

Journal of FOOD ALLERGY

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Dezembro 2014 - Volume 3 - Número 4

DISFUNÇÃO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE, SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E FIBROMIALGIA



JOURNAL OF FOOD ALLERGY

EDITORIAL

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBBA

EDITOR-CHEFE

Prof. Dr. Aderbal Sabrá
Universidade Unigrario, Rio de Janeiro, Brasil

EDITORES CONSULTORES

Katie Allen

University of Melbourne, Melbourne, Australia

Jaime Ramirez Mayans

Instituto Nacional de Pediatría, S.S, Mexico

Joseph A. Bellanti

Georgetown University Medical Center, USA

Jorge Amil Dias

Centro Hospitalar S. Joao, Portugal

Jorge Kalil

School of Medicine USP and
Instituto Butantan, São Paulo, Brazil

Giuseppe Iacono

Di Cristina Hospital, Italy

Glenn Furuta

Univ. of Colorado Denver School of Medicine,
USA

Olivier Goulet

University of Paris 5 René Descartes, Paris, France

John Walker-Smith

Emeritus Prof of Paediatric Gastroenterology
University of London, Londo, United Kingdom

Marcello Barcinski

FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

Mauro Batista Morais

Paulista School of Medicine, Sao Paulo, Brazil

Simon Murch

Warwick Medical School, United Kingdom

Annamaria Staiano

University of Naples, Federico II, Italy

Maria Del Carmen Toca

University of Buenos Aires, Argentina

Neil Shah

Great Ormond Street Hospital
Institute of Child Health
University College London, United Kingdom

Harland Winter

Harvard Medical School, USA

Journal of Food Allergy

Address: Visconde de Piraja, 330 / 311, 22410-001, Rio de Janeiro, Brazil

Telephone: + 55 21 2513-2161

E-mail: contact@journaloffoodallergy.com

Website: www.journaloffoodallergy.com



CONTEÚDO

Comentário do Editor

Aderbal Sabrá..... 062

**DISFUNÇÃO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE,
SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E FIBROMIALGIA..... 063**



COMENTÁRIO DO EDITOR

A Journal of Food Allergy tem como objetivo primordial publicar artigos originais e de revisão sobre temas da alergia alimentar.

Considerando a escassez de artigos na literatura contemporânea que sistematizam grandes temas sobre a alergia alimentar, este conselho editorial, em trabalho conjunto com a Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar, SBAA, adquiriu os direitos de reprodução dos capítulos do livro “Manual da Alergia Alimentar” do Prof. Aderbal Sabrá, de sua segunda edição.

A partir deste número esses artigos serão impressos apenas em português, quando se tratarem de artigos de revisão. Os artigos originais serão publicados na língua de origem de seus autores (português, inglês ou espanhol), com os respectivos resumos em inglês.

Sendo assim, temos o prazer de oferecer aos nossos leitores, a partir deste número a coletânea de temas clínicos sobre a alergia alimentar, transcritos em sua totalidade da obra original.

Neste número do JFA será abordado o primeiro grupo de causas de alergia alimentar mediadas por Imunidade Celular, com os temas:

- DISFUNÇÃO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE, SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E FIBROMIALGIA.

Aderbal Sabra, MD, PhD
Editor-Chefe
Journal of Food Allergy

Artigo de Revisão

DISFUNÇÃO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE, SÍNDROME DA FADIGA CRÔNICA E FIBROMIALGIA

Autor: Prof. Aderbal Sabrá

INTRODUÇÃO

Nos últimos 40 anos, considerável progresso foi feito no campo da identificação das bases imunopatológicas das do-enças alérgicas. Porém, existe um grupo de doenças para as quais o alergista-imunologista pode ser chamado a opinar, onde estes mecanismos imuno-patológicos não estejam tão bem de-finidos, mas que evidências clínicas e patológicas apontam na direção de processo alérgico. Doenças em que suas etiologias ainda não tenham sido identificadas, mas que aparentemente são iniciadas ou exacerbadas por mecanismos imuno-alérgicos. A disfunção de déficit de atenção e hiperatividade (ADHD ou DDAH), a síndrome da fadiga crônica (SFC) e a fibromialgia (FM) caem nesta categoria de desordens.

Alimentos, hoje em dia, são reconhecidos como a principal causa de desordens alérgicas agudas, variando de anafilaxia catastrófica, angiodema e urticária até desordens mais crônicas como dermatite atópica e enteropatias. Existem novas evidências que sugerem que reações adversas a alimentos ou componentes de alimentos também podem estar associados com dis-túrbios comportamentais. As evidências científicas que apóiam o papel dos alimentos como causadores de desordens tais co-mo DDAH, SFC e FM, apesar de convincentes, apresentam dificuldades porque nenhum único mecanismo específico foi identificado para explicar a associação entre a exposição ao alimento e a reação comportamental observada. Muita desta dificuldade repousa na falta de um exame específico que pu-desse relacionar causa e efeito. Com a falta deste exame espe-cífico para o diagnóstico, não existe nenhum teste diagnóstico ob-

jetivo, além do teste de exclusão por dieta e do teste duplo cego, considerado o padrão ouro, único exame aceito para identificar, com segurança, indivíduos com AA, que apresen-tem as desordens citadas.

Existem argumentos sem consistência, geralmente apresen-tados pela imprensa leiga e não por canais científicos, de que “sintomas crônicos e debilitantes de saúde são resultado de uma intolerância a certos alimentos”. Esta tendência leiga dire-ciona a opi-nião médica no sentido contrário de que os alimentos possam ter um papel importante para afetar o comporta-mento. A rejeição profissional de tais argumentos não traz ne-nhum benefício nem para os pacientes nem ajuda no reconhe-cimento de que já existem algumas associações bem compro-vadas entre a ingestão de alimentos e aberrações de comporta-mento.

Essa apresentação irá rever a literatura pertinente no que se refere a esses tópicos e irá concluir com uma hipótese unifica-dora central que poderá oferecer alguma ajuda para um melhor diagnóstico e tratamen-to dessas desordens clinicamente surpre-ndentes.

A REDE IMUNOLÓGICA NEUROENDÓCRINA

Atualmente aceita-se que o sistema imunológico faz parte de um amplo sistema tripartite mencionado como o sistema (figura 1) imuno-neuro-endócrino, o qual representa uma rede de respostas interdependentes e inter-relacionadas dos sistemas neurológico, endócrino e imunológico a estímulos internos e externos. O entendimento destas respostas interativas é essen-cial para a compreensão da fisiopatologia da DDAH, SFC e FM.

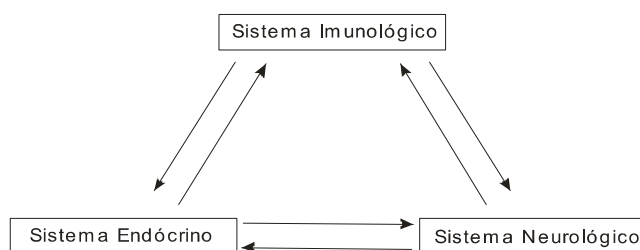


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA RINE MOSTRANDO AS RESPOSTAS INTERATIVAS E BIDIRECIONAIS DOS TRÊS COMPONENTES DESSA REDE.

DISFUNÇÃO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE

a) História do DDAH

Está mostrada na figura 2 a representação esquemática de vários marcos importantes na descoberta e desenvolvimento da nossa compreensão da DDAH. A condição foi primeiramente descrita em 1902 pelo pediatra britânico G. F. Still, que foi o primeiro a definir comportamento hiperativo em crianças como um “defeito de controle moral”. Porém, ele também acreditava que uma causa médica e não uma razão espiritual se encontra-va na raiz dessa entidade ainda por ser descoberta. Durante os anos 30, a etiologia desta disfunção foi atribuída a mínimos danos cerebrais mencionados como “disfunção cerebral mínima”. Em 1937, médicos fizeram uma descoberta surpreendente de que anfetaminas tinham um efeito paradoxal e que poderiam ser usadas para reduzir comportamentos hiperativos e impulsivos. O termo síndrome da criança hiperativa foi introduzido no começo dos anos 50 ao mesmo tempo em que esses medicamentos estimulantes (i.e, anfetaminas e metilfenidato) começaram a ser regularmente usados como terapias para desordens hiperativas

e impulsivas. Em 1968, a reação hipercinética da infância foi classificada como um acontecimento distinto e no Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais, segunda edição (MDE-II), pouco depois, em 1970, foi reconhecido que DDA poderia progredir para a idade adulta. Por volta de 1980, a Associação Psiquiátrica Americana (APA) identificou um número de padrões comportamentais como déficit de desordem de atenção (DDA) com ou sem hiperatividade e classificou essas desordens como DDAH e DDA, respectivamente. Em 1987, DDA foi renomeada DDAH por incluir ambos os sintomas de hiperatividade e impulsividade além da falta de atenção. A APA classificou DDAH como uma condição médica que causa problemas comportamentais específicos. Eles também notaram que os problemas comportamentais causados pela DDAH são diferentes daqueles causados por eventos que causam transtorno como divórcio, troca de escola ou a simples mudança para um novo bairro. Em 1950, Feingold apresentou o conceito de que aditivos alimentares podiam ser responsáveis por distúrbios comportamentais em crianças, levantando o tópico da relação entre AA e os distúrbios da função

DDAH: CRONOLOGIA DE DEFINIÇÕES

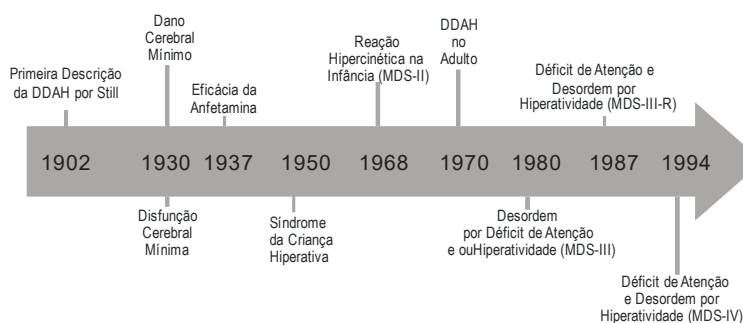


FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE VÁRIOS MARCOS IMPORTANTES NA DESCOBERTA E NO DESENVOLVIMENTO DA NOSSA COMPREENSÃO DA DDAH.

EPIDEMIOLOGIA DA DDAH

Estão mostradas na tabela 1, algumas das principais características epidemiológicas da DDAH. É a desordem comportamental mais comumente diagnosticada em crianças e também é estimado que afete 4 a 12% de todas as crianças em idade escolar. Epstein chamou atenção para a alta comorbidade com DDAH e reportou que 9 a 18% de crianças em idade escolar com retardo mental apresentam sintomas de DDAH. Agora é reconhecido que de 30 a 60% dos casos na infância persistem até a idade adulta. Apesar de haver uma predominância masculina na infância, na DDAH do adulto existe uma distribuição igual entre homens e mulheres. Um número de condições co-mórbidas é observado em ambos os pacientes com DDAH e os membros de sua família.

Afeta de 4 a 12% de todas as crianças em idade escolar
Desordem comportamental mais comumente diagnosticada em crianças
9 a 18% de crianças em idade escolar com retardo mental apresentam sintomas da DDAH (comorbidade é alta em DDAH)
Relação homens / mulheres em crianças varia de 4:1 a 9:1 dependendo do ambiente (população clínica ou geral; MDS-IV, 1994); em adultos não há predominância de homens (razão de 1:1)
Ocorre em todas as culturas com descobertas mais predominantes em culturas ocidentais (devido a métodos de diagnóstico; MDS-IV)
Desordens de temperamento e ansiedade, aprendizado, relacionadas a substâncias e personalidade anti-social são mais predominantes em DDAH e em membros familiares daqueles com DDAH (alta taxa de comorbidade; MDS-IV)
Persistência estimada de 30 a 60% na idade adulta; estimado que 9.5 milhões de adultos sofrem de DDAH

TABELA 1 – EPIDEMIOLOGIA DA DDAH

ETIOLOGIA DA DDAH

A precisa etiologia da DDAH ainda permanece desconhecida; porém, pesquisas correntes apontam para uma causa basicamente neurológica. Muitas teorias concernentes às causas da DDAH são atribuídas a desordens neuro-anatômicas e neuro-químicas, origens genéticas, agressões ao sistema nervoso central e fatores ambientais (figura 3). A teoria biogênica mais predominante diz que a disfunção de desenvolvimento neurobiológico afeta a produção do neurotransmissor dopamina.

a) DDAH: Etiologia

DDAH é uma desordem comportamental com múltiplas etiologias possíveis.



FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS VÁRIAS ETIOLOGIAS DO DDAH.

A figura 4 mostra o presente entendimento da produção, ação e metabolismo do neurotransmissor dopamina. A dopamina é sintetizada no neurônio pré-sináptico e migra para a abertura sináptica onde se junta brevemente aos receptores de dopamina nos neurônios pós-sináptico. Neste momento um estímulo cerebral é iniciado. O excesso de dopamina é carregado por uma molécula transportadora para ajustar as concentrações de dopamina, na abertura sináptica, para concentrações fisiológicas. No caso de DDAH, é sabido que existe uma molécula de transporte geneticamente anormal que leva a quantidade excessiva de dopamina deixando níveis deficientes na abertura (figura 4).

A ação de medicamentos estimulantes (i.e., anfetaminas e metilfenidato) é considerada como tendo duas ações benéficas:

- a - uma elevação da liberação de dopamina do neurônio pré-sináptico e
- b - o bloqueio da retomada pela molécula de transporte.

O resultado prático desta ação é para restabelecer os níveis fisiológicos da dopamina na abertura sináptica, permitindo estímulo e transmissão normal de atividade neurofisiológica no neurônio pós-sináptico.

HIPÓTESE DA FISIOPATOLOGIA NEUROQUÍMICA DA DDAH

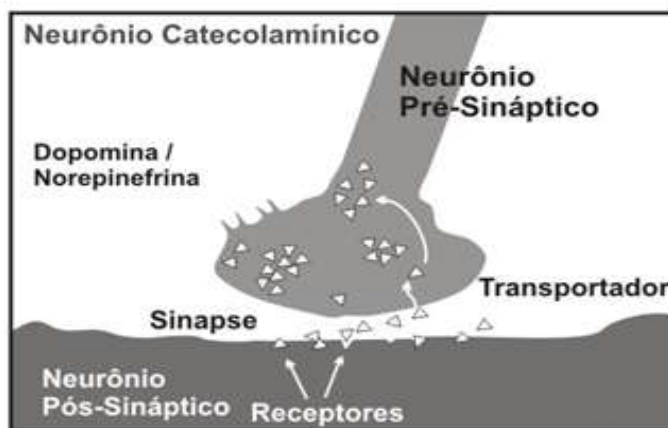


FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PRODUÇÃO DE DOPAMINA NO NEURÔNIO PRÉ-SINÁPTICO: A DOPAMINA PRODUZIDA E LIBERADA NA ABERTURA SINÁPTICA, SE JUNTA A RECEPTORES DE DOPAMINA EM UM NEURÔNIO PÓS-SINÁPTICO, INICIANDO UM ESTÍMULO CEREBRAL. O EXCESSO DE DOPAMINA É CARREADO POR UMA MOLÉCULA DE TRANSPORTADOR, PARA AJUSTAR A CONCENTRAÇÃO DE DOPAMINA NA ABERTURA SINÁPTICA, MANTENDO ASSIM CONCENTRAÇÕES FISIOLÓGICAS. NA DDAH, EXISTE UMA MOLÉCULA DE TRANSPORTADOR GENETICAMENTE DEFEITUOSA QUE RETIRA DO MEIO SINÁPTICO, UMA QUANTIDADE EXCESSIVA DE DOPAMINA, DEIXANDO NÍVEIS DEFICIENTES NA ABERTURA SINÁPTICA.

QUAIS SÃO OS SINTOMAS DA DDAH?

Apresentados na tabela 2 estão alguns dos sintomas que são comumente vistos nesta desordem. Pelo menos seis ou mais desses sintomas de falta de atenção têm que estar presentes, por pelo menos por seis meses, para se fazer o diagnóstico de DDAH.

Seis ou mais sintomas de falta de atenção têm que estar presentes por pelo menos 6 meses
• Erros frequentes e falhas em prestar maior atenção a detalhes
• Dificuldade de manter a atenção
• Frequentemente não escuta quando chamado diretamente
• Falha em terminar trabalhos e não segue instruções
• Falta de habilidade organizacional
• Evita manter esforço mental
• Perde objetos
• Fácil distração
• Esquecimento
• Está frequentemente irrequieto e se mexendo
• Frequentemente sai do lugar onde deveria permanecer sentado
• Frequentemente age de forma inapropriada
• Têm dificuldade em ficar quieto durante atividades de lazer
• Frequentemente "em movimento"
• Fala excessivamente
• Grita respostas fora de sua vez
• Impaciente
• Interrompe ou se intromete na vez dos outros

TABELA 2 – DIAGNÓSTICO DE DDAH

QUAL O PAPEL DA ALERGIA NA DDAH?

A identificação de alimentos como a causa de desordens alérgicas agudas através de reações mediadas pela imunoglobulina E (Ig E) agora está bem estabelecida. Os mecanismos envolvidos nas reações adversas relacionadas ao alimento em desordens tais como DDAH, SFC e FM são bem menos entendidos e podem envolver reações mediadas ou não por Ig E. Mostrado na tabela III está um número de desordens clínicas associadas às reações adversas a alimentos ou componentes alimentares. As desordens estão classificadas naquelas que estão claramente relacionadas a mecanismos imunológicos IgE, ex., urticária, rinite alérgica, asma; outras que são iniciadas por reações imunológicas não mediadas por IgE, ex., doença celíaca, colite do leite materno, enteropatia do leite de vaca; e ainda, outras que parecem ser iniciadas por reações não imunológicas, tanto por químicos vaso-ativos nos alimentos ou por um efeito direto do alimento no mediador liberado sem a intervenção de um mecanismo imunológico clássico. Além do mais, existe um número de componentes alimentares que pensa-se serem relacionados com anormalidades comportamentais (Tabela 4). Certos alimentos

contêm substâncias farmacologicamente ativas tais como cafeína, histamina, serotonina e tiramina, as quais podem afetar o comportamento em todos os indivíduos em extensões maiores ou menores. A ingestão do aminoácido glu-tamina e do triptofano é conhecida como causadora de distúrbios cognitivos e mialgia, características da síndrome do restaurante chinês e da síndrome da mialgia eosinofílica respectivamente. A ingestão de certos alimentos e substâncias alimentares, tais como morango, tomate, abacaxi e álcool produzem uma elevação da histamina circulante o que se associa com o comportamento hiperativo. Excessiva ingestão de açúcar ou alimentos “de alta energia” leva ao desenvolvimento de hipoglicemia reativa algumas horas após a ingestão o que, por sua vez, em alguns indivíduos produz uma aberração no comportamento e na performance cognitiva. Um dos mais controversos gatilhos ambientais que se conhece por ter um papel em pelo menos um subgrupo de pacientes com DDAH são as respostas alérgicas a alimentos ou aditivos alimentares. O papel de aditivos alimentares, corantes e outros constituintes de dietas se fazem popular pelo Dr. Feingold nos anos 50.

Mecanismo Imunológico	Sistema MALT Afetado	Órgão-Alvo	Desordem Clínica
IgE (humoral)	GALT	Trato Gastrointestinal	Anafilaxia; Hipersensibilidade GI imediata; SAO
IgE	SALT	Pele	Urticária; Angioedema
IgE	NALT	Nasofaringe	Rinite; Sinusite; Otite
	BALT	Trato Respiratório	Broncoespasmo; Asma
	GALT	Trato Gastrointestinal	Doença Celíaca; Enteropatia do LV; Enterocolite; Proctocolite e Proctite induzida pela proteína dietética; Colite do Leite Materno;
Não-IgE	SALT	Pele	Dermatite Herpetiforme
Não-IgE	BALT	Trato Respiratório	Síndrome de Heiner
Não-IgE	CNSALT	SNC	Distúrbios do Comportamento
Mediação Mista - (IgE e Não-IgE)	GALT	Trato Gastrointestinal	Esofagite eosinofílica; Gastroenterite eosinofílica; RGE; Dispepsia; Pseudo-obstrução; Constipação
	SALT	Pele	Dermatite Atópica
	BALT	Trato Respiratório	Asma Brônquica induzida pela AA

TABELA 3 - DESORDENS CLÍNICAS ASSOCIADAS COM REAÇÕES ALIMENTARES ADVERSAS

MALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa; GALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Gastrointestinal; SALT = Tecido Linfóide Associado à Pele; NALT = Tecido Linfóide Associado à Nasofaringe; BALT = Tecido Linfóide Associado à Mucosa Brônquica; CNSALT = Tecido Linfóide Associado ao Sistema Nervoso; GI = Gastrointestinal; LV = Leite de Vaca; SAO = Síndrome de Alergia Oral; RGE = Refluxo Gastroesofágico.

Componente Alimentar	Exemplo	Efeito Biológico Suspeito
Substâncias farmacologicamente ativas	Cafeína, chocolate (histamina, triptofano e serotonina), queijo (tiramina), peixe (histamina), leite e trigo (exorfina - peptídeos)	Alteração da função cognitiva Hiperatividade
Aminoácidos	Glutamatos e triptofano Tirosina e fenil-alanina	Síndrome do restaurante chinês, síndrome de migração e osinofilia Efeitos no sistema imunológico
Alimentos liberadores de histamina	Tartrazina, morango, tomate, abacaxi e álcool	Comportamento Hiperativo
Açúcares e alimentos altamente energéticos	Glicose → hipoglicemia reativa Abóbora	Aberrações em comportamento e na performance cognitiva Síndrome da ingestão de abóbora
Alimentos e componentes	Corantes alimentares, aditivos, salicilatos naturais	Síndromes hipercinéticas (DDAH e DDA) Hipótese de Feingold

TABELA 4 - ALIMENTOS E COMPORTAMENTOS

A HIPÓTESE DE FEINGOLD

Baseado na sua hipótese, Feingold criou uma dieta excluindo alimentos com cores e sabores artificiais e salicilatos naturais, os quais ele dizia levaram à melhora dos distúrbios comportamentais em 50% das crianças normais e neurologicamente afetadas. Apesar de a dieta ser aceita inicialmente, a razão para a opção por esta dieta não continha fundamento, porque muitos dos alimentos excluídos não continham salicilatos enquanto outros alimentos que continuavam na dieta continham quantidades significantes. Tentativas subsequentes para confirmar ou refutar este conceito encontraram grandes dificuldades porque a maioria dos estudos não era verdadeiramente de duplo cego e muitas questões metodológicas foram levantadas.

Subseqüentemente, Connors, o criador de um sistema de avaliação freqüentemente usado para avaliar o comportamento, conduziu um número cuidadoso de testes contra prova de duplo cego em crianças com DDHA usando ou aditivos alimentares ou corantes artificiais. Porém, os resultados desses estudos têm sido conflitantes, demonstrando ou nenhum efeito depois do teste ou uma significativa piora do comportamento durante os períodos de teste. Simi-

larmente, estudos feitos por Harley e colegas não puderam confirmar nenhuma melhora depois da modificação da dieta, apesar de pequenas diferenças terem sido sugeridas em relação à eliminação dos aditivos.

Em 1983, o Painel de Desenvolvimento Consensual do Instituto Nacional de Saúde foi convocado para examinar criticamente as evidências em favor ou contra a hipótese de Feingold. Este Painel concluiu que apesar de uma associação limitada positiva entre o uso da dieta e a diminuição da hiperatividade poder ser obtida, isto somente poderia ser observado num pequeno grupo de crianças. O Painel também aceitou que a hiperatividade aumentava em algumas crianças depois de serem "provocadas" com corantes artificiais de alimentos e não com placebo. Por outro lado, o Painel expressou preocupação sobre a falta de rigor científico de muitos dos estudos de dieta e comportamento. Então, a validade da hipótese de Feingold, apesar de sugestiva, até recentemente continuava sem resolução e requeria pesquisas adicionais. Outras tentativas têm sido feitas para avaliar a eficácia de um controle dietético da DDAH. Egger e colegas conduziram um estudo em 76 crianças com hiperatividade que tinham altos valores pelo

sistema de avaliação de Conners. Esse estudo é de particular importância para o alergista porque uma não usual alta proporção de pacientes, além de terem debilidades neuro-lógicas, tinham outros problemas alérgicos associados. Sessenta e duas das crianças pareciam melhorar numa dieta oligoantigênica, e 28 crianças subsequentemente, participaram de um teste de duplo cego de simples comparação que incluía uma variedade de alimentos e altas doses de tartrasina e ácido benzóico. Depois do teste, os sintomas pareciam ser piores no período de teste ativo do que no placebo, porém, consideráveis efeitos de ordem foram observados e uma significativa diferença entre o ativo simples e a prova de placebo não foi tão grande. Respostas positivas foram vistas primariamente com corantes e conservantes, os quais eram consistentes com as descobertas de estudos anteriores. Contudo, os autores admitiam que como no estudo prévio, estes resultados poderiam ser parciais, não somente por causa da alta proporção de crianças com sintomas físicos, como também pela inclusão dos pais com interesse particular em seguir essa abordagem dietética.

Mais recentemente, Pollock e Warner conduziram um estudo em 39 crianças levadas para uma clínica de alergia com problemas de comportamento que consistiam em baixa concentração, inquietude excessiva e baixa performance escolar declaradamente causada por corantes. Os sintomas melhoravam depois de se iniciar uma dieta livre de conservantes alimentares artificiais e pioravam com lapsos dietéticos. Neste estudo, de 19 crianças que completaram um teste de duplo cego com corantes artificiais, esses componentes mostravam-se como tendo um efeito adverso diário na avaliação Conners de comportamento, apesar de os pais não conseguirem detectar essas mudanças. Um mecanismo farmacológico de intolerância à aditivos alimentares foi proposto para explicar esses efeitos, não sendo verdadeiramente uma reação alérgica.

Bateman et al recentemente completaram um estudo de teste alimentar na população geral de crianças na pré-escola para determinar se corantes artificiais e conservantes na dieta influenciavam no comportamento hiperativo. Esse estudo foi conduzido para estabelecer se quaisquer dos efeitos dos aditivos estavam limitados no comportamento para tanto crianças com atopia e então mediadas por um

processo alérgico ou como para um pequeno grupo de crianças vulneráveis já demonstrando elevados níveis de hiperatividade. Um total de 1873 crianças foram examinadas ao completarem o terceiro ano de vida para a presença de hiperatividade e um adicional número de 1246 crianças foram examinadas para atopia. As crianças foram relacionadas em quatro grupos baseados na história de hiperatividade e atopia. Depois de uma avaliação minuciosa, as crianças foram submetidas a uma dieta de eliminação removendo corantes e preservativos benzóicos. Isto foi seguido por um teste dietético com uma bebida contendo corantes artificiais e sódio benzóico ou uma mistura de placebo suplementar da dieta e o comportamento foi examinado para hiperatividade de modo cego, usando uma escala de atividade objetiva e pela avaliação dos pais. Baseado no que foi dito pelos pais, houve uma redução significativa do comportamento hiperativo durante a fase de eliminação, seguido por grandes elevações no comportamento hiperativo durante o período de teste com o grupo placebo. Esses efeitos não foram influenciados pela presença de atopia ou hiperatividade. Os autores concluíram que havia um mínimo, porém geral, efeito adverso de corantes artificiais e preservativos benzoáticos em crianças com 3 anos de idade que seria detectável pelos pais no seu comportamento fora da clínica, mas não por avaliação objetiva de profissionais treinados. O estudo mostra claramente que precisa de confirmação, porém, as descobertas indicam que benefícios potencialmente consideráveis à saúde pública poderiam ser obtidos pela retirada desses corantes e conservantes artificiais das dietas de crianças pequenas.

Um estudo recente por Rowe e Rowe avaliou os efeitos do teste para tartrasina na hiperatividade num bem desenvolvido teste de duplo cego com várias doses de tartrasina ou placebo em 34 crianças com problemas de comportamento e 20 para controle. Vinte e quatro dos casos indexados mostram a resposta ao teste da tartrasina que parecem estar relacionados à dosagem.

QUAL É O PRESENTE STATUS DO PAPEL DE ADITIVOS ALIMENTARES NA PATOGENIA DA HIPERATIVIDADE?

Baseados nesses estudos, as conclusões do Painel de Desenvolvimento Consensual do Instituto Nacional

de Saúde pre-cisam ser revisadas com a luz destas mais recentes evidências. Parece que existem evidências conclusivas de que altas doses de corantes artificiais podem produzir mínimos – porém significantes – efeitos adversos em algumas crianças com distúrbios de comportamento, se eles carregarem a verdadeira síndrome hipercinética ou apenas conduzirem os distúrbios, ex., DDAH. Porque há pouca evidência presente dando suporte ao envolvimento de uma variedade de outros alimentos, parece prudente que se recomende uma redução na ingestão de alimentos que contém um alto nível de corantes artificiais sem considerar os mecanismos pelos quais esses aditivos possam produzir o problema. Esta abordagem não deve derivar do tratamento de crianças sendo dadas outras terapias que poderão ser mais efetivas, ex., anfetaminas e metilfenidato. Não obstante, no único estudo que tentou comparar

farmacoterapia padrão com modificação dietética, os efeitos da medicação estimulante foram estatisticamente significantes; os efeitos da dieta foram variáveis.

SINDROME DA FADIGA CRÔNICA

a) Introdução

Ao alergista-imunologista é freqüentemente pedido que avalie pacientes que têm como principal reclamação a fadiga. Dentre as muitas doenças que têm a presença de fadiga, a SFC têm atraído uma maior atenção na imprensa leiga. Muitos alergistas não acreditam na existência de uma doença com alterações fisiopatológicas que leve a conhecida SFC; ainda, como um grupo, alergistas estão bem situados para guiarem o diagnóstico e tratamento terapêutico de tais pacientes e para diferenciar SFC de outros distúrbios que se apresentam com fadiga.

HISTÓRICO E DEFINIÇÕES

SFC pode se definir como um distúrbio caracterizado pela debilitante fadiga durante pelo menos seis meses, associada a múltiplos outros sintomas nos quais outras causas de fadiga tenham sido excluídas. O distúrbio não é novo e em pacientes no passado diagnosticados com condições tais como neurastenia, podem ter tido o que, hoje em dia, se define como SFC. Sintomas típicos incluem febre, calafrios e suor noturno, dor de garganta recorrente, alargamento e dor do nódulo linfático, mialgia, artralgia, dor de cabeça, fraqueza após exercício e cansaço, distúrbio do sono e várias reclamações neuropsicológicas. O distúrbio é mais comumente observado em mulheres (3:1, mulheres / homens) e é primariamente observado dentre as idades de 30 aos 50 anos. Porque a fadiga é um sintoma comum em muitas doenças é importante que o clínico exclua as outras doenças que podem apresentar fadiga. Um estudo conceitual da anormalidade de populações fatigadas, incluindo aqueles com SFC e outros distúrbios, é mostrado esquematicamente na figura 5. Como pode ser visto, existe um número de entidades tais como FM que apresentam sintomas similares a SFC.



FIGURA 5. UM ESTUDO CONCEITUAL DA ANORMALIDADE DE POPULAÇÕES FADIGADAS, INCLUINDO AQUELES COM SFC E OUTROS DISTÚRBIOS. (REPRODUZIDO COM PERMISSÃO)

QUAIS SÃO AS POSSÍVEIS CAUSAS DA SFC?

Apesar da exata etiologia da SFC ser desconhecida, parece que existe uma disfunção do sistema da RINE, como descrito mais tarde. Várias teorias têm sido colocadas para explicar a patogenia da SFC.

Uma linha de pesquisa sugere que essa condição é resultado de uma hipofunção do sistema imunológico e isto é apoiado por uma série de estudos que mostram anormalidades imuno-lógicas na SFC. Essas incluem baixos níveis de imunoglobulinas ou deficiências de subclasses de imunoglobulina, ou nos imuno complexos circulantes, valores anormais de CD4 / CD8 e, níveis elevados de citocinas. Essas anormalidades predis-põem o hospedeiro a infecções e infecções virais crônicas, ex., a infecção pelo vírus Epstein-Barr (VEB) têm sido sugerida como uma causa, porém não em todos os casos. Diferentemente, VEB pode ser ativado secundariamente após outro estímulo imunológico. A predominância do anticorpo para o antígeno inicial e para o antígeno nuclear de Epstein-Barr são características da infecção crônica pelo VEB, e é freqüentemente observada na SFC. Anormalidades imunológicas também predis-põem a uma doença alérgica, a qual é sabida por exacerbar os sintomas da SFC quando a doença alérgica não é bem controlada.

Outra linha de pesquisa sugere que a SFC pode ser resultado de uma hipotensão neurologicamente mediada. Estudos feitos pelo grupo de Hopkins usando um teste diagnóstico de mesa inclinada têm mostrado respostas restauradoras anormais da pressão sanguínea em pacientes com SFC. A hipotensão que a acompanha têm sido sugerida por ser responsável pela fadiga nesses pacientes.

Uma terceira teoria, porém não mutuamente exclusiva, é que com infecção viral crônica, pacientes com SFC produzem excessivas quantidades de interferon,

que por sua vez, regulam dois genes que levam ao aumento de atividade de 2'-5' A Sin-tetase e RNase L. Isto, então, leva a destruição de adenosina trifosfato celular, que então pode ser responsável por extrema fadiga, característica deste distúrbio.

COMO É A SFC DIAGNOSTICADA?

Porque a precisa etiologia da SFC é desconhecida, não existem testes definitivos para o seu diagnóstico. O estudo de um caso suspeito deve incluir histórico detalhado, exame físico e testes laboratoriais apropriados (tabela 5). A avaliação deve começar com um histórico detalhado de forma a excluir outros distúrbios que se apresentam com fadiga, ex., anemia e hipotiroidismo, além de um histórico de depressão profunda, o qual pode ter a fadiga como um dos sintomas presentes, e doenças alérgicas e estresse que podem ter um efeito potencializador na SFC. Uma das principais entidades que devem ser excluídas na feitura do diagnóstico da SFC é a depressão, a qual têm a fadiga como um dos seus sintomas capitais. Por causa do conhecimento das interações dos componentes do sistema RINE, não é sabido se a depressão é anterior à fadiga ou se a fadiga leva à depressão.

Um completo exame físico pode revelar hipotensão, qual-quer sinal de anemia ou anormalidade da tireóide, e qualquer sinal de atopia, ex., dermatite atópica na pele; mucosa nasal pálida e umedecida; ou pólipos de rinite alérgica; ou respiração asmática. Testes laboratoriais devem incluir uma contagem completa de células sanguíneas e diferenciais, painel metabólico da análise de urina, concentrações quantitativas de imuno-globulina, análise do subgrupo de linfócitos, painel VEB e painel de tecido conectivo quando apropriado (tabela 5).

Histórico	Anemia, hipotireoidismo, histórico de depressão severa, doença alérgica e estresse
Exame Físico	Pressão sanguínea (hipotensão comum); anemia ou anormalidades na tireóide; quaisquer sinais de atopia, ex., relacionado à pele (dermatite atópica); palidez facial; mucosa nasal pálida e umedecida ou pólipos (rinite alérgica); respiração asmática.
Exames Laboratoriais	Hemograma completo, exame de urina, painel metabólico TSH e T4 (quando apropriado), níveis de imunoglobulina quantitativa no soro (IgG, IgA, IgM e IgE), enumeração da sub-classe de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD19 e CD56), painel para VEB (IgM e IgG, ACV, AI, ANEB), painel para tecido conectivo (AAN, FR, anti-DNA-quando apropriado).

TABELA 5 - AVALIAÇÃO DOS PACIENTES SUSPEITOS DE TEREM SFC - COMPONENTES DO DIAGNÓSTICO ÁREAS DE FOCO

TSH = hormônio de estímulo da tireóide; ACV = antígeno capsídeo viral; AI = antígeno inicial; ANEB = antígeno nuclear de Epstein-Barr; AAN = anticorpos anti-nucleares; FR = fator reumatóide.

FIBROMIALGIA

FM é atualmente definida como um distúrbio com muitas características da SFC, porém, com a presença crônica de dores generalizadas e a descoberta de 11/18 pontos sensíveis na avaliação. Somente 20% dos indivíduos na população com dores generalizadas também apresentaram 11/18 pontos sensíveis; esses indivíduos tinham consideravelmente maior possibilidade de serem mulheres e terem um maior nível de angústias psicológicas. Não existe nenhum diagnóstico clínico claro para os outros 80% de indivíduos menos do que 11/18 pontos sensíveis, mas é provável que essas pessoas, assim como pacientes com FM, também tenham uma dor que seja “central” (i.e., não causadas por inflamação ou dano nas estruturas) e que não seja periférica de natureza. Pesquisas feitas sobre FM nos têm mostrado bastante sobre a confluência de fatores neurobiológicos, psicológicos e comportamentais que podem causar dores crônicas centrais. Essas condições respondem melhor a terapias farmacológicas baseadas em sintomas, e a terapias não farmacológicas como exercícios, além de terapia comportamental cognitiva. Em contraste aos medicamentos que funcionam para dores periféricas, devido a danos ou inflamação (ex., drogas anti-inflamatórias não esteróides e corticóides), compostos neuroativos (especialmente aqueles que elevam níveis centrais de noradrenalina [norepinefrina] ou serotonina) são mais efetivos para o tratamento de dores centrais.

Existem síndromes sistêmicas sobrepostas caracterizadas por fadiga e dor não explicadas. FM é um dos muitos distúrbios relacionados, incluindo aí, SFC, NCS e a doença da Guerra do Golfo, que podem se apresentar com sintomas similares. Essas condições

dividem com suas principais características dores generalizadas ou localizadas ou viscerais, uma alta frequência de sintomas tais como fadiga e dificuldades cognitivas, e disfunção de órgãos viscerais. As condições “sistêmicas” mais comuns nesse espectro são FM, SCF, NCS e a doença da Guerra do Golfo; porém, as síndromes localizadas mais comuns são síndromes do cólon irritável, desordem temporomandibular, enxaqueca e dores de cabeça por tensão. Muitos estudos têm indicado que essas condições frequentemente presentes, simultaneamente no mesmo paciente, e que indivíduos com uma dessas condições têm muito mais probabilidade de ter ou desenvolver outras dessas condições. Entidade tais como a doença da Guerra do Golfo é referida como “síndrome por exposição” por que a doença só pode ser diagnosticada se o indivíduo tenha tido exposição, ao invés da doença começar pelos por causa dos sintomas.

Hoje em dia, SCF é definida como fadiga extrema acompanhada por quatro de oito sintomas “menores”: dor de garganta, nódulos sensíveis, mialgia, artralgias, dores de cabeça, problemas cognitivos, distúrbio do sono e fraqueza pós-exercício. Apesar da síndrome completa ser observada em somente 1% da população, o sintoma primário de fadiga crônica é reportado por 10 a 20 % da população. NCS não possui uma definição largamente aceita; porém, é vista como a presença de sintomas em múltiplos sistemas e órgãos em resposta a estímulos ambientais múltiplos. Distúrbios de somáticos podem refletir em até 40% da população (se a somatização sub-sindrômica for incluída) e é definida como múltiplos sintomas físicos não explicados.

ESTÃO A DDAH, A SFC E A FM RELACIONADAS À ALERGIA?

Uma hipótese unificadora central

A figura 6 mostra uma representação esquemática da hipótese unificadora central que junta elementos do sistema RINE que pode ser afetado na DDAH, SFC e FM, o qual pode oferecer alguma ajuda para um melhor diagnóstico e tratamento desses distúrbios clinicamente surpreendentes. Em cada um dos três distúrbios, parece haver uma disfunção fundamental de um ou mais membros do sistema RINE tripartite (figura 6). Na DDAH, as maiores perturbações parecem afetar os neurônios que são responsáveis pelos distúrbios de comportamento. Essas, por sua vez, podem ser influenciadas por aberrações no sistema imunológico tanto como as reações adversas a alimentos ou componentes de alimentos que tenham um papel importante, além da verdadeira AA mediada por IgE.

Na SFC, aberrações na função neurológica podem ser vistas como evidenciadas pela fadiga, perda da função cognitiva e distúrbios do sono. Reatividade alterada ou deprimida do sistema imunológico é vista em infecções virais crônicas ou de doenças alérgicas, o qual, através delas, da produção de citocinas podem exacerbar os sintomas de SFC. Aberrações no sistema endócrino, ex., o eixo pituitário hipotálamo, pode ser responsável por episódios neurohipotensor que contribuem para a fadiga. FM parece ser uma variante da SFC com uma predominância na disfunção do eixo pituitário hipotálamo. Os três mais importantes gatilhos na SFC que levam à infecção viral crônica, estão mostrados na figura 7 e incluem estresse, alergia e outras infecções.

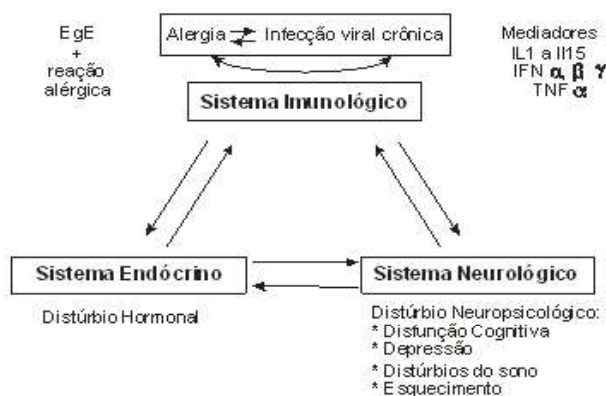


FIGURA 6. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE UMA HIPÓTESE UNIFICADORA CENTRAL QUE JUNTA ELEMENTOS DO SISTEMA RINE E PODE SER AFETADA POR DDAH, SFC E FM.

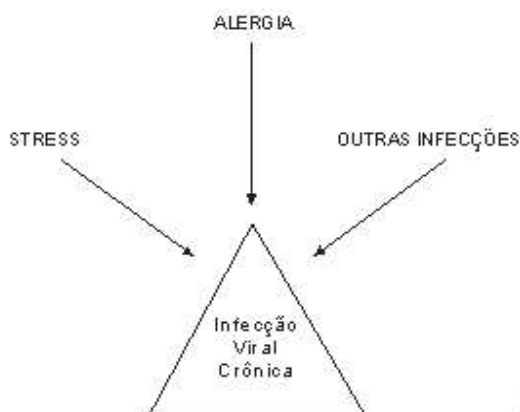


FIGURA 7. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS TRÊS GATILHOS MAIS IMPORTANTES NA SFC QUE LEVAM À INFECÇÃO VIRAL CRÔNICA.

RESUMO

DDAH, SCF e FM representam um grupo de doenças para as quais o alergista-imunologista possa vir a ser chamado para tratamento. As suas específicas etiologias ainda não foram identificadas, porém, são entidades clínicas que se comportam como que iniciadas ou exacerbadas por mecanismos alérgicos. Hoje em dia, é geralmente aceito que o sistema imunológico é parte de um sistema tripartite amplo referido como sendo o sistema RINE, o qual representa uma rede de respostas interde-pendentes e inter-relacionadas dos sistemas neurológico, endó-crino e imunológico que respondem a estímulos externos e in-ternos. O entendimento dessas respostas interativas é essencial para a compreensão da fisiopatologia desses distúrbios além de seus diagnósticos e tratamentos.



LEITURA RECOMENDADA

Bellanti J.A., Sabra A., Castro H.J., Chavez J.R., Malka-Raiz J., and Ino-cencio J.M. Are attention déficit hyperactivity disorder and chronic fatigue syndrome allergy related? What is fibromyalgia? Allergy and Asthma Proceedings, 2005; 26: 19-28.