



Data de Submissão: 20/12/2017  
Data de Aprovação: 10/01/2018

ARTIGO ORIGINAL

## Guia prático de atualização - prevenção de doenças alérgicas

### *Practical update guide - prevention of allergic diseases*

**Presidente:** Emanuel C.S. Sarinho

**Secretário:** Herberto José Chong Neto

**Conselho Científico:** Adriana A. Antunes, Antonio Carlos Pastorino, Arnaldo Carlos Porto Neto, Fabio C. Kuschnir, Maria das Graças Nascimento Silva, Marisa Lages Ribeiro

**Colaboradores:** Ana Carla Augusto Moura, Dirceu Solé, Luciana Rodrigues Silva

#### Palavras-chave:

alergia e imunologia,  
prevenção de doenças,  
criança,  
adolescentes.

#### Resumo

Os autores apresentam sob a forma de perguntas e respostas um texto de atualização sobre diversas doenças alérgicas da infância.

#### Keywords:

allergy and immunology,  
disease prevention,  
child,  
adolescent.

#### Abstract

The authors present in the form of questions and answers an update text on various allergic diseases of childhood.

<sup>1</sup> Departamento Científico de Alergia e Imunologia. Sociedade Brasileira de Pediatria(SBP).

#### Endereço para correspondência:

Emanuel C.S. Sarinho.

Departamento Científico de Alergia da SBP. Rua Santa Clara, nº 292, Copacabana.

Rio de Janeiro - RJ. Brasil. CEP: 22041-012. E-mail: emanuel.sarinho@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O estudo das doenças alérgicas é tema de interesse para toda a sociedade, tanto no que se refere aos aspectos de saúde pública como no que diz respeito aos aspectos da vida diária. Estima-se que mais de um quarto da população brasileira apresente algum tipo de alergia, sobretudo entre as crianças e os adolescentes<sup>1</sup>. O aumento progressivo do número de pacientes alérgicos resulta em custo elevado para a economia em decorrência das hospitalizações, do absenteísmo escolar e ao trabalho. Bem mais difícil é a mensuração do prejuízo à qualidade de vida e do risco ao pleno crescimento e desenvolvimento dos pacientes pediátricos que apresentam atopia. Todos esses fatores acarretam uma busca intensa de medidas preventivas em níveis primário e secundário que sejam eficazes<sup>2</sup>.

### Por que as doenças alérgicas aumentaram consideravelmente nos últimos anos?

Uma das hipóteses estudadas para explicar a progressiva elevação da prevalência das doenças alérgicas em países industrializados é a hipótese ou Teoria da Higiene. Pressupondo que o controle efetivo das doenças infecciosas e parasitárias, a intensificação dos cuidados com a higiene e a vacinação deixaram o sistema imunológico “desocupado”, com maior ativação dos clones de linfócitos de padrão Th2, cuja secreção de citocinas estimula a produção de IgE e o acúmulo de eosinófilos, responsáveis pela resposta alérgica mediada por IgE<sup>3</sup>.

Nos últimos anos, as origens desenvolvimentistas da saúde e da doença (DOHaD), linha de estudo para doenças crônicas, destacam a importância de fatores epigenéticos e desenvolvimento de doenças alérgicas, particularmente a asma e a alergia alimentar<sup>4</sup>. A expressão fenotípica das doenças alérgicas parece ser regulada pela interação do genótipo (herança genética) e fatores ambientais - vírus, bactérias, poluentes ambientais, fatores dietéticos maternos - capazes de atuar na metilação do DNA com modificações químicas no cromossomo, modificações de histona e consequente mudança de transcrição gênica e fenótipo<sup>4-6</sup>.

Em relação ao sistema imunológico, há uma diminuição da produção de interferon- $\gamma$ , alteração de imunidade inata, células Treg (genes *FOXP3*) com predomínio da resposta Th2. Alguns fatores epigenéticos já estão bem estabelecidos como a exposição intraútero ao tabagismo e desenvolvimento de doenças alérgicas<sup>5-7</sup>.

### A doença alérgica pode ser efetivamente impedida de aparecer (prevenção primária)?

A prevenção primária da alergia para todas as crianças deve ser o objetivo ideal, mas, neste caso, as medidas devem promover a saúde de maneira integral e ser de baixo custo, com a população geral como alvo<sup>4</sup>. Este objetivo preventivo em nível populacional pode ser difícil de ser alcançado. Medidas

de alto custo e/ou de difícil execução devem ser restritas ao grupo de risco elevado para doença atópica e, mesmo assim, deve ser plenamente assegurado que não haverá qualquer dano ao pleno crescimento e desenvolvimento da criança<sup>2-4</sup>.

A identificação precoce de crianças em risco acentuado de doença alérgica ou o direcionamento do foco na prevenção secundária daquelas que estão no início da marcha atópica podem ser uma estratégia<sup>8</sup>.

A literatura médica recente busca encontrar características ou biomarcadores que possam detectar aqueles indivíduos em risco elevado de doenças atópicas para implementação de medidas primárias de prevenção. É considerada criança de alto risco para desenvolver doença alérgica aquela com pelo menos um parente em primeiro grau (pai, mãe ou irmão) com doença alérgica documentada (dermatite atópica, asma alérgica, rinite alérgica ou alergia alimentar)<sup>8</sup>.

Infelizmente, o foco mais utilizado na prática clínica atual ainda tem sido a prevenção secundária, desde que efetuada logo que apareçam os primeiros sintomas e sinais da doença que permitam o estabelecimento do diagnóstico. Essa forma de prevenção pode e tem sido utilizada como uma tentativa de bloquear a marcha atópica, frequentemente presente nos pequenos pacientes. Importante ressaltar que atopia, por se tratar de uma predisposição genética do indivíduo, ainda não pode ser modificada, no estágio atual do conhecimento. A alergia, no entanto, pode ser inibida ou reduzida, desde que sejam implementadas medidas preventivas em níveis primário, secundário e terciário, cujos conceitos são esclarecidos a seguir:

- a) **Prevenção Primária:** é a eliminação de qualquer fator de risco ou de agente etiológico antes da sensibilização aos alérgenos (por exemplo, uso de fórmulas infantis hidrolisadas na dieta do lactente de alto risco com o intuito de prevenir alergia alimentar e/ou dermatite atópica grave);
- b) **Prevenção Secundária:** é realizada com o objetivo de reduzir o desenvolvimento de doença após a sensibilização; e
- c) **Prevenção Terciária:** objetiva a redução dos sintomas após ocorrer a expressão clínica da doença alérgica.

### Prevenção Primária da Alergia - oportunidades de intervenção - quem, como e quando

Para a prevenção primária, ainda não se encontra perfeitamente claro qual ação é efetivamente eficaz, nem o período ideal em que essas medidas devam ser iniciadas. Fortes argumentos sugerem que a sensibilização aos alérgenos alimentares e, até mesmo, aos inalantes possa ocorrer ainda intraútero, mas medidas preventivas realizadas exclusivamente no período pré-natal têm sido ineficazes em reduzir a prevalência das doenças alérgicas. As medidas

que demonstraram eficácia no período pré-natal deveriam continuar a ser implementadas e mantidas em extensão durante algum tempo de vida extrauterina, o que põe em dúvida a época crítica em que o provável benefício ocorreu<sup>5,6,9</sup>.

É possível que durante o desenvolvimento linfóide ocorra uma janela de oportunidade de modulação imunológica que deve ser aproveitada adequadamente com medidas preventivas persistentes nesse período crítico<sup>5,6,9</sup>.

Apesar de a prevenção primária ser a ideal e a que considera uma visão global e transdisciplinar do processo saúde-doença, ela abrange todo um processo altamente dispendioso e de difícil implementação na vida prática da população em geral. Com a finalidade de melhorar a relação custo/benefício, é forte a argumentação de que a população-alvo das ações profiláticas seja um determinado grupo específico.

Várias medidas de prevenção e intervenção foram avaliadas em termos de eficácia, tais como redução da exposição a alérgenos intradomiciliares, exclusão de animais domésticos e eliminação de exposição passiva ao fumo e medidas dietéticas - aleitamento materno exclusivo, uso de fórmulas infantis hidrolisadas e probióticos.

Importante ressaltar que algumas dessas medidas, mesmo que se demonstrem efetivas, terão indicação apenas em prevenção secundária ou, em alguns casos, na prevenção primária, mas apenas naquelas crianças com risco elevado de doenças alérgicas. As estratégias de prevenção de doenças alérgicas relevantes, de acordo com a literatura, são revisadas e discutidas neste guia.

## Prevenção primária das alergias respiratórias - asma e rinite

A prevalência das doenças alérgicas vem crescendo em todo o mundo e as modificações genéticas na população ocorrem mais lentamente e não seriam suficientes para explicar esse aumento. As grandes mudanças ambientais e na dieta das populações nas últimas décadas têm voltado o foco da prevenção primária para intervenções em fatores modificáveis nessas duas áreas, incluindo o período fetal e o início da vida<sup>10,11</sup>.

O conhecimento mais recente de que o sistema imunológico pode ser influenciado pelas exposições ambientais e especialmente pela exposição microbiana externa e da própria microbiota humana tem proporcionado novos direcionamentos em relação à prevenção das doenças alérgicas.

Em relação à asma e rinite, poucos estudos mostram evidências importantes na sua prevenção primária. Descreveremos a seguir alguns aspectos relacionados aos fatores ambientais, dieta e microbiota e o desenvolvimento ou proteção para asma e rinite, sempre lembrando que esses fatores não são independentes e podem coexistir na modificação dessas doenças alérgicas.

## Fatores ambientais e sua relação com Asma e Rinite

Os alérgenos intradomiciliares são de especial interesse para a origem e a manutenção da asma e rinite por sua exposição mais constante e poder ocorrer desde o nascimento. Os aeroalérgenos mais envolvidos nessa relação são os presentes na poeira doméstica (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*), animais de pelo (cães e gatos), baratas e fungos. A sensibilização a esses alérgenos, além da sibilância precoce desencadeada pelo rinovírus, apresenta forte relação com o desenvolvimento de asma e rinite, especialmente se ocorrer antes dos 5 anos de idade<sup>12-15</sup>.

O desenvolvimento de asma e rinite não está relacionado apenas à sensibilização aos aeroalérgenos, mas depende de outros fatores, inclusive a predisposição genética, bem como a possibilidade dos ácaros estimularem a imunidade inata<sup>16-18</sup>. A possibilidade do desenvolvimento de asma e rinite também pode se relacionar à dose dos alérgenos a que a criança está exposta, sendo níveis muito baixos ou muito altos protetores e níveis intermediários os causadores da alergia<sup>19</sup>, sem que se conheça os reais motivos para essas diferenças. Outras vias possíveis de sensibilização: via placenta, leite materno e pele, poderiam ocorrer e explicariam a marcha atópica quando a pele com Dermatite Atópica (DA) facilitaria a penetração de aeroalérgenos.

Já a presença de altas concentrações de alérgenos de baratas e outros animais como ratos, estão relacionados à maior prevalência e gravidade de sibilância precoce, persistência e gravidade da asma em grandes cidades<sup>20</sup>.

Em relação aos animais de pelo, cão e gato, ainda há controvérsias, apesar de várias revisões sistemáticas<sup>21-23</sup>. Algumas apontam para a falta de relação entre a exposição precoce a gato e cão e o desenvolvimento de asma<sup>22</sup>, e até mesmo certo grau de proteção para asma quando da exposição a gato, sendo que nas evidências gerais não parece haver risco da exposição a alérgenos desses animais com o aparecimento de asma.

A exposição a fungos também apresenta dúvidas quanto ao risco para o desenvolvimento de asma e rinite, com alguns estudos mostrando ser essa relação positiva quando o cheiro ou a visualização do mofo estão presentes, mostrando que a quantidade de beta-glucana no ambiente pode ser importante fator de proteção ou risco<sup>24,25</sup>.

Poluentes externos e internos aos ambientes domésticos são relacionados à saúde das populações expostas e a Organização Mundial da Saúde alerta que 92% da população mundial vivem em ambientes com níveis mais elevados de PM<sub>2,5</sub> (material particulado com diâmetro menor do que 2,5 micras) do que o tolerável. As vias aéreas superiores e inferiores são as mais expostas e com consequências indesejáveis, inclusive no desenvolvimento pulmonar desde sua formação intraútero e no aumento da incidência de asma na adolescência e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)

no adulto<sup>26,27</sup>. Entre os poluentes de maior potencial para prevenção primária destaca-se o fumo de tabaco. Nos EUA calcula-se que cerca de 15 milhões de crianças entre 3 e 11 anos sejam expostas ao tabaco e apresentem maior risco para sensibilização alérgica e asma<sup>28-30</sup>.

### Fatores relacionados à Dieta

O acesso fácil aos alimentos e a ingestão de alimentos processados em detrimento de produtos naturais fez com que a população ingerisse menores quantidades de fibras, de produtos antioxidantes e de maiores proporções de ácidos graxos poli-insaturados (ômega-6), o que vem sendo relacionado ao aumento de diferentes doenças, nas quais o processo inflamatório é a base de sua patogênese, incluindo a asma.

Revisão sistemática recente<sup>31</sup> mostrou haver evidências do benefício da ingestão de frutas frescas e de vitaminas antioxidantes (vitamina C e E) na proteção para asma, especialmente se consumidas no início da infância, sendo que outros estudos randomizados e controlados por placebo seriam necessários para melhor documentar essa evidência.

As limitações de muitos estudos que tentam relacionar a dieta e a indução e/ou prevenção da asma decorre do método utilizado para coleta de dados sobre a dieta, seja por diários de ingestão de 24 horas, questionários de frequência de uso de alimentos e a combinação complexa de alimentos. Outro aspecto a ser levado em conta é a dieta da mãe durante a gestação, o aleitamento materno exclusivo, ou a alimentação por fórmulas. Em relação à asma e rinite, poucos estudos mostram evidências importantes na sua prevenção primária.

### Dieta Materna durante a gestação

Permanece controverso se o tipo e a quantidade de alimentos ingeridos pela gestante podem influenciar o desenvolvimento de doenças alérgicas em seu filho. A ingestão de proteínas, carboidratos e leite correlacionou-se negativamente com o surgimento de doenças alérgicas no bebê de alto risco. Por outro lado, a alta ingestão de gorduras, óleo vegetal, aipo, citrinos, pimenta doce e nozes foi associada a uma maior sensibilização.

Revisão sistemática e meta-análise mostraram que uma dieta materna rica em frutas e vegetais (bem como tipo de dieta mediterrânea) poderia prevenir a sensibilização e o desenvolvimento de asma. No entanto, devido à má qualidade dos estudos avaliados, nenhuma recomendação concreta pode ser feita. Nenhuma dieta materna é comprovadamente eficaz como uma forma de prevenção de alergia primária na criança. A dieta da mulher grávida deve ser saudável e equilibrada, pois isso, afetaria a saúde do bebê. A restrição de alérgenos alimentares só é justificada se a mãe for verdadeiramente alérgica a determinados alimentos<sup>32</sup>.

### Aleitamento materno

O impacto da amamentação sobre o risco de alergia é difícil de se estabelecer porque nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado por razões éticas. Como padrão-ouro para a nutrição infantil, o leite humano “*per se*” não é uma “intervenção dietética” para prevenção primária de alergia; embora comparado à fórmula padrão de leite de vaca, o leite materno seja menos alergênico.

Revisões sistemáticas e metanálises sobre aleitamento materno na prevenção de doenças alérgicas mostraram resultados conflitantes. Três revisões sistemáticas apontaram efeitos preventivos da amamentação na asma. A mais recente das revisões sistemáticas incluiu 117 estudos (57 estudos de coorte, 47 transversais, 13 casos-controles) sobre amamentação entre crianças na população geral. Os resultados sugerem que a amamentação exclusiva durante pelo menos 3 meses está associada à diminuição da incidência de asma de 0 a 2 anos em comparação à amamentação exclusiva por menos de 3 meses. A amamentação exclusiva durante pelo menos 3 a 6 meses é recomendada para prevenir a asma (forte recomendação/evidência de qualidade moderada)<sup>33,34</sup>.

Em lactentes de alto risco que não podem ser amamentados ou quando o leite materno não está disponível, recomenda-se a fórmula de soro de leite parcialmente hidrolisado ou a fórmula de caseína hidrolisada durante pelo menos seis meses para prevenir alergias (recomendação fraca/evidência de qualidade moderada). Nestes casos, não são recomendadas fórmulas de leite com base em aminoácidos, fórmulas orgânicas de leite de vaca e fórmulas não bovinas como as de soja para prevenção das doenças alérgicas (recomendação forte/evidência de baixa qualidade)<sup>33,34</sup>.

### Vitamina D

Estudos observacionais e ensaios randomizados abordaram a possível eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção ou tratamento de uma variedade de distúrbios e situações adversas à saúde. Evidências emergentes indicam que a vitamina D pode desempenhar um papel no sistema imunológico. Em particular, a forma ativa de vitamina D, calcitriol, demonstrou modular o funcionamento imunológico em cultura celular e modelos animais. No entanto, a compreensão do papel complexo da vitamina D na função imune permanece limitada.

Até o momento, não há evidência direta de estudos clínicos sugerindo que a suplementação de vitamina D durante a gravidez reduza o risco de desenvolver doenças alérgicas em crianças. Deste modo, a Organização Mundial de Alergia (WAO) não recomenda a suplementação de vitamina D em mulheres grávidas com a intenção de prevenir o desenvolvimento de doenças alérgicas em seus filhos (certeza muito baixa de evidência)<sup>35</sup>.

## Uso de Probióticos

Vários estudos foram conduzidos usando modelos murinos para avaliar a eficácia dos probióticos no tratamento e prevenção de asma e das vias aéreas hiperreativas. Blümer et al.<sup>36</sup> avaliaram a administração materna perinatal de probióticos em camundongos. O estudo mostrou que a ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) suprimiu as vias aéreas altamente reativas e a inflamação peribronquial, na prole do camundongo.

Em outro modelo murino, Feleszko et al.<sup>37</sup> descobriram que o emprego LGG ou *Bifidobacterium lactis* (Bb12) diminuiu significativamente a eosinofilia pulmonar, a reatividade das vias aéreas e a produção de IgE alérgeno-específica. Além disso, a administração de *Lactobacillus plantarum* recombinante ou selvagem pode efetivamente reduzir a eosinofilia das vias aéreas após a exposição ao alérgeno por aerossóis. Além disso, a coadministração de *L. plantarum* e *Lactococcus lactis* demonstrou reduzir a degranulação dos basófilos induzida por alérgeno num modelo murino de sensibilidade a gramíneas.

Revisão sistemática recente evidenciou ser a suplementação de probióticos durante a gestação e aleitamento materno capaz de diminuir o risco de eczema na infância. Entretanto, este nível de evidência é fraco, considerando a inconsistência nos dados e a não padronização metodológica dos estudos analisados. Apesar dos resultados promissores em modelos murinos, as evidências atuais não confirmam a redução no risco de outras alergias com a suplementação de probióticos, mas também não desconsideram esta possibilidade, sugerindo mais estudos para contribuir com este esclarecimento<sup>38-40</sup>.

## Microbiota

O microbioma do ambiente domiciliar é influenciado por todos os habitantes do domicílio, seus afazeres e sua presença. Evidências mostram que determinadas populações apresentam baixa prevalência de asma, sendo que a presença de grande número de habitantes, viver em ambientes de fazenda, ser exposto a endotoxinas e a presença de animais pode influenciar o aparecimento de alergias como asma e rinite.

Conhecer exatamente o tipo de micróbios, sua quantidade e como a microbiota intestinal e pulmonar pode influenciar o sistema de imunidade inata e adaptativa nas fases iniciais da vida poderá se tornar uma forma de prevenir muitas doenças alérgicas<sup>38-40</sup>.

Vários fatores podem promover uma disbiose que promoveria perda de efeito protetor da microbiota pulmonar normal, incluindo o uso de antibióticos, exposição à fumaça de cigarro, infecções virais e bacterianas, poluição, tratamento com corticosteroides entre outros. As evidências do benefício de probióticos e prebióticos para a prevenção ou tratamento da asma e rinite ainda são escassas<sup>38-40</sup>.

## Prevenção primária da alergia alimentar

Nas últimas décadas, as alergias alimentares (AA) têm se constituído um problema de saúde crescente, com impacto significativo sobre a saúde das crianças e bem-estar das famílias. Dados recentes sugerem que além do aumento da incidência e prevalência, vem sendo observado um aumento na sua gravidade e um retardo na aquisição de tolerância ao alimento implicado, com consequente atraso na resolução das manifestações clínicas associadas<sup>41</sup>.

Em crianças menores de um ano, 80% dos casos de AA relacionam-se às proteínas do leite de vaca e exteriorizam-se com manifestações clínicas diversas, desde inespecíficas e que envolvem pele, sistema gastrointestinal, sistema respiratório e até manifestações graves como choque anafilático. A alergia ao ovo é maior em crianças com dermatite atópica e associa-se ao aumento de risco para asma. Outros alimentos importantes na AA em crianças são a soja e o trigo, seguindo-se como menos prevalentes, amendoim, castanha, peixes e crustáceos, dentre a população brasileira<sup>42,43</sup>.

Dentre os conceitos sugeridos na teoria da marcha atópica, a sensibilização aos alérgenos alimentares precede a sensibilização aos aeroalérgenos, ressaltando-se, porém, que além dos fatores genéticos predisponentes, a influência ambiental e os novos conceitos e hábitos de vida têm peso considerável no desenvolvimento e exteriorização clínica das doenças alérgicas. É, portanto, de fundamental importância a adoção de medidas de prevenção nos três níveis: prevenção primária, secundária e terciária<sup>44,45</sup>.

Não existem medidas de prevenção universais. Para que sejam eficazes e factíveis, elas devem ser direcionadas à população de risco. Assim, a identificação desta população é o primeiro passo a ser seguido. Considera-se de alto risco para atopia: crianças que tenham um ou ambos os pais ou irmãos alérgicos<sup>44-46</sup>. Para estas crianças, são sugeridas intervenções desde a vida intrauterina e nos primeiros anos de vida, sendo a nutrição no primeiro ano de vida um dos pilares da prevenção primária<sup>44-46</sup>. Entre as recomendações atuais para prevenção das alergias alimentares, destacam-se:

- **a) Alimentação Materna durante a Gestação** - Não há recomendações para restrições de alimentos potencialmente alergênicos durante a gestação. A dieta deve ser a mais saudável e nutricionalmente balanceada. Dietas restritivas podem inclusive ocasionar efeitos deletérios sobre o estado nutricional da gestante e do feto;
- **b) Alimentação de 0 a 6 meses** - O leite humano possui vários componentes que podem estar associados a mecanismos protetores ao desenvolvimento da AA, dentre eles, a modulação da microbiota intestinal, proteção que jamais poderá ser garantida por nenhuma fórmula

à base de leite de vaca. Tem também papel importante na indução da tolerância oral. Portanto, a recomendação do Aleitamento Materno exclusivo até os seis meses de vida, continua sendo consenso; e

- **c) Na impossibilidade absoluta do Aleitamento Materno** - No caso de crianças de alto risco para doenças alérgicas, pode-se indicar o uso de fórmulas hidrolisadas de leite de vaca que têm mostrado eficácia clínica preventiva contra o aparecimento de sensibilização. Portanto, como estratégia de prevenção primária pode-se utilizar fórmulas parcialmente hidrolisadas. As extensamente hidrolisadas deverão ser restritas para tratamento. Fórmulas de soja, leites de outros mamíferos e fórmulas de aminoácidos não são recomendadas, para prevenção.

A introdução da alimentação complementar não deve ocorrer antes dos quatro meses de vida, mas, preferencialmente a partir do sexto mês. Tanto a introdução precoce quanto a introdução tardia podem aumentar o risco para alergias alimentares. Embora haja estudos com recomendações para evitar clara de ovo até os 24 meses e amendoim até os 36 meses, atualmente, a *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) e a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomendam que introdução de alimentos sólidos ocorra entre o quarto e sexto mês de vida, de maneira gradativa, para permitir a detecção de reações a ingredientes individuais, regra válida mesmo para alimentos considerados “altamente alergênicos”, os quais nem devem ser evitados e nem precocemente oferecidos, independentemente da hereditariedade atópica. Esta exposição no tempo correto é relevante para o desenvolvimento da tolerância oral<sup>47,48</sup>.

**Nutrientes específicos** - alimentos fontes de ômega 3 e vitaminas A, E, C e selênio têm papel importante na resposta imunológica e se mostraram, em vários estudos, fator de proteção contra o desenvolvimento de alergias alimentares. A vitamina D apresenta papel importante relacionado ao sistema imunológico, mas estudos recentes ainda não são consensuais sobre a sua relevância na sensibilização a alimentos<sup>49</sup>.

**Probióticos e prebióticos** - interferem na modificação benéfica da microbiota intestinal, agindo como fatores de proteção contra o risco de sensibilização alérgica, em longo prazo. Contudo, não há evidências que comprovem real benefício do seu uso na prevenção primária das alergias alimentares. Medidas de âmbito geral como incentivo ao parto normal, contra-indicação de tabagismo, e evitar o uso indiscriminado de antibióticos de largo espectro no primeiro ano de vida, também fazem parte do conjunto de recomendações<sup>50</sup>.

## Prevenção primária da dermatite atópica

a dermatite atópica (DA) é uma das doenças cutâneas inflamatórias mais comuns da infância, envolvendo uma complexa inter-relação de fatores genéticos, alterações da barreira cutânea, e imunidade inata e adaptativa. Pacientes com DA têm grande impacto socioeconômico e de qualidade de vida<sup>51</sup>. Há grande interesse em estratégias de prevenção primária, particularmente, em crianças de alto risco.

## Dieta materna (gestante/nutriz)

A prevalência elevada das doenças alérgicas, como a DA justifica a investigação do potencial efeito imunomodulatório de fatores nutricionais fornecidos pela dieta materna, durante a gestação e/ou lactação, destacadamente de frutas, vegetais, ácidos graxos e peixe<sup>51,52</sup>.

O consumo de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 ( $\omega$ -3 LC-PUFAS) por suas propriedades anti-inflamatórias tem sido estudado como um fator de proteção para o desenvolvimento de doenças alérgicas. O peixe é uma grande fonte natural de  $\omega$ -3 LC-PUFAS. Revisão sistemática recente seguida por meta-análise demonstrou que a ingestão de peixe no primeiro ano de vida reduziu o risco de eczema, enquanto que durante a gestação não houve o mesmo efeito. De fato, o “efeito do peixe” no desfecho de doenças alérgicas permanece controverso<sup>51,52</sup>.

## Aleitamento materno

Revisão sistemática envolvendo 21 estudos de coorte prospectivos não mostrou fortes evidências do efeito protetor da amamentação exclusiva nos primeiros três meses de vida e o desenvolvimento da DA.

## Uso precoce de emolientes

A barreira cutânea alterada tem papel essencial na fisiopatologia da DA, seja por defeitos genéticos como a deficiência da filagrina e/ou resposta anormal do sistema imunológico ao ambiente com sensibilização transcutânea a alérgenos, identificada nos primeiros meses de vida, mas não ao nascimento. Esta observação originou estudos, partindo do pressuposto que a hidratação cutânea precoce de recém-nascidos geneticamente predispostos, constituiria uma medida preventiva primária para DA<sup>53-55</sup>.

O uso precoce de emoliente é definido como uso diário, a partir das três primeiras semanas de vida. Essa prática foi associada à redução do risco relativo em 50% de desenvolvimento de DA, em crianças de alto risco, por estudo multicêntrico, randomizado, com a inclusão de 124 neonatos<sup>54</sup>.

Outro estudo japonês avaliou a aplicação diária de hidratante em 116 crianças com alto risco para o desenvolvimento de DA, a partir do período neonatal até 32 semanas de vida, e observou redução do risco relativo de DA

nos primeiros oito meses quando comparados aos controles (sem hidratante diário)<sup>55</sup>.

A hidratação cutânea precoce como estratégia de prevenção primária da DA é bastante promissora, uma vez que os hidratantes são fáceis de aplicar, determinam poucos efeitos adversos e ao menos parecem ter efeito protetor nos primeiros meses de vida, em crianças de risco. No entanto, são poucos os estudos realizados, número reduzido de crianças acompanhadas e sem avaliação desse efeito protetor em longo prazo.

### Probióticos/Prebióticos

Os probióticos têm sido utilizados na prevenção de doenças alérgicas, inclusive na DA. Em número significativo de estudos, a efetividade do uso de probióticos na prevenção da DA foi evidenciada, por diferentes mecanismos. Alguns sugerem que os probióticos podem atuar na prevenção primária por suas ações imunomoduladora e anti-inflamatória atuando nas células dendríticas e produção de células Th2<sup>56</sup>.

A utilização de uma mistura de probióticos parece ser superior ao uso de uma cepa isolada e quando iniciada no período pré-natal em associação com aleitamento materno. O microbioma que o lactente apresenta antes da administração do suplemento parece ser um fator determinante na resposta à prevenção por probióticos. Demonstrou-se que a administração de lactobacilos no último trimestre da gestação e durante o período de aleitamento materno foi efetiva na prevenção primária da DA, em lactentes de alto risco<sup>56,57</sup>.

Evidências recentes sugerem o uso de prebióticos e prevenção das doenças alérgicas, no entanto, não há recomendações definitivas pelo limitado número de estudos e ausência de evidência conclusiva, até o momento<sup>56-58</sup>. Há um escopo para mais pesquisas com os prebióticos em termos de prevenção, efeito sobre o microbioma e sistema imunológico, e consequente otimização do seu uso na prevenção primária da DA.

### Vitamina D

Apesar dos estudos que mostram a importância da vitamina D na modulação de vários mecanismos imunológicos, não há estudos clínicos sugerindo que a suplementação de vitamina D possa promover a prevenção primária das doenças alérgicas. Revisão sistemática de estudos randomizados e não randomizados recente conduzida por Yepes-Nuñez et al.<sup>59</sup> concluiu que mais estudos são necessários para que o uso da vitamina D seja considerada na prevenção das doenças alérgicas.

### Exposição a alérgenos domiciliares

Na patogênese da DA a presença de inibidores de proteases endógenas e exógenas é a responsável por manter a homeostase da permeabilidade na barreira cutânea. Proteases exógenas derivadas de alérgenos ambientais como os ácaros, alérgenos de baratas e mesmo dos estafilococos presentes na pele dos pacientes com DA afetam esse equilíbrio, seja por suas

ações proteolíticas diretas ou pela ativação dos receptores de protease presente especialmente em queratinócitos, facilitando assim a penetração de alérgenos do ambiente (ácaros e alimentos).

Não há estudos de prevenção primária na DA com a redução efetiva de alérgenos ambientais, restando uma ação na prevenção secundária e mesmo na utilização de imunoterapia alérgeno-específica para redução das exacerbações da DA, com resultados ainda controversos<sup>57-60</sup>.

## PERSPECTIVAS

O estilo de vida e a exposição precoce desde a concepção e o início da vida são determinantes para a prevenção das alergias. É nesta janela de oportunidade que provavelmente irão se encontrar os novos paradigmas preventivos. Contudo, a prevenção efetiva das doenças alérgicas, como asma, dermatite atópica, rinite alérgica e outras, ainda não se encontra sintonizada com os avanços científicos do século XXI<sup>61</sup>. Uma possibilidade é a perspectiva futura de manipulação epigenética com interferência na metilação do DNA. Estudos, neste sentido, vêm demonstrando avanços de forma rápida, ampla e precisa, o que vai possibilitar uma melhor compreensão dessa interação gene-ambiente<sup>62</sup>.

A elucidação da inter-relação gene-ambiente vai abrir várias perspectivas de prevenção em que se destaca uma efetiva manipulação dietética. Apesar das pesquisas promissoras sobre bioterapêuticas probióticas, inclusive com microencapsulamento, são necessárias novas investigações para definir se realmente são estratégias bem-sucedidas para prevenir alergias<sup>63</sup>. Parece que uma dieta natural e ancestral, rica em polifenóis, existente nas frutas e vegetais, pode ser extremamente benéfica no nível celular protegendo contra doenças alérgicas<sup>64</sup>.

Da mesma forma, crianças com suscetibilidade genética elevada poderão, quem sabe, ser beneficiadas com imunoterapia profilática específica na prevenção primária<sup>65</sup>. Uma dissecação mais ampla e clara das complexas interações gene-ambiente envolvidas no desenvolvimento de doenças alérgicas proporcionará futuramente uma prevenção alérgica personalizada e realmente efetiva.

## REFERÊNCIAS

1. Solé D, Waldalsen G, Camelo-Nunes I, Naspitz C; ISAAC Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.
2. Arshad S. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):3-14.
3. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):860-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.012
4. Logan AC, Katzman MA, Balanzá-Martínez V. Natural environments, ancestral diets, and microbial ecology: is there a modern "paleo-deficit disorder"? Part II. *J Physiol Anthropol*. 2015;34(1):9. DOI: 10.1186/s40101-014-0040-4

5. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(5):394-402. DOI: 10.1111/pai.12408
6. Venter C, Brown KR, Maslin K, Palmer DJ. Maternal dietary intake in pregnancy and lactation and allergic disease outcomes in offspring. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(2):135-43. DOI: 10.1111/pai.12682
7. Baena-Cagnani CE, Gómez RM, Baena-Cagnani R, Canonica GW. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009;9(2):136-40. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283294038
8. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15 Suppl 16:4-5; 9-32.
9. Pali-Schöll I, Renz H, Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation and early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1012-21. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.01.045
10. Johannsen H, Prescott SL. Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they? *Clin Exp Allergy.* 2009;39(12):1801-14. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03368.x
11. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.010
12. Salo PM, Arbes SJ Jr, Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):678-684.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.1164
13. Beck AF, Huang B, Kercksmar CM, Guilbert TW, McLinden DJ, Lierl MB, et al. Allergen sensitization profiles in a population-based cohort of children hospitalized for asthma. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(3):376-84. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201408-376OC
14. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet.* 2006;368(9537):763-70.
15. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergen sensitization and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):501-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.049
16. Casas L, Sunyer J, Tischer C, Gehring U, Wickman M, Garcia-Esteban R, et al. Early-life house dust mite allergens, childhood mite sensitization, and respiratory outcomes. *Allergy.* 2015;70(7):820-7. DOI: 10.1111/all.12626
17. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet.* 2000;356(9239):1392-7.
18. Jacquet A. Innate immune responses in house dust mite allergy. *ISRN Allergy.* 2013;2013:735031. DOI: 10.1155/2013/735031
19. Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Marks GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):114-8, 118.e1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.05.010
20. Donohue KM, Al-alem U, Perzanowski MS, Chew GL, Johnson A, Divjan A, et al. Anti-cockroach and anti-mouse IgE are associated with early wheeze and atopy in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):914-20. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.034
21. Takkouche B, González-Barcala FJ, Etninan M, Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy.* 2008;63(7):857-64. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01732.x
22. Chen CM, Tischer C, Schnappinger M, Heinrich J. The role of cats and dogs in asthma and allergy-a systematic review. *Int J Hyg Environ Health.* 2010;213(1):1-31. DOI: 10.1016/j.ijheh.2009.12.003
23. Lødrup Carlsen KC, Roll S, Carlsen KH, Mowinckel P, Wijga AH, Brunekreef B, et al.; GALEN WP 1.5 'Birth Cohorts' working group. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts. *PLoS One.* 2012;7(8):e43214. DOI: 10.1371/journal.pone.0043214
24. Iossifova YY, Reponen T, Ryan PH, Levin L, Bernstein DI, Lockey JE, et al. Mold exposure during infancy as a predictor of potential asthma development. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):131-7. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60243-8
25. Maheswaran D, Zeng Y, Chan-Yeung M, Scott J, Osornio-Vargas A, Becker AB, et al. Exposure to Beta-(1, 3)-D-glucan in house dust at age 7-10 is associated with airway hyperresponsiveness and atopic asthma by age 11-14. *PLoS One.* 2014;9(6):e98878. DOI: 10.1371/journal.pone.0098878
26. Gehring U, Wijga AH, Hoek G, Bellander T, Berdel D, Brüske I, et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(12):933-42. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00426-9
27. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* 2015;70(3):245-56. DOI: 10.1111/all.12561
28. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* 2012;129(4):735-44. DOI: 10.1542/peds.2011-2196
29. Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):453-65. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.030
30. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax.* 2008;63(2):172-6.
31. Garcia-Larsen V, Del Giacco SR, Moreira A, Bonini M, Charles D, Reeves T, et al. Asthma and dietary intake: an overview of systematic reviews. *Allergy.* 2016;71(4):433-42. DOI: 10.1111/all.12800
32. Recto MST, Genuino MLG, Castor MAR, Casis-Hao RJ, Tamondong-Lachica DR, Sales MIV, et al.; PSAAI and the PSPGHAN. Dietary primary prevention of allergic diseases in children: the Philippine guidelines. *Asia Pac Allergy.* 2017;7(2):102-14. DOI: 10.5415/apallergy.2017.7.2.102
33. di Mauro G, Bernardini R, Barberi S, Capuano A, Correria A, De' Angelis GL, et al. Prevention of food and airway allergy: consensus of the Italian Society of Preventive and Social Paediatrics, the Italian Society of Paediatric Allergy and Immunology, and Italian Society of Pediatrics. *World Allergy Org J.* 2016;9:28. DOI: 10.1186/s40413-016-0111-6
34. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy.* 2016;71(5):661-70. DOI: 10.1111/all.12833
35. Yepes-Nuñez JJ, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García CA, Zhang Y, Morgano GP, et al. World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Vitamin D. *World Allergy Org J.* 2016;9:17. DOI: 10.1186/s40413-016-0108-1
36. Blümer N, Sel S, Virna S, Patrascan CC, Zimmermann S, Herz U, et al. Perinatal maternal application of *Lactobacillus rhamnosus* GG suppresses allergic airway inflammation in mouse offspring. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(3):348-57.
37. Feleszko W, Jaworska J, Rha RD, Steinhausen S, Avagyan A, Jaudszus A, et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007 Apr;37(4):498-505.



38. Cuello-García CA, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nuñez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):952-61. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.031
39. Hendaus MA, Jomha FA, Ehlayel M. Allergic diseases among children: nutritional prevention and intervention. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:361-72. DOI: 10.2147/TCRM.S98100
40. Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, Zhang Q, Shakya S, Li ZY. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood. A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2562. DOI: 10.1097/MD.0000000000002562
41. Arruda ACNM, Sarinho ESC, Alves JGB. Prevenção das doenças alérgicas. In: Sarinho ESC, Alves JGB. *Alergia e Imunologia na criança e no adolescente*. Rio de Janeiro: MedBook; 2013.
42. Caldeira F, Cunha J, Ferreira MG. Alergia a proteínas do leite de vaca: um desafio diagnóstico. *Acta Med Port*. 2011;24(4):505-10.
43. Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às proteínas do leite de vaca, mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35(6):203-33.
44. Yang A. Prevenção e tratamento da alergia alimentar: foco na tolerância oral. *Pediatr Mod*. 2015;51(6):203.
45. Cocco RR. Alergias alimentares. *Rev Bras Med*. 2012;69:1-5.
46. Brandão AC, Pastorino AC, Castro APBM. Alergia alimentar: Prevenção Primária e Educação. In: Castro FFM, Jacob CMA, Castro APBM, Yang AC. *Alergia Alimentar - Série Alergias*. Barueri: Manole; 2010.
47. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590-601. DOI: 10.1111/all.12398
48. Peters RL, Neeland MR, Allen KJ. Primary Prevention of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(8):52. DOI: 10.1007/s11882-017-0718-x
49. Peroni DG, Boner AL. Food allergy: the perspectives of prevention using vitamin D. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):287-92. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283360ed9c
50. Kuitunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):280-6. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283360ed6
51. Sidbury R, Khorsand K. Evolving Concepts in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(7):42. DOI: 10.1007/s11882-017-0710-5
52. Carvalho VO, Solé D, Antunes AA, Bau AEK, Kuschnir FC, Mallozi MC, et al. Guia prático de atualização em dermatite atópica – Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1(2):157-82.
53. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(4):587-93. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.11.011
54. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):818-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005
55. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):824-830.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060
56. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):119-21.
57. Van Bever HP, Nagarajan D, Shek LP, Lee BW. OPINION: Primary prevention of allergy - Will it soon become a reality? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):6-12. DOI: 10.1111/pai.12497
58. Zhang GQ, Liu B, Li J, Luo CQ, Zhang Q, Chen JL, et al. Fish intake during pregnancy or infancy and allergic outcomes in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(2):152-61. DOI: 10.1111/pai.12648
59. Yepes-Nuñez JJ, Brożek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-García C, Zhang Y, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy*. 2018;73(1):37-49. DOI: 10.1111/all.13241
60. Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723-34. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
61. Propp P, Becker A. Prevention of asthma: where are we in the 21st century? *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(12):1267-78. DOI: 10.1586/1744666X.2013.858601
62. Hong X, Wang X. Epigenetics and development of food allergy (FA) in early childhood. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(9):460. DOI: 10.1007/s11882-014-0460-6
63. Prakash S, Tomaro-Duchesneau C, Saha S, Rodes L, Kahouli I, Malhotra M. Probiotics for the prevention and treatment of allergies, with an emphasis on mode of delivery and mechanism of action. *Curr Pharm Des*. 2014;20(6):1025-37.
64. Chirumbolo S. Dietary assumption of plant polyphenols and prevention of allergy. *Curr Pharm Des*. 2014;20(6):811-39.
65. Holt PG. Prophylactic allergen vaccination: current and future perspectives. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess*. 2009;96:281-7.