



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ARTURO LICÍNIO DE OLIVEIRA LÓPEZ

***Leite hidrolisado em crianças com alto risco atópico: qual a sua
eficácia?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF. DRA. MARIA DEL CARMEN BENTO TEIXEIRA
DRA. SÓNIA GASPAS DE LEMOS

MARÇO/2017

Índice

Resumo	2
Palavras-chave	3
Abstract	4
Keywords	5
Abreviaturas	6
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Resultados	10
A prevenção primária das DA: o conhecimento actual	10
A “marcha alérgica” e a importância da prevenção primária	13
O estudo GINI e o papel das FH na prevenção primária de DA	14
As FH e a prevenção primária de DA: as conclusões de outros estudos.....	23
As FH nas guidelines internacionais de prevenção das DA	26
As FH e sua viabilidade da sua utilização na prevenção das DA.....	27
O papel das FH na prevenção das DA: uma análise crítica.....	29
Discussão	31
Conclusão	36
Referências Bibliográficas	37

Resumo

A prevalência de doenças alérgicas (DA) em idade pediátrica aumentou consideravelmente nos últimos anos, constituindo um grave problema de saúde pública com grandes consequências económicas e sociais. Na prevenção primária de DA a utilização de fórmula infantil de leite de vaca hidrolisada (FH) em crianças de alto risco alérgico tem sido amplamente defendida. Com o objectivo de avaliar a pertinência desta intervenção foi feita uma revisão narrativa das publicações relacionadas com a prevenção primária das DA com recurso às FH. Recorrendo a vários motores de busca científica extraíram-se artigos científicos originais, revisões narrativas e sistemáticas e meta-análises publicadas a partir de 2006 (exceptuando estudos prospectivos com início prévio). Os artigos incluídos contaram com as *guidelines* de prevenção primária da DA, ensaios clínicos com FH, análises económicas da FH e revisões narrativas e sistemáticas assim como meta-análises da área. Adicionalmente, foi feita também uma pesquisa das várias referências bibliográficas dos trabalhos que foram seleccionados na primeira fase de pesquisas, respeitando as condições anteriormente impostas. Existem várias hipóteses que explicam o aumento recente das DA e uma evolução da compreensão da fisiopatologia das DA seguidas pelas *guidelines* da área, que têm frequentes actualizações. A importância da prevenção primária de DA em crianças de alto risco alérgico é frisada no sentido de evitar a “marcha alérgica” – fenómeno de desenvolvimento sequencial de diversas DA. Diversos ensaios clínicos com metodologias diferentes defendem o papel preventivo das FH na DA em crianças de alto risco, destacando-se o estudo “German Infant Nutritional Intervention” (GINI). No entanto, a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises deste tema não confirmam o papel preventivo das FH apontando várias falhas metodológicas e enviesamentos dos estudos clínicos da área. Principalmente, o enviesamento de publicação por uma maior dificuldade em publicar estudos com resultados negativos

provocou uma sobre-estimação do efeito preventivo das FH pelas meta-análises mais antigas. Embora desde 2005 todos os ensaios clínicos sejam obrigatoriamente registados numa plataforma de acesso público, com a descrição metodológica, a maioria dos estudos científicos que discutem o papel preventivo das FH na DA tiveram início previamente. Portanto, até surgirem evidências de novos ensaios clínicos que colmatem as falhas e enviesamentos encontrados pelas revisões sistemáticas e meta-análises prévias devemos evitar exagerar o potencial preventivo das FH nas DA em crianças de alto risco.

Palavras-chave

Doenças alérgicas; marcha alérgica; risco atópico; prevenção primária; fórmulas
hidrolisadas

Abstract

The prevalence of allergic diseases (AD) on paediatric patients has considerably increased recently, posing a serious threat on public health and causing major economical and social problems. Regarding primary prevention of AD, the use of hydrolyzed cow milk formulas (HF) on children with high allergic risk has been widely supported. Aiming to assess the efficacy of HF a narrative review was made of publications related with primary prevention of AD using HF. Several scientific search engines were used to select clinical trials, narratives and systematic reviews and meta-analysis published since 2006 (except prospective trials that began before). Guidelines on primary prevention of AD, clinical trials with HF and their economical analyses as well as narratives and systematic reviews and meta-analysis on this subject were included in this review. Moreover, an additional research on references of the selected publications was done, respecting the previous conditions. There are several theories explaining the recent rise of AD on children and an evolution on our understanding of physiopathology of AD, carefully followed by frequent updates on guidelines. The importance of primary prevention of AD in high-risk infants is emphasized when it comes to avoiding the “allergic march” – a sequential development of AD described by literature. Several clinical trials, although with different methodologies, defend the preventive role of HF on AD on high-risk children, remarkably the “German Infant Nutritional Intervention” (GINI) study. However, systematic reviews and meta-analysis of this subject deny the efficacy of HF, pointing several methodological flaws and bias on existing clinical trials and literature. Mainly, publication bias responsible for difficulting publication of trials with negative results has caused an over-estimation of the preventive effect of HF by older meta-analysis. Although since 2005 all clinical trials have a mandatory registration on a public access platform, with a methodological description, most of clinical trials on this area had been previously initiated. In conclusion, until

new evidence is found by clinical trials that rectify methodological flaws and biases identified by systematic reviews and meta-analysis the preventive effect of HF on AD must not be overstated.

Keywords

Allergic diseases; allergic march, atopic risk; primary prevention; hydrolyzed formulas

Abreviaturas

AA	Alergia alimentar
APLV	Alergia às proteínas do leite de vaca
DA	Doenças alérgicas
EA	Eczema atópico
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FEH	Fórmula de leite de vaca extensamente hidrolisada
FEH-C	Fórmula de leite de vaca com caseína extensamente hidrolisada
FEH-S	Fórmula com proteína do soro do leite extensamente hidrolisada
FH	Fórmula de leite de vaca hidrolisado
FI	Fórmula de leite infantil
FLV	Fórmula de leite adaptada de vaca
FPH	Fórmula de leite de vaca parcialmente hidrolisada
FPH-S	Fórmula com proteína do soro do leite parcialmente hidrolisada
GEE	Equações generalizadas de estimação
GINI	<i>German Infant Nutritional Intervention</i>
ITT	Índice de Massa Corporal
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PLV	Proteínas do leite de vaca
POR	<i>Population odds ratio</i>
PP	<i>Per protocol</i>
RA	Rinite alérgica
RR	<i>Relative risk</i>
TAHS	<i>Tasmanian Longitudinal Health Study</i>
UK/FSA	<i>United Kingdom Food Standards Agency</i>

Introdução

A prevalência de doenças alérgicas (DA) em idade pediátrica aumentou consideravelmente nos últimos anos.¹ Este aumento é um grave problema de saúde pública com enormes consequências a nível mundial. Estas doenças comportam consideráveis custos financeiros às famílias e sistemas nacionais de saúde²⁻⁴ assim como afectam substancialmente o bem-estar emocional dos doentes e suas famílias.⁵ São particularmente vulneráveis as crianças em países em desenvolvimento⁶, com menor acesso aos cuidados de saúde. As DA são actualmente das doenças crónicas mais prevalentes nos jovens⁷, prolongando-se no tempo o seu impacto no bem-estar dos doentes e familiares. A investigação nesta área tem procurado causas responsáveis pelas DA existindo diversas hipóteses que justificam o aparecimento destas patologias⁸ e propõem medidas subsequentes para evitar o seu aparecimento na infância. A prevenção primária infantil traz grandes benefícios a curto e longo prazo ao reduzir o risco de manifestações alérgicas mais graves na idade adulta.⁹

Existem diversas propostas de medidas de prevenção primária das DA mas não há nenhuma comprovadamente eficaz. A intervenção alimentar no período da infância precoce tem sido objecto de estudo na prevenção destas patologias.¹⁰ O potencial alérgico das proteínas do leite de vaca (PLV) – caseína, alfa-lactalbumina e beta-lactoglobulina é amplamente reconhecido.¹¹ Um tema muito estudado é a utilização de fórmula infantil (FI) de leite de vaca hidrolisada, vulgarmente designadas leites hidrolisadas (FH), na prevenção de DA em crianças de alto risco. Embora não exista um mecanismo fisiopatológico que explique categoricamente o funcionamento o suposto efeito preventivo das FH¹², vários ensaios clínicos realizados com estas fórmulas defendem a eficácia destas fórmulas. Um dos estudos mais importantes, que comparou vários tipos de fórmulas infantis (FI), aponta para uma menor prevalência de DA com FH.¹³ O estudo mostra uma diminuição significativa do risco com a utilização de fórmulas

de proteínas do soro do leite parcialmente hidrolisada (FPH-S) mas uma maior diminuição com fórmulas com caseína extensamente hidrolisada (FEH-C). A diferença substancial de preços entre as várias FH e a fórmula de leite adaptado de vaca (FLV) estimulou a realização de análises económicas da utilização destas fórmulas na prevenção de DA, com resultados favoráveis à LPH-S na Europa¹⁴⁻¹⁸ e Ásia.¹⁹⁻²¹

Os resultados destes estudos foram incluídos nas *guidelines* de várias sociedades científicas, que recomendam o uso de FH para a prevenção de DA em crianças de alto risco²²⁻²⁴. No entanto, estudos realizados pela Federal Drug's Administration (FDA) e a United Kingdom Food Standards Agency (UK/FSA) defendem que os resultados dos estudos em que se baseiam as *guidelines* não apresentam evidências conclusivas quanto à eficácia das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco.^{25,26} Assim, o objectivo deste trabalho é tentar esclarecer qual o verdadeiro papel das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco e, se demonstrado o efeito preventivo destas, se existe um tipo mais indicado para esse efeito, numa perspectiva económica e de saúde.

Materiais e Métodos

Os métodos utilizados no trabalho seguiram o modelo utilizado para as revisões narrativas. Foram objecto de pesquisa todos os trabalhos relacionados com a prevenção primária das DA através da utilização de FI, nomeadamente FH. Foram seleccionados trabalhos de diversas tipologias: artigos científicos, revisões narrativas e sistemáticas e meta-análises sobre a prevenção primária das DA, priorizando-se as publicações relacionadas com as FH.

A pesquisa dos trabalho foi feita durante o período de Maio a Dezembro de 2016, recorrendo aos seguintes motores de pesquisa: b-on™, Web of Science™, ClinicalKey™, Scopus™, ScienceDirect™, ResearchGate™ e Google Scholar™. A pesquisa consistiu na procura de trabalhos em cujo título, resumo, palavras-chave ou conteúdo fossem utilizados os seguintes termos de pesquisa: [*“milk formula” OR “hydrolyzed milk” OR “hypoallergenic formula”*] AND [*“allergy” OR “atopic dermatitis” OR “atopic eczema” OR “asthma” OR “allergic rhinitis”*] AND [*“primary prevention” OR “dietary intervention” OR “prophylaxis”*].

A pesquisa foi limitada aos materiais publicados entre os anos de 2006 e 2016 e aos quais os motores de busca permitissem acesso total ao texto, na língua inglesa, portuguesa, espanhola e italiana. No caso específico de artigos originais, foi aberto uma excepção a estudos prospectivos com início anterior a 2006.

Durante a selecção dos artigos foram excluídos artigos em duplicado assim como *guidelines* de sociedades científicas onde não fossem feitas recomendações sobre a prevenção primária de DA.

Adicionalmente, foi feita uma pesquisa das várias referências bibliográficas dos trabalhos que foram seleccionados na primeira fase de pesquisas, respeitando os limites anteriormente impostos.

Resultados

A prevenção primária das DA: o conhecimento actual

As DA são um grupo amplo de doenças crónicas em que mecanismos imunológicos iniciam uma reacção de hipersensibilidade. Esta reacção surge em resposta a uma proteína alergénica específica mediada por anti-corpos ou por células, que pode ser imediata ou demorada²⁷. As DA incluem um leque diverso de patologias como a asma, rinite alérgica (RA), eczema atópico (EA), alergias alimentares (AA) e urticária, com maior prevalência na população pediátrica.⁷ O diagnóstico destas patologias é normalmente feito com base na história clínica e testes de sensibilização alérgica.

Embora a etiologia das DA seja ainda desconhecida, existem factores de risco genético envolvendo diversos genes cuja interacção com factores ambientais predispõe ao seu aparecimento. Os factores de risco genético traduzem-se em polimorfismos associados tanto à sensibilização alérgica como ao desenvolvimento de DA específicas. No EA, polimorfismos nos genes reguladores da função barreira da pele como o da filagrina e na asma genes reguladores da função epitelial como o ADAM 33 (*A Disintegrin and metalloprotease 33*) aumentam o risco de desenvolvimento de DA, independentemente da sensibilização alérgica.²⁷

O desenvolvimento da tolerância imunológica é um processo crítico que decorre na infância precoce e as suas eventuais alterações costumam ter início nos primeiros anos de vida. Inicialmente, com o apoio de vários estudos, postulou-se que a mucosa infantil fosse imunologicamente imatura e que o contacto precoce com alergénios alimentares conduzisse ao desenvolvimento de DA.¹⁰ Consequentemente, foi recomendada a diversificação alimentar tardia com introdução tardia na dieta infantil de alimentos potencialmente alergénicos.²⁸ O aleitamento materno exclusivo prolongado (no mínimo até aos 6 meses) com evicção de alimentos potencialmente alergénicos da dieta materna considerou-se o *gold standard* da

prevenção de DA. Nesse contexto, as FH começaram a ser apontadas como opções viáveis na prevenção primária de DA em crianças nas quais o aleitamento materno fosse impossível ou insuficiente. Apesar da realização de vários ensaios clínicos com FH em crianças de alto risco alérgico, não existe um mecanismo fisiopatológico que explique categoricamente o funcionamento desse alegado efeito preventivo.¹²

No entanto, a recomendação de evicção prolongada de alimentos potencialmente alergénios foi posteriormente refutada por estudos que não encontraram um efeito preventivo no aleitamento materno exclusivo prolongado.²⁹ Pelo contrário, em certos casos o aleitamento materno exclusivo prolongado pode aumentar o risco de sensibilização alérgica e AA.³⁰ Igualmente, foi demonstrado que a diversificação alimentar tardia não tinha relação com o desenvolvimento de DA mas que a diversificação alimentar precoce³¹, entre os 4 e 6 meses, constituía uma “janela de oportunidade” para a prevenção destas patologias.¹⁰ Nesse sentido, as *guidelines* da prevenção primária de DA recomendam a diversificação alimentar durante a “janela de oportunidade”. O aleitamento materno deve seguir até aos 6 meses, sem necessidade de evicção de alimentos potencialmente alergénios da dieta materna.²²⁻²⁴

Nos últimos anos, o rápido aumento da prevalência das DA entre as crianças tem levado à formulação de diversas explicações para este fenómeno. O aumento da prevalência das DA na população pediátrica global tem sido associada com mudanças drásticas no estilo de vida nas últimas décadas.⁸ A hipótese da higiene sugere que a diminuição da taxa de infecções na infância tem contribuído para o aumento das DA. Crianças nascidas em famílias numerosas com irmãos mais velhos ou habitantes de zonas rurais ou casas com animais têm menor risco de desenvolverem estas patologias.³² O maior contacto com endotoxinas e outros factores virais e bacterianos que suscitam uma reação imunológica com diminuição da produção de citocinas inflamatórias é a causa atribuída. A hipótese da obesidade especula que o aumento da

obesidade, indutora de um estado inflamatório, é o responsável pelo aumento de DA, algo apoiado por estudos que estudaram esta associação.³³

Relativamente à dieta, existem igualmente várias hipóteses a considerar. A hipótese da gordura alimentar advoga que a diminuição do consumo de gordura animal em detrimento de óleos vegetais é responsável pela aumento de DA. É sugerido que os ácidos gordos dos óleos vegetais desencadeiam mecanismos imunológicos que promovem a produção de IgE e assim a sensibilização alérgica e desenvolvimento de DA. Por sua vez, a hipótese dos anti-oxidantes defende que a diminuição do consumo de vegetais e fruta fresca (importante fontes de anti-oxidantes) pode ter provocado o aumento desta patologias, embora não haja explicação para este efeito.³² A hipótese da vitamina D defende que valores inadequados desta vitamina são responsáveis pelo aumento de DA, tomando duas formas distintas. A hipótese do excesso afirma que uma maior administração de vitamina D em crianças é responsável pelo desenvolvimento de DA, enquanto que a hipótese do defeito afirma o contrário, atribuindo o risco de desenvolvimento de DA à menor exposição solar.³⁴

Outra hipótese formulada contraria o paradigma de que o contacto com alergénios alimentares na dieta infantil aumenta o risco de desenvolvimento de DA atribuindo-lhe, pelo contrário, um factor preventivo.³⁵ Esta hipótese, a da exposição dual a alergénios, sugere que a exposição oral precoce a alergénios diminui o risco de DA enquanto a exposição cutânea em baixas doses o aumenta.³² Assim, em doentes com polimorfismos que reduzem a função de genes reguladores da barreira cutânea existe uma maior permeabilização cutânea e conseqüentemente uma maior sensibilização alérgica.³⁶

A “marcha alérgica” e a importância da prevenção primária

O pico de incidência é diferente entre as DA, assim como o seu tempo de duração.³⁷ O EA é a doença crônica dermatológica mais frequente na infância³⁸, tendo o seu pico nos 2 primeiros anos de vida. Esta doença tem tendência para melhorar ou entrar em remissão ao longo da infância³⁹. A AA aos mais diversos tipos de alimentos é uma doença em rápida expansão⁴⁰. À semelhança do EA, o seu pico acontece nos 2 primeiros anos de vida e tem tendência a desaparecer ao longo da infância.⁴¹ A asma e a RA têm um pico de incidência mais tardio na infância.⁴² O aparecimento EA aumenta consideravelmente o risco do surgimento de outras DA concomitantemente.⁴³ As DA podem surgir isoladamente em qualquer idade, mas vários estudos sugerem a existência de um padrão sequencial no desenvolvimento destas doenças. No padrão proposto o EA é a primeira manifestação de DA, seguida por uma sequência típica de AA, RA e asma. Esta progressão de DA do EA à asma, com remissão das primeiras manifestações e subsequente desenvolvimento de outras, é conhecida como “marcha alérgica” ou “marcha atópica”. A atopia é definida como a propensão pessoal ou familiar para a produção de anticorpos IgE em resposta a alérgenos comuns.⁴⁴ No entanto a produção de anticorpos IgE para alérgenos comuns – sensibilização alérgica – não implica necessariamente o desenvolvimento de DA, embora haja uma forte correlação.⁴⁵

O “Tasmanian Longitudinal Health Study” (TAHS) parece mostrar que o progresso sintomatológico nesta “marcha atópica” é influenciado pela idade de aparecimento e persistência do EA.^{46,47} Igualmente, parece provar que a presença de RA na infância e a precocidade desta doença aumenta seriamente o risco de desenvolver asma e a sua persistência na idade adulta.⁴⁸ É importante salientar que os resultados deste estudo indicam que esta associação só é significativa em casos de asma atópica.⁴⁹

O estudo GINI e o papel das FH na prevenção primária de DA

O “German Infant Nutritional Intervention” (GINI) é um importante estudo prospectivo do efeito de várias FI no desenvolvimento de DA em crianças com alto risco atópico.¹³ O risco atópico foi classificado como único (um pai e/ou irmão com antecedentes de DA) ou biparental (ambos os pais com antecedentes de DA). Distribuiu-se aleatoriamente um grupo de 2252 crianças recém-nascidas por 4 tipos de FI diferentes a utilizar durante os primeiros 4 meses de vida. As FI usadas foram FLV e 3 tipos diferentes de LH: fórmula com proteína do soro do leite parcialmente hidrolisada: (FPH-S), fórmula com proteína do soro de leite extensamente hidrolisada (FEH-S) e fórmula de leite com caseína extensamente hidrolisada (FEH-C). Foram dadas recomendações escritas que encorajavam o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 6 meses de vida e a utilização da FI apenas como suplemento ao aleitamento materno. Foi dada FI para apenas 6 meses de vida, deixando ao critério dos pais o momento adequado da sua introdução. Igualmente, foi aconselhado às mães que não alterassem a sua dieta durante o período de aleitamento e deixando-lhes a decisão de quando começar diversificação alimentar ao seu critério. Foram dadas outras recomendações sobre a diversificação alimentar.⁵⁰ Foi pedido aos pais que registassem semanalmente o tipo de leite usado (leite materno, FI do estudo ou outra FI), alimentos sólidos introduzidos e qualquer problema de saúde, com as datas exactas. As crianças foram examinadas várias vezes durante o primeiro ano de vida e os pais entrevistados sobre qualquer problema de saúde. Igualmente, foram registados factores sócio-económicos, familiares, de condições de vida e hábito tabágicos e foram feitas visitas pontuais no caso do aparecimento de sintomas de DA. Durante os anos seguintes de estudo foram feitos questionários sobre eventuais problemas de saúde, factores ambientais associados assim como exames médicos ocasionais. A distribuição pelos grupos foi duplamente cega até ao terceiro

ano de estudo, quando por motivos de preenchimento de requisitos de financiamento acabou a dupla ocultação.

O estudo de seguimento até ao primeiro ano de vida apresentou resultados favoráveis ao papel preventivo das FH no surgimento da DA. As DA incluídas neste estudo foram o EA, urticária e AA, excluindo-se a asma e RA devido à dificuldade dum diagnóstico definitivo no primeiro ano de vida. A análise estatística, com as incidências de cada patologias sob a forma de *odds ratio* (OR), foi ajustada relativamente ao género, história familiar de EA e hábitos tabágicos maternos pós-parto. Os dados do grupo de intervenção que cumpriram o protocolo de alimentação do estudo (denominado “*per protocol*” ou PP) apontaram efeitos preventivos a alguns tipos de LH. A FEH-C reduziu significativamente a incidência de DA, nomeadamente a urticária e AA, diminuindo consideravelmente o risco de EA. Considerando apenas a incidência de EA, que a FPH-S quer FEH-C têm um efeito protector no desenvolvimento desta patologia (Tabela 1). Os mesmos resultados (embora não fossem apresentados no artigo) foram obtidos ao estudar o grupo de intervenção inicialmente recrutado para este estudo (denominado “*intention-to-treat*” ou ITT) que foi seguido até ao primeiro mês de vida. Em nenhuma análise estatística realizada a FEH-S mostrou ter um um efeito preventivo no aparecimento de DA.⁵⁰

Os resultados do estudo ao fim de 3 anos de seguimento confirmaram o efeito protector de algumas FH no aparecimento de DA, principalmente através da diminuição do risco de EA. Neste estudo foi acrescentado ao quadro de DA estudadas a asma, não tendo sido encontrado um efeito preventivo de nenhuma FH no aparecimento desta patologia. No grupo PP foram incluídas todas as crianças alimentadas com FI até aos 4 meses de vida e que cumpriram o protocolo de alimentação do estudo. Na análise estatística deste grupo foram utilizados OR ajustados relativamente ao género e hábitos tabágicos maternos pós-parto em todas as patologias analisadas. Outras variáveis específicas para cada patologia foram incluídas: a

história familiar de DA, EA e asma (na DA, EA e asma, respectivamente) e na asma, a região do estudo e presença de animais domésticos. Foram considerados 2 grupos ITT: um que incluiu toda as crianças recrutadas inicialmente e outro que excluiu apenas as crianças amamentadas exclusivamente durante o estudo. Dada a perda de participantes neste *follow-up* foram utilizadas equações generalizadas de estimação (GEE) e as incidências cumulativas e prevalências periódicas de cada patologia foram apresentadas como *populations odds ratio* (POR) na análise estatística dos grupos ITT. No grupo PP a FPH-S e FEH-C diminuíram substancialmente a incidência cumulativa do EA assim como a sua prevalência até ao momento (Tabela 1). No entanto, ao considerar todas as DA, a FPH-S e FEH-C reduzem apenas a prevalência das DA até ao primeiro ano de vida no grupo PP. Considerando o grupo ITT que excluiu as crianças exclusivamente amamentadas não existiu diminuição do risco de DA. Apesar disso, a FEH-C diminuiu significativamente a incidência cumulativa (Tabela 1). e prevalência aos 3 anos de EA e a FPH-S diminuiu a prevalência de EA até ao 3 anos (Tabela 2). No grupo ITT que incluiu todas as crianças recrutadas inicialmente, houve diluição destes resultados. À semelhança do estudo anterior, a FEH-S não mostrou ter um efeito preventivo no aparecimento de DA em nenhuma análise.⁵¹

Os resultados do seguimento ao fim de 6 anos reiteraram o efeito preventivo da FPH-S e FEH-C no aparecimento de EA, principal reponsável pela diminuição do risco de DA. Os dados do seguimento foram colhidos com base em questionários escritos enviados aos pais com perguntas relativas ao diagnóstico médico de DA, tendo incluído pela primeira vez perguntas sobre a RA. Igualmente, foram registados factores socio-económicos, familiares, de condições de vida e hábito tabágicos. No grupo PP foram incluídas as crianças alimentadas com FI até aos 4 meses de vida e que cumpriram o protocolo de alimentação do estudo. A análise estatística deste grupo foi ajustada relativamente ao género, hábitos tabágicos maternos pós-maternos,

região do estudo, nível educacional parental e presença de animais domésticos nas patologias analisadas (DA e EA). Outras variáveis específicas para cada patologia foram incluídas: a história familiar de DA e EA e asma (na DA e EA, respectivamente) e a presença de irmãos no caso do EA. No grupo ITT foram incluídas todas as crianças recrutadas inicialmente. Dada a perda de participantes neste *follow-up* foram utilizadas GEE e os as incidências cumulativas de cada patologia foram apresentadas como *relative risk* (RR) na análise estatística dos grupos ITT e PP. No grupo PP a FPH-S e FEH-C diminuíram significativamente a incidência cumulativa de DA, particularmente o EA (Tabela 1). Adicionalmente, pela primeira vez, a FEH-S mostra um efeito preventivo na DA (particularmente no EA) reduzindo a incidência cumulativa de casos entre a nascença e os 6 anos. No grupo ITT os resultados foram diluídos continuando a FEH-S a diminuir o risco de DA, especificamente o EA. Não foram encontrados dados significativos em nenhuma das análises realizadas que apoiassem o papel preventivo das FH na asma e na RA.⁵²

No *follow-up* do estudo aos 10 anos os resultados obtidos voltaram a mostrar dados favoráveis ao efeito protector da da FPH-S e FEH-C no EA.⁵³ Não foi reafirmado o efeito preventivo que a FEH-S mostrou no estudo anterior (Tabela 1). Os dados do estudo foram colhidos em 2 fases: inicialmente foram enviados questionários escritos aos pais semelhantes aos questionários do estudo de seguimento aos 6 anos e posteriormente as crianças foram convidadas ao centro de investigação para um exame clínico e análises sanguíneas para avaliação dos níveis de IgE específicos para um leque de alérgenos comuns. Na análise estatística dos grupos ITT e PP deste *follow-up* foram utilizadas GEE e as incidências cumulativas e prevalências periódicas sob a forma de RR. No grupo PP foram incluídas todas as crianças alimentadas com FI até aos 4 meses de vida que cumpriram com o protocolo do estudo. Adicionalmente, a análise estatística do grupo PP foi ajustada relativamente ao género,

região do estudo, nas patologias analisadas (DA, EA, asma e RA). Outras variáveis específicas para cada patologia foram incluídas: a história familiar de DA, EA, asma e RA (na DA, EA, asma e RA respectivamente). Foram considerados 2 grupos ITT: um que incluiu toda as crianças recrutadas inicialmente e outro que excluiu apenas as crianças amamentadas exclusivamente durante o estudo. Adicionalmente, a análise estatística do grupo ITT que excluiu as crianças amamentadas exclusivamente durante o estudo foi ajustada relativamente ao género, região do estudo, na patologias analisadas (DA, EA, asma e RA). Outras variáveis específicas para cada patologia foram incluídas: a história familiar de DA, EA, asma e RA (na DA, EA, asma e RA respectivamente). No grupo PP a FPH-S e FEH-C diminuíram a incidência cumulativa das DA, principalmente através da redução de casos de EA. Em ambos grupos ITT os resultados foram diluídos, embora o efeito protector destas fórmulas continuasse a ser estatisticamente significativo. Não houve diminuição do risco de asma e RA com nenhuma FH e o resultado dos testes alergénicos não tiveram significância estatística.

O artigo mais recente do acompanhamento do estudo GINI até aos 15 anos demonstrou resultados consistentes com os artigos anteriores. O artigo concluiu que existem dados favoráveis à intervenção precoce com certas FH na prevenção pediátrica de DA até à adolescência.¹³ O método do estudo foi semelhante ao seguido nos *follow-up* anteriores. Inicialmente foram enviados questionários escritos aos pais semelhantes aos questionários previamente usados nos estudos anteriores. Desta vez foram convidadas todas as crianças que inicialmente participaram no estudo. Posteriormente as crianças foram convidadas ao centro de investigação, onde foi realizado um exame clínico detalhado assim como análises sanguíneas para avaliação dos níveis de IgE específicos para um leque de alergénios comuns e uma espirometria. Na análise estatística dos grupos ITT e PP deste *follow-up* foram utilizadas GEE e as incidências cumulativas e prevalências periódicas foram apresentadas sob a forma de RR

e OR, respectivamente. No grupo PP foram incluídas as crianças alimentadas com FI até aos 4 meses de vida que cumpriram com o protocolo do estudos. A análise estatística deste grupo PP foi ajustada relativamente ao género, região do estudo, nível educacional parental e existência de irmãos mais velhos nas patologias analisadas (DA, EA, asma e RA). Outras variáveis específicas para cada patologia foram incluídas: a história familiar de DA, EA, asma e RA (na DA, EA, asma e RA respectivamente). No grupo ITT foram incluídas todas as crianças recrutadas inicialmente. Pela primeira vez nos 15 anos de estudo os resultados mostraram uma associação preventiva entre alguns tipos de FH e a asma e RA. Também foi confirmado a ausência de significância estatística da LEH-S. A análise estatística do grupo ITT, mostrou que a FEH-C tem um efeito preventivo no desenvolvimento de DA. A FEH-C diminuiu a prevalência de asma, da RA e EA entre os 11 e 15 anos (Tabela 2) e a incidência cumulativa da RA e EA (Tabela 1). Contudo, no grupo PP o efeito protector foi apenas verificado na incidência cumulativa do EA. Relativamente à FPH-S o seu efeito preventivo foi verificado no grupo ITT na prevalência entre os 11 e 15 anos da RA e na incidência cumulativa do EA. No grupo PP apenas foram encontrados resultados significativos na incidência cumulativa do EA. Os dados da espirometria demonstraram melhores índices de capacidade pulmonar no grupo da FEH-C, mas sem diferenças significativas entre os grupos. Particularmente, os índices de função pulmonar da LEH-C foram significativamente melhores mas as diferenças entre os vários grupos atenuaram-se após a broncodilatação. O resultado dos testes alérgicos não tiveram significância estatística.

Em conclusão, a avaliação de ao fim de 15 anos em crianças de alto risco atópico que utilizaram nos primeiros 4 meses de vida 3 tipos de FH mostrou efeitos preventivos no EA, asma e RA com a FEH-C e FPH-S. Estas FH conseguiram reduzir a incidência cumulativa de DA, particularmente através da diminuição consistente da incidência cumulativa de EA, tendo-

se verificado efeitos preventivos na asma e RA apenas no seguimento dos 15 anos. O efeito preventivo foi principalmente observado no grupo PP, havendo diluição do efeito nos grupos ITT, frequentemente com perda de significância. Devido a essa diluição, vários seguimentos incluíram uma análise estatística de um grupo ITT que excluísse as crianças amamentadas exclusivamente, onde a diluição dos resultados do grupo PP foi mais ligeira.^{51,53} No entanto, a FEH-C foi a única fórmula utilizada que reduziu consistentemente a incidência cumulativa da DA de forma estatisticamente significativa ao longo de todo o estudo quer no grupo PP que no ITT. A redução da incidência cumulativa de DA deveu-se maioritariamente ao efeito protector que a FEH-C teve na incidência do EA, o que aconteceu com as restantes FH estudadas. Por sua vez, a FPH-S conseguiu reduzir consistentemente a incidência cumulativa do EA no grupo ITT de forma estatisticamente significativa ao longo do estudo. Desta forma o estudo concluiu que a FEH-C e FPH-S têm um efeito protector no EA ao longo de toda a infância, sem um aumento de incidência na adolescência, tendo um efeito preventivo superior a FEH-C. Contrariamente, a FEH-S não teve efeito preventivo nas DA ao longo da maioria do estudo, excepto no *follow-up* aos 6 anos, onde reduziu a incidência cumulativa das DA, especificamente do EA. Nenhuma das FH utilizadas esteve associada a uma diminuição estatisticamente significativa da sensibilização alérgica. A perda de participantes ao longo do seguimento levou à utilização de GEE na análise estatística da incidência cumulativa e prevalência periódica das patologias estudadas, usando ora RR ora OR. Estes valores foram apresentados em vários estudos com e sem ajustamento a determinadas variáveis que poderiam influenciar os resultados para cada patologia.

Tabela 1: Incidência cumulativa de cada patologia ao longo do estudo GINI									
		DA		EA		Asma		RA	
		PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
1º ano	FPH-S	0,65 ¹	Não são apresentados valores	0,56 ¹	Não são apresentados valores	Sem avaliação pelo estudo			
	FEH-S	0,86 ¹		0,81 ¹					
	FEH-C	0,51 ¹	0,52 ¹						
3º ano	FPH-S	0,76 ³	0,94 ²	0,60 ³	0,90 ²	Não são apresentados valores		Sem avaliação pelo estudo	
	FEH-S	1,01 ³	1,08 ²	0,87 ³	1,09 ²				
	FEH-C	0,76 ³	0,82 ²	0,53 ³	0,78 ²				
6º ano	FPH-S	0,75 ⁵	0,82 ⁴	0,64 ⁵	0,79 ⁴	Não são apresentados valores			
	FEH-S	0,78 ⁵	0,90 ⁴	0,74 ⁵	0,92 ⁴				
	FEH-C	0,67 ⁵	0,80 ⁴	0,55 ⁵	0,71 ⁴				
10º ano	FPH-S	0,79 ⁵	0,87 ⁴	0,67 ⁵	0,82 ⁴	1,43 ⁵	1,56 ⁴	1,08 ⁵	0,95 ⁴
	FEH-S	0,82 ⁵	0,94 ⁴	0,77 ⁵	0,91 ⁴	1,00 ⁵	1,58 ⁴	0,87 ⁵	0,93 ⁴
	FEH-C	0,72 ⁵	0,83 ⁴	0,58 ⁵	0,72 ⁴	0,94 ⁵	1,08 ⁴	0,93 ⁵	0,92 ⁴
15º ano	FPH-S	Não são apresentados valores		0,58 ⁵	0,75 ⁴	1,29 ⁵	1,26 ⁴	1,04 ⁵	0,90 ⁴
	FEH-S			0,71 ⁵	0,84 ⁴	1,01 ⁵	1,29 ⁴	0,95 ⁵	0,95 ⁴
	FEH-C	0,45 ⁵	0,60 ⁴	0,94 ⁵	0,91 ⁴	0,91 ⁵	0,77 ⁴		

Os valores a negrito tiveram significância estatística. **Abreviaturas:** DA (doença alérgica), EA (eczema atópico), RA (rinite alérgica), ITT (grupo *intention-to-treat*), PP (grupo *per-protocol*), FPH-S (fórmula parcialmente hidrolisada de soro de leite), FEH-S (fórmula extensamente hidrolisada de soro de leite), FEH-C (fórmula extensamente hidrolisada de caseína)

Métodos estatísticos (sobre-escritos): 1 *odds ratio* (OR); 2: population OR; 3: OR ajustados; 4: *relative risk* (RR); 5: RR ajustado. Em 3 e 5, os ajustamentos foram diferentes para cada patologia e cada *follow-up*

Tabela 2: Prevalência periódica de cada patologia ao longo do estudo

		DA		EA		Asma		RA	
		PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
1º ano	FPH-S	0,57²	0,90 ¹	0,49²	0,88 ¹	Sem avaliação pelo estudo		Sem avaliação pelo estudo	
	FEH-S	0,85 ²	0,97 ¹	0,81 ²	1,00 ¹				
	FEH-C	0,43²	0,72 ¹	0,33²	0,65¹				
1-3 anos	FPH-S	0,81 ²	0,88 ¹	0,46²	0,63 ¹	1,14 ²	1,20 ¹	Sem avaliação pelo estudo	
	FEH-S	0,93 ²	1,06 ¹	0,68 ²	0,87 ¹	1,25 ²	1,89 ¹		
	FEH-C	0,66 ²	0,63¹	0,46²	0,52¹	0,92 ²	0,83 ¹		
4-6 ano	FPH-S	0,71⁴	0,82 ⁴	0,53⁴	0,83 ⁴	1,64 ⁴	1,60 ⁴	0,95 ⁴	0,87 ⁴
	FEH-S	0,61⁴	0,85 ⁴	0,60⁴	0,85 ⁴	1,07 ⁴	2,16 ⁴	0,51 ⁴	0,66 ⁴
	FEH-C	0,62⁴	0,82 ⁴	0,48⁴	0,75 ⁴	2,22 ⁴	1,98 ⁴	0,75 ⁴	0,82 ⁴
7-10 ano	FPH-S	0,86 ⁴	1,00 ³	0,70 ⁴	1,18 ³	1,31 ⁴	1,26 ³	0,98 ⁴	0,85 ³
	FEH-S	0,87 ⁴	1,02 ³	0,65 ⁴	0,86 ³	1,37 ⁴	1,53 ³	1,07 ⁴	1,13 ³
	FEH-C	0,73 ⁴	0,81 ³	0,42 ⁴	0,74 ³	0,93 ⁴	0,85 ³	0,87 ⁴	0,82 ³
11-15 ano	FPH-S	Não são apresentados valores		0,43 ²	0,58 ⁵	0,95 ²	0,88 ⁵	0,78	0,67⁵
	FEH-S			1,02 ²	1,08 ⁵	1,02 ²	1,15 ⁵	0,94	0,84 ⁵
	FEH-C			0,43 ²	0,42⁵	0,47 ²	0,49⁵	0,91	0,59⁵

Os valores a negrito tiveram significância estatística. **Abreviaturas:** DA (doença alérgica), EA (eczema atópico), RA (rinite alérgica), ITT (grupo *intention-to-treat*), PP (grupo *per-protocol*), FPH-S (fórmula parcialmente hidrolisada de soro de leite), FEH-S (fórmula extensamente hidrolisada de soro de leite), FEH-C (fórmula extensamente hidrolisada de caseína). **Métodos estatísticos (sobre-escritos):** 1 population *odds ratio* (POR); 2: *odds ratio* (OR) ajustados; 3: *relative risk* (RR); 4: RR ajustado; 5: OR. Em 2 e 4, os ajustamentos foram diferentes para cada patologia e cada *follow-up*

As FH e a prevenção primária de DA: as conclusões de outros estudos

Nos últimos anos têm sido publicados artigos científicos que estudaram o papel das FH na prevenção das DA com metodologias diversas e conclusões distintas.

Os resultados de um estudo retrospectivo dos *outcomes* alérgicos em 3502 crianças não-seleccionadas até aos 5 anos alimentadas com FPH-S foram positivos para prevenção de DA em crianças de alto risco.⁵⁴ A selecção das crianças apoiou-se na sua forma de nutrição durante os primeiros 4 meses de vida: aleitamento materno exclusivo, uso exclusivo da FPH-S ou utilização de FLV durante pelo menos um mês. Os *outcomes* alérgicos estudados foram o EA, alergia às proteínas do leite de vaca (APLV), pieira recorrente e rinite crónica, tendo sido os participantes examinados e os dados obtidos revisados por pediatras. A análise estatística dos resultados mostra um risco aumentado de DA nas crianças alimentadas com FLV e um risco diminuído da FPH-S até ao quarto ano de idade. Os resultados foram semelhantes ao ajustar a análise tendo em conta o género e história familiar de atopia. Observou-se a existência de um maior risco de DA nas crianças com história familiar atópica, particularmente nas crianças de alto risco. Especificamente, nas crianças de alto risco a FPH-S teve um efeito preventivo de DA superior que o aleitamento materno exclusivo. Um artigo posterior que analisou os resultados obtidos com as crianças de alto risco concluiu o mesmo.⁵⁵

Outro estudo prospectivo que comparou o efeito da FLV e a LPH-S no aparecimento de DA e sensibilização a vários alérgenos em crianças até aos três anos de idade concluiu que a FPH-S diminuiu a sensibilização alérgica à PLV, mas não o risco de DA.⁵⁶ Neste estudo foram seleccionadas 1002 crianças com pelo menos um familiar de primeiro grau com história atópica que não podiam ser amamentados. Foi-lhes oferecida FLV ou FPH-S como alimentação exclusiva por 6 meses, e foram examinados clínica e laboratorialmente aos 6, 18 e 36 meses. Os exames clínicos foram feitos por alergologistas pediátricos e foram feitas análises de

sensibilização a alergénios aéreos e alimentares no sangue das crianças. Foram excluídas das análises as crianças que usaram FI fora do estudo, amamentadas ou que começaram a diversificação alimentar antes dos seis meses, assim como aquelas que não realizaram os exames por completo ao longo do seguimento. Os níveis de sensibilização alérgica às PLV foram significativamente menores com a FPH-S, mas a nível da prevalência de DA e sensibilização a outros alergénios alimentares e aéreos não houve diferença estatisticamente significativa.

Semelhantemente, um estudo prospectivo não encontrou a diferenças significativas entre a FAVE a FPH-S na prevenção de DA até aos 7 anos de idade, assim como nas taxas de sensibilização a diversos alergéneos até aos 2 anos de idade.⁵⁷ Para a realização do estudo foram seleccionadas 620 crianças com história familiar atópica que utilizaram FLV ou FPH-S quando o aleitamento materno fosse insuficiente ou impossível. As crianças foram seleccionadas, antes da nascença, para uma FI sem conhecimento dos pais e foram dadas indicações específicas sobre a diversificação alimentar, com início aos 4 meses. A crianças foram seguidas através de chamadas telefónicas periódicas aos pais (mensalmente até aos 16 meses, depois às 78 e 104 semanas e logo, aos 6-7 anos). Foram também realizados testes de sensibilização alérgica aos 6, 18 e 24 meses. A análise estatística primária consistiu em comparar o risco de desenvolver EA, na forma de OR, entre a FLV (como referência) e a FPH-S. Secundariamente foram realizadas análises para os resultados dos testes de sensibilização alérgica e para o risco de desenvolvimento de DA nas crianças estudadas até aos 6 ou 7 anos. Para uma melhor comparação entre os resultados deste trabalho e o estudo GINI, foram feitas outras análises estatísticas com grupos PP. Uma análise excluiu as crianças com aleitamento materno exclusivo para além dos 4 meses de idade e outra incluiu apenas crianças que foram alimentadas com FI até aos 4 meses. Igualmente, foram feitas análises ajustadas ao género, hábitos tabágicos

durante a gravidez, e história familiar de DA. Em nenhuma das análises estatísticas realizadas foram encontradas resultados significativos que demonstrassem um efeito preventivo da FPH-S no desenvolvimento de DA assim como na sensibilização alérgica. Adicionalmente, a FPH-S não demonstrou ter efeitos preventivos em crianças de alto risco atópico, com história familiar de EA.

Relativamente às AA um estudo observacional recente, no qual 5276 crianças com um ano de idade de vários centros de vacinação foram convidadas a participar no estudo, não encontrou efeitos protectores com a utilização de fórmulas parcialmente hidrolisadas (FPH) em crianças com um ano de idade.⁵⁸ As marcas e tipos de FPH (FPH-S, FEH-S ou FEH-C) não foram especificadas. Os pais das crianças responderam a um questionário com perguntas relativas à alimentação da criança e outras variáveis importantes. Foram feitos testes de sensibilização a diversos alergénios alimentares que foram confirmados nos casos positivos com mais testes de sensibilização e provas de tolerância oral para mais alergénios alimentares. Foram feitas análises estatísticas que estudaram a influência do tempo de aleitamento materno exclusivo e o tipo de FI utilizada no risco de desenvolvimento de DA. Igualmente, as análises foram ajustadas para várias variáveis: história familiar alérgica, surgimento de EA durante o aleitamento materno, reacções alérgicas às PLV relatadas pelos pais e a idade na introdução do ovo. Adicionalmente os dados foram ajustados para os hábitos tabágicos durante a gravidez e até ao primeiro ano de vida, prematuridade, número de irmãos, origem materna, estatuto sócio-económico e EA durante a utilização de FI. Em nenhuma das duas análises ajustadas houve resultados estatisticamente significativos que indicassem um efeito preventivo do tempo de aleitamento materno exclusivo ou da utilização da FPH no aparecimento de AA.

As FH nas guidelines internacionais de prevenção das DA

As *guidelines* internacionais entre 1999 e 2010 para a prevenção de DA nas crianças referiram frequentemente o papel preventivo das FH no desenvolvimento destas patologias.⁵⁹ A maioria recomenda utilização de FH em crianças de alto risco atópico quando o aleitamento materno é impossível ou insuficiente. De igual forma, as *guidelines* consensualmente defenderam a realização de estudos clínicos mais rigorosos para a obtenção de dados mais concretos sobre o papel preventivo das FH nas DA.

A maioria das *guidelines* internacionais mais recentes têm igualmente uma posição favorável quanto ao papel preventivo das FH no desenvolvimento de DA, nomeadamente no âmbito das AA. Em situações comprovadas de ALPV é aconselhado o uso de fórmulas extensamente hidrolisadas (FEH), não se verificando o mesmo no caso de outras AA.⁶⁰ O aleitamento materno deve ser sempre aconselhado como primeira opção em todas as crianças na prevenção de DA.⁶¹ Contudo, no caso de crianças de alto risco atópico no qual o aleitamento materno seja impossível ou insuficiente nos primeiros 4 meses de vida devem ser utilizadas FH.⁶²

As FEH são consideradas mais eficazes na prevenção de DA⁶³, apesar do seu maior custo e menor disponibilidade dificultarem o seu uso.⁶⁰ No entanto, é sugerida a realização de mais estudos que comprovem estes dados²² uma vez que existe muita variabilidade na eficácia de cada tipo e marca de FH.²³ Não existem estudos realizados que avaliam o efeito preventivo das FH no desenvolvimento de DA na população pediátrica em geral.²³

No entanto, com base nos resultados das meta-análises e revisões sistemáticas a partir de 2010, começam a surgir *guidelines* que não recomendam a utilização de FH para a prevenção de DA.⁶⁴

As FH e sua viabilidade da sua utilização na prevenção das DA

As DA são patologias muito frequentes em crianças⁷ com um elevado custo financeiro para os sistemas de saúde e sociedade a nível mundial.²⁻⁴ Os custos directos destas patologias englobam os cuidados médicos, meios complementares de diagnóstico e terapêutica, havendo diferenças significativas entre os países, particularmente entre os desenvolvidos³⁻⁵ e em vias de desenvolvimento.² O tratamento de controlo e/ou de exacerbação das DA acarreta elevados custos financeiros para as famílias, especialmente nos países em via de desenvolvimento, representando um parte considerável do seu rendimento.⁶ Associados ao fardo financeiro das DA estão os custos indirectos que englobam os dias de trabalho perdidos pelos pais para cuidarem das crianças.⁴ Adicionalmente, a futura perda de produtividade e dias de trabalho destas crianças quando se inserirem no mercado laboral dada a sua patologia crónica debilitante deve ser considerada.⁶

Igualmente importante, o efeito negativo que as DA têm na qualidade de vida da criança afectada e sua família é significativo, podendo provocar problemas que transcendem a patologia.⁶⁵ Problemas como perda de sono, perturbações comportamentais, depressão e ansiedade, com maior expressividade nas crianças de famílias com menor rendimento⁵, são responsáveis pela diminuição da qualidade de vida das crianças e transtornos da vida familiar consideráveis.⁶⁵

A utilização de FH durante um ano aparenta não ter efeitos deletéreos no crescimento e desenvolvimento infantil em crianças com ALPV.⁶⁶ Aliás, estudos sugerem que a introdução da LEH-C durante a diversificação alimentar promove um maior aumento de peso que o aleitamento materno em crianças com ALPV até ao primeiro ano de vida.⁶⁷ O acompanhamento do crescimento das crianças do estudo GINI até aos 6 anos de idade revelou a ausência de diferenças significativas entre as fórmulas usadas: FPH-S, FEH-S, FEH-C e FLV.⁶⁸

Adicionalmente, foi notado um menor aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) até ao primeiro ano de vida nas crianças que usaram FEH-C.

No caso concreto do EA, a DA mais frequente, a utilização de FH na prevenção promete grandes ganhos financeiros aos sistemas de saúde. A revisão de várias análises económicas do custo-eficácia da FAV, FPH-S e FEH-C na prevenção do EA realizadas em vários países europeus¹⁴⁻¹⁸ atribuiu uma maior eficácia à FPH-S e com menores custos que as FEH.⁶⁹ O espaço temporal analisado pelos estudos foi de um ano, incluindo 6 meses de utilização da FI em estudo, num modelo que incluía apenas crianças de alto risco atópico. Outra revisão destes estudos encontrou uma maior poupança com o uso da FPH-S nível familiar e da sociedade.⁷⁰ Outras análises económicas realizadas na Rússia⁷¹ e Austrália⁷² mostraram poupanças significativas com uso FPH-S a nível do sistema de saúde, familiar e da sociedade.

Em paralelo ao *follow-up* do estudo GINI até os 6 anos, foi realizada uma análise económica da utilização das FI utilizadas (FLV, FPH-S, FEH-S e FEH-C) na prevenção do EA com os resultados obtidos até ao momento do estudo.⁷³ A FPH-S demonstrou ser quer no grupo ITT quer no grupo PP, a FH mais eficaz na perspectiva do sistema de saúde alemão (a nível de casos tratados e prevenidos) e da sociedade (a nível de casos prevenidos), na qual é que mais minimiza os custos. No grupo ITT e PP, na perspectiva da sociedade alemã, a FEH-C foi a FI mais eficaz a nível de casos tratados, minimizando mais os custos. No seguimento do resultado deste estudo, foram feitas análises económicas em 3 países asiáticos¹⁹⁻²¹ da utilização da FPH-S na prevenção da DA em crianças urbanas de alto risco atópico até aos 6 anos de idade. Os resultados destas análises voltaram a apontar para um maior eficácia e poupança de custos com o uso da FPH-S face à FLV.⁷⁴ Igualmente, uma análise económica realizada nos Estados Unidos da América favoreceram o uso da FPH-S vs FLV na prevenção do EA em crianças de alto risco atópico até aos seis anos, atribuindo-lhe maior eficácia e minimização de custos.⁷⁵

O papel das FH na prevenção das DA: uma análise crítica

Em 2006, a Cochrane publicou uma revisão sistemática que analisou ensaios clínicos que estudassem o papel preventivo das HF na prevenção de DA em crianças⁷⁶ Os trabalhos analisados comparavam as HF ao aleitamento materno exclusivo, à utilização exclusiva de FLV ou ao aleitamento materno complementado com FLV. Os períodos de intervenção com a FH podiam ser de curta duração ou prolongados e os participantes incluídos podiam ser crianças de alto risco atópico ou de baixo risco. As fórmulas podiam ser FPH ou FEH (mais especificamente FPH-S, FEH-S ou FEH-C) e os métodos de avaliação dos *outcomes* podiam ser uma confirmação clínico-laboratorial ou a realização de um exame diagnóstico independente. A principal conclusão deste estudo foi a confirmação do aleitamento materno exclusivo como *gold standard* da prevenção primária de DA. O estudo concluiu que as FH não têm efeito prejudicial no desenvolvimento e crescimento infantil, existindo evidência limitada para o papel preventivo na DA das FH em crianças de alto risco atópico que não são amamentadas exclusivamente. Este efeito preventivo limitado foi apenas encontrado até aos primeiros 2 anos de vida, não havendo uma diminuição significativa do risco de DA depois dessa idade. A meta-análise acaba por sugerir a realização de mais estudos que comparem as FH entre si, com a FLV como referência, para chegar a uma conclusão definitiva.

Uma posterior revisão de revisões sistemáticas da Cochrane sobre a prevenção primária de DA concluiu igualmente que existem evidências limitadas para a defesa do papel benéfico das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco atópico, sendo precisos mais estudos para atestar definitivamente estas afirmações.⁷⁷ Outra meta-análise da literatura que estudou especificamente o papel preventivo das FPH-S na DA em crianças de alto risco atópico defendeu o seu efeito preventivo.⁷⁸ No entanto, detecta várias falhas metodológicas nos trabalhos analisados (exceptuando o estudo GINI), incentivando à realização de mais estudos.

As autoridades reguladoras farmacêuticas têm seguido os estudos que defendem o papel preventivo das FH na prevenção de DA com a publicação de revisões onde analisam estas afirmações.^{25,26} A revisão publicada pela FDA em 2012 concluiu que existe pouca evidência científica para a utilização da FPH-S na prevenção do EA em crianças até aos 3 anos de idade.²⁶ Igualmente, reitera que a FPH-S não deve ser utilizada em crianças com APLV ou com sintomas associados a esta condição. Apesar deste estudo avaliar positivamente os resultados apresentados pelo estudo GINI, afirma que a falta de estudos de qualidade semelhante que repliquem estes resultados não lhe permite retirar conclusões definitivas.

A meta-análise realizada a pedido da UK/FSA, publicada em 2016, concluiu que não há evidência científica que apoie a hipótese que as FH tenham um efeito preventivo nas DA.²⁵ O estudo encontrou uma alta percentagem de estudos com enviesamento (de avaliação, selecção e atrito) e conflito de interesses, encontrando igualmente evidências de enviesamento de publicação. Especificamente, a análise do estudo GINI também não encontrou significância estatística nos resultados dos *follow-up* do primeiro, sexto e décimo ano de idade.

De igual forma, várias revisões sobre o papel das FH na prevenção de DA afirmam que não conclusões definitivas sobre o seu efeito benéfico.⁷⁹⁻⁸¹ As *guidelines* que defendem o uso de FH em crianças com alto risco atópico são criticadas.^{79,81} Apenas marcas específicas de FPH-S e FEH-C com segurança e eficácia comprovadas podem ser consideradas na prevenção de DA em crianças de alto risco atópico.⁸⁰

No âmbito geral da prevenção primária de AA existe discordância nas conclusões dos artigos de revisão. Alguns artigos defendem a existência de efeitos preventivos das FH.⁸²⁻⁸⁴ No entanto, uma revisão generalizada de várias revisões sistemáticas concluiu que as FH não têm efeitos preventivos em crianças de alto risco.⁸⁵

Discussão

O possível papel preventivo das FH no desenvolvimento de DA tem sido o objecto de estudo de numerosos artigos originais com metodologias, *outcomes* e conclusões diferentes. O estudo mais importante que defende o uso de FPH-S e FPH-C na prevenção de DA em crianças de alto risco é o GINI.¹³ Durante todo o *follow-up* (aos 1, 3, 6, 10 e 15 anos) a LPH-S e LEH-C diminuíram o risco de DA, fundamentalmente através da diminuição do EA. Outro estudo retrospectivo em crianças não-seleccionadas até aos 5 anos concluiu que as LPH diminuem o risco de DA para crianças de alto risco.⁵⁴ Porém, outros artigos obtiveram conclusões diferentes. Um estudo prospectivo concluiu que a FPH-S diminui a sensibilização alérgica às PLV, mas não o risco de DA em crianças até aos 3 anos de idade.⁵⁶ Pelo contrário, um estudo prospectivo concluiu que a FPH-S não diminui o risco de DA até aos 7 anos nem a sensibilização alérgica até aos 2 anos em crianças de risco atópico.⁵⁷ Semelhantemente, um recente estudo observacional não encontrou efeitos protectores com a utilização de FPH-S em crianças com um ano de idade.⁵⁸ Vários estudos demonstraram que as FH não tem efeitos negativos no crescimento e desenvolvimento infantil até ao primeiro ano de idade.^{66,67} Igualmente, no estudo GINI, até aos 6 anos de idade não houve efeitos negativos.⁶⁸ A nível financeiro, a FH promove poupanças significativas com a sua utilização em crianças com alto risco atópico^{14-18,69-71} diminuindo o risco de EA. Também, uma análise económica do estudo GINI até os 6 anos concluiu que a utilização de FPH-S e FEH-C produzem importantes ganhos financeiros.⁷³ Outras análises baseadas nas conclusões do seguimento aos 6 anos deste estudo encontraram semelhantes benefícios financeiros.^{74,75} Nesse sentido, as *guidelines* internacionais entre 1999 e 2010 para a prevenção de DA incluíram a utilização da FH na prevenção primária destas patologias.⁵⁹ No entanto, foi sublinhado que apenas tipos e marcas de FH com eficácia comprovada deveriam ser utilizados, em crianças de alto risco atópico quando o aleitamento

materno é impossível ou insuficiente. Foi incitada a realização de mais estudos que estudassem o papel preventivo das FH em DA. Apenas para a ALPV é indubitavelmente aconselhado o uso de FEH, não se verificando o mesmo no caso de outras AA.⁶⁰ Os estudos das autoridades reguladoras farmacêuticas que procuraram determinar o verdadeiro papel preventivo das FH na prevenção de DA têm contrariado as recomendações.^{25,26} A FDA concluiu que existe pouca evidência científica para a utilização da FPH-S na prevenção do EA em crianças até aos 3 anos de idade.²⁶ Recentemente, outra meta-análise concluiu que não há evidência científica que apoie o papel preventivo das FH nas DA.²⁵

O estudo GINI destaca-se pelo seu desenho prospectivo, distribuição aleatória e duplamente cega, grande amostra populacional e um longo seguimento periódico com forte participação, o que confere grande relevo aos seus resultados. No entanto, os resultados foram significativos maioritariamente no grupo PP, com uma importante diluição destes no grupo ITT. No grupo ITT é mantida a distribuição aleatória, evitando enviesamentos sendo considerada uma excelente forma de análise de ensaios clínicos, testando hipóteses. Porém, quando um número considerável de participantes não segue o protocolo, a diluição dos resultados obtidos com a intervenção pode evitar que os resultados sejam estatisticamente significativos. No estudo GINI esse efeito de diluição atribui-se fundamentalmente às crianças que foram exclusivamente amamentadas. Com o propósito de avaliar o verdadeiro efeito das FH, durante a maioria do estudo GINI o grupo PP incluiu apenas as crianças alimentadas com FI até aos 4 meses de vida e continuamente seguidas. Contudo, na análise do grupo PP perde-se a aleatorização dos grupos, por mais imparcial que sejam os critérios de exclusão no grupo há sempre risco de enviesamento. Igualmente, dada a considerável redução da amostra populacional perde-se poder estatístico, o que torna a análise do grupo PP mais indicada para a formulação de hipóteses. Existem grandes diferenças metodológicas entre os estudos,

nomeadamente na escolha de utilização exclusiva de FH vs a utilização de FH após aleitamento materno, a escolha dos estudos mais recentes. Igualmente, a diversidade de *design* dos estudos assim como *outcomes* escolhidos e a forma de avaliação torna difícil a sua comparação. Estes factores aliam-se à utilização de marcas e tipos de FH diferentes entre os estudos, que têm características únicas que podem influenciar o risco de desenvolvimento de DA.⁸⁶ Assim, a grande variabilidade existente entre os estudos do possível papel preventivo das FH nas DA pode justificar divergências de resultados que dificultam a chegada a uma conclusão definitiva. É importante considerarmos todos os estudos relacionados com uma determinada intervenção para avaliarmos a sua eficácia, embora devamos ter especial consideração com estudos prospectivos, aleatoriamente distribuídos e duplamente cegos, com metodologia sólida. As revisões sistemáticas tentam identificar este tipo de estudos e sumarizar a sua eficácia, particularmente as meta-análises, apresentando uma análise estatística deste efeito. No entanto, as meta-análises do efeito das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco podem ser afectadas por enviesamentos de publicação. Estes enviesamentos surgem quando estudos que mostram resultados inconclusivos ou desfavoráveis são menos publicados do que estudos com fortes resultados positivos.⁸⁷ O enviesamento de publicação deve-se sobretudo à maior dificuldade em publicar estudos com resultados negativos, podendo provocar uma sobre-estimação dos efeitos duma intervenção analisados por meta-análises. A partir de 2005, todos os ensaios clínicos começaram a ser registados numa plataforma de acesso público, com a descrição do *design* e *outcomes*. No entanto, a maioria dos estudos científicos que discutem o papel preventivo das FH na DA tiveram início e foram publicados antes de 2005. Uma vez que estes estudos constituem a maioria dos artigos analisados pelas revisões deste tema há razões para crer numa sobre-estimação do efeito preventivo das FH na DA. Outro problema presente nesta área de estudo é a forte influência da indústria produtora de FI e o conflito de interesses

de muitos autores, que recebem honorários desta indústria. A indústria apoia, financia e promove um número considerável destes estudos, ainda que não intervenha na elaboração destes trabalhos ¹³. Esta presença é particularmente notória nas análises económicas das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco, que são maioritariamente financiadas pela indústria 72,74,75.

O papel das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco foi estudado procurando perceber qual é o estado da arte neste tema, pelo que foram apenas considerados os artigos publicados desde 2006. Com o intuito de fornecer uma visão global, esta temática foi estudada sob diversas perspectivas. Foram consideradas as hipóteses que tentam explicar o aumento da prevalência das DA e como estas influenciam a investigação clínica e as *guidelines*. O alegado efeito preventivo das FH na DA em crianças de alto risco foi analisada quer a nível clínico, sem descurar a confirmação da segurança da sua utilização. Igualmente, a viabilidade financeira da intervenção com FH na prevenção de DA em crianças de alto risco foi apreciada, de maneira a termos uma maior compreensão da pertinência das FH neste tema. No entanto, não foi realizada nenhuma meta-análise que nos fornecesse uma estimativa estatística do efeito das FH na prevenção de DA em crianças de alto risco. A ausência de análises estatísticas da intervenção estudada torna menos sólido os resultados do estudo das FH numa perspectiva financeira. Adicionalmente, não obstante os enviasamento de publicação existente na literatura para o qual outras revisões alertam, não foram feitas pesquisas na *grey literature* sobre este tema.

A revisão deste tema revela que o efeito preventivo das FH na DA em crianças de alto risco não tem evidências científicas sólidas. Este tema foi estudado por numerosos artigos com grande disparidade de desenho, metodologia e *outcomes*, ao longo dos últimos 30 anos. A maioria dos estudos tira conclusões positivas da utilização das FH porém as revisões e meta-análises mais importantes defendem o contrário.^{25,26,79} Esta disparidade é justificada por vários

tipos de enviesamento nos artigos originais, potenciado por um forte enviesamento de publicação na literatura. Para reduzir o enviesamento de publicação, recentemente tornou-se obrigatório o registos públicos dos ensaios clínicos a partir de 2006. Contudo, como a maioria das publicações nesta área são datadas antes dos registos públicos e não têm sido publicados muitos ensaios clínicos, a questão permanece em aberto. A utilização de FH tem segurança demonstrada (as recomendações aconselham apenas a LEH nos casos de APLV), não afectando significativamente o crescimento e desenvolvimento das crianças. No entanto, a inconclusividade do efeito preventivo das FH nas DA em crianças de alto risco invalida os resultados apresentados pelas análises económicas deste tema. As *guidelines* sobre a prevenção primária de DA em crianças, inicialmente proponentes da utilização das FH em crianças de alto risco atópico, têm mudado as suas recomendações em conformidade com as meta-análises mais recentes.

A controvérsia sobre papel das FH na prevenção primária de DA em crianças de alto risco continua, apesar dos mais de 30 anos de investigação na área. A controvérsia é alimentada por vários enviesamentos e problemas logísticos que afectam os ensaios clínicos com FH, sendo necessários novos estudos que colmatem essas falhas. O desenho do estudo deve resultar numa população ITT onde seja possível estimar o efeito preventivo das FH com maior precisão, garantindo sempre a distribuição aleatória das crianças. Um estudo com crianças exclusivamente alimentadas com FH (por opção ou incapacidade das mães em amamentar) ofereceria a melhor avaliação possível do efeito biológico das FH. No entanto, existem desafios logísticos no recrutamento dum número suficiente de crianças que dificultam a realização deste tipo de estudo. Adicionalmente seria necessário demonstrar categoricamente a ausência de influência na decisão materna dos investigadores para não levantar questões éticas. Igualmente, um estudo deste tipo não tem semelhanças com as recomendações da prevenção primária de

DA e com os padrões de alimentação infantil da actualidade, limitando a sua generalização. As *guidelines* actuais defendem o aleitamento materno exclusivo com diversificação alimentar aos 4-6 meses e a maioria das mães amamentam exclusivamente, mudando ou completando com uma FI, a partir de certo momento. Portanto, o mais indicado será realizar um estudo que recrute crianças de alto risco antes da nascença, mas que faça a sua distribuição aleatória apenas quando o FH é introduzido. Assim, a análise do grupo ITT incluiria apenas crianças expostas às FH até aos 4-6 meses de idade, de acordo com as recomendações actuais e a realidade. Adicionalmente, a distribuição aleatória em bloco de acordo com a idade de introdução à FH deve ser feita para evitar confundimentos devido ao tempo de exposição à FH. Será necessário recrutar um grande número de crianças, tendo em conta que uma porção considerável seria excluída da análise por terem sido amamentadas exclusivamente. Igualmente, uma distribuição aleatória e um fornecimento de FI rápido deve ser garantido às crianças assim que as mães decidam desistir do aleitamento materno exclusivo.

Conclusão

Concluindo, o papel preventivo das FH nas DA em crianças de alto risco tem sido amplo objecto de estudo e consideração nas *guidelines* da área, sendo defendido o seu uso. Porém, várias falhas metodológicas e enviesamentos foram identificados pelas revisões e meta-análises põem em causa o resultado dos ensaios clínicos passados e as recomendações actualmente vigentes. Portanto, até surgirem evidências conclusivas de novos ensaios clínicos que colmatem as falhas encontradas nos estudos anteriores devemos evitar exagerar o potencial preventivo das FH nas DA em crianças de alto risco.

Referências Bibliográficas

1. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–43.
2. Ngamphaiboon J, Kongnakorn T, Detzel P, Sirisomboonwong K, Wasiak R. Direct medical costs associated with atopic diseases among young children in Thailand. *J Med Econ*. 2012;15(6):1025–35.
3. Kim C, Park KY, Ahn S, Kim DH, Li K, Kim DW, et al. Economic impact of atopic dermatitis in Korean patients. *Ann Dermatol*. 2015;27(3):298–305.
4. Ricci G, Bendandi B, Pagliara L, Patrizi A, Masi M. Atopic Dermatitis in Italian Children: Evaluation of Its Economic Impact. *J Pediatr Heal Care*. 2006;20(5):311–5.
5. Filanovsky MG, Pootongkam S, Tamburro JE, Smith MC, Ganocy SJ, Nedorost ST. The Financial and Emotional Impact of Atopic Dermatitis on Children and Their Families Portions of the study were presented at the 40th Annual Meeting of the Society for Pediatric Dermatology, Coeur d’Alene, Idaho, July 9-12, 2014. *J Pediatr*. 2016;169:284–290e5.
6. Spencer M, Williams AE, Insights A. Cost of asthma in the Asia-Pacific region. 2006;15(98):10–6.
7. Prescott SL. Early-life environmental determinants of allergic diseases and the wider pandemic of inflammatory noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):23–30.
8. Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1187–97.

9. Van Bever HP, Samuel ST, Lee BW. Halting the allergic march. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2008;1(4):57–62. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3650954&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Prescott SL, Smith P, Tang M, Palmer DJ, Sinn J, Huntley SJ, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: Concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(5):375–80.
11. Chen FM, Lee JH, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Yu HH, et al. Analysis of α -lactalbumin-, β -lactoglobulin-, and casein-specific IgE among children with atopic diseases in a tertiary medical center in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2014;47(2):130–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.009>
12. Brand PLP, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ. Dietary prevention of allergic disease in children: Are current recommendations really based on good evidence? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(6):475–9.
13. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M, et al. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas - The GINI Study. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(2):210–9.
14. Erdogan Ciftci E, Horodniceanu EG, Botteman MF, Detzel P, Verheggen BG. Cost-Effectiveness Analysis of 100% Whey-Based Partially Hydrolyzed Infant Formula Used for Prevention of Atopic Dermatitis in Germany. *Value Heal* [Internet]. 2016 Aug 23;15(7):A564–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.08.2029>
15. Iskedjian M, Belli D, Farah B, Navarro V, Detzel P. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis

- among Swiss children. *J Med Econ* [Internet]. 2012 Jan 1;15(2):378–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22171935>
16. Iskedjian M, Dupont C, Spieldenner J, Kanny G, Raynaud F, Farah B, et al. Economic evaluation of a 100% whey-based, partially hydrolysed formula in the prevention of atopic dermatitis among French children. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2010 Nov 1;26(11):2607–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.525472>
 17. Iskedjian M, Navot FS, Spieldenner J, Casas RR, Claver MA, González EMA, et al. Economic evaluation of a 100% whey-based, partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Spanish children. *Value Heal* [Internet]. 2016 Aug 23;13(7):A400–1. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015\(11\)72647-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1098-3015(11)72647-X)
 18. Iskedjian M, Haschke F, Farah B, van Odijk J, Berbari J, Spieldenner J. Economic evaluation of a 100% whey-based partially hydrolyzed infant formula in the prevention of atopic dermatitis among Danish children. *J Med Econ* [Internet]. 2012 Jan 1;15(2):394–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2011.650528>
 19. Bhanegaonkar A, Lee BW, Chil LSP, Van Bever H, Horodniceanu EG, Ji X, et al. Modeling the cost-effectiveness of 100% whey-based partially hydrolyzed versus cow's milk infant formulas into the prevention of atopic dermatitis in Singapore. 2014;17(7):A779. Available from: <http://gateway.isiknowledge.com/gateway/Gateway.cgi?&GWVersion=2&SrcAuth=EBSCO&SrcApp=EDS&DestLinkType=CitingArticles&KeyUT=000346917303454&DestApp=WOS>
 20. Bhanegaonkar AJ, Horodniceanu EG, Abdul Latiff AH, Woodhull S, Khoo PC, Detzel P, et al. Economic value of atopic dermatitis prevention via infant formula use in high-

- risk Malaysian infants. *Asia Pac Allergy* [Internet]. 2015;5(2):84–97. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25938073>
21. Bhanegaonkar AJ, Horodniceanu EG, Gonzalez RRH, Canlas Dizon MV, Detzel P, Erdogan-Ciftci E, et al. Cost-Effectiveness of Partially Hydrolyzed Whey Protein Formula in the Primary Prevention of Atopic Dermatitis in At-Risk Urban Filipino Infants. 2014;3 OP-In:124. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&site=eds-live&db=edselp&AN=S2212109914000223>
 22. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongratic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(1):29–36.
 23. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AEJ, Du Toit G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(5):590–601.
 24. ASCIA. ASCIA Infant feeding Advice. 2010;1–2.
 25. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, Chivinge J, Robinson Z, Geoghegan N, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2016;i974. Available from:
<http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.i974>
 26. Chung CS, Yamini S, Trumbo PR. FDA's Health Claim Review: Whey-protein Partially Hydrolyzed Infant Formula and Atopic Dermatitis. *Pediatrics*. 2012;130(2):e408–14.
 27. Van der Poel LA, Warner JO. Paediatric allergy in review. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)*. 2012;22(7):259–63.

28. Fiocchi A, Assa'ad A, Bahna S. Food allergy and the introduction of solid foods to infants: a consensus document. *Ann Allergy, Asthma, Immunol* [Internet]. 2006;97(1):10–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61364-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61364-6)
29. Mazer B. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma : Cluster randomised trial Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of. 2007;(January 2014).
30. Han Y, Chung SJ, Kim J, Ahn K, Lee S il. High sensitization rate to food allergens in breastfed infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2009;103(4):332–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60533-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60533-9)
31. Turati F, Bertuccio P, Galeone C, Naldi L, Vecchia C La, Chatenoud L, et al. Title: Early weaning is beneficial to prevent atopic dermatitis occurrence in young children. 2016;
32. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331–6.
33. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of obesity with IgE levels and allergy symptoms in children and adolescents: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5).
34. Mullins RJ, Clark S, Katelaris C, Smith V, Solley G, Camargo CA. Season of birth and food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2011;22(6):583–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2010.01.019>
35. Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, Mesher D, Maleki SJ, Fisher HR, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2008;122(5):984–91. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.039>

36. Cipriani F, Dondi A, Ricci G. Recent advances in epidemiology and prevention of atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(7):630–8.
37. van der Hulst AE, Klip H, Brand PLP. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007;120(3):565–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17655920>
38. Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, Dondi A, Bendandi B, Masi M. Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study. *Clin Mol Allergy* [Internet]. 2010;8(August):8. Available from:
[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2907296&tool=pmcentrez
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2907296&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)
39. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: Retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):765–71.
40. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155–60.
41. Savage J, Sicherer S, Wood R. The Natural History of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2016;4(2):196–203. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219815006674>
42. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2010;105(2):99–106. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>
43. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of

- atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):68–73.
44. Zheng T, Jinho Y, Oh M, Zhu Z. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* [Internet]. 2011;3(2):67–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062798/>
 45. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grübl A, Von Berg A, Koletzko S, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: Results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(3):180–7.
 46. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Rousseau R, Dybuncio A, et al. Atopic dermatitis in a high-risk cohort: Natural history, associated allergic outcomes, and risk factors. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2013;110(1):24–8.
 47. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: A cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):280–5.
 48. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, Matheson MC, Jenkins MA, Wharton CL, et al. Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):863–9.
 49. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: A prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1473–80.
 50. von Berg A, Koletzko S, Grübl A, Filipiak-Pittroff B, Wichmann HE, Bauer CP, 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(3):533–40.
51. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, Laubereau B, Grübl A, Wichmann HE, et al. Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):718–25.
 52. von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Bollrath C, Brockow I, et al. Preventive effect of hydrolyzed infant formulas persists until age 6 years: Long-term results from the German Infant Nutritional Intervention Study (GINI). *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1442–7.
 53. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C, et al. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6).
 54. Ngamphaiboon J, Tansupapol C, Chatchatee P. The efficacy of partially hydrolyzed formulas for allergy prevention in children under five years. *Asian Biomed*. 2009;3(3):245–54.
 55. Commins SP. Effect of Partially Hydrolyzed Formula in Atopy Prevention of High Risk Infants Identified by Atopic Risk Score. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;123(2):S25.
 56. 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.
 57. 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(2).
58. Goldsmith AJ, Koplin JJ, Lowe AJ, Tang MLK, Matheson MC, Robinson M, et al. Formula and breast feeding in infant food allergy: A population-based study. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2016;52(4):377–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jpc.13109>
 59. Iskedjian M, Berbari J, Navarro V, Heil-Ruess M, Detzel P SJ. Systematic review of the recommendations on the prevention of allergic manifestations in children. *Value Heal* [Internet]. 2012;5(November):S160–1. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70835380%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/01.WOX.0000412213.14187.17%5Cnhttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?sid=EMBASE&issn=19394551&id=doi:10.1097/01.WOX.0000412213.14187.17&atitle=>
 60. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):906–20.
 61. Mukherjee A, Lodha R KS. Allergy prevention strategies. *Indian J Pract Pediatr*. 2013;217–8.
 62. Schäfer T, Bauer C-P, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gieler U, et al. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update. *Allergo J Int* [Internet]. 2014;23(6):186–99. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40629-014-0022-4>
 63. Chan ES, Cummings C, Society CP, Committee CP, Section A. Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants A joint statement with the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2013;18(10):545–9.
 64. Szajewska H. Infant feeding and allergy prevention. *Allergy Eur J Allergy Clin*

- Immunol. 2010;65(8):1056.
65. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis : the misery of living with childhood eczema. 2006;(August):984–92.
 66. Estrada-Reyes E, García-Hernández G, Martínez-Gimeno A, Nava-Ocampo AA. Effect of extensively hydrolyzed milk formula on growth and resistance to bronchitis and atopic dermatitis in infants and toddlers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(3):183–7.
 67. Agostoni C, Fiocchi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow’s milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(7):599–606.
 68. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, Von Berg A, Krämer U, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at <6 y of age: Results from the German Infant Nutritional Intervention Study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):1846–56.
 69. Detzel P, Spieldenner J, Navarro V, Berbari J, Iskedjian M. Economic analyses of partially hydrolyzed infant formulas in prevention of atopic dermatitis: Results from 5 European countries. *World Allergy Organ J.* 2012;Conference(var.pagings):S32-.
 70. Spieldenner J, Belli D, Dupont C, Haschke F, Iskedjian M, Nevot Falcó S, et al. Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: Comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab.* 2011;59(SUPPL. 1):44–52.
 71. Derkach E V, Avxentyeva M, Fedyaeva VK, Rebrova O. Economic Evaluation Of The Use Of An Infant Formula Based On Partially Hydrolyzed Serum Protein As Compared With A Standard Whole Cow’s Milk Formula For Prevention Of Atopic

- Dermatitis In Children Under 3 Years Old. 2014;17(7):A597. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edswss&AN=000346917302105&site=eds-live>
72. Su J, Prescott S, Sinn J, Tang M, Smith P, Heine RG, et al. Cost-effectiveness of partially-hydrolyzed formula for prevention of atopic dermatitis in Australia. *J Med Econ.* 2012;15(6):1064–77.
 73. Mertens J, Stock S, Lungen M, v. Berg A, Krämer U, Filipiak-Pittroff B, et al. Is prevention of atopic eczema with hydrolyzed formulas cost-effective? A health economic evaluation from Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(6):597–604.
 74. Botteman M, Detzel P. Cost-effectiveness of partially hydrolyzed whey protein formula in the primary prevention of atopic dermatitis in high-risk urban infants in Southeast Asia. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(August):26–32.
 75. Bhanegaonkar A, Horodniceanu EG, Ji X, Detzel P, Boguniewicz M, Chamlin S, et al. Economic burden of atopic dermatitis in high-risk infants receiving cow's milk or partially hydrolyzed 100% whey-based formula. *J Pediatr.* 2015;166(5):1145–1151.e3.
 76. Osborn D a, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD003741.
 77. Osborn D a., Sinn JK. The Cochrane Library and dietary prevention of allergic disease and food hypersensitivity in children: an umbrella review. *Evidence-Based Child Heal A Cochrane Rev J [Internet].* 2007;2(2):541–52. Available from:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ebch.153>
 78. 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 [Internet].* 2010;26(2):423–37. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20001576>

79. Lowe AJ, Dharmage SC, Allen KJ, Tang MLK, Hill DJ. The role of partially hydrolyzed whey formula for the prevention of allergic disease: evidence and gaps. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2013;9(1):31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23256762>
80. Vandenas Y, Bhatia J, Shamir R, Agostoni C, Turck D, Staiano A, et al. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014;58(5):549–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24464230>
81. Peters RL, Allen KJ. The Role of Hypoallergenic Formula and Dietary Supplements in the Prevention of Early Onset Allergic Disease. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2016;4(3):101–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40124-016-0101-8>
82. Heine RG, Tang ML. Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(3):320–8.
83. De Silva D, Geromi M, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Acute and long-term management of food allergy: Systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(2):159–67.
84. De Silva D, Geromi M, Halken S, Host A, Panesar SS, Muraro A, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: Systematic review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2014;69(5):581–9.
85. Lodge CJ, Allen KJ, Lowe AJ, Dharmage SC. Overview of evidence in prevention and aetiology of food allergy: A review of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):5781–806.
86. Lambers TT, Gloerich J, van Hoffen E, Alkema W, Hondmann DH, van Tol EA. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are

descriptive. *Food Sci Nutr* [Internet]. 2015;3(1):81–90. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648153><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4304566>

87. Butler P . Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results: RHL commentary (last revised: 1 July 2009). *WHO Reprod ive Heal Libr Geneva; World Heal Organ.* 2009;(1):5–8.