

Terapia Nutricional no Paciente com Alergia ao Leite de Vaca

*Autoria: Sociedade Brasileira de Nutrição
Parenteral e Enteral
Sociedade Brasileira de Clínica Médica
Associação Brasileira de Nutrologia*

Elaboração Final: 11 de julho de 2011

Participantes: Spolidoro JVN, Moraes MB, Vieira MC,
Toporovski M, Cardoso AL

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), EMBASE, SciELO e USP, empregando-se as seguintes palavras-chave: alergia ao leite de vaca, proteínas, desnutrição, crescimento, fórmula extensamente hidrolisada, fórmula de aminoácido. Todos os artigos com as palavras-chave supracitadas foram relacionados, levando-se em consideração os questionamentos quanto a população, intervenções nutricionais utilizadas e comparando-se, quando possível, com grupos controle, com evidência e recomendação para os desfechos estipulados.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Essa diretriz tem por finalidade proporcionar aos profissionais da saúde uma visão geral sobre a abordagem nutricional no paciente portador de alergia ao leite de vaca, com base na evidência científica disponível. O tratamento do paciente deve ser individualizado de acordo com suas condições e com a realidade e experiência de cada profissional.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A alergia à proteína do leite de vaca é um problema comum em lactentes, usualmente com as primeiras manifestações clínicas nos primeiros seis meses de vida, com prevalência que varia de 2% a 5%. É uma doença inflamatória secundária à reação imunológica contra uma ou mais proteínas do leite de vaca, especialmente, a β -lactoglobulina, α -lactoalbumina e caseína. Acomete, principalmente, o aparelho digestório e a pele¹⁻³(D).

A alergia ao leite de vaca é transitória, sendo que aproximadamente 85% das crianças desenvolvem tolerância até a idade entre 3 e 5 anos^{4,5}(B).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA DA MUCOSA, INDUZIDA PELOS ALIMENTOS

Imunidade adaptativa da mucosa tem dupla função de proteção: contra patógenos entéricos e manutenção da autotolerância contra proteínas da dieta e bactérias comensais⁶(A)⁵(B)^{7,8}(D).

Os fatores que regulam o balanço imunológico gastrointestinal incluem a natureza e a dose do antígeno, a imaturidade do hospedeiro, a suscetibilidade genética, a taxa de absorção da proteína dietética e a condição de processar o antígeno⁹⁻¹²(C)¹³(D).

Alérgenos alimentares são usualmente glicoproteínas com peso molecular entre 10-70 kDa¹⁴(D). A alergenicidade inata aos alimentos pode ser determinada pela combinação de vários fatores, tais como solubilidade, resistência a pH, aquecimento e proteólise pelas enzimas digestivas¹⁵(D).

A sequência de aminoácidos estruturados promove reação cruzada entre alimentos. Epitopos sequenciais podem ser particularmente importantes para a persistência de alergenicidade na infância, como, por exemplo, hipersensibilidade à caseína^{16,17}(B)¹⁸(D).

Os mecanismos mediados por IgE e mastócitos ocorrem na anafilaxia induzida por alimentos, síndrome da alergia oral e dermatite atópica^{19,20}(B)^{13,21}(D). A sensibilização a alimen-

tos costuma ocorrer no período neonatal precoce¹³(D). Importante evidenciar que a exposição ao leite de vaca nos primeiros dias de vida, fato que ocorre frequentemente nas maternidades, é fator significativo para posterior desenvolvimento de alergia a essas proteínas. A má-absorção intestinal e/ou dismotilidade pode predispor pacientes à alergia alimentar²¹(D).

1. A DOENÇA INFLUENCIA O ESTADO NUTRICIONAL E O METABOLISMO?

Por se tratar de uma inflamação, pode comprometer o estado nutricional, por aumentar as necessidades de energia e reduzir a ingestão energética por diminuição do apetite¹⁻³(D).

Quando compromete o tubo digestório, pode provocar agravo ao estado nutricional pelos seguintes mecanismos: diminuição da assimilação de energia e nutrientes, em função de vômitos e/ou regurgitação; redução da absorção intestinal nos casos com enterite e má absorção intestinal; perda de nutrientes pela mucosa intestinal inflamada (proteínas nos quadros de colite e ferro nos casos com perda de sangue). Assim, a alergia ao leite de vaca pode provocar basicamente déficit na velocidade de crescimento e/ou desnutrição e/ou deficiência de ferro isolada¹⁻³(D).

Recomendação

A alergia ao leite de vaca pode influenciar o estado nutricional, por aumentar necessidades energéticas e diminuir o apetite. Além disso, a alergia ao leite de vaca pode causar déficit de crescimento, desnutrição e/ou deficiência de ferro.

2. O ESTADO NUTRICIONAL INFLUENCIA A DOENÇA?

No passado, acreditava-se que a desnutrição era fator predisponente para a sensibilização às proteínas alergênicas não hidrolisadas, especialmente, nos quadros de diarreia aguda (infeciosa). Atualmente, predominam os casos de alergia sem os quadros de infecção intestinal como desencadeantes do processo. A desnutrição pode comprometer a imunidade, particularmente a imunidade celular, o que poderia favorecer o desenvolvimento de alergia ao leite de vaca²(D).

Recomendação

A desnutrição pode comprometer a imunidade celular, favorecendo o desenvolvimento de alergia ao leite de vaca.

3. QUAL É A PREVALÊNCIA DE ALERGIA AO LEITE DE VACA?

A prevalência da alergia alimentar varia entre 2% e 5%²²(A)^{23,24}(B)²⁵(C)^{1,26-28}(D). A frequência de crianças alérgicas a alimentos oriundas de famílias com pais que apresentam asma é aproximadamente quatro vezes maior quando comparada à população não selecionada²⁹(A)^{23,24,30-37}(B)³⁸(C)³⁹⁻⁴²(D).

4. QUAIS SÃO AS ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO DA ALERGIA AO LEITE DE VACA?

Estratégias de prevenção da alergia alimentar incluem aleitamento natural, restrição à dieta materna durante amamentação e manutenção do aleitamento exclusivo, introduzindo outros alimentos após os seis meses de idade. A introdução de sólidos entre quatro e seis meses de vida não aumenta e, até pode diminuir, o

aparecimento de asma, rinite alérgica e sensibilidade a alimentos aos seis anos. Apenas o desenvolvimento de eczema em lactentes parece estar associado à introdução de alimentos sólidos antes de seis meses de idade⁵(B). Se for necessária suplementação ao leite materno, está recomendada a utilização de fórmulas hipoalergênicas. A eficácia dessas estratégias contra o desenvolvimento de alergia alimentar não está estabelecida²⁹(A)^{24,37,43,44}(B)⁴⁵(C)^{26-28,42,46,47}(D).

Alergia às proteínas do leite de vaca é doença comum na infância. Reação cruzada com leite de cabra e ovelha é frequente, ocorrendo em 90% dos casos⁴⁸(A)⁴⁹⁻⁵⁷(B). Somente fórmulas extensamente hidrolisadas e de aminoácidos estão associadas à hipoalergenicidade⁵⁸(A)⁵⁵⁻⁵⁷(B). Lactentes com alergia ao leite de vaca mediada por IgE toleram bem fórmulas com proteína extensamente hidrolisada ou soja⁵¹(B)^{59,60}(D). No entanto, há dúvidas ao considerar a soja uma boa escolha para substituição ao leite de vaca, tanto para prevenção, quanto para tratamento nos primeiros seis meses de vida²²(A)⁵¹(B)^{42,59,60}(D).

Recomendação

Como prevenção à alergia alimentar deve-se considerar: inclusão de aleitamento natural, restrição à dieta materna durante amamentação, manutenção do aleitamento exclusivo, introdução de outros alimentos após os seis meses de idade. Para suplementação do leite materno podem ser utilizadas fórmulas à base de soja ou com proteína extensamente hidrolisada.

5. COMO DEVE SER O DIAGNÓSTICO DE ALERGIA AO LEITE DE VACA?

Os principais recursos diagnósticos incluem a história clínica (incluindo história de intro-

dução de alimentos), exame físico, dieta de eliminação (exclusão) e teste de desencadeamento com a proteína suspeita. Nos pacientes com alergia mediada por IgE, podem ser usados os testes cutâneos e testes sorológicos para IgE específica^{1,27}(D).

A dieta de exclusão da proteína suspeita, observando a resposta em relação à sintomatologia, é o método recomendado em lactentes. Alguns fatores podem confundir a interpretação dos resultados, por exemplo, não exclusão completa dos alimentos contendo a proteína suspeita, selecionar o alimento errado a ser removido e tempo insuficiente para resolver a inflamação crônica. Dieta de exclusão pode variar, desde remoção de apenas de um alimento suspeito até vários alimentos, incluindo a substituição por fórmula de aminoácidos, garantindo completa exclusão de proteínas alergênicas^{1,27,61}(D).

O teste de desencadeamento oral é útil para o diagnóstico de alergia alimentar; seu uso é potencialmente definitivo para o diagnóstico, mas deve ser feito isoladamente para cada alimento suspeito⁶²(C). Reações graves podem ocorrer ao teste de desencadeamento, especialmente em pacientes com risco de anafilaxia. Assim, os testes devem ser realizados sempre em ambiente hospitalar, sob supervisão médica, mantendo-se à disposição equipamentos e medicamentos para tratamento de eventual reação anafilática^{63,64}(B)⁶⁵(D). O paciente deve receber quantidades crescentes do alimento suspeito⁶²(C)⁶⁶(D). Ingestão de quantidades relevantes do alimento suspeito sem reação exclui o diagnóstico ou indica que o paciente já atingiu tolerância. O teste pode ser aberto, mascarado apenas para o paciente ou duplo-mascarado com placebo⁶⁷(C). Não há consenso quanto

ao protocolo uniforme para realizar o teste de desencadeamento oral^{68,69}(B)^{66,70}(D).

Recomendação

O diagnóstico de alergia ao leite de vaca pode ser feito por meio de história clínica (incluindo história de introdução de alimentos), exame físico, dieta de eliminação (exclusão), teste de desencadeamento com a proteína suspeita e, em pacientes com alergia mediada por IgE, podem ser usados os testes cutâneos e testes sorológicos para IgE específica.

6. QUAIS SÃO OS OBJETIVOS DA TERAPIA NUTRICIONAL?

Os pilares do tratamento da alergia ao leite de vaca são: exclusão da(s) proteína(s) alergênica(s) da dieta e prescrição de dieta substitutiva que atenda a todas as necessidades nutricionais, inclusive para o crescimento. Deve-se proporcionar a supressão da inflamação, retirando-se o estímulo antigênico determinado pelas proteínas da dieta responsáveis pelo processo alérgico. Nesse caso, mais especificamente, as proteínas do leite de vaca devem ser retiradas da dieta^{54,56}(B)^{1,26,27,42,71}(D).

Deve-se atentar para o fato de que a dieta de substituição possa ter sido mal escolhida: falta de eficácia, emprego de substitutos do leite de vaca inapropriados, como a soja e o leite de outros mamíferos (cabra e ovelha), ou dietas substitutivas que não atendam às necessidades do lactente, especialmente de energia e cálcio^{49,55,72-74}(B)⁶⁷(C)^{60,75,76}(D).

Recomendação

O tratamento da alergia ao leite de vaca deve atender a todas as necessidades nutricionais,

inclusive para o crescimento, proporcionar a supressão da inflamação, retirando-se o estímulo antigênico determinado pelas proteínas da dieta responsáveis pelo processo alérgico.

7. QUAL É O TRATAMENTO DA ALERGIA AO LEITE DE VACA?

O tratamento de pacientes com alergia alimentar é baseado na exclusão do alimento conhecido ou suspeito de estar causando sintomas^{49,56}(B)^{1,27,28,42,60,66}(D).

Considerando-se que a dieta de eliminação pode causar desnutrição, deficiência de cálcio, ferro ou outros micro e macronutrientes, todo esforço deve ser feito para garantir que as necessidades dietéticas do paciente sejam atingidas e que o paciente e os cuidadores estejam completamente orientados no manejo dietético^{52,73,77,78}(B)⁷⁹(D). Nos lactentes, como a dieta é fundamentalmente láctea, a substituição por fórmula com proteína extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos garante o sucesso do tratamento⁵²(B). Em lactentes em aleitamento natural, o aleitamento deve ser mantido, e a mãe deve ser orientada a iniciar dieta de restrição. Nesse caso e no tratamento de crianças maiores, a restrição alimentar se torna bem mais difícil, pois vários alimentos são preparados com diferentes ingredientes. Uma vez que a proteína do leite de vaca está presente em vários alimentos, muitas vezes é difícil a sua exclusão completa da dieta. Esta exclusão exige grande esforço da equipe de saúde em orientar os pacientes e familiares sobre a importância de manter dieta adequada e, treiná-los para reconhecer os alimentos com proteína do leite de vaca, lendo os rótulos e reconhecendo nomes que indicam a presença,

como caseína, caseinatos, lactoalbumina, soro do leite, etc^{80,81}(B)^{82,83}(C)^{71,84,85}(D). Estudo que avaliou a acurácia na leitura de rótulos por pais de crianças com alergia alimentar concluiu que, com a forma que os rótulos são feitos atualmente, a maioria dos pais não consegue identificar todos os ingredientes dos alimentos⁸⁰(B).

Abaixo seguem as recomendações^{71,86}(D):

- Para crianças com alergia ao leite de vaca IgE mediada, com alto risco de reações anafiláticas (história prévia de anafilaxia) é sugerida fórmula de aminoácidos;
- Para crianças com alergia ao leite de vaca IgE mediada, com baixo risco de reações anafiláticas (nenhuma história prévia de anafilaxia) é sugerida fórmula com proteína extensamente hidrolisada;
- Para crianças com alergia ao leite de vaca IgE mediada é sugerida fórmula com proteína extensamente hidrolisada, ao invés de fórmula de soja (o leite de soja não deve ser usado nos primeiros seis meses de vida devido a risco nutricional);
- Para crianças com APLV IgE mediada é sugerida fórmula com proteína extensamente hidrolisada, ao invés de fórmula extensamente hidrolisada de arroz.

Recomendação

O tratamento de pacientes com alergia alimentar é baseado na exclusão do alimento co-

nhecido ou suspeito de estar causando sintomas. Nos lactentes, a substituição por fórmula com proteína extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos garante o sucesso do tratamento. Porém, nos lactentes em aleitamento natural, este deve ser mantido, sendo que a mãe deve ser orientada a iniciar dieta de restrição.

8. DE QUE FORMA A TERAPIA NUTRICIONAL PODE SER IMPLEMENTADA?

No lactente com alergia ao leite de vaca, de acordo com opiniões de grupos de especialistas e sociedades de especialidades, dieta substitutiva com fórmulas com proteínas extensamente hidrolisadas ou fórmulas com aminoácidos devem ser prescritas. Considerando-se o elevado custo desse tipo de terapia, deve ser planejado teste de desencadeamento ou desafio, que é o único método com desempenho diagnóstico adequado no primeiro ano de vida⁶³(B)^{26,27,42,70,87}(D).

Reavaliação periódica deve ser feita, propondo novo teste de desencadeamento, pois a alergia ao leite de vaca é transitória, e o paciente pode ter perdido a sensibilidade àquele alimento⁸⁸(B)^{71,89-91}(D).

Recomendação

Devem ser utilizadas dietas com fórmulas de proteínas extensamente hidrolisadas ou com aminoácidos, sendo necessária reavaliação para verificar alergia do tipo transitória.

REFERÊNCIAS

1. Toporovski MS, Vieira MC, Spolidoro JVN, Morais MB, Fagundes-Neto U. Alergia ao leite de vaca. In: Lopez FA, Campos Jr D, eds. *Tratado de Pediatria – Sociedade Brasileira de Pediatria*. Barueri: Manole; 2007. p.863-71.
2. American College of Allergy, Asthma & Immunology. Food allergy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3 Suppl 2):S1-S68.
3. Walker-Smith J. An eye witness perspective of the changing patterns of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1313-6.
4. Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987;79:683-8.
5. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-96.
6. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species; a double-blind, placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
7. McMenamin C, McKersey M, Kuhnlein P, Hunig T, Holt PG. Gamma delta T cells down-regulate primary IgE responses in rats to inhaled protein antigens. *J Immunol* 1995;154:4390-4.
8. Hughes DA. The influence of the diet on the maturation of the immune system. *Allergy* 1998;53(Suppl 46):26-8.
9. Husby S, Mestecky J, Moldoveanu Z, Holland S, Elson CO. Oral tolerance in humans. T cell but not B cell tolerance after antigen feeding. *J Immunol* 1994;152:4663-70.
10. Strobel S, Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice, 3: systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr Res* 1984;18:588-94.
11. Lamont AG, Mowat AM, Parrott DM. Priming of systemic and local delayed-type hypersensitivity responses by feeding low doses of ovalbumin to mice. *Immunology* 1989;66:595-9.
12. Kellermann SA, McEvoy LM. The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli. *J Immunol* 2001;167:682-90.
13. Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998;19:173-81.
14. Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:228-38.
15. Jenkins JA, Griffiths-Jones S, Shewry PR, Breiteneder H, Clare Mills EN. Structural

- relatedness of plant food allergens with specific reference to cross-reactive allergens: an in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:163-70.
16. Gendel SM. The use of amino acid sequence alignments to assess potential allergenicity of proteins used in genetically modified foods. *Adv Food Nutr Res* 1998;42:45-62.
 17. Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, Beyer K, Sampson HA. Identification of IgE- and IgG-binding epitopes on alpha(s1)-casein: differences in patients with persistent and transient cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:379-83.
 18. Metcalfe DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL. Assessment of the allergenic potential of foods derived from genetically engineered crop plants. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1996;36(suppl):S165-86.
 19. Hill DJ, Sporik R, Thorburn J, Hosking CS. The association of atopic dermatitis in infancy with immunoglobulin E food sensitization. *J Pediatr* 2000;137:475-9.
 20. Moneret-Vautrin DA, Sainte-Laudy J, Kanny G, Frémont S. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:33-40.
 21. Plaut M. New directions in food allergy research. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:7-10.
 22. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
 23. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:159-65.
 24. Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, von Berg A, Diez U, Borte M, et al. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121:e44-52.
 25. Sloan AE, Powers ME, Sloan AE, Powers MD. A perspective on popular perceptions on adverse reaction to food. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:128-33.
 26. Høst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arc Dis Child* 1999;81:80-4.
 27. Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Alergia alimentar. *Rev Med Minas Gerais* 2008;18(1 Supl):S1-S44.

28. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Adverse Reactions to Foods Committee; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:10-20.
29. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding 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.
30. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. 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.
31. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, et al. Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5 of 31 total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;264:1152-6.
32. Marsh DG, Hsu SH, Roebber M, Ehrlich-Kautzky E, Freidhoff LR, Meyers DA, et al. HLA-DIN2-a genetic marker for immune response to short ragweed allergen RAS: response resulting primarily from natural antigen exposure. *J Exp Med* 1982;155:1439-51.
33. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants: a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child* 2002;87:478-81.
34. Oddy WH, Peat JK, Klerk NH. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:65-7.
35. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, Lau S, et al. Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at age three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
36. Majamaa H, Isolauri F. Probiotics, a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
37. Zeiger RS, 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.
38. Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, et al. Association between atopy and variants of the alpha subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994;7:125-9.
39. Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics* 2003;111:1662-71.
40. Wahn U, Von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-74.

41. Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome IIQ. *Lancet* 1989;1:1292-5.
42. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-9.
43. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease 4 year follow-up of a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
44. Escudero C, Quirce S, Fernández-Nieto M, Miguel J, Cuesta J, Sastre J, et al. Egg white proteins as inhalant allergens associated with Baker's asthma. *Allergy* 2003;58:616-20.
45. Vargiu A, Vargiu G, Locci F, Del Giacco S, Del Giacco GS. Hypersensitivity reactions from inhalation of milk proteins. *Allergy* 1994;49:386-7.
46. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children, part III: critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:291-307.
47. 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):4-5.
48. Oldaeus G, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman N-IM. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997;77:4-10.
49. Businco L, Giampietro PG, Lucenti P, Lucaroni F, Pini C, Di Felice G, et al. Allergenicity of mare's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1031-4.
50. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293-300.
51. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW Jr, Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
52. Oldaeus G, Bradley CK, Bjorksten B, Kjellman NI. Allergenicity screening of "hypoallergenic" milk-based formulas. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:133-5.
53. Host A, Samuelsson EG. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison: a double-blind placebo-controlled study in milk allergic children. *Allergy* 1988;43:113-8.
54. Sampson HA, Bernhisel-Broadbent J, Yang E, Scanlon SM. Safety of casein hydrolysate formula in children with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1991;118:520-5.

55. Bellioni-Businco B, Paganelli R, Lucenti P, Giampietro PG, Perborn H, Businco L. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1191-4.
56. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, Christie L, Burks AW, Sampson HA. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr* 2001;138:688-93.
57. Sampson HA, James JM, Bierhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow's milk. *Pediatrics* 1992;90:463-5.
58. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *JPGN* 2010;50:422-30.
59. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM, et al. Hydrolyzed cow's milk formulae: allergenicity and use in treatment and prevention: an ESPACI position paper. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-11.
60. Bhatia J, Greer F; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.
61. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
62. David TJ. Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1984;59:983-6.
63. Reibel S, Rohr C, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. What safety measures need to be taken in oral food challenges in children? *Allergy* 2000;55:940-4.
64. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
65. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.
66. Sampson HA. Food allergy, part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:981-9.
67. Kelso JM, Connaughton C, Helm RM, Burks W. Psychosomatic peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:650-1.
68. Bock SA, Atkins FM. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 1990;117:561-7.
69. Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89:272-8.

70. Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-3.
71. Fleischer DM, Convoover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
72. Paganus A, Juntunen-Backman K, Savilahti E. Follow-up of nutritional status and dietary survey in children with cow's milk allergy. *Acta Paediatr* 1992;81:518-21.
73. Tianen JM, Nuutinen OM, Kalavainen MP. Diet and nutritional status in children with cow's milk allergy. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:605-12.
74. Medeiros LC, Speridião PG, Sdepanian VL, Fagundes-Neto U, Morais MB. Ingestão de nutrientes e estado nutricional de crianças em dieta isenta de leite de vaca e derivados. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:363-70.
75. Arvola T, Holmberg-Marttila D. Benefits and risks of elimination diets. *Ann Med* 1999;31:293-8.
76. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
77. Henrikwen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Bottren G. Nutrient intake among two-year old children on cow's milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89:272-8.
78. David TJ, Waddington E, Stanton RH. Nutritional hazards of elimination diets in children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1984;59:323-5.
79. Bierman CW, Shapiro GG, Christie DL, VanArsdel PP Jr, Furukawa CT, Ward BH. Allergy grand round: eczema, rickets, and food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:119-27.
80. Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1019-21.
81. Werfel SJ, Cooke SK, Sampson HA. Clinical reactivity to beef in children allergic to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:293-300.
82. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
83. Yunginger JW, Sweeney KG, Sturmer WQ, Giannandrea LA, Teigland JD, Bray M, et al. Fatal food-induced anaphylaxis. *JAMA* 1988;260:1450-2.
84. Vierk K, Falci K, Wolyniak C, Klontz KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:1022-6.

85. Banes-Koerner C, Sampson HA, Simon RA, eds. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1991. p.332-54.
86. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl 21):1-125.
87. Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8.
88. Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998;316:1271-5.
89. Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-7.
90. Sampson HA. Adverse reactions to foods. In: *Allergy: principles and practice*. 5th ed. St Louis: Mosby Year-Book;1998.
91. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, et al. The effect of hydrolyzed cow's milk formula on allergy prevention in the first year of life: the German Infant International Intervention Study, a randomized double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:533-40.