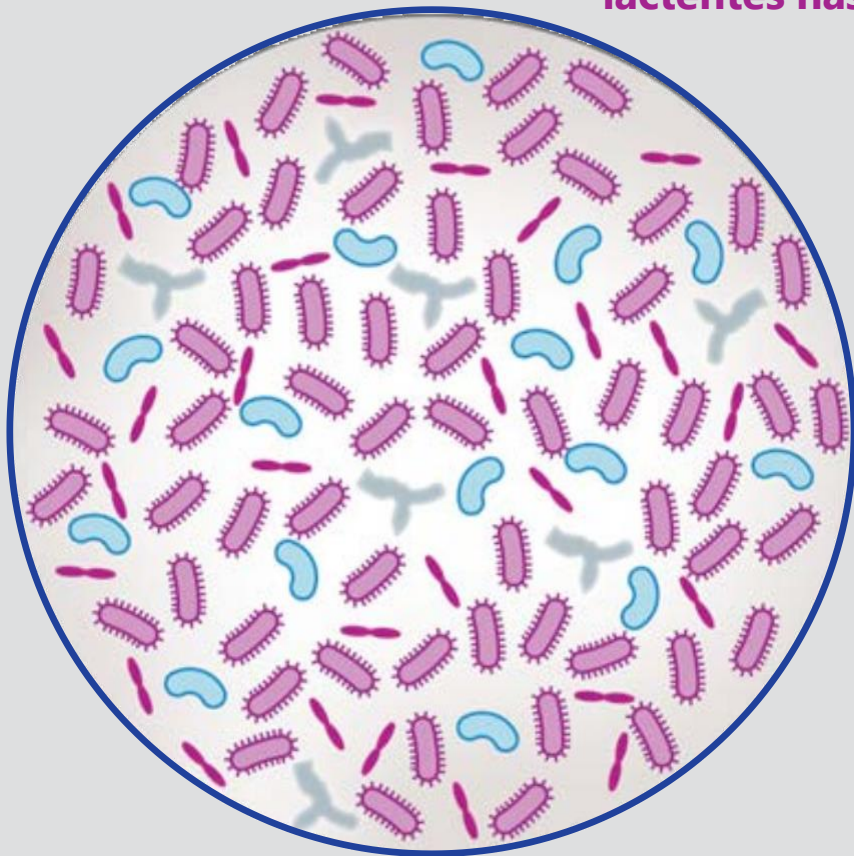


- Níveis mais elevados de bactérias benéficas

Bacteroides fragilis *Bacteroides*
Bifidobacterium *Enterococcus*
Lactobacillus

DISBIOSE

Composição da microbiota intestinal de lactentes nascidos por cesariana



- Níveis mais elevados de bactérias potencialmente prejudiciais³
- Níveis reduzidos de actérias benéficas

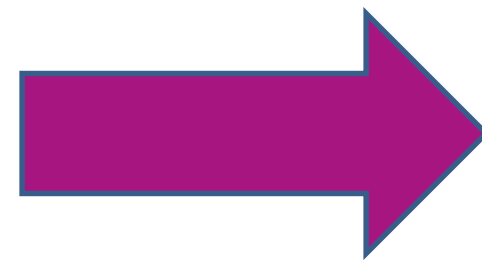
Clostridium difficile *Escherichia coli*
Staphylococcus aureus *Enterobacteriaceae*

**E QUANDO A MÃE NÃO PODE AMAMENTAR
COMO MANTER UMA MICROBIOTA INTESTINAL
SAUDÁVEL E PREVENIR O RISCO DE DOENÇA
ALÉRGICA ?**



“O Novo Paradigma na Redução do Risco Atópico”

HÁ EVIDÊNCIA
CIENTÍFICA QUE



O tipo de alimentação desde o
nascimento influencia o
desenvolvimento da
MICROBIOTA INTESTINAL

1. Knol et al, J Pediatr, 2005
2. - Boyle et al, Pediatr Allergy Immunol, 2000
3. Bieber et al, Allergy 2016;71:588-92
4. Bakker-Zierikzee AM et al, Pediatr Allergy Immunol 2000; 17: 134-40
5. WAO J 2016;9:10

Investigação Nutrícia



1905



Pioneros en crear una sección de Nutrición Especial para pacientes con Bocio

1960

Nutricia logra que pacientes con trastornos metabólicos (PKU) mantengan sus facultades hasta edad adulta gracias a nutrición con proteínas



2013

Lanzamiento de Souvenaid, un nuevo abordaje para el tratamiento dietético de la enfermedad de Alzheimer en fase "LEVE"



1896

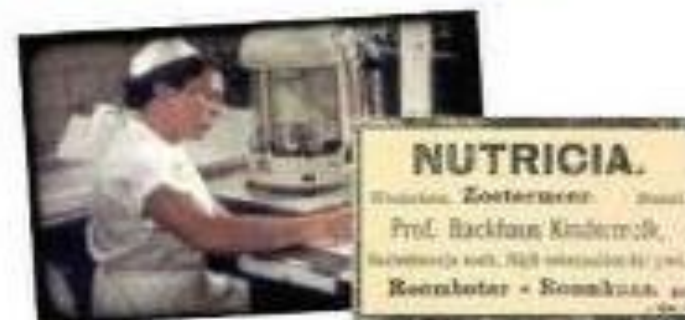
Primera fórmula de leche de sustitución para recién nacidos para reducir la mortalidad infantil.



1ª Fórmula Lactea
1896

1945

Lanza el primer equipamiento para investigar sobre leche materna
Nace Nutricia Research Center



Nutricia Research Center
1945

1998



Descubrimiento (patentado) de los prebióticos GOS/FOS 9:1 inspirados en la leche humana

Prebiótico
Gos/Fos 9:1
1998

2018

Lanzamiento de Almirón Profutura, Almirón Prosyneo para bebés sensibles y Neocate Syneo para alergia alimentaria

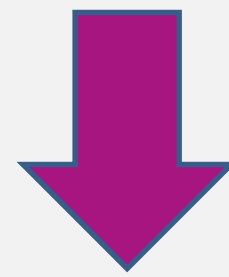


“ O Novo Paradigma na Redução do Risco Atópico”

- A adição de prebióticos : (scGOS) / (lcFOS) na proporção de 9:1, às fórmulas infantis promove o desenvolvimento de uma microbiota semelhante à existente com o leite materno . (1)
 - O aumento do número de bifidobactérias correlaciona-se com a quantidade de IgAs secretada no intestino do lactente. (2,3)
 - IgAs - defesa contra infecções e papel importante no processamento dos alérgenos presentes no lúmen intestinal através da barreira intestinal. Complexos Imunes Ag/IgAs – Tolerogénicos.
 - A adição de pré-bióticos :sGOS e lcFOS (9:1) induz a produção de metabolitos microbianos , AGCC, que têm uma potente ação anti-inflamatória ao nível da mucosa intestinal (4)
 - Os AGCC atuam nos Linfócitos T Reg e células dendríticas tolerogénicas, tendo um papel de proteção contra: infecções e sensibilização alérgica , na criança de alto e baixo risco alérgico
- A WAO sugere o uso de suplementação com prebióticos na prevenção de alergia nos lactentes não exclusivamente amamentados (5)

No Passado – Séc. XX

Estratégia de Prevenção



Evição Alérgénica desde o Nascimento

Século XX: Prevenção Primária = Evicção Alérgénica

No passado, a evicção alérgénica era considerada como a melhor prática na prevenção da alergia

Não-exposição

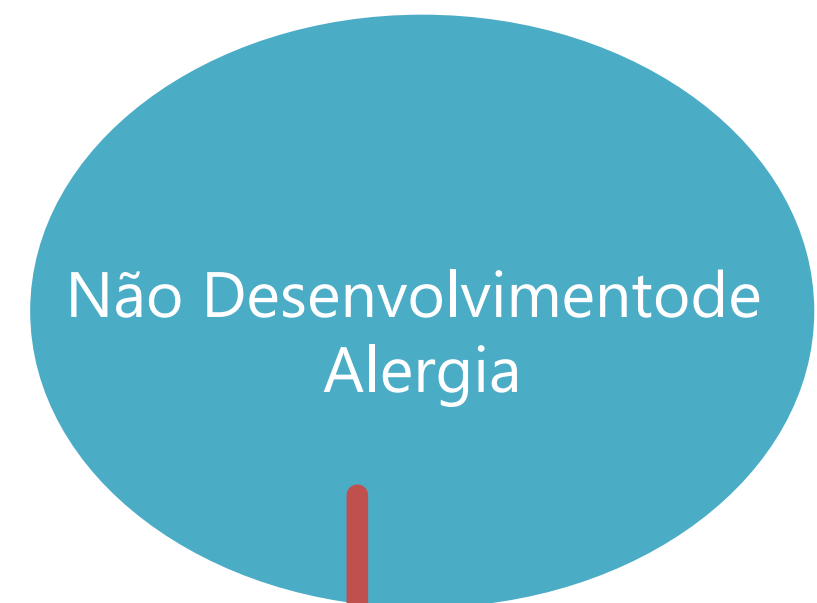


Evicção alérgénica

Sem resposta



Reconhecido como inofensivo



Sem resposta alérgica

RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS NA CRIANÇA DE RISCO ATÓPICO ELEVADO

- Aleitamento materno exclusivo desde o nascimento até ao sexto mês de vida
- Formula hipoalergénica como suplemento ou em substituição do leite materno
- Diversificação alimentar a partir dos 6 meses

- **Introdução tardia dos alimentos com maior potencial alergénico :**

leite de vaca e derivados – 12 meses

ovo e alimentos com ovo - 24 meses

amendoim e frutos secos - 36 meses

peixe e marisco - 36 meses

AAP, ESPHGAN, OMS , até 2010

Pré- requisito da Fórmulas Lácteas

Não causarem sintomas em $> 90\%$ das crianças alérgicas às PLV após uma PPO em Dupla Ocultação Contra Placebo (DBPCFC)

“Cut off ”- perda de antigenicidade das proteínas lácteas
sequência de 8 a 10 aminoácidos

Businco L, Bruno G, et al. Pediatr Allergy Immunol, 1997 :8 (suppl 10): 11-15

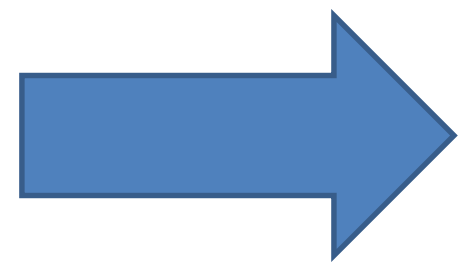
Década de 70 - 1ª geração de Hidrolisados de Proteínas Lácteas

- Fórmulas Extensamente Hidrolisadas (eHF)
 - 70% de aminoácidos livres
 - 30% de pequenos péptidos (PM-1.5kDa)

Década de 80 – 2ª geração de Hidrolisados de Proteínas Lácteas

- Fórmulas Parcialmente Hidrolisadas : **H.A.**
 - 40% a 60% - aminoácidos livres
 - 20% a 30% - péptidos – (10-12 aminoácidos)
 - 10% - proteínas intactas**  **Risco de Sensibilização ?**

Década de 90 – 3ª geração de Hidrolisados de Proteínas



- Hidrolise parcial de proteínas do lactosoro com **predomínio de péptidos de cadeia curta** que imitam as proteínas digeridas do lúmen intestinal

Indução de Tolerância

- Teor em aminoácidos livres inferior a 20%

NOVO PARADIGMA NA PREVENÇÃO DO RISCO DE DOENÇA ALÉRGICA

Presente e Futuro – Séc. XXI

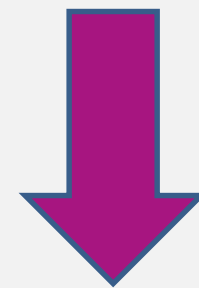
“Scientific progress in the last few years has highlighted the importance of the gut microbiota as a crucial factor for immune maturation and tolerance acquisition”

Udo Herz, 2016

NOVO PARADIGMA NA PREVENÇÃO DO RISCO DA DOENÇA ALÉRGICA

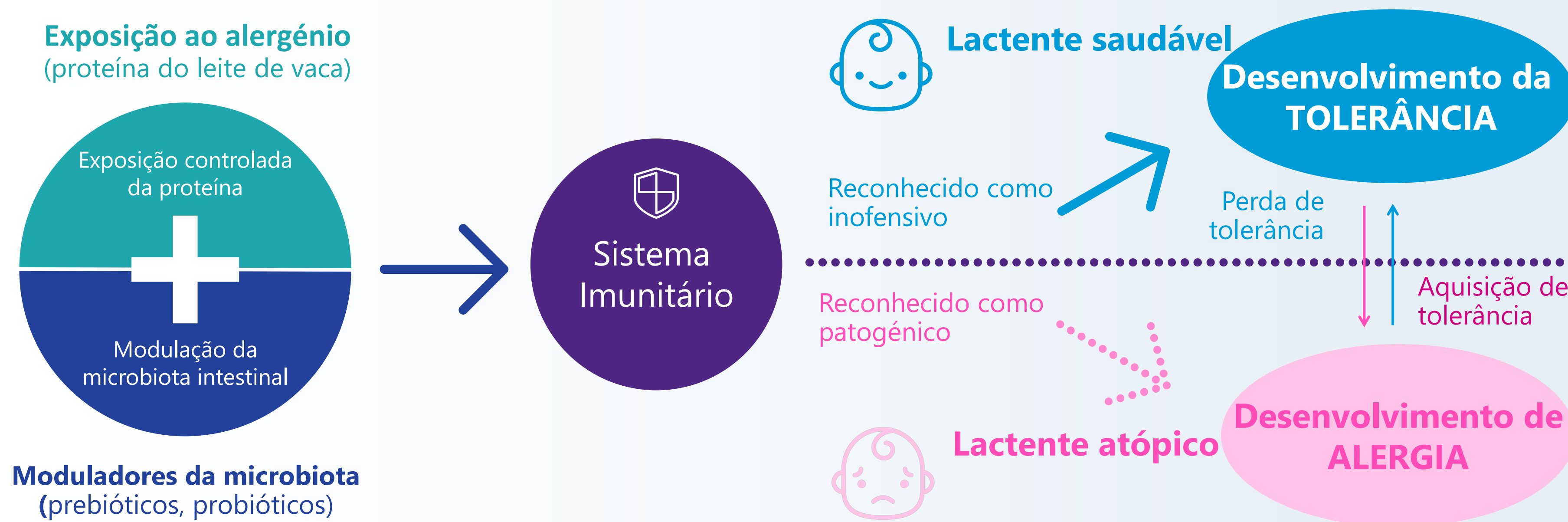
Presente e Futuro – Séc. XXI

Estratégia de Prevenção



Indução de Tolerância Alérgénica desde o Nascimento

PRESENTE: DA EVICÇÃO À INDUÇÃO DE TOLERÂNCIA ¹



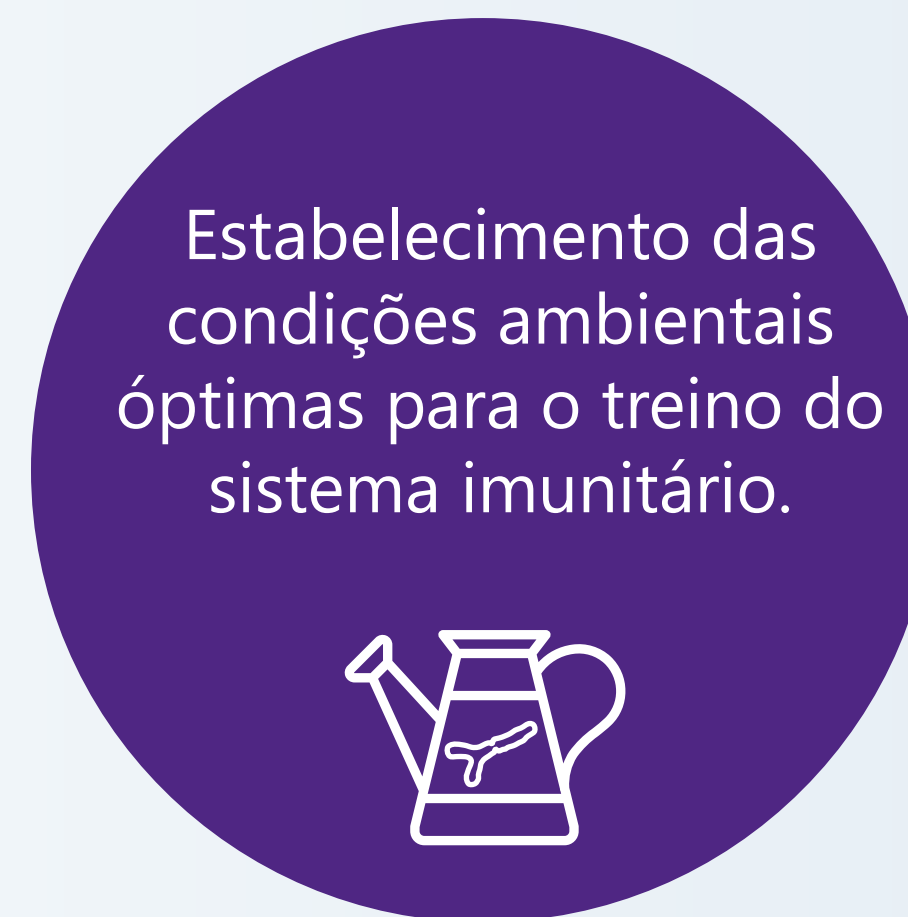
1. Weiner, H.L., *Oral tolerance, an active immunologic process mediated by multiple mechanisms*. J Clin Invest, 2000. **106**(8): p. 935-7.

NOVA ABORDAGEM NO DESENVOLVIMENTO DA TOLERÂNCIA ORAL

EXPOSIÇÃO CONTROLADA DA PROTEÍNA



INTERACÇÃO MICROBIOTA- SISTEMA IMUNITÁRIO

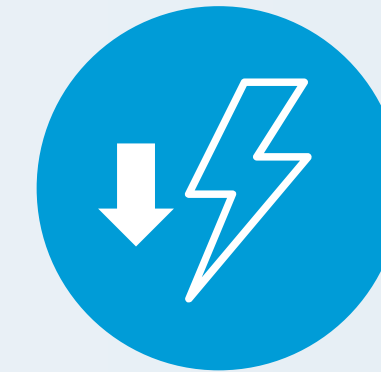
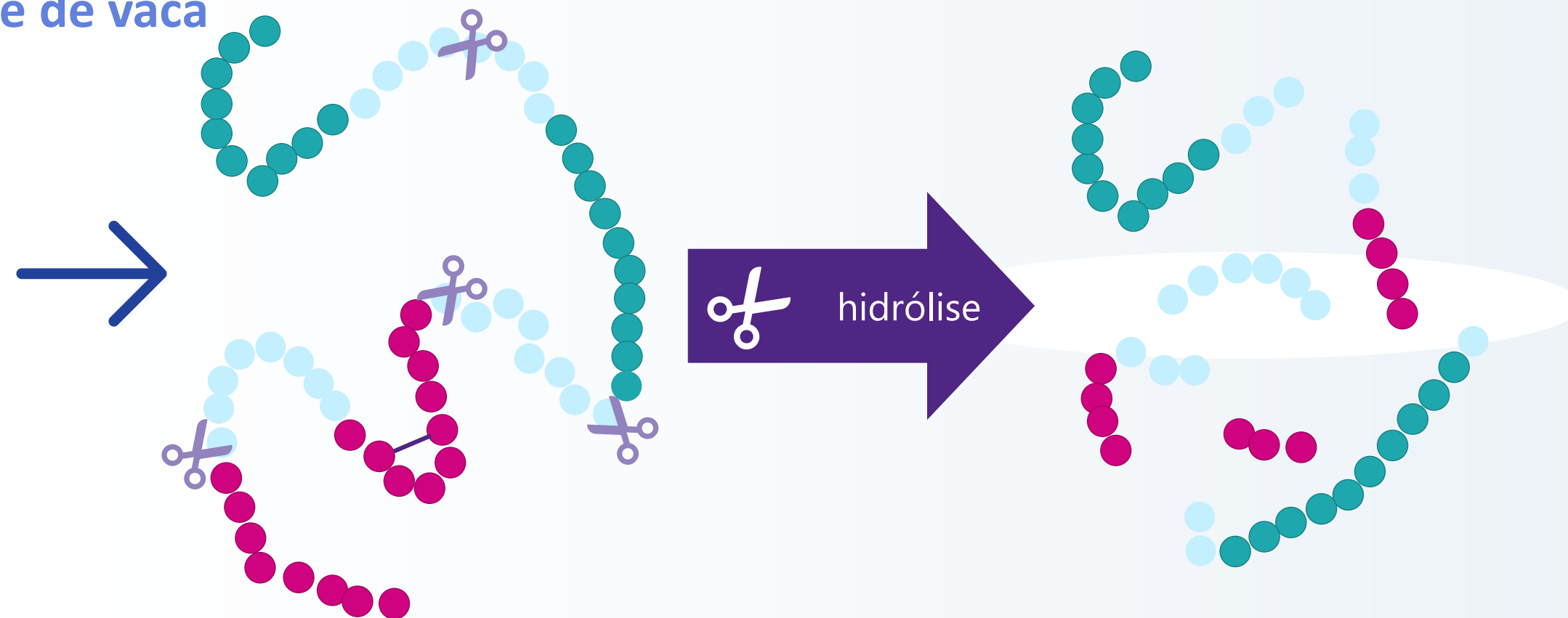


PROCESSO DE HIDRÓLISE “EXCLUSIVO”

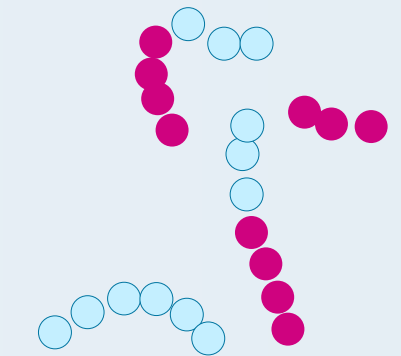
REDUZIDA ALERGENICIDADE / POTENCIAL TOLEROGÉNICO MANTIDO



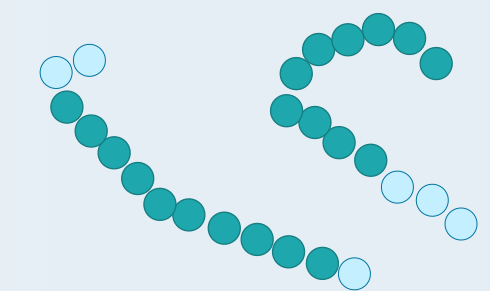
Proteína do leite de vaca



Potencial alergénico reduzido¹⁻³



Potencial tolerogénico mantido^{1,4,5}

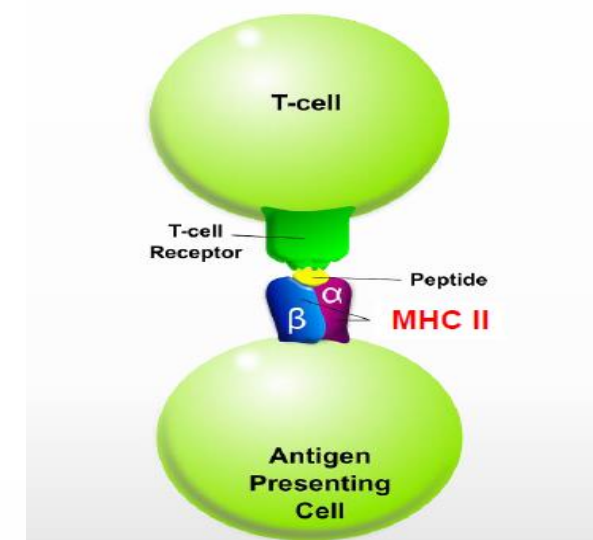


1. Boyle, R. J. et al. Allergy 71, 701-710 (2016)
2. van Esch, B. C. et al. Toxicol Lett 220, 95-102, (2013)
3. van Esch, B. C. et al. Pediatr Allergy Immunol 21, e780-786 (2010)
4. van Esch, B. C. et al. Pediatr Allergy Immunol 22, 820-826 (2011)
5. Van Esch et al. Pharmanutrition 5, 1-7 (2017)

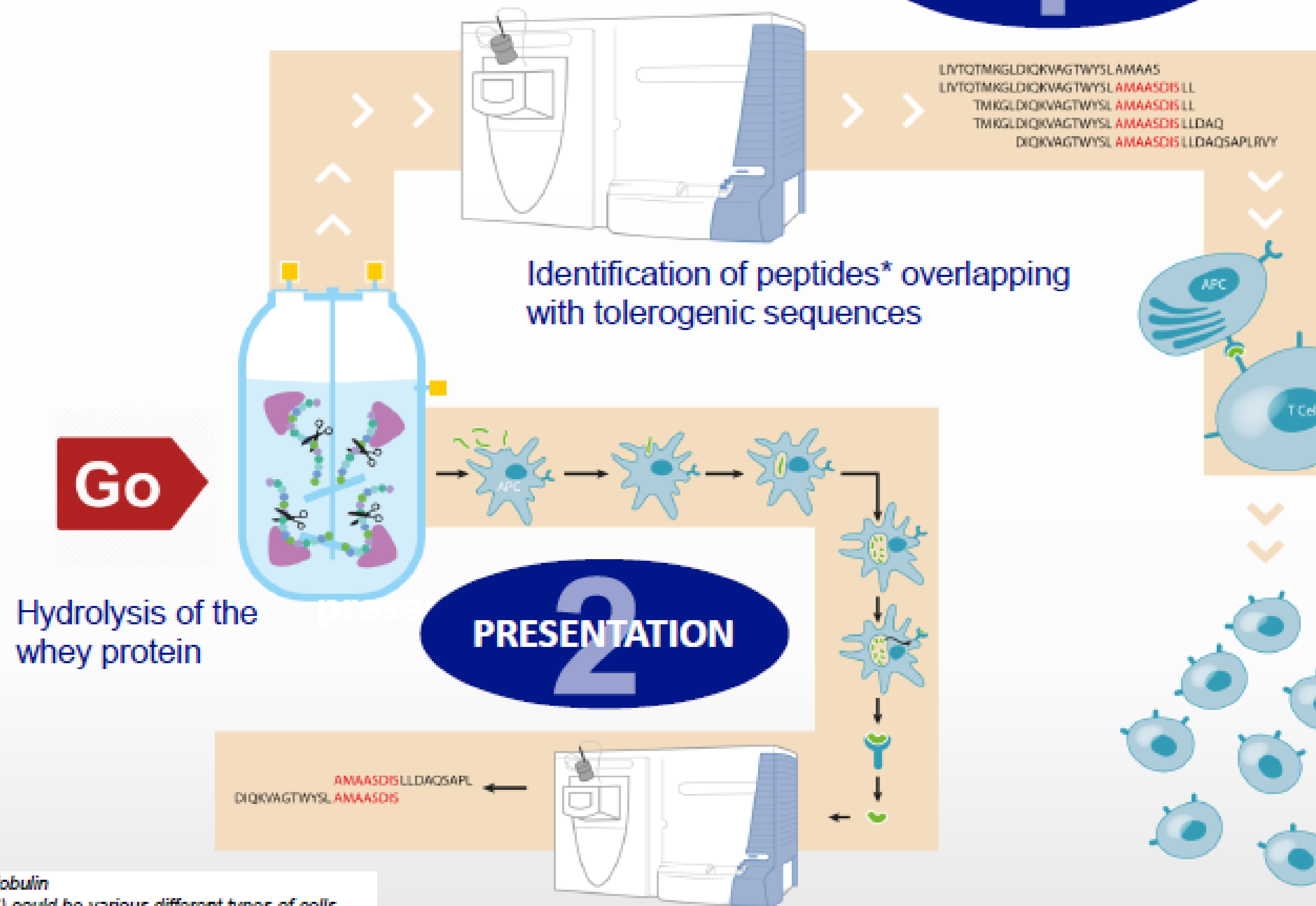
●●● = epítipo alergénico
●●● = epítipo tolerogénico

NUTRICIA

METODOLOGIA DA APRESENTAÇÃO



1 IDENTIFICATION



3 ACTIVATION

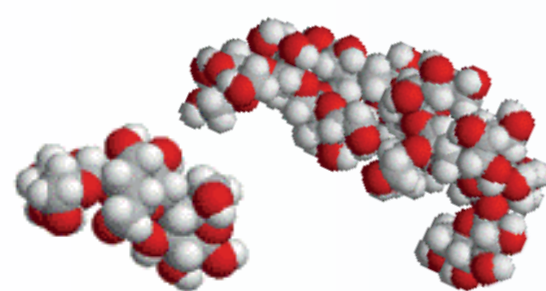
Proliferation/activation of T cells via recognition of the identified peptides

peptides derived from β -lactoglobulin

* Antigen Presenting Cell (APC) could be various different types of cells

Presentation of peptides* by human APC

SYNEO: NOVA COMBINAÇÃO DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS



Mistura de prebióticos específicos scGOS/lcFOS (9:1)*

Promove a proliferação de bifidobactérias.¹

- Reproduz os efeitos imuno-moduladores e bifidogénicos do leite materno.

*30 estudos clínicos incluindo estudos em prematuros.



Estirpe de probiótico específico *Bifidobacterium breve M-16V*

- Aumenta o equilíbrio de bactérias benéficas.^{2,3,4}
- Provém da família das *bifidobacterium breve* – uma espécie bifidobacteriana habitualmente isolada no leite materno.
- Seguro

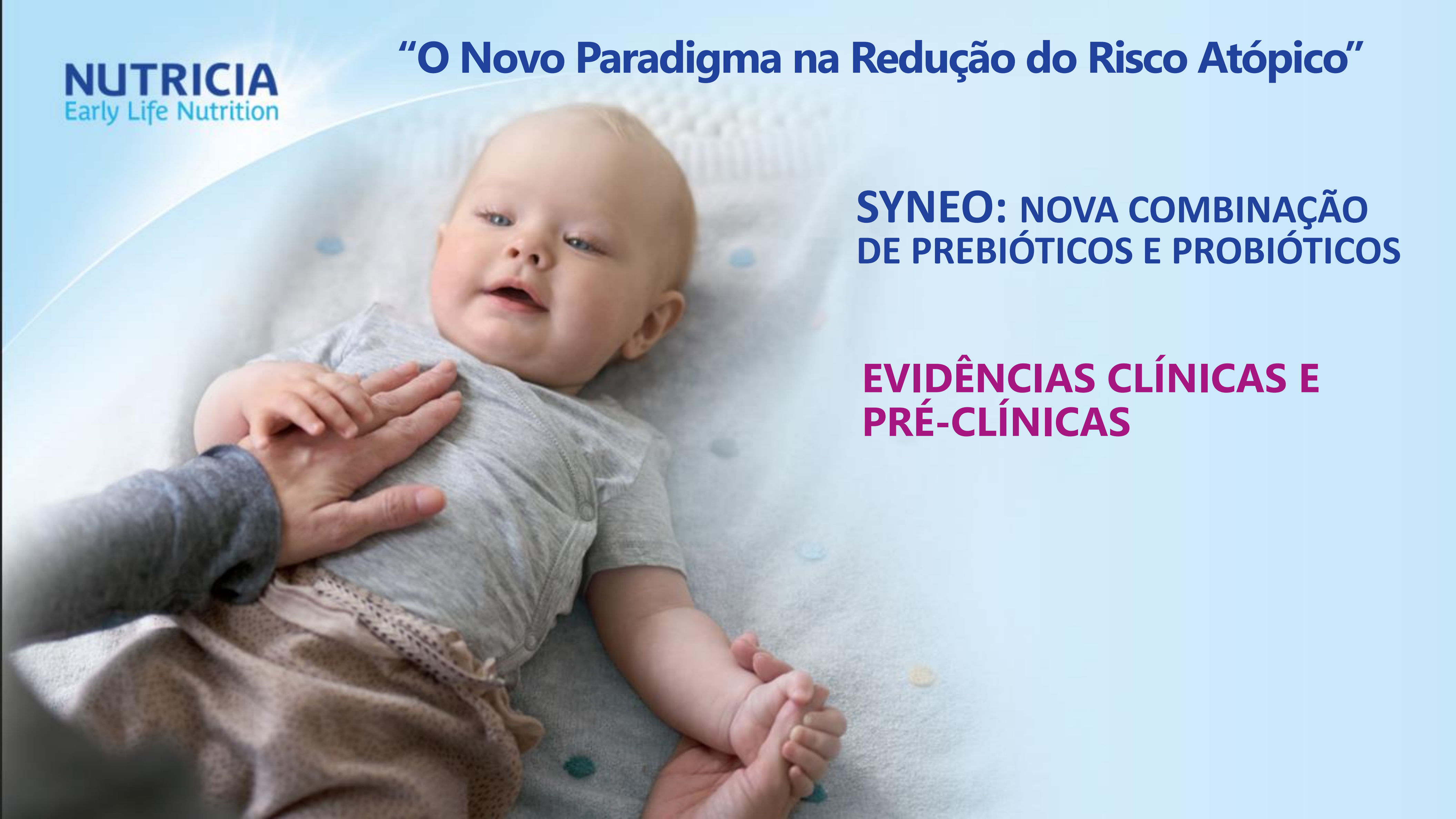
1. Moro, G. et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 34, 291-295 (2002). 2. van der Aa, L. B. et al. Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial. Clin Exp Allergy 40, 795-804 (2010) 3. Akiyama, K. et al. Atopic asthma caused by Candida albicans acid protease: case reports. Allergy 49, 778-781 (1994). 4. Taniuchi, S. et al. Administration of Bifidobacterium to Infants with Atopic Dermatitis: Changes in Fecal Microflora and Clinical Symptoms. The Journal of Applied Research 5, 387-393 (2005).

NUTRICIA

“O Novo Paradigma na Redução do Risco Atópico”

**SYNEO: NOVA COMBINAÇÃO
DE PREBIÓTICOS E PROBIÓTICOS**

**EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E
PRÉ-CLÍNICAS**



PREVENÇÃO ALÉRGICA – PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA



Evidência clínica

JULIUS

Compensa a colonização da microbiota intestinal por bifidobactérias, em lactentes nascidos por cesariana ¹

PATCH

Redução das manifestações alérgicas ²

PATCH MICROBIOTA

Microbiota mais semelhante à de lactentes amamentados ³



Evidência pré-clínica

B.Breve M16V eficaz na redução de parâmetros alérgicos ^{4,5}

B.Breve M16V + GOS/FOS eficaz na redução das manifestações alérgicas ⁶

Estudos clínicos a decorrer



MAESTRO

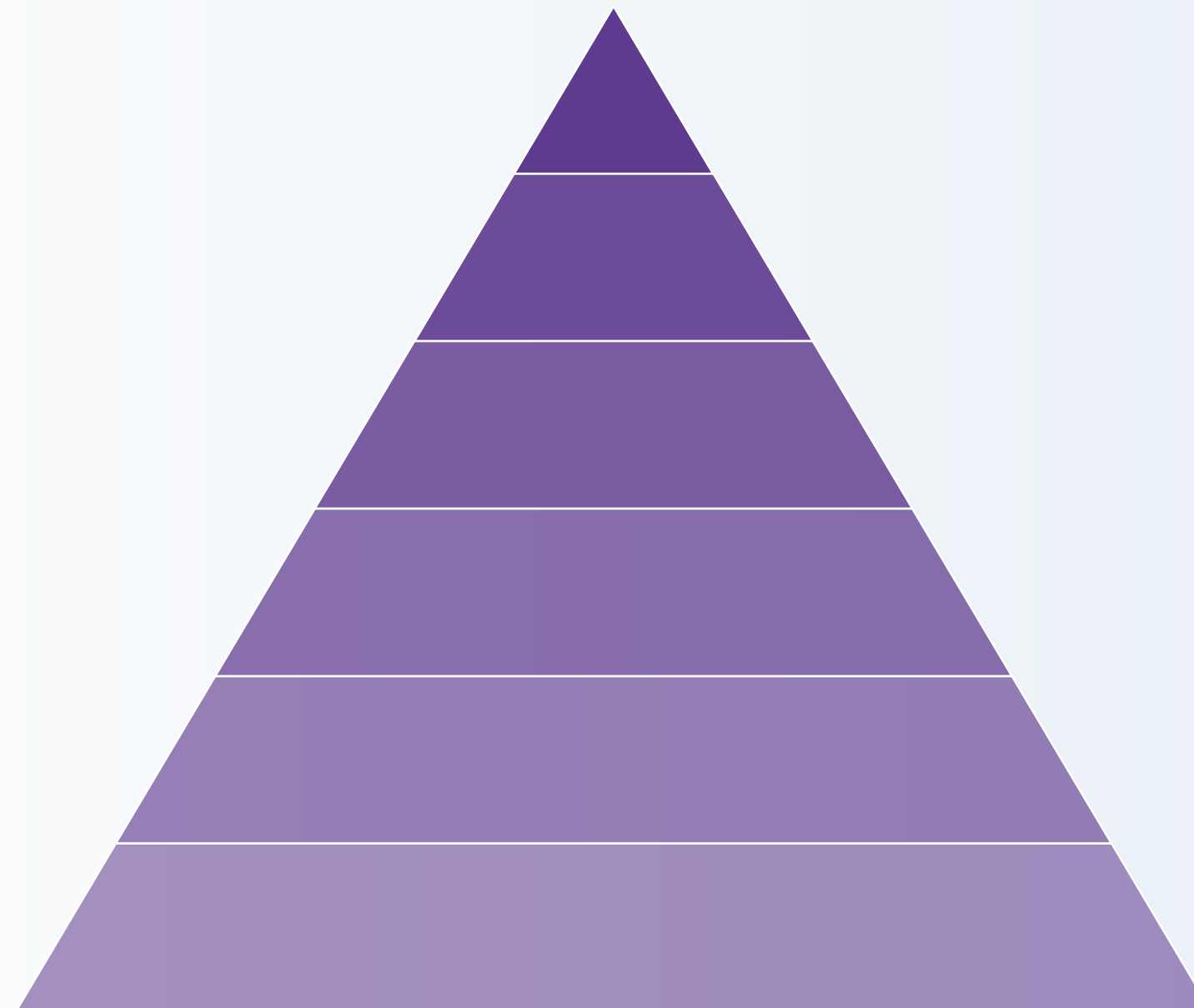
Redução do risco de desenvolvimento de alergias em crianças de elevado risco atópico.

TEMPO

Microbiota intestinal & risco reduzido de alergias em crianças de elevado risco atópico

TENUTO

Crescimento, tolerância e segurança

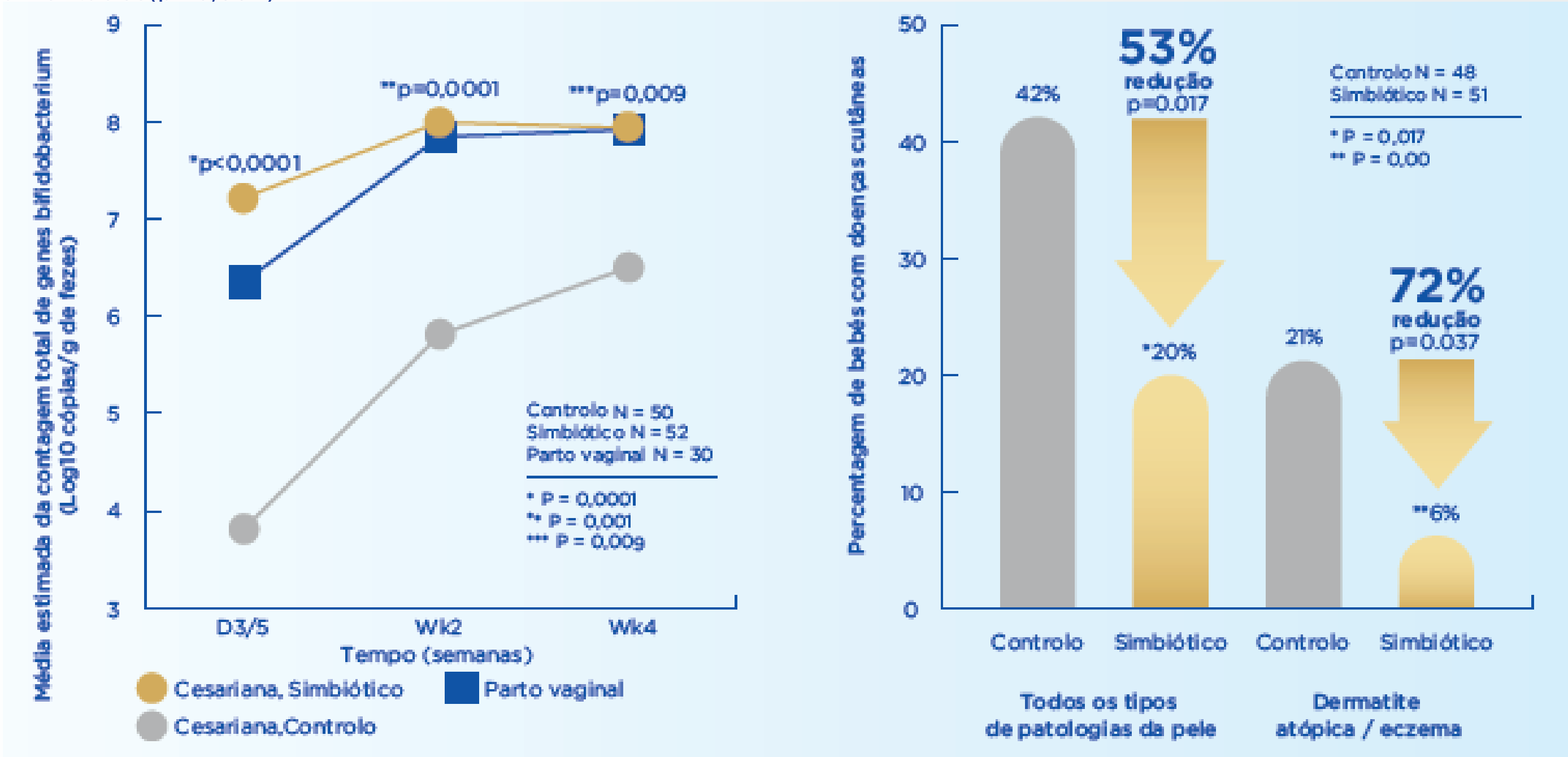


O SYNEO DEMONSTROU MODULAR O EQUILÍBRIO DA MICROBIOTA E O SEU POTENCIAL PARA REDUZIR O DESENVOLVIMENTO DA DERMATITE ATÓPICA/ECZEMA¹



Restabelece a colonização retardada de bifidobactérias em lactentes nascidos por cesariana, atingindo níveis próximos dos lactentes nascidos de parto vaginal e amamentados($p=0,001$)¹

É potencialmente eficaz para reduzir o desenvolvimento de manifestações alérgicas em crianças nascidas por cesariana ($p=0,037$)¹



1. Chin Chua M, et al. JPGN, 2017;65:102–6.

PATCH - PREVENTION OF ALLERGY THROUGH COW'S MILK HYDROLYSATE

Impacto da intervenção dietética com uma fórmula láctea de proteínas séricas parcialmente hidrolisadas e uma mistura prebiótica específica.



Design

- Ensaio controlado , duplamente cego, multicêntrico, aleatorizado e de grupos paralelos
- 1047 lactentes saudáveis com risco de atopia
- Idade <4 semanas



Study groups

- Grupo controlo : Fórmula Standard
- Grupo de estudo (activo): fórmula infantil parcialmente hidrolisada suplementada com uma mistura prebiótica que inclui scGOS/lcFOS (9:1)*
- Grupo de referência: lactentes amamentados ≤ 18 semanas



Intervention

- Até aos 6 meses de idade



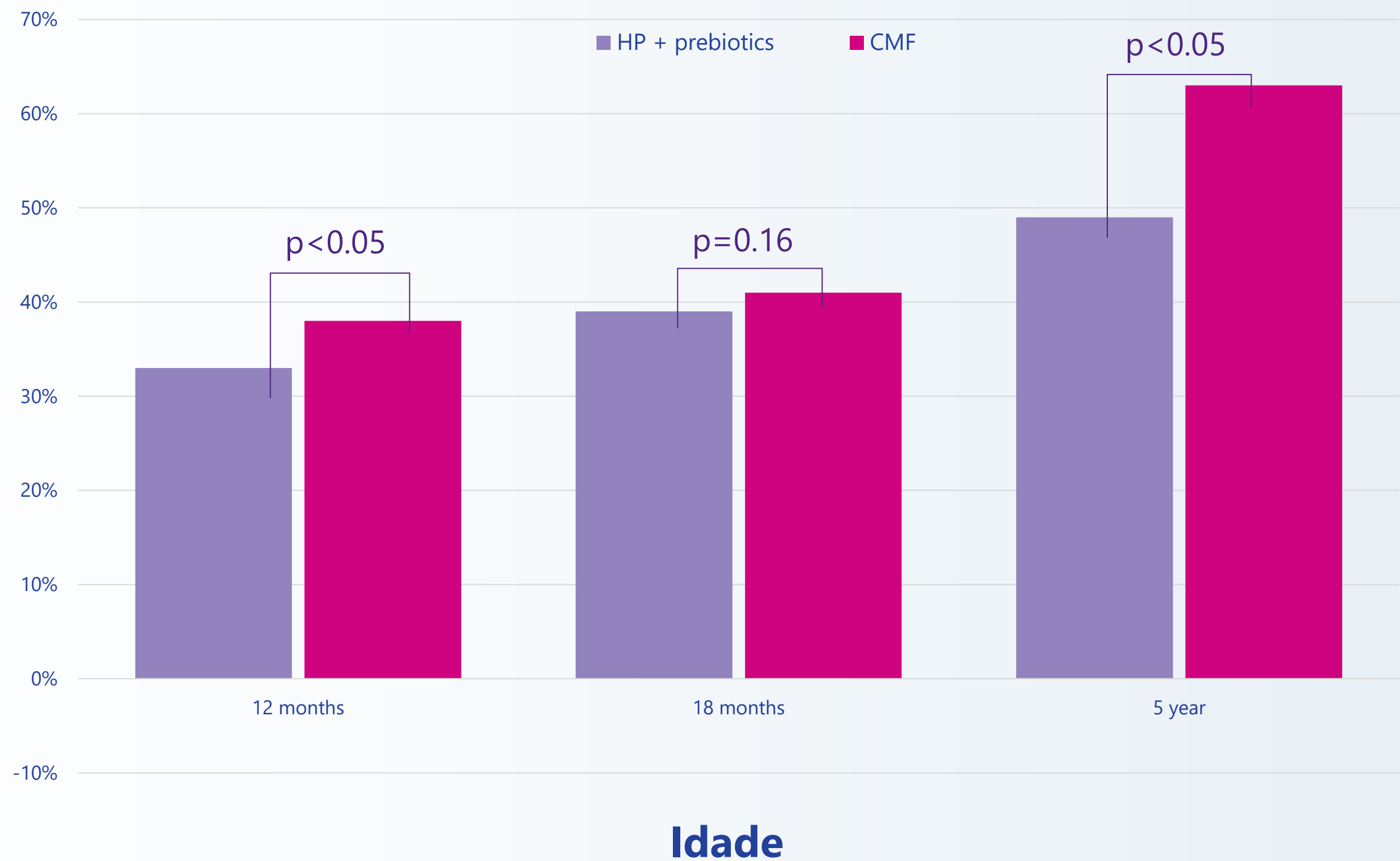
Outcome parameters

- Parâmetro primário: incidência acumulada de eczema até aos 12 meses
- Outros parâmetros: incidência acumulada de eczema para além dos 12 meses, parâmetros imunitários e fecais aos 6 meses

• Boyle, R. J. et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. Allergy 71, 701-710 (2016).

RESULTADOS SIGNIFICATIVOS NO GRUPO CUJA ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR É INICIADA SEGUNDO AS GUIDELINES (>18 SEMANAS DE IDADE)

Incidência acumulada de eczema (%)

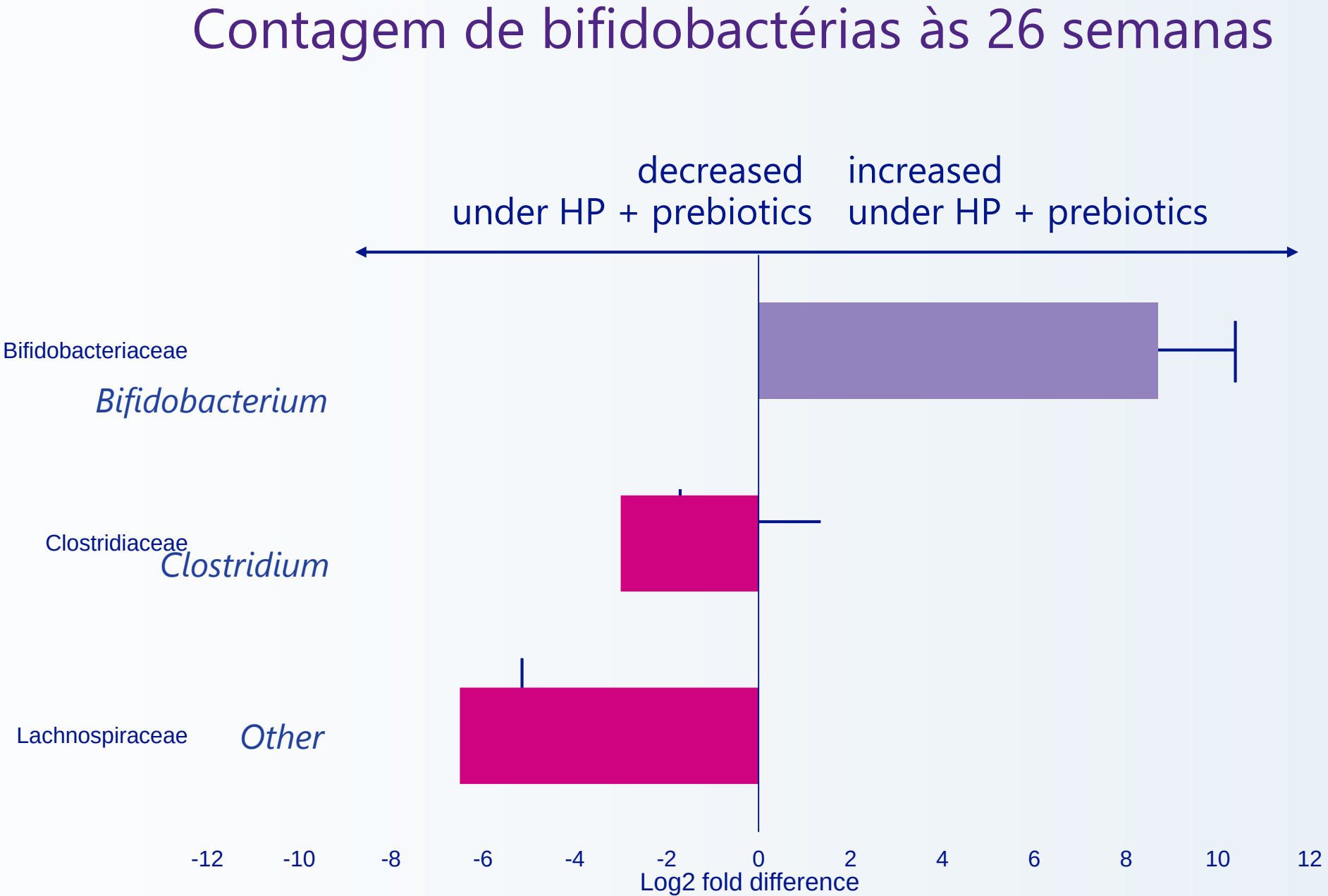


PATCH

1.Boyle, R. J. et al. Prebiotic-supplemented partially hydolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. Allergy 71, 701-710 (2016).

MICROBIOTA MAIS SEMELHANTE À DE LACTENTES AMAMENTADOS

Os resultados sugerem um aumento das bifidobactérias, tornando a microbiota mais semelhante à dos lactentes amamentados.

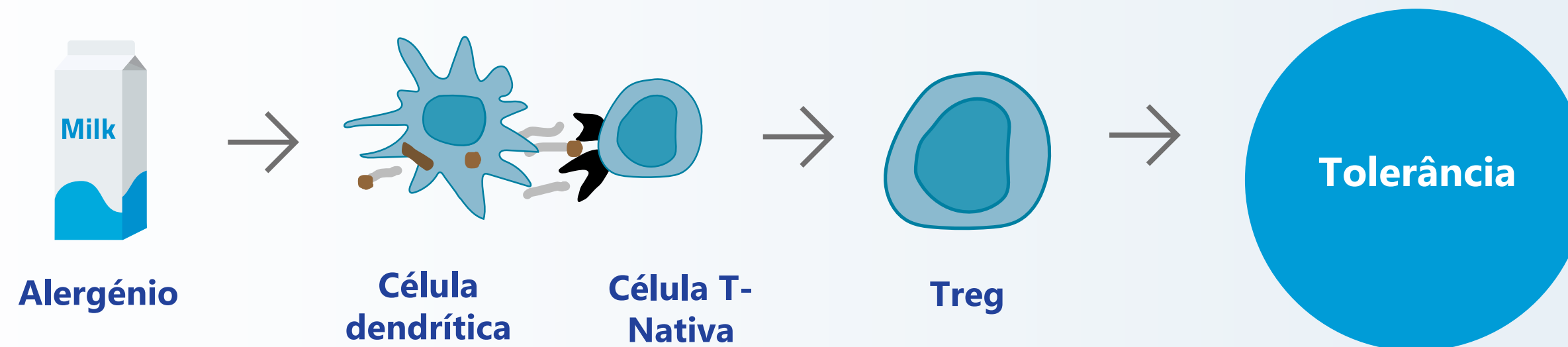
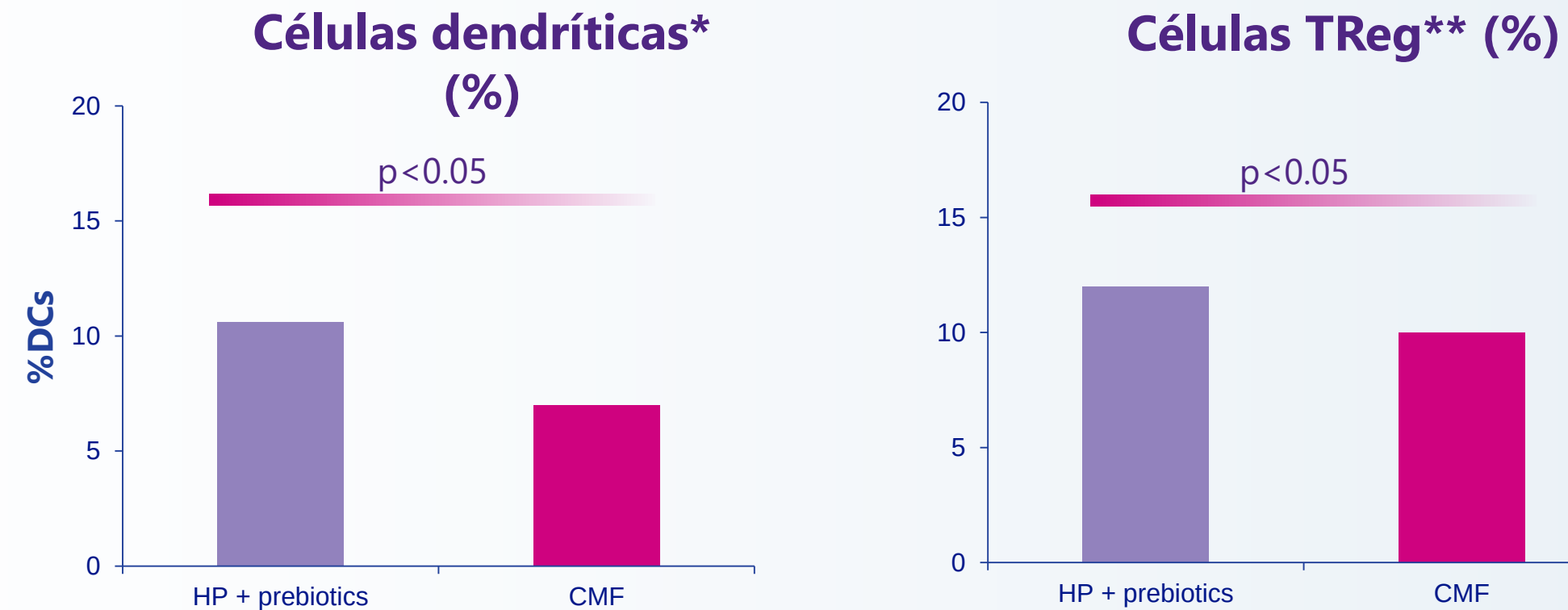


PATCH

1.Boyle, R. J. et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. Allergy 71, 701-710 (2016).

PARÂMETROS IMUNITÁRIOS

Aumento das células reguladoras



- Boyle, R. J. et al. Prebiotic-supplemented partially hydrolysed cow's milk formula for the prevention of eczema in high-risk infants: a randomized controlled trial. Allergy 71, 701-710 (2016).

EFICÁCIA -TEMPO & MAESTRO



Dois estudos duplamente-cegos,
randomizados para demonstrar
a eficácia, segurança e tolerância
de APTAMIL PROSYNEO HA

2400 bebés

>60 centros

12 países a nível mundial



Apresentado no
EAACI-PAAM
2017

NUTRICIA

EFICÁCIA -TEMPO & MAESTRO

Objetivos:

A ingestão de uma fórmula específica é segura e eficaz no estabelecimento de um microbioma intestinal saudável e na prevenção de manifestações alérgicas precoces

2 estudos separados com o mesmo desenho, **TEMPO** seleccionará o parâmetro primário para **MAESTRO**.

**Design**

- Ensaio controlado, duplamente cego, multicêntrico, aleatorizado e de grupos paralelos
- Lactentes saudáveis, de alto risco atópico, com aleitamento misto (n=600/1400) (Ref LM n=100/300)
- Idade ≤16 semanas

**Study groups**

- **Grupo de estudo:** fórmula infantil com proteína parcialmente hidrolisada e 0.8g/100ml scGOS/lcFOS (9:1) e B.breve M-16V (3*10⁷ cfu/g)
- **Grupo de controlo:** Standard sem simbióticos
- **Grupo de referência:** bebés amamentados com ≤16 semanas e sem fórmula

**Intervention**

- 12 meses (alimentação mista permitida)

**Outcome parameters**

- 1) **TEMPO:** níveis de bifidobactérias às 17 semanas.
 - 2) **MAESTRO:** qualquer manifestação alérgica aos 12 meses (baseado no TEMPO).
- Outros parâmetros: segurança, parâmetros imunitários, composição detalhada do microbioma.

CONCLUSÕES

- O leite materno é o alimento ideal para o lactente, com todos os benefícios para o melhor início de vida.
- Fatores do meio ambiente que atuam desde uma fase muito precoce da vida influenciam a microbiota intestinal do lactente no sentido de uma microbiota saudável, ou da sua alteração, disbiose.
- A Disbiose está associada a maior risco de doença alérgica.
- Os ensaios pré-clínicos e clínicos efetuados com uma nova fórmula contendo péptidos tolerogénicos e enriquecida em pré e probióticos (simbióticos), mostram o seu efeito positivo no desenvolvimento de tolerância imune e redução do risco de doença alérgica.

NUTRICIA





Obrigada