



Alimentação no primeiro ano de vida e prevenção de doenças alérgicas: evidências atuais

Feeding in the first year of life and prevention of allergic diseases: current evidence

Marina Neto Rafael^{1,2}; Heloiza C. T. Esteves¹; Glauce Hiromi Yonamine, MSc¹

RESUMO

A prevalência de doenças alérgicas aumentou significativamente nos últimos anos. Devido a este rápido aumento, surgiu o interesse em se identificar estratégias de prevenção ou redução do risco de se desenvolver alergia. Acredita-se que esta alta prevalência seja consequência de mudanças ambientais modernas, como o desenvolvimento industrial, mudanças climáticas e de hábitos alimentares que poderiam afetar a função imunológica, independente do seu caráter genético. O presente estudo tem como objetivo discutir o papel da alimentação no primeiro ano de vida sobre a prevenção de doenças alérgicas, através de revisão bibliográfica com base em artigos publicados entre 2003 e abril de 2014, disponíveis nos bancos de dados PubMed, SciELO e LILACS. Com relação ao aleitamento materno, existem poucas evidências do seu efeito protetor para o desenvolvimento de alergia. A recomendação de manter o aleitamento materno exclusivo por período de 4 a 6 meses deve-se a outros benefícios associados a esta prática. Há dados suficientes para a indicação da utilização de fórmulas parcialmente ou extensamente hidrolisadas, com alergenicidade reduzida comprovada, para aqueles com alto risco de desenvolvimento de atopia, quando a amamentação exclusiva não for possível. O início da alimentação complementar é recomendado após 4-6 meses, com atenção à variedade dos alimentos. A alimentação no primeiro ano de vida parece ser importante para a modulação do desenvolvimento do sistema imunológico e prevenção de alergias.

Descritores: Hipersensibilidade, aleitamento materno, alimentação mista, prevenção primária.

ABSTRACT

The prevalence of allergic diseases has significantly increased in recent years. Such rapid increase has stimulated research into strategies to prevent or reduce the risk of allergy. It is believed that this high prevalence may be due to recent environmental changes, including industrial development, climate change, and dietary habits, all of which may affect immune function, regardless of genetic background. The aim of the present study was to discuss the role played by feeding in the first year of life in the prevention of allergic diseases. In order to do that, the literature was browsed for articles published between 2003 and April 2014 and available in the PubMed, SciELO, and LILACS databases. With regard to breastfeeding, there is little evidence of a protective effect of this practice against the development of allergy. The recommendation of maintaining exclusive breastfeeding for 4-6 months is based on other associated benefits. Conversely, there is sufficient evidence to recommend the use of partially or extensively hydrolyzed formula, with proven low allergenic activity, in infants at high risk of developing atopy when exclusive breastfeeding is not possible. The initiation of complementary feeding is recommended after 4-6 months, and the variety of foods should be selected with care. Feeding in the first year of life appears to be important to modulate the development of the immune system and to prevent allergies.

Keywords: Hypersensitivity, breastfeeding, mixed feeding, primary prevention.

¹ Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr-HCFMUSP), São Paulo, SP.

² Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.

Correspondência para:

Glauce Hiromi Yonamine

E-mail: glauce.yonamine@hc.fm.usp.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Submetido em 16/06/2014,
aceito em 12/04/2015.

INTRODUÇÃO

A alergia é uma reação de hipersensibilidade desencadeada por mecanismos imunológicos específicos, podendo ser mediada por anticorpos ou células. O termo hipersensibilidade é utilizado quando há aparecimento de sintomas ou sinais objetivos e reprodutíveis, iniciados pela exposição a um estímulo em dose tolerada por pessoas normais¹. As manifestações são variáveis e incluem o envolvimento do trato gastrointestinal, pele e sistema respiratório².

Asma, eczema e rinite alérgica aumentaram significativamente sua prevalência nos últimos 40 anos, enquanto que a alergia alimentar teve aumento importante recentemente³. Este rápido aumento de doenças alérgicas em diversas regiões do mundo fez surgir o interesse em identificar estratégias de prevenção ou redução do risco de alergia⁴. Acredita-se que esta alta prevalência pode ser consequência de mudanças ambientais modernas, como desenvolvimento industrial, mudanças climáticas e hábitos alimentares que poderiam afetar a função imunológica, independente do caráter genético^{5,6}.

As doenças alérgicas manifestam-se em sua maioria durante a primeira infância, sendo a epidemia de alergia no início da vida um dos indicadores mais claros de que o sistema imunológico imaturo é vulnerável a mudanças ambientais. Os mecanismos propostos envolvem a imaturidade de células T *helper* de classe 1 (Th1) e/ou anormalidades que resultam em expansão de resposta imunológica do tipo Th2 no período pós-natal, associada à falha na maturação de Th1⁷.

Há indícios de que a programação do sistema imunológico pode ser iniciada intraútero, de forma que a exposição ambiental perinatal poderia moldar a capacidade de resposta ao longo da vida⁸. O papel da dieta materna de exclusão na prevenção de alergias alimentares está sob debate e há poucos estudos avaliando os efeitos de tais dietas sobre a composição do leite humano (LH) ou indução de respostas imunológicas no lactente⁹. Portanto, as intervenções para prevenir alergias deveriam ser realizadas na infância. Várias manipulações dietéticas, como a amamentação prolongada, o uso de fórmulas hipoalergênicas e a alimentação complementar têm sido propostas¹⁰.

ALEITAMENTO MATERNO

Atualmente a Organização Mundial de Saúde recomenda aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, e após a introdução de novos alimentos, estender a amamentação até os 2 anos de idade¹¹. Acredita-se que o envolvimento do leite humano com doenças alérgicas está relacionado à presença de traços de proteínas dos alimentos consumidos pela mãe,

podendo promover tolerância, e a componentes do leite materno, como imunoglobulinas, oligossacarídeos, nucleotídeos, leucócitos e ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, que podem modular processos imunológicos da mucosa intestinal¹².

Estudo de revisão conduzido por Kramer (2011)¹³ apontou um efeito protetor do aleitamento materno exclusivo por mais de 3 meses na redução do risco de desenvolver dermatite atópica (DA) na infância. No entanto, a mesma evidência não foi encontrada para as demais doenças alérgicas como asma, rinite e alergia alimentar. Especificamente para a asma, os achados são controversos. Diversas revisões¹⁴⁻¹⁶ citam a metanálise de Gdalevich et al. (2001)¹⁷ no qual a razão de chances (OR) para o efeito protetor do aleitamento materno nos primeiros 3 meses de vida foi de 0,70 (95% IC 0,60 a 0,81), sendo este efeito mais marcante em famílias com história de doenças alérgicas (OR 0,52). Posteriormente a este estudo, uma publicação Cochrane em 2002¹⁸ concluiu não haver benefícios do aleitamento materno exclusivo até os 3 meses em crianças que não apresentavam um alto risco para atopia.

A partir desta data, novas publicações de estudos de coorte^{19,20} relacionaram a duração da amamentação e o tempo de aleitamento materno exclusivo com o desenvolvimento de sintomas de asma. A não amamentação aumentou o risco de ocorrência de sibilos, falta de ar, tosse seca e muco persistente (OR 1,44 [95% IC 1,24-1,66]; 1,26 [1,07-1,48]; 1,25 [1,08-1,44] e 1,57 [1,29-1,91]; respectivamente) nos primeiros 4 anos de vida, quando comparada à amamentação por mais de 6 meses. O mesmo foi observado para crianças que foram amamentadas exclusivamente por menos de 4 meses (OR 1,21 [95% IC 1,09-1,34]; 1,14 [1,02-1,28]; 1,20 [1,10-1,31] e 1,21 [1,04-1,42]; respectivamente)²⁰. Por outro lado, estudo clínico randomizado com amostra de 13.889 crianças encontrou que, independente da duração e do tempo de aleitamento materno exclusivo, a amamentação não reduziu o risco para asma e eczema em crianças com idade de 6,5 anos²¹.

Com relação à DA, a revisão bibliográfica de Lien & Goldman (2011)²² concluiu existir um efeito protetor do leite materno para o desenvolvimento da doença. Estudo de metanálise relatado pelo grupo, no período de 1966 a 2002, encontrou uma redução da incidência de DA em crianças amamentadas durante 3 meses, com e sem história familiar de atopia (OR 0,58 [IC 0,41-0,92]; OR 0,84 [IC 0,59-1,19], respectivamente). Coorte prospectiva, envolvendo 865 crianças em amamentação exclusiva e 256 alimentadas com fórmula infantil, obteve achados semelhantes, sendo menor a incidência de DA no primeiro grupo (OR 0,47 [95% IC 0,30-0,74]). A recomendação para crianças com história familiar de DA é amamentação exclusiva por, no mínimo, 4

meses para evitar a ocorrência de sintomas no primeiro ano de vida²³.

Quanto às alergias alimentares, apesar dos relatos de desenvolvimento de alergia à proteína do leite de vaca em crianças que receberam fórmula infantil durante os primeiros dias de vida, outros estudos não demonstraram aumento do risco desta ou de outras alergias alimentares em crianças alimentadas com fórmula ou por curto período de amamentação¹³. Uma revisão Cochrane, citada por Greer et al. (2008)¹⁵, com apenas 1 estudo feito com teste de provocação oral duplo cego concluiu que pelo menos 4 meses de amamentação exclusiva não teve efeito protetor contra alergias alimentares com 1 ano de idade.

Em resumo, a literatura sugere um possível efeito protetor do aleitamento materno em relação à dermatite atópica, asma e alergia ao leite de vaca. Entretanto, vale ressaltar que, apesar das evidências fracas sobre o papel do aleitamento materno em relação à prevenção de alergias, não há dúvidas de que este deve ser recomendado, em decorrência de todos os outros benefícios nutricionais e não nutricionais para a mãe e para criança. A inconsistência de resultados dos estudos provavelmente reflete a questão ética de randomização de lactentes para grupos não amamentados e ao fenômeno da causalidade reversa, isto é, mães com história familiar de atopia podem ser mais motivadas a amamentar exclusivamente e por maior período de tempo²⁴.

FÓRMULAS INFANTIS

Na impossibilidade de aleitamento, recomenda-se que crianças com alto risco de desenvolver doenças alérgicas, ou seja, com história familiar de atopia, utilizem fórmulas parcialmente ou extensamente hidrolisadas para prevenção de reações alérgicas²⁵. Metanálise conduzida por Szajewska & Horvath (2010)²⁵ objetivou comparar a fórmula parcialmente hidrolisada com 100% de proteína do soro com a fórmula padrão e a extensamente hidrolisada (de soro ou caseína) na prevenção de doenças alérgicas. O estudo demonstrou que fórmulas parcialmente hidrolisadas comparadas com as fórmulas padrão reduzem o risco de desenvolver doença alérgica, em particular DA, em qualquer idade, entre crianças com risco elevado de atopia. Poucos dados mostraram o mesmo efeito para sintomas gastrointestinais e alergia alimentar, e não foi encontrado efeito protetor para asma e rinite. Nenhuma diferença foi encontrada com relação à fórmula extensamente hidrolisada de caseína. Quanto à fórmula extensamente hidrolisada de soro, as diferenças foram pequenas, sendo encontrados dados de redução de sintomas alérgicos de 0 aos 36 meses com o uso de

fórmula parcialmente hidrolisada em relação a esta. Os autores afirmam que são necessários mais estudos bem desenhados e independentes de financiamento da indústria para confirmar os resultados²⁵.

Um estudo posterior, de coorte prospectiva com 1.002 crianças com alto risco para doenças alérgicas, comparou o uso de fórmula parcialmente hidrolisada à base de soro (n = 517) em relação ao uso de fórmula convencional (n = 485). Os resultados demonstraram que os níveis de IgE total não diferiram de forma significativa entre crianças alimentadas com os dois tipos de fórmulas estudada, aos 6 meses (p = 0,477), 18 meses (p = 0,669) e 36 meses (p = 0,142). Foi encontrada redução significativa de sensibilização alérgica, em particular, aos alérgenos alimentares, ao comparar a fórmula parcialmente hidrolisada e a convencional (15,6% versus 26,7%, p = 0,031). Verificou-se também que o uso da fórmula parcialmente hidrolisada diminuiu a sensibilização à proteína do leite de vaca (12,7% versus 23,4%, p = 0,048). Entretanto, o uso da fórmula parcialmente hidrolisada não preveniu o desenvolvimento de doenças alérgicas até os 3 anos de idade²⁶.

Ensaio clínico randomizado, simples-cego, de Lowe et al. (2011)²⁷, realizado com 620 crianças, comparou o uso de fórmula parcialmente hidrolisada de proteína do soro com fórmula de soja e fórmula convencional na prevenção de doenças alérgicas. Os resultados foram conflitantes em relação a estudos anteriores, demonstrando não haver efeito da fórmula parcialmente hidrolisada de soro sobre a redução do risco de manifestações alérgicas nos primeiros 2 anos e aos 6-7 anos de vida em comparação com as demais fórmulas. Os autores referem que o aleitamento materno exclusivo até os seis meses ou parcial após este período, possa ser o fator responsável pela diferença de resultados. Além disso, existem questões metodológicas do estudo, como motivo incerto da publicação dos resultados após 15 anos da coleta de dados, avaliação dos desfechos por contato telefônico com pais e modificações da definição dos parâmetros dos desfechos comparada com publicação anterior²⁸.

Revisão de Vandenplas et al. (2014)²⁸ concluiu que o efeito preventivo dos hidrolisados é variável de acordo com a formulação e o tipo de manifestação alérgica estudado. Ao comparar com a fórmula padrão, há evidência para a utilização de determinadas fórmulas extensamente hidrolisadas de caseína e determinadas fórmulas parcialmente hidrolisadas de proteína do soro nos primeiros 4 a 6 meses de vida, em lactentes de alto risco. A fórmula extensamente hidrolisada de caseína foi associada com redução significativa de incidência de qualquer alergia na infância, redução significativa de eczema do lactente e redução na incidência e prevalência de eczema na infância. A fórmula parcialmente hidrolisada de proteína do soro foi associada com re-

dução significativa na incidência de qualquer alergia no lactente e com incidência de alergia ao leite de vaca no lactente. Ao escolher a fórmula, preferencialmente deve-se considerar a comprovação da segurança e eficácia para redução do risco de alergias. Entretanto, muitas destas fórmulas não estão disponíveis em todos os países ou foram modificadas posteriormente aos ensaios clínicos. Pode-se considerar que quando há indicação é preferível utilizar um hidrolisado “não estudado” do que uma fórmula padrão.

ALIMENTAÇÃO COMPLEMENTAR

Existem poucos estudos consistentes na literatura analisando a relação entre a alimentação complementar e o diagnóstico e prevenção de doenças alérgicas. Há duas principais hipóteses na literatura quanto à relação entre época de exposição dietética a alimentos alergênicos e alergia alimentar. A primeira seria que a exposição a estes alimentos precocemente na infância, enquanto o sistema imunológico é imaturo ou durante um estágio de aumento da permeabilidade intestinal, poderia levar à uma resposta imune anormal e subsequente desenvolvimento de alergia alimentar. Esta hipótese levou ao surgimento de recomendações para o retardo da introdução de alimentos alergênicos. A segunda hipótese, mais aceita atualmente, seria que existe um período durante o desenvolvimento em que o sistema imunológico estaria predisposto à tolerância (acredita-se que seja nos primeiros 6 meses de vida) e que a exposição a alimentos durante este período poderia levar à tolerância persistente ao alimento²⁹.

O estudo de coorte, realizado por Nwaru et al. (2013)³⁰, com 3.675 crianças obteve informações através de questionário, sobre aleitamento e introdução de alimentos complementares, com o objetivo de verificar a associação entre a época e variedade de introdução de alimentos e a sensibilização alérgica em crianças aos 5 anos de idade. Os autores verificaram que a introdução de alimentos ocorreu de maneira consecutiva e que a exposição precoce a cereais (< 5,5 meses), peixe (< 9 meses) e ovo (< 11 meses) pode ser protetora contra a sensibilização atópica. A menor diversidade de alimentos já aos 3 meses pode aumentar o risco de sensibilização. Entretanto, a causalidade reversa pode ter influenciado os resultados.

Estudo de coorte de nascimento com 856 crianças obteve dados semelhantes com relação ao aumento da diversidade alimentar como possível efeito protetor sobre asma, alergia alimentar e sensibilização alérgica, no primeiro ano de vida, sendo associado também com o aumento da expressão de marcadores para células T regulatórias. Verificou-se redução significativa de 26% para o desenvolvimento de asma, com cada

alimento adicional introduzido no primeiro ano de vida. A associação negativa entre diversidade alimentar e asma foi maior para crianças com asma e DA (n = 29), em comparação com crianças sem nenhuma das duas doenças. As crianças com menor diversidade alimentar apresentaram aumento do risco de alergia alimentar até os 6 anos e sensibilização a alérgenos alimentares aos 4,5 ou 6 anos, comparadas com as crianças com maior diversidade alimentar³¹.

Outro estudo de coorte de Sariachvili et al. (2010)³² avaliou a associação entre exposição precoce a alimentos complementares e desenvolvimento de eczema aos 4 anos de idade. Os autores verificaram que a introdução precoce de alimentos complementares (nos primeiros 4 meses de vida) esteve associada inversamente com eczema relatado pelos pais aos 4 anos de idade, em especial, em crianças cujos pais eram alérgicos. O estudo apresenta viés, pois não relata a quantidade de alimentos sólidos; o diagnóstico de eczema não foi confirmado por especialista, fato que pode ter superestimado o número de casos; houve relato incompleto de informações; e pequeno número de crianças iniciaram alimentação complementar após 6 meses. Contudo, os resultados demonstraram baixo risco para eczema pela exposição precoce de alimentos sólidos³².

Outro estudo, de coorte de nascimento, foi realizado com 1.924 crianças com o objetivo de investigar a associação entre a duração do aleitamento materno e época de introdução de alimentos complementares (qualquer alimento, incluindo água) durante os 6 primeiros meses de vida e o desenvolvimento de asma, chiado e eczema atópico, de acordo com relato dos pais, até os 10 anos de idade. Ao contrário dos demais estudos, os resultados sugerem que o tipo de alimentação durante este período não parece influenciar substancialmente o risco em longo prazo de doença atópica em crianças, mesmo considerando aquelas com história familiar positiva para alergia³³.

Sausenthaler et al. (2011)³⁴ em revisão bibliográfica a partir de dois estudos de coorte, GINIplus³⁵ e LISAplus³⁶, analisaram as recomendações para a prevenção de alergia e as evidências epidemiológicas. Foi verificada a influência de fatores ambientais, história familiar e intervenção nutricional durante a infância no desenvolvimento de doenças alérgicas. O estudo concluiu que a introdução precoce de diversos alimentos sólidos antes do final do quarto mês pode aumentar o risco para doenças alérgicas, particularmente eczema. No entanto, a introdução de alimentos sólidos após o sexto mês de idade ou a exclusão de alimentos alergênicos durante o primeiro ano não parece ser benéfico na prevenção de alergias. Estes resultados fazem parte da nova recomendação para a prevenção de alergia da Academia Americana de Pediatria e da

Sociedade Europeia de Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia e Nutrição³⁴.

As evidências atuais não permitem estabelecer recomendações específicas para introdução de alimentos com o intuito de prevenir doenças alérgicas. Os estudos mais recentes demonstram que não é aconselhável postergar a introdução de alimentos alergênicos e que variar a alimentação complementar pode ser benéfico. Alguns autores sugerem, empiricamente, que os alimentos mais alergênicos sejam introduzidos em casa (não em escolas ou restaurantes) após a introdução de alimentos menos alergênicos, em quantidades crescentes e em dias diferentes, para observar possíveis reações³⁷.

CONCLUSÕES

A alimentação no primeiro ano de vida parece desempenhar importante papel na modulação do desenvolvimento do sistema imunológico e na prevenção de alergias. Apesar de fracas evidências em relação ao aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4 a 6 meses de vida, este deve ser recomendado. Na impossibilidade de amamentar, a utilização de fórmulas parcialmente hidrolisadas de proteína do soro ou extensamente hidrolisadas de caseína possivelmente podem reduzir o risco de desenvolvimento de alergias. Não é possível estabelecer recomendações quanto à alimentação complementar, mas a variedade dos alimentos oferecidos no primeiro ano de vida pode ser protetora. Ainda são necessários estudos para esclarecer lacunas do conhecimento. Em especial, são necessários estudos com número suficiente de crianças, randomizados e controlados, para avaliar o efeito da introdução de alimentos complementares sobre o risco de alergias e possibilitar o estabelecimento de recomendações específicas quanto à época ideal, forma e ordem de introdução de alimentos.

REFERÊNCIAS

- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:832-6.
- Cocco RR, Souza FS, Sarni RO, Mallozi MC, Solé D. O papel da nutrição no primeiro ano de vida sobre a prevenção de doenças alérgicas. *Rev bras alerg imunopatol*. 2009;32:68-71.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:155-60.
- Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:58-62.
- Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics*. 2011;2:223-32.
- Zukiewicz-Sobczak WA, Wróblewska P, Adamczuk P, Kopczyński P. Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(2):113-6.
- Prescott S, Nowak-Węgrzyn A. Strategies to prevent or reduce allergic disease. *Ann Nutr Metab*. 2011;59 Suppl 1:28-42.
- Hansen JS, Nygaard UC, Lyle R, Lovik M. Early life interventions to prevent allergy in the offspring: the role of maternal immunization and postnatal mucosal allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;158:261-75.
- Järvinen KM, Westfall JE, Seppo MS, James AK, Tsuang AJ, et al. Role of maternal elimination diets and human milk IgA in the development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(1):69-78.
- Mavroudi A, Xinias I. Dietary interventions for primary allergy prevention in infants. *Hippokratia*. 2011;15:216-22.
- World Health Organization [website]. Exclusive breastfeeding. Geneva, Switz: World Health Organization; 2011. Disponível em: www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/. Acesso em 2013.
- Kneepkens CM, Brand PL. Clinical practice: Breastfeeding and the prevention of allergy. *Eur J Pediatr*. 2010;169:911-7.
- Kramer MS. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab*. 2011;59 Suppl1:20-6.
- Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20:698-702.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008;121:183-91.
- Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Arch Dis Child*. 2007;92:483-5.
- Gdalevich M, Mimouoni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. 2001;139:261-6.
- Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD003517.
- Fredriksson P, Jaakkola N, Jaakkola JJ. Breastfeeding and childhood asthma: a six-year population-based cohort study. *BMC Pediatr*. 2007;7:39.
- Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, van der Valk RJ, Willemssen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J*. 2012;39:81-9.
- Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, Platt R, Bogdanovich N, Sevkovskaya Z, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT) Study Group. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007;335:815.
- Lien TY, Goldman RD. Breastfeeding and maternal diet in atopic dermatitis. *Can Fam Physician*. 2011;57:1403-5.
- Gdalevich M, Mimouoni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:520-7.
- Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69:590-601.
- Szajewska H, Horvath A. Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:423-37.

26. Kuo HC, Liu CA, Ou CY, Hsu TY, Wang CL, Huang HC, et al. Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic diseases in a prospective birth cohort study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(4):310-7.
27. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, Allen KJ, Axelrad C, Carlin JB, et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:360-5.
28. Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, Agostoni C, Turck D, Staiano A, et al. Hydrolysed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:549-52.
29. Koplin JJ, Allen KJ. Optimal timing for solids introduction - why are the guidelines always changing? *Clin Exp Allergy.* 2013;43:826-34.
30. Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, Kaila M, Haapala AM, Kronberg-Kippilä C, et al. Age at the introduction of solid foods during the first year and allergic sensitization at age 5 years. *Pediatrics.* 2010;125:50-9.
31. Roduit C, Frei R, Depner M, Schaub B, Loss G, Genuneit J, et al. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1056-64.
32. Sariachvili M, Droste J, Dom S, Wieringa M, Hagendorens M, Stevens W, et al. Early exposure to solid foods and the development of eczema in children up to 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:74-81.