

Será possível prevenir a alergia alimentar?

Is it possible to prevent food allergy?

Rev Port Imunoalergologia 2007; 15 (4): 291-299

Isabel Carrapatoso¹, Emanuel Sarinho²

¹ Assistente de Imunoalergologia. Serviço de Imunoalergologia. Hospitais da Universidade de Coimbra, Coordenadora do Grupo de Interesse de Alergia a Alimentos da SPAIC.

² Professor Adjunto de Pediatria. Departamento Materno-Infantil. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco.

RESUMO

O aumento da prevalência de alergia alimentar tem motivado a realização de estudos de intervenção no âmbito da prevenção primária. Estes estudos têm sido efectuados, particularmente em crianças com risco atópico, com o objectivo principal de estabelecer recomendações que permitam intervir precocemente, prevenindo o desenvolvimento de alergia alimentar. Os estudos podem ser extremamente complexos na sua planificação e inclusão de doentes. A análise e comparação dos diversos trabalhos são, frequentemente, dificultadas pelas diferenças nos critérios de selecção, nos objectivos principais e nos métodos utilizados para o diagnóstico da doença atópica. Apesar de todas estas limitações, existem, actualmente, diversos estudos prospectivos, randomizados e com ocultação, que permitiram demonstrar um efeito positivo na prevenção primária de alergia alimentar. Medidas de prevenção dietética aplicadas nos primeiros 4 a 6 meses de vida demonstraram benefícios, particularmente na prevenção da alergia às proteínas de leite de vaca e do eczema atópico. Algumas destas medidas deverão ser aplicadas à população pediátrica geral, enquanto outras, mais específicas, serão adequadas às crianças de risco. Este artigo tem como objectivo efectuar uma revisão de trabalhos publicados no âmbito da prevenção primária de alergia alimentar, abordando aspectos relacionados, fundamentalmente, com o aleitamento e suplementos, a dieta materna durante a gravidez e amamentação, a idade de introdução de alimentos sólidos e o papel dos probióticos.

Palavras-chave: Prevenção, alergia alimentar, intervenção, risco atópico, alergia às proteínas do leite de vaca, eczema atópico, aleitamento, suplementos, dieta materna, restrição dietética, hidrolisados, caseína, alimentos sólidos, probióticos.

ABSTRACT

The rising prevalence of food allergy has led to particular interest in intervention studies designed to prevent its onset. These studies have been performed on high-risk children in particular. Primary intervention studies are difficult to perform due to the complexity of design and selection of patients. Analyses and comparison of the results of different studies are exceedingly difficult to interpret owing to differences in selection criteria, primary outcomes and methods used to confirm the diagnosis of allergy. In spite of these limitations, there are several prospective, randomised, blind studies that have demonstrated the benefits of food allergy prevention. In these studies dietary intervention in the first 4 to 6 months promoted a decrease in infantile atopic eczema and cow's milk allergy. While some dietary restrictions are recommended for all infants, particular measures should be applied to high risk children. The aim of this study was to review the literature on primary prevention of food allergy focusing on breast and formula feeding, maternal diet in pregnancy and while breast-feeding, age of solid food introduction and probiotics.

Key-words: *Prevention, food allergy, intervention, atopic risk, cow milk allergy, atopic eczema, breast-feeding, formula-feeding, maternal diet, restricted diet, hydrolysed formulas, casein, solid foods, probiotics.*

INTRODUÇÃO

Alergia alimentar é uma patologia relativamente comum nos primeiros anos de vida. Contudo, a maioria das crianças com antecedentes de alergia alimentar adquire tolerância até à idade escolar. Esta tolerância pode ser adquirida de forma especialmente precoce nos lactentes com alergia ao leite de vaca por mecanismos não mediados primariamente pela IgE, mas por células e cujas manifestações são predominantemente gastrintestinais. Num artigo publicado recentemente, é referido que 85% das crianças alérgicas ao leite de vaca e 66% das alérgicas ao ovo se tornam tolerantes a estes alimentos até aos 5 anos de idade¹. Se, por um lado, a tolerância a alimentos como o leite, o ovo, o trigo e a soja ocorre na maioria das crianças, a alergia a frutos secos, peixes e mariscos, tende a persistir na idade adulta^{1,2}. Num grupo restrito de crianças, a tolerância aos alimentos frequentemente envolvidos na alergia alimentar surge tardiamente ou não chega a ser atingida¹⁻³.

Vários autores defendem que a determinação de IgE específica aos alérgenos alimentares poderá ser fundamental na investigação da persistência de alergia alimentar mediada por IgE.¹⁻⁷ Diversos estudos realizados em crianças com idades variáveis, em diferentes países, permitiram a determinação de valores limiares para a IgE específica e para os diâmetros médios de pápulas no *prick-test*, preditivos de uma prova de provocação oral positiva. Estes limiares, determinados para alimentos como o leite de vaca, o ovo (clara) e o amendoim, apesar de variarem um pouco com a população estudada, permitiram estabelecer um diagnóstico positivo de alergia alimentar com 90 a 100% de certeza quando a mesma é mediada por IgE³⁻⁹. Para além da idade da criança e da evolução clínica favorável, o rápido declínio nos valores de IgE específica ao alimento, ao longo de um ano, poderá indiciar uma evolução para a tolerância¹⁰. Mais importante do que determinar os valores de IgE que, com grande probabilidade, permitem prever uma prova de provocação positiva, poderá ser o estabelecimento dos limiares de tolerância. Num estudo efectuado recentemente por Perry *et al.* em 391 crianças

com história de alergia alimentar (leite, ovo, amendoim, trigo e soja), foi possível estabelecer, para o leite e ovo, um limiar de IgE específica inferior a 2 KU/l, correspondendo a uma probabilidade de tolerância superior a 50%¹¹. A prova de provocação oral, exame decisivo no diagnóstico de alergia alimentar, poderá, assim, em casos específicos, ficar reservada à avaliação de uma eventual tolerância, evitando riscos e gastos desnecessários.

Apesar da utilidade dos métodos de diagnóstico na avaliação da persistência de alergia alimentar e da tolerância, não existem, actualmente, exames que nos permitam prever quais os indivíduos que vão adquirir tolerância alimentar. Por outro lado, cerca de 50% dos casos de alergia alimentar, em idade pediátrica, ocorrem em crianças sem antecedentes familiares relevantes¹. A questão que se coloca é qual deverá ser a população-alvo a adoptar as medidas de prevenção. Estas medidas deverão ser aplicadas apenas a crianças de alto risco ou à população pediátrica em geral?

Vários investigadores têm realizado estudos envolvendo a prevenção primária de alergia alimentar em crianças de risco¹²⁻¹⁶. Nestes estudos, são considerados critérios para definição de criança de risco a existência de doença atópica num familiar directo, progenitor ou irmão, ou sinais de doença atópica no próprio^{14,16}. A existência de doença alérgica em dois familiares directos ou a presença de doença alérgica em pelo menos um (progenitor ou irmão) e doença alérgica documentada no próprio lactente (asma, rinoconjuntivite, eczema atópico, alergia alimentar) colocam a criança no grupo de alto risco^{14,16}.

A alergia alimentar pode ser encarada como um marcador de predisposição atópica¹. Em muitas crianças coexiste com diversas condições de alergia, como eczema atópico, asma e rinite alérgica. A sensibilização à clara do ovo, em crianças com dermatite atópica, está associada a um risco de 70% para desenvolvimento de asma ou rinite até aos 5 anos¹⁷. A prevenção primária de alergia alimentar poderá, assim, contribuir para a prevenção de doença atópica em geral. Estudos de investigação recentes demonstraram que a prevenção primária precoce da alergia alimentar se associa à redução da incidência de eczema¹⁸⁻²⁰.

ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Podemos considerar que as estratégias de prevenção na doença alérgica actuam, fundamentalmente, a três níveis¹⁹:

1. Prevenção primária

Pretende evitar a sensibilização aos alérgenos. Estas medidas são aplicadas, precocemente, a todas as crianças com o objectivo de prevenir o desenvolvimento de doença alérgica.

2. Prevenção secundária

Nas situações em que já existe sensibilização, pretende evitar ou atrasar a ocorrência de sintomas. O grupo-alvo destas medidas de prevenção será, fundamentalmente, o das crianças com início precoce de sintomas ligeiros de atopia antes do estabelecimento de doença crónica.

3. Prevenção terciária

Pretende reduzir a frequência e/ou gravidade dos sintomas e a progressão da doença alérgica crónica.

Considerando especificamente a alergia alimentar, as medidas de prevenção primária englobam, não apenas a prevenção da sensibilização, mas também a prevenção do desenvolvimento de doença²¹. É importante não esquecer que a sensibilização a alérgenos alimentares, nos primeiros anos de vida, poderá preceder o desenvolvimento de alergia, mas poderá, também, corresponder a uma fase normal e transitória no processo de aquisição de tolerância^{16,19}.

Este artigo tem como objectivo efectuar uma revisão de trabalhos publicados no âmbito da prevenção primária de alergia alimentar, abordando aspectos relacionados, fundamentalmente, com o aleitamento e suplementos, a dieta materna durante a gravidez e a amamentação, a idade de introdução de alimentos sólidos e o papel dos probióticos.

ALEITAMENTO E SUPLEMENTOS

Vários autores têm destacado o efeito protector do aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de

vida, com diminuição da incidência de doenças alérgicas, particularmente do eczema atópico e da alergia às proteínas do leite de vaca (APLV)^{19,22-25}. Estes estudos prospectivos demonstraram um efeito preventivo do aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4 a 6 meses de vida, comparativamente à utilização de suplementos, em crianças com e sem história familiar de atopia. Outros estudos demonstraram que esse efeito protector na prevenção de atopia não se verificou quando o aleitamento materno exclusivo foi inferior a 4 meses²⁶⁻²⁹.

Num estudo prospectivo publicado por Saarinen *et al.* envolvendo 6209 recém-nascidos de termo, foi demonstrado que a introdução de fórmulas lácteas nas maternidades, nos primeiros 4 dias de vida, está associada a um risco aumentado de APLV quando comparada com a utilização de fórmulas extensamente hidrolisadas³⁰. Neste estudo foi também demonstrado que o aleitamento materno exclusivo nas primeiras 8 semanas de vida não eliminou o risco de desenvolvimento de APLV.

Estudos de intervenção realizados em recém-nascidos de alto risco permitiram, também, demonstrar um papel protector do aleitamento materno no desenvolvimento de doenças atópicas³¹⁻³⁴.

Quando o aleitamento materno exclusivo não é possível e há necessidade de recurso aos suplementos, a questão que se coloca é qual o tipo de fórmula mais adequada, tendo em vista a prevenção primária de alergia alimentar. Diversos estudos de intervenção têm sido realizados envolvendo particularmente crianças de risco. No Quadro I indicam-se alguns destes estudos em que foram utilizadas fórmulas hipoalergénicas, parcialmente hidrolisadas ou extensamente hidrolisadas de caseína ou de proteínas do soro^{12,13,15,35}.

Nestes estudos prospectivos, a utilização de fórmulas hipoalergénicas combinadas com a evicção de proteínas de leite de vaca e de alimentos sólidos, pelo menos nos primeiros 4 meses, permitiu a diminuição da incidência de eczema atópico e de alergia alimentar, particularmente de APLV. Embora as fórmulas parcialmente hidrolisadas de proteínas do soro tenham demonstrado um efeito positivo na prevenção de alergia^{18,36,37}, dados mais recentes apon-

tam para um maior efeito protector com a utilização de fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína^{13,15}.

O seguimento continuado destas crianças tem permitido confirmar um verdadeiro efeito preventivo, quanto ao desenvolvimento de alergia alimentar e de APLV, que se mantém ao longo dos anos, para além da aplicação das medidas de restrição dietética^{19,35,38-40}.

A análise e a comparação dos diversos estudos são, muitas vezes, dificultadas pelas diferenças nas populações seleccionadas, nos critérios de diagnóstico de atopia, nas metodologias utilizadas e na própria duração da intervenção na dieta, bem como nas restrições aplicadas. Além disso, razões éticas impedem, actualmente, que estas crianças sejam randomizadas para grupos-controlo. Num estudo de intervenção realizado por Halcken *et al.*, os resultados obtidos nos lactentes de alto risco foram comparados, *a posteriori*, com os resultados encontrados num grupo de controlo de lactentes da mesma área, com características idênticas mas não submetidos a restrições dietéticas. A análise dos resultados foi efectuada pelos mesmos investigadores que utilizaram idênticos critérios de diagnóstico⁴¹. Apesar de todas estas condicionantes, algumas conclusões consensuais poderão ser inferidas da globalidade dos estudos. Assim, comparativamente às fórmulas adaptadas e em crianças de alto risco, as fórmulas hipoalergénicas reduzem a ocorrência de APLV e de eczema atópico. As fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína são as mais eficazes, com melhores percentagens de sucesso, e deverão ser as seleccionadas. Este efeito preventivo verifica-se quando a intervenção se processa nos primeiros 6 meses, só existindo justificação para a manutenção destas fórmulas, para além deste período, nas crianças com APLV.

DIETA MATERNA DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO

Não existem estudos conclusivos que permitam recomendar a dieta materna durante a gravidez ou a amamentação para prevenção primária de alergia alimentar. Alguns

Quadro 1. Estudos de intervenção relativos à prevenção de doença atópica realizados em lactentes de risco

Estudo	Tipo	População	Aleitamento	Restrições dietéticas	Duração da intervenção	Período de avaliação
Zeiger 1989 ³⁵	Prospectivo Randomizado	288 lactentes de risco	Grupo A: LM e LA Grupo B: LM e EHC	Grupo A: Restrição de alimentos sólidos até aos 4 meses Grupo B: • Restrição de alimentos sólidos até aos 6 meses • Dieta materna: Restrição de leite, ovo e amendoim no 3.º trimestre de gestação e na amamentação		12 meses
Resultados e conclusões: Diminuição da incidência de alergia alimentar e EA aos 12 meses no grupo B comparativamente ao grupo A.						
Oldaeus 1997 ¹²	Prospectivo Randomizado Cego	155 lactentes de risco	Grupo A: LM exclusivo Grupo B: LM e EHC Grupo C: LM e PH Grupo D: LM e LA	Em todos os lactentes: • Restrição de leite de vaca, ovo e peixe na dieta materna • Restrição de alimentos sólidos até aos 4 meses • Restrição de ovos, citrinos e peixes até aos 12 meses		18 meses
Resultados e conclusões: Diminuição da incidência de sintomas de atopia nos lactentes dos grupos B e C (com fórmulas EHC e PH) comparativamente ao grupo D. Contudo, o efeito na prevenção de atopia só foi considerado significativo no grupo B. Aos 18 meses, a presença de doença atópica detectada em cada grupo foi, respectivamente: grupo A- 67%; grupo B- 51%; grupo C- 64%; grupo D- 84%.						
Halken 2000 ¹³	Prospectivo Randomizado Duplamente cego	478 lactentes de risco	• LM exclusivo (232) ou uma de 3 fórmulas (246; duplo cego): • PH (85) • EHC (79) • EHS (82)	Em todos os lactentes: • Restrição de leite de vaca e produtos lácteos até aos 4 meses • Restrição de alimentos sólidos até aos 4 meses (Sem restrição da dieta materna durante gravidez e amamentação)	4 meses	Aos: * 6 meses * 12 meses * 18 meses
Resultados e conclusões: Na prevenção de APLV demonstrou-se que as fórmulas parcialmente hidrolisadas de proteínas do soro são menos eficazes do que as fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína.						
Von Berg 2003 ¹⁵ Gini Study	Prospectivo Randomizado Duplamente cego	2252 lactentes de risco (1810 completaram o estudo)	LM exclusivo (865) Ou LM e uma de 4 fórmulas (945): • LM e EHC • LM e EHS • LM e PH • LM e LA	Em todos os lactentes: • Restrição de alimentos sólidos até aos 4 meses (Sem restrição da dieta materna durante gravidez e amamentação)	4 meses	12 meses
Resultados e conclusões: Incidência de EA significativamente diminuída aos 12 meses nos grupos com fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína e parcialmente hidrolisadas, em relação ao LA. Incidência de manifestações de doença atópica significativamente diminuída apenas no grupo com hidrolisado extenso de caseína. A história familiar de EA constituiu um factor de risco significativo para doença atópica e influenciou o efeito preventivo dos hidrolisados.						

LM - Leite materno; LA - fórmula adaptada; EHC - fórmula extensamente hidrolisada de caseína; PH - fórmula parcialmente hidrolisada de proteínas do soro; EHS - fórmula extensamente hidrolisada de proteínas do soro; EA - Eczema atópico

estudos sugeriram que o papel preventivo do aleitamento materno, quanto ao desenvolvimento de eczema atópico, pode ser reforçado pela evicção de alimentos, como o leite, ovo e peixe, da dieta da mãe durante a amamentação⁴²⁻⁴⁴. Outros estudos não permitiram confirmar estes resultados⁴⁵⁻⁴⁷. Num artigo de revisão publicado recentemente, Halken *et al.* analisam diversos estudos de intervenção e, apoiando-se nos seus próprios resultados, não recomendam restringir a dieta materna durante a gravidez e a amamentação como uma estratégia na prevenção primária de alergia alimentar^{13,19,21,38}.

IDADE DE INTRODUÇÃO DE ALIMENTOS SÓLIDOS

A introdução de alimentos sólidos antes dos 4 meses foi associada a um aumento do risco de aparecimento de eczema atópico até aos 10 anos de idade⁴⁸.

O efeito preventivo do aleitamento materno ou, em alternativa, da utilização de fórmulas hipoalergénicas, só foi demonstrado quando os estudos incluíram, também, a evicção de leite de vaca e de alimentos sólidos nos primeiros 4 a 6 meses de vida^{12,13,15,19,35,38}. Estudos em que estas restrições dietéticas se processaram por períodos mais longos, de 12 a 24 meses, conduziram a resultados semelhantes¹⁹.

A introdução sucessiva dos diversos alimentos sólidos deverá efectuar-se de uma forma gradual e em pequenas quantidades¹⁹. As recomendações da idade de introdução de alimentos específicos, com maior potencial alergénico, como o ovo, o peixe e os frutos secos, variam um pouco consoante os autores, respeitando diferentes populações (Quadro 2)^{15,40,49-52}. Alimentos processados, contendo vários alergénios, não devem ser introduzidos enquanto não se confirmar a tolerância a cada um dos ingredientes⁵².

Não existem, actualmente, estudos controlados que permitam demonstrar o papel preventivo da introdução de alimentos sólidos específicos em determinadas idades^{19,52}. Os comités de nutrição das sociedades americana de Pediatria e europeia de Alergologia Pediátrica concordam que a introdução de alimentos sólidos se deverá processar entre os 5 e os 6 meses em crianças com história familiar de alergia. A sociedade americana fornece, adicionalmente, recomendações para a introdução de alimentos sólidos específicos (Quadro 3)^{14, 52,53}.

PROBIÓTICOS

Um estudo prospectivo publicado recentemente pretendeu avaliar o efeito preventivo da utilização de suplementos dietéticos com bactérias probióticas em crianças de alto risco⁵⁴. Neste estudo foi demonstrada a redução da

Quadro 2. Idade de introdução de alimentos sólidos específicos, em crianças de risco, preconizada por diversos autores, respeitando diferentes populações

Autores	Idade de introdução do alimento (meses)		
	Ovo	Frutos secos	Peixe
Chandra <i>et al</i> 1991 ⁴⁹	18	36	18
Arshad <i>et al</i> 1992 ⁵⁰	11	>12	>12
Hide <i>et al</i> 1994 ⁵¹	>9	>9	>9
Zeiger <i>et al</i> 1995 ⁴⁰	24	36	36
Von Berg <i>et al</i> 2003 ¹⁵	>12	>12	>12

Adapt. de Fiochi *et al.*⁵²

Quadro 3. Recomendações da Sociedade Americana de Pediatria (AAP) e da Sociedade Europeia de Alergologia Pediátrica (ESPACI) relativas à idade de introdução de alimentos sólidos específicos, em crianças de risco

Recomendações	Idade de introdução do alimento (meses)	
	AAP ¹⁴	ESPACI ⁵³
Introdução de alimentos sólidos	≥6	≥5
Produtos lácteos	12	NA
Ovo	24	NA
Amendoim, frutos secos	36	NA
Peixe	36	NA

NA - Não aplicável
Adapt. de Fiochi *et al.*⁵²

ocorrência de eczema atópico aos 12 meses e aos 4 anos, quando os suplementos foram administrados nas últimas 2 a 4 semanas de gestação e nos 6 primeiros meses.

Diversos estudos têm demonstrado um papel importante dos probióticos no tratamento do eczema atópico em lactentes, particularmente nas formas associadas a APLV⁵⁵⁻⁵⁸.

A possibilidade de os probióticos induzirem um perfil citocínico Th1, ao nível da microflora intestinal, é um tema de investigação aliciente na prevenção primária de alergia alimentar^{56,59,60}. Estão em curso estudos adicionais que pretendem avaliar os efeitos dos probióticos na prevenção de atopia e que permitam estabelecer, com clareza, recomendações para a sua utilização^{61,62}.

CONCLUSÕES

O aumento da prevalência de alergia alimentar tem motivado a realização de estudos de intervenção no âmbito da prevenção primária. Estes estudos podem ser extremamente complexos na sua planificação e inclusão de doentes. Por outro lado, a confirmação de uma adesão total à dieta poderá ser difícil de estabelecer. As fórmulas extensamente hidrolisadas

são mais dispendiosas e menos aceites pelos lactentes, pelo seu sabor, podendo comprometer aquela adesão. A análise e a comparação dos resultados dos diversos estudos são dificultadas, frequentemente, pelas diferenças nos critérios de selecção, nos objectivos principais e nos métodos utilizados para o diagnóstico da doença atópica. Apesar destas condicionantes, existem, actualmente, diversos estudos prospectivos, randomizados e com ocultação, que permitiram demonstrar um efeito positivo na prevenção primária de alergia alimentar. Medidas de prevenção dietética aplicadas nos primeiros 4 a 6 meses de idade demonstraram benefícios, particularmente na prevenção da alergia às proteínas de leite de vaca e do eczema atópico. Algumas destas medidas deverão ser aplicadas à população pediátrica geral, enquanto outras, mais específicas, serão adequadas às crianças de risco.

Assim, em todas as crianças deverá ser promovido o aleitamento materno, principalmente nos primeiros 4 meses. Nas maternidades deverão ser utilizadas fórmulas hipoalergénicas. A gravidez poderá decorrer sem restrições dietéticas, embora se aconselhe a evicção do amendoim e dos frutos secos. Não é necessária restrição da dieta da mãe durante o aleitamento, recomendando-se, no lactente, a evicção de alimentos sólidos até aos 4 meses.

Para além destas medidas, nas crianças de risco atópico, o aleitamento materno exclusivo é aconselhado, se possível, até aos 6 meses. Na sua impossibilidade, deverão ser utilizadas fórmulas hipoalergénicas, preferencialmente as extensamente hidrolisadas de caseína e, também, quando for necessário, um suplemento. A evicção de alimentos sólidos for recomendada até aos 6 meses. A evicção específica de ovo e de peixe deverá efectuar-se pelo menos até aos 12 meses. Os frutos secos, frutos tropicais e mariscos devem ser evitados até aos 3 anos.

Se a criança apresentar eczema atópico, a mãe poderá ter que retirar da sua dieta, durante o aleitamento, alimentos como leite, ovo, peixe e frutos secos.

Em todas as crianças recomenda-se a evicção da exposição tabágica, não esquecendo o período de gestação. A prevenção primária de alergia alimentar poderá contribuir para a prevenção de doença atópica em geral, mas

esta deverá incluir, também, medidas de controlo ambiental, para além da intervenção na dieta.

Os efeitos demonstrados pela globalidade dos estudos de intervenção efectuados na prevenção primária de alergia alimentar são, contudo, modestos e os benefícios a longo prazo estão ainda pouco investigados.

REFERÊNCIAS

- Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin N Am* 2006; 90:97-127.
- Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111:1631-7.
- James JM, Sampson. Immunologic changes associated with the development of tolerance in children with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1992; 121:371-7.
- Bernhisel-Broadbent, Dintzis HM, Dintzis RZ, Sampson HA. Allergenicity and antigenicity of chicken egg ovomucoid (*Gal d III*) compared with ovalbumin (*Gal d I*) in children with egg allergy and in mice. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:1047-59.
- Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1540-6.
- Boyano-Martinez, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Munoz FM, Garcia SG, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1464-9.
- Rancé F, Abbal M, Lauwers-Cances V. Improved screening for peanut allergy by the combined use of skin prick tests and specific IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:1027-33.
- Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:268-73.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1220-6.
- Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:387-91.
- Perry T, Matsui E, Conover-Walker M, Wood RA. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenges outcome. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:144-9.
- Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77:4-10.
- Halken S, Hansen KS, Jacobsen HP et al. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective randomized study. *Pediatric Allergy Immunol* 2000; 11:149-61.
- Committee on nutrition. American Academy of Pediatrics. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000; 106:346-9.
- Von Berg A, Koletzko S, Grubl A et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula for allergy prevention in the first year of life: the German Infant Nutritional Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:533-40.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15:103-11.
- Nickel R, Lau S, Niggemann B et al. Comparison of bronchial responsiveness to histamine in asthma, allergic rhinitis and allergic sensitization at the age of 7 years. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1274-7.
- Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:380-8.
- Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 (Suppl. 16): 9-32.
- Salvatore S, Keymolen K, Chandra RK, Vandenplas Y. Dietary intervention during pregnancy and allergic diseases in the offspring. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2005; 55:221-31.
- Host A, Halken S. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5:255-9.
- Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346:1065-9.
- Oddy WH. A review of the effects of breast-feeding on respiratory infections, atopy, and childhood asthma. *J Asthma* 2004; 41:605-21.
- Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1238-48.
- Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie P. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998; 316:21-5.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA et al. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:587-93.
- Oddy WH, Holt PG, Sly PD et al. Association between breast-feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ* 1999; 319:815-9.
- Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effects of respiratory infections, atopy and breast-feeding on childhood asthma. *Eur Respir J* 2002; 19:899-905.
- Oddy WH, Peat JK, de Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:65-7.
- Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kultunen P et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:457-61.

31. Chandra RK, Puri S, Cheema PS. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. *Clin Allergy* 1985; 15:517-22.
32. Miskelly FG, Burr ML, Vaughan-Williams E *et al.* Infant feeding and allergy. *Arch Dis Child* 1988; 63:388-93.
33. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ *et al.* Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68:724-8.
34. Schoetzau A, Filipiak-Pittro B, Franke K *et al.* Effect of exclusive breast-feeding and early solid food avoidance on the incidence of atopic dermatitis in high-risk infants at 1 year of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:234-42.
35. Zeiger RS; Heller S, Mellon MH *et al.* Effect of combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:72-89.
36. Vandenplas Y, Hauser B, Van Den Borre C, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992; 68:419-24.
37. Vandenplas Y, Hauser B, Van Den Borre C *et al.* The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154:488-94.
38. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized, comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4:173-81.
39. Zeiger RS; Heller S, Sampson HA. Genetic and environmental factors affecting the development of atopy through age 4 in children of atopic parents: a prospective randomized controlled study of food allergen avoidance. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3:110-27.
40. Zeiger RS and Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food-allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:1179-90.
41. Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 "High Risk" infants. *Allergy* 1992; 47: 545-53.
42. Chandra RK, Shakuntla P, Hamed A. Influence of maternal diet during lactation and use of formula feeds on development of atopic eczema in high risk infants. *BMJ* 1989; 299:228-30.
43. Businco L, Marchetti F, Pellegrini G, Cantani A, Perlini R. Prevention of atopic disease in "at-risk newborns" by prolonged breast-feeding. *Ann Allergy* 1983; 51:269-9.
44. Chandra RK, Puri S, Suraiya C, Cheema PS. Influence of maternal food antigen avoidance during pregnancy and lactation on incidence of atopic eczema in infants. *Clin Allergy* 1986; 16:563-9.
45. Lilja G, Dannaeus A, Foucard T, Graff LV, Johansson SGO, Ohman H. Effects of maternal diet during late pregnancy and lactation on the development of atopic diseases in infants up to 18 months of age – in vivo results. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:473-9.
46. Sigurs N, Hattevig G, Kjellman B. Maternal avoidance of eggs, cow's milk, and fish during lactation: effect on allergic manifestations, skin-prick tests, and specific IgE antibodies in children at age 4 years. *Pediatrics* 1992; 89:735-9.
47. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B. Effects of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta Paediatr* 1999; 88:7-12.
48. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid food feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86:541-6.
49. Chandra RK, Hamed A. Cumulative incidence of atopic disorders in high risk infants fed whey hydrolysate, soy, and conventional cow milk formulas. *Ann Allergy* 1991; 67:129-132.
50. Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992; 339:1493-7.
51. Hide DW, Matthews S, Matthews L *et al.* Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:842-6.
52. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:10-21.
53. Host A, Koletzko B, Dreborg S *et al.* Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy: joint statement of the European Society for Paediatric Allergy and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-4.
54. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T *et al.* Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1869-71.
55. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
56. Pohjavuori E, Viljanen M, Korpela R, *et al.* Lactobacillus GG effect in increasing IFN-gamma production in infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:131-6.
57. Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K *et al.* Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60:494-500.
58. Viljanen M, Kuitunen M, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:65-71.
59. Miraglia del Giudice M, De Luca MG. The role of probiotics in the clinical management of food allergy and atopic dermatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:584-5.
60. Furrie E. Probiotics and allergy. *Proc Nutr Soc* 2005; 64:465-9.
61. Prescott SL and Tang ML. The Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy position statement: summary of allergy prevention in children. *MJA* 2005; 182:464-7.
62. Boyle RJ, Tang ML. The role of probiotics in the management of allergic disease. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:568-76.