

# Journal of FOOD ALLERGY

Official Journal of the Brazilian Society of Food Allergy

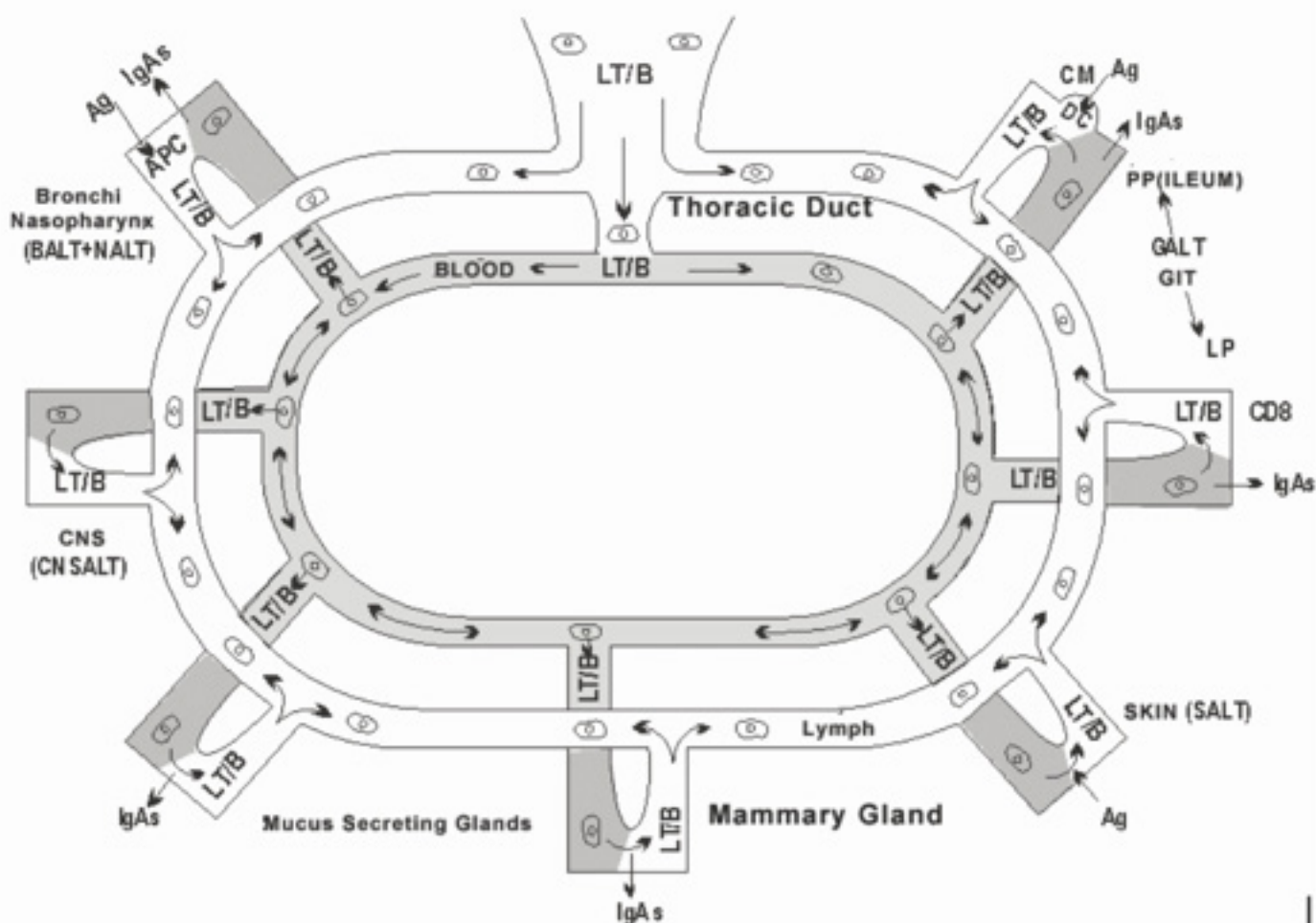
Printed Version ISSN 2238-0752

Journal of Food Allergy - Junho 2018 - Volume 7 - Número 2

## ALERGIA ALIMENTAR: UM CRESCENTE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

## AUTISMO: UM PROBLEMA EMERGENTE DE SAÚDE PÚBLICA COM ETIOPATOGENIA DESCONHECIDA

Aderbal Sabrá



## EDITORIAL

---

Revista Oficial da Sociedade Brasileira de Alergia Alimentar - SBAA

## 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](mailto:contact@journaloffoodallergy.com)  
Website: [www.journaloffoodallergy.com](http://www.journaloffoodallergy.com)



## CONTEÚDO

---

ABSTRACT .....	033
ALERGIA ALIMENTAR: UM CRESCENTE PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA.....	034
AUTISMO: UM PROBLEMA EMERGENTE DE SAÚDE PÚBLICA COM ETIOPATOGENIA DESCONHECIDA.....	040



**ABSTRACT**

---



## Original Article

ALERGIA ALIMENTAR: UM CRESCENTE  
PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Author: Aderbal Sabrá

## INTRODUÇÃO

O perfil epidemiológico da alergia alimentar (AA) se modificou ao longo do tempo e é possível observar o aumento da incidência e prevalência nas últimas décadas, particularmente na população pediátrica 1,2,3. A alergia alimentar é mais comum em crianças que em adultos 4-9 e ao considerar uma série de estudos publicados 4,5,6 é evidente que as estimativas de prevalência de AA são mais altas quando se baseiam em auto-relato em comparação às estimativas baseadas na confirmação por testes diagnósticos. Um estudo de metanálise realizado pela EAACI afere que a prevalência de AA auto-relatada no continente europeu varia de 5,7% na Turquia a 41,8% na Polônia, sendo o grupo etário de 2 a 5 anos o de maior prevalência 10. No Canadá, Soller e col. aferiram que a prevalência de alergia alimentar auto-relatada é de 8% 11 e dados americanos do NHANES citam que esta é de 8,96% na população geral e de 6,53% em crianças 12.

Como viés de aferição destaca-se que, associado ao aumento real da AA em escala global, os números de casos de alergias dos outros tipos, diferentes das IgE mediadas, ainda são sub-diagnosticados, mas mesmo assim são particularmente crescentes 13.

Fatores que predisõem para o aparecimento de AA nas crianças

## NASCEMOS TH2

Durante a gravidez, a diminuição da função Th1 é uma virada imunológica protetora que evita que a resposta da imunidade celular materna rejeite o material genético fetal, pela participação nela da genética paterna, considerado non-self. Após o nascimento e nos primeiros meses de vida, a criança continua a se apre-

sentar imunologicamente como Th2 e a capacidade funcional da imunidade adaptativa está diminuída. Isto é atribuído às deficiências do linfócito T, causadas pela imaturidade da célula e pelas deficiências no compartimento das Células Apresentadoras de Antígeno (Antigen-Presenting Cell - APC), responsáveis pela ativação dos linfócitos.

A quantidade de linfócitos T circulantes é relativamente maior nesta fase da vida que na vida adulta, no entanto estes expressam marcadores de superfície característicos de linfócitos recentemente emigrantes do timo, extremamente imaturos no sentido de promover tolerância aos alérgenos. Estes linfócitos T imaturos são altamente suscetíveis à apoptose, além disso, a capacidade de ativação dos seus receptores (T-Cell Receptor, TCR) está reduzida e eles são facilmente induzidos à anergia após a estimulação, fato este que corrobora na redução da capacidade global de produzir citocinas. Estes fatores acabam dificultando a sinalização dos linfócitos T helper e dos linfócitos B, o que reduz a produção de anticorpos e compromete a resposta imune adaptativa como um todo. A produção de citocinas nessa fase esta reduzida, consequência indireta da imaturidade dos linfócitos T, em particular da citocina IL-12 (pertencente a resposta TH1) o que contribui para o desvio na relação Th1/Th2 com predominância do braço Th2. Associado, há uma alteração na responsividade citocínica com hiporresponsividade à IL-12 secretada e uma hiperresponsividade à IL-4, o que também contribui para polarização Th2 13.

O principal marco biológico do indivíduo atópico é o aumento da habilidade dos seus linfócitos B em produzir anticorpos IgE (TH2) em resposta a certos grupos de alérgenos ambientais que ativam o sistema

imune através da inalação, ingestão ou penetração na pele. Após a sensibilização, o reconhecimento destes alérgenos pelos anticorpos IgE alérgeno-específicos, dispostos na superfície dos mastócitos e dos basófilos, promove a liberação de mediadores ativos (histamina, leucotrienos, fatores quimiotáxicos e citocinas) que desencadeiam a cascata alérgica responsável pelas manifestações clínicas da doença alérgica. As superfícies do trato respiratório superior e inferior, assim como o trato gastrointestinal são continuamente expostas a uma série de antígenos patogênicos e não-patogênicos, os quais têm potencial de induzir respostas inflamatórias crônicas com participação de linfócitos no órgão afetado 13 .

O primeiro alérgeno reconhecido pelo sistema imune em termos de produção de IgE é o alérgeno alimentar. Embora mais de 170 alimentos tenham sido identificados como fatores desencadeantes de alergia alimentar, os mais frequentes indutores de sensibilidade IgE mediada incluem leite, ovo, amendoim, nozes, peixes, mariscos, trigo, soja e sementes 7,8,13-16. Apesar da sensibilização aos alérgenos inaláveis como os do gato, ácaros da poeira de casa e pólen já poder estar presente durante os 3 primeiros anos de vida, na maioria das crianças a clínica é observada mais tarde, na idade escolar 2 .Para prevenir este acontecimento, o indivíduo deve desenvolver uma série de mecanismos que induzem a imunidade celular (TH1) e a tolerância imunológica 13.

#### A GENÉTICA E A EXPRESSÃO DO FENÓTIPO ALÉRGICO

Baseado nas alterações imunes descritas anteriormente é possível construir uma teoria sobre as bases fisiopatológicas e as expressões clínicas da Alergia Alimentar. A expressão do fenótipo alérgico depende de pelo menos três grandes fatores: predisposição genética, interação ambiental associada à capacidade biológica de facilitar e desenvolver alergia e da influência do ciclo enteromamário. 13

A predisposição genética à alergia alimentar gira em torno de 30% quando um dos pais é alérgico e 80% quando ambos os pais são alérgicos.

Observa-se que a AA é mais frequente em indivíduos com outras doenças atópicas. Existe uma elevada ocorrência de AA com doenças alérgicas, incluindo a dermatite atópica, asma e rinite alérgica 14,17-22.

#### AUSÊNCIA DOS MECANISMOS DE TOLERÂNCIA (Treg)

A geração de tolerância a antígenos próprios e a antígenos não próprios inócuos como aqueles derivados do alimento ou de bactérias comensais é a chave para garantir uma resposta imune apropriada. Apesar de alguns mecanismos serem conhecidos como mediadores da tolerância imune, incluindo deleção ou anergia dos clones de células T antígeno-específicas, tanto a geração como a manutenção de células Treg antígeno específicas são cruciais para indução de tolerância oral a alérgenos alimentares.

Estas células, cuja principal função é regular a resposta imune, são uma subpopulação de células T CD25+, derivadas do timo e que expressam o fator de transcrição forkheadbox P3 (FoxP3). As células Treg possuem propriedades supressivas e imunoregulatórias essenciais no desenvolvimento de tolerância à substâncias inócuas e para prevenir resposta imune excessiva ou errada a patógenos. Células Treg podem ser classificadas em 2 principais grupos: as derivadas do timo, naturalmente CD25+ FOXP3 Treg, denominadas Tregs naturais (nTreg), e as Treg induzidas (iTreg) que são geradas na periferia após estimulação antigênica. Os Treg podem ser subdivididos em 3 subgrupos principais (1) Treg FOXP3 induzidas, (2) Treg CD4+ FOXP3- produtoras de IL-10 (Tr1) e (3) células Th3 produtoras TGF-Beta 23,24.

As células Treg são capazes de suprimir a fase de sensibilização e efetora das reações alérgicas através de diferentes mecanismos de ação. Direta ou indiretamente as células Treg suprimem a degranulação alérgeno-induzida das células efetoras e inibem o influxo de eosinófilos e outros linfócitos T para os tecidos inflamados. Além disso, células Treg inibem diretamente a ativação de células Th2 alérgeno-específicas bloqueando, assim, todos os efeitos mediados por estas durante as reações alérgicas, promovendo a produção de IgG4 alérgeno-específicas enquanto ini-

bem IgE, agindo diretamente sobre as células B. Estas funções são realizadas utilizando um grande número de fatores solúveis e ligantes de membrana supressores. Os 4 principais mecanismos de supressão são: citocinas inibitórias (IL-10, TGF-Beta e IL-35), citólise (secreção de granzima A e B), mecanismos de interrupção metabólica (através de CD25, AMPc, adenosina, CD39 e CD73) e mecanismos com alvo nas CD através do CTLA-4, PD-1 ou receptor 2 de histamina 24,25.

### O IMPORTÂNCIA DO MICROBIOMA

Evidências apontam para um papel central das bactérias comensais na regulação das doenças imuno-mediadas. Postula-se que sinais derivados das microbiotas governam a suscetibilidade à resposta alérgica aos alimentos. As Treg CD4+Foxp3+ são significativamente reduzidas na lâmina própria do colon (mas não no fígado ou na medula) de ratos tornados germ-free. Respostas IgE e IgG1 específicas para o amendoim estão aumentadas em resposta a sensibilização intragástrica em ratos germ-free. A depleção da microbiota, pelo tratamento com antibióticos, também altera a sensibilização alérgica correlacionada a depleção dos Tregs colônicos e a suscetibilidade a sensibilização alérgica em ratos tratados com antibiótico. Especula-se que certas famílias de bactérias promovem indução do Treg, constituindo um possível fator protetor para alergia 25.

As bactérias são os principais imunoestimulantes da resposta Th1, mediada pelas APCs, com liberação de IL-12 que induz Th1. A colonização entérica permite ainda a liberação do TGF-beta que atua suprimindo a função do Th2.

A esterilidade fetal proporcionada pelo parto cesáreo “germ free” não estimula o braço Th3, o TGF-beta. É na vida pós-natal, com a colonização intestinal durante a passagem pelo canal de parto, que se vai permitir a expressão TGF-beta e o aparecimento de sua modulação sobre a função Th2, levando assim o sistema imune ao equilíbrio Th1-Th2 alcançado ao final do primeiro ano de vida 13.

### O APARECIMENTO DA FUNÇÃO Th1 PÓS-NATAL É TEMPO DEPENDENTE

Como regra, admite-se que o lactente nos quatro primeiros meses de vida responde via Th2 e após os oito meses alcança o equilíbrio Th1-Th2. Dos 4 aos 8 meses temos uma “janela” imunológica que deve ser cuidadosamente utilizada para as adaptações da dieta. O contato com antígenos alimentares de alto potencial alergênico antes dos 4 a 8 meses poderá ativar o braço TH2 gerando alergia alimentar e prejudicar o amadurecimento imunológico adequado 13.

Algumas crianças apresentam um perfil Th2 após os 8 meses com atraso na aquisição de uma resposta Th1 com boa qualidade e tolerância imunológica, nestes acredita-se que a microbiota intestinal não esteja adequada para conseguir promover a imunoestimulação necessária ao braço TH3. O retardo na obtenção desse equilíbrio ocasiona importantes seqüelas na vida destas crianças que incluem a redução da capacidade de responder às vacinas (vacina contra difteria, tétano, pertussis acelular, pneumocócica e a BCG), o aumento da susceptibilidade às infecções virais do trato respiratório superior, principalmente as causadas pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR), e seus subseqüentes espectros do trato respiratório inferior, além do aumento da susceptibilidade às alergias.

### A DISFUNÇÃO DO CICLO ENTERO-MAMÁRIO

As glândulas mamárias, durante a amamentação, promovem um “link” entre os locais de indução (GALT, BALT e tecido linfóide associado à mama) da mãe com os locais efetores no intestino e nas vias aéreas do lactente. Após a sensibilização, os linfócitos T e B ativados assumem a circulação sanguínea e migram para glândula mamária, onde produzem anticorpos secretórios (IgAs e IgMs) que através do leite materno irão para os lactentes promovendo uma proteção a inúmeros antígenos com potencial alergênico e até patogênico.

As Imunoglobulinas detectadas no leite materno são: IgA, em maior quantidade, (mais que 90%) e em menor quantidade, IgM e IgG 27,28 e com técnicas

mais sensíveis pode-se detectar, também, IgD e IgE. 26

Os anticorpos fornecidos pela mãe são aqueles contra os antígenos mais prevalentes no ambiente de exposição da mãe e do bebê, que serão os antígenos presentes, aos quais a mãe se expõe, nas primeiras semanas de vida do lactente. Neste momento mãe e filho vivem no mesmo ecossistema. Devido a isto, o leite humano representa uma integração imunológica entre o sistema imune da mãe e do bebê e possui uma importância biológica por conferir ao lactente uma proteção contra doenças infecciosas e doenças alérgicas.

#### A IMATURIDADE GASTROINTESTINAL dos LACTENTES

O recém-nascido apresenta disfunção gastrintestinal por imaturidade. A produção das enzimas digestórias é baixa nas primeiras semanas de vida, só atingindo níveis comparáveis ao adulto próximo ao terceiro mês, e o tempo de trânsito é prolongado nas porções altas do intestino delgado. Embora o pH seja ácido, o tamponamento conferido pelo leite sobreposto à menor disponibilidade de secreção clorídrica, aumenta o pH estomacal e dificulta a proteólise.

Há ainda imaturidade da célula epitelial intestinal, com deficiência de na produção de IgA e de sua peça secretora, que permite que esta atinja as mucosas. Para compensar esta produção pessoal inadequada de IgA secretora, no período pós-natal, a criança recebe através da amamentação as IgAs produzidas pela mãe.

Os órgãos linfóides são imaturos e o aparecimento da resposta imune local depende da presença de antígenos externos que estão ausentes no ambiente intra-uterino. Os anticorpos estão inicialmente ausentes no intestino e se desenvolvem a partir do nascimento na vigência de estímulos antigênicos, sendo a microbiota intestinal importante nessa estimulação. Esta produção de anticorpos não foi observada no prematuro com menos de 35 semanas de idade gestacional, facilitando a invasão sistêmica por microorganismos e proteínas non-self. 13,27,28

No período neonatal ocorre, portanto, aumento da captação de antígenos através da mucosa intestinal, com possíveis conseqüências infecciosas, tóxicas e imunológicas.

#### CONCLUSÃO

O período de lactância e o período pré-escolar são particularmente importantes, pois nestes o sistema imune encontra-se em processo de maturação e a interação com os antígenos interfere na imunomodulação. O feto desenvolve-se intra-útero comportando-se imunologicamente como Th2 e isto propicia tolerância materna aos antígenos non-self, necessária a continuidade da gravidez. O benefício inquestionável deste comportamento intra-útero pode se tornar um grande problema durante o período neonatal e lactância, devido à vulnerabilidade orgânica ao desenvolvimento de doenças alérgicas, uma vez que as respostas imunológicas a qualquer estímulo serão coordenadas pela via Th2.

O conhecimento desta situação transitória de responder através do braço Th2 fornece substrato para que medidas preventivas e protetoras sejam adotadas objetivando a indução da via Th3, através do desenvolvimento do microbioma do lactente, e o bloqueio do processo da alergia alimentar, evitando proteínas de alto potencial alergênico e incentivando a amamentação exclusiva.

A criança terá que superar o nascer TH2, até o fechamento de sua janela imunológica, em busca do amadurecimento do Treg e do recrutamento do braço Th3.

Ressalta-se ainda nas crianças o atual declínio da diversidade microbiana, sustentado pela “hipótese da higiene”, a função digestória ainda insuficiente, a permeabilidade intestinal aumentada e a reduzida produção de IgA secretora, ao nível de mucosas.

Essa conjuntura de fatores fornece dados para explicar o porque a alergia alimentar é mais frequente em crianças que em adultos.



## REFERÊNCIAS:

- 1 - European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Global Atlas of Allergy, 2014 (págs 118, 125-127, 142 e 143).
- 2 - Kristen D. Jackson M. LaJeana D. Howie M. Lara J. Akinbami M. Trends in Allergic Conditions Among Children: United States, 1997–2011. NCHS Data 2013; 121, Maio de 2013.
- 3 - Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 1-1 6.
- 5 - Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120: 638-46.
- 6 - Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 1210-8.
- 7 - Ben-Shoshan M, Harrington DW, Soller L, Fragapane J, Joseph L, St Pierre Y, et al. A population-based study on peanut, tree nut, fish, shellfish, and sesame allergy prevalence in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1327-35.
- 8 - Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, Gurrin LC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 668-76.
- 9 - Luccioli S, Ross M, Labiner-Wolfe J, Fein SB. Maternally reported food allergies and other food-related health problems in infants: characteristics and associated factors. *Pediatrics* 2008; 122(suppl 2): S105-12.
- 10 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025.
- 11 - Soller, L., Ben Shoshan, M., Harrington, D.W., Fragapane, J., Joseph, L., St Pierre, Y. et al. Overall prevalence of self-reported food allergy in Canada. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 986–988
- 12 - McGowan, E.C. and Keet, C.A. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132: 1216–1219
- 13 - Sabrá, A. Manual de Alergia Alimentar, 3ª Ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. 344p.
- 14 - Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(suppl): S1-58.
- 15 - Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125: 1322-6.
- 16 - Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128: 9-17.
- 17 - Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(5): 1016-1025.
- 18 - Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 2009; 124: 1549-55.
- 19 - Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101: E8.
- 20 - Burks AW, James JM, Hiegel A, Wilson G, Wheeler JG, Jones SM, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1998; 132: 132-6.
- 21 - European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014, Global Atlas of Allergy, (págs 112-114).
- 22 - Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 1187-1197.

- 23 - Palomares O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol.* 2010; 40(5): 1232-40.
- 24 - MacDonald T, Di Sabatino A. The Immunologic Basis for Gastrointestinal Food Allergy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25(6): 521-526.
- 25 - Feehley T, Stefka A, Tripathi P, Antonopoulos D, Chang E, Theriault B, Nagler C. Commensal bacteria regulate Treg abundance in a gnotobiotic model of food allergy. *J Immunol.* 2012; 188: 120.6.
- 26 - Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J. Pediatr.* 2010; 156(2 Suppl.): S8-S15.
- 27 - Bahna SL, Keller MA, Heiner DC. IgE and IgD in human colostrum and plasma. *Pediatr. Res.* 1982; 16(8): 604-607.
- 28 - Ramos SRT, Vazz FAC, Manissadjian A. Mecanismos de Defesa do Trato Gastrintestinal Peculiaridades no Recém-Nascido. *Pediatr.* 1985; 7: 175-80.

---

Correspondence address

Dr. Aderbal Sabrá  
Rua Visconde de Pirajá, 330 Gr.  
308/311  
Ipanema, RJ 2.410-000, BR  
Telephone: (21) 267-0645  
E-mail: [aderbalsabra@globo.com](mailto:aderbalsabra@globo.com)

---

Submitted for publication:

March 20, 2018

---

Accepted:

May 02, 2018

Original Article

AUTISMO: UM PROBLEMA EMERGENTE DE SAÚDE PÚBLICA  
COM ETIOPATOGENIA DESCONHECIDA

Author: Aderbal Sabrá

Causas genéticas e ambientais tem sido investigadas, mas o Transtorno do Espectro Autista (TEA) ainda não tem uma etiologia definida e os mecanismos etiopatogênicos envolvidos permanecem desconhecidos. Por isso, não há nenhum biomarcador laboratorial para a identificação do TEA e seu diagnóstico depende apenas de observação comportamental. A falta de compreensão sobre a doença é particularmente preocupante pois, devido ao aumento na prevalência, o TEA já atinge níveis epidêmicos. A razão para esse aumento da prevalência não está estabelecido, mas estudos atuais atribuem a fatores ambientais. 1 a 4

Os pacientes com TEA apresentam características próprias de comunicação, interação social, comportamento, inteligência e aprendizado. Os quadro clínicos varia dentro do espectro da doença desde autoagressão, isolamento e menos de uma hora de sono por dia, a crianças com poucas alterações no comportamento e que ainda conseguem interagir socialmente. Pacientes com TEA podem apresentar comorbidades como transtorno de ansiedade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), depressão, distúrbios metabólicos, dificuldades na alimentação e desordens gastrointestinais. A Síndrome de Ásperger, atualmente incluída dentro do espectro clínico do TEA, também cursa com transtornos globais do desenvolvimento, geralmente menos marcantes e obsessão por áreas específicas do conhecimento como cognição e habilidades verbais relativamente preservadas. 1

#### EPIDEMIOLOGIA E FATORES AMBIENTAIS

Diversos fatores ambientais estão presentes indistintamente na população em geral como nos nos pacientes com TEA, como: condição sócio-econômica, na

redução do número de membros da família, imposta pelo modelo ocidental, na saúde familiar, na idade dos pais, na exposição a toxinas e agrotóxicos, na contaminação ambiental, no uso indiscriminado de antimicrobianos e anti-ácidos, na modificação da dieta ocasionada pela expansão da indústria alimentícia, na ocorrência de obesidade, na insuficiência de vitamina D, nas imunizações, nas mudanças climáticas, na fumaça de cigarro e outros poluentes no ar ambiental, na água de beber e para tomar banho.

Destacam-se entretanto entre os pacientes com TEA , a presença de fatores ambientais determinantes como o excesso de higiene, o parto cesáreo e a introdução precoce das fórmulas de leite de vaca no berçário ou durante a amamentação.(Fig 1)

Acredita-se que a combinação de fatores pré, peri e pós-natal, com outros fatores citados como ambientais e genéticos, poderiam contribuir para para a etiopatogenia do TEA. Como principal fator perinatal destaca-se o sofrimento fetal, duração longa do parto e prematuridade, associados ao parto cesário e aos fatores pós-natais como infecções respiratórias e amamentação inadequada, com exposição precoce ao leite da vaca. 1,5

#### TEA E A DIETA SEM CASEÍNA E GLÚTEN

Atualmente, o National Institute of Helth (NIH) e os consensos até o momento não recomendam a restrição dietética como tratamento primário da doença devido à falta de dados científicos que justifiquem e comprovem essa prática, mesmo assim muitas crianças com TEA fazem dieta com restrição de glúten e caseína e alguns restringem também a soja. O sucesso desta dieta decorre da grande frequência das alergias

alimentares a leite, trigo e soja e, portanto, só funciona nos pacientes com TEA que são alérgicos exclusivamente a estes alérgenos. Os pacientes em que a dieta não funciona provavelmente são alérgicos a outros alimentos.<sup>3</sup>

Nos casos onde há confirmação do diagnóstico de Doença Celíaca (DC), o tratamento de pacientes com TEA com dieta sem glúten pode não só aliviar seus sintomas relacionados ao sistema gastrointestinal, mas também ter um impacto positivo nos problemas comportamentais observados no TEA. Portanto, o rastreamento de DC em pacientes jovens com TEA deve ser uma medida mandatória.<sup>6</sup>

#### A CONEXÃO MICROBIOMA-INTESTINOS-CÉREBRO

Fato que respalda a hipótese da inflamação nos neurônios do sistema nervoso entérico (SNE) favorecer o “homing” para os neurônios tanto locais quanto para os do sistema nervoso central (SNC), foi evidenciado pela descrição recente da via linfática, reconhecida por realizar a vigilância imunológica de ambos.<sup>4,5</sup>

O número de evidência científica de que a neuroinflamação tem papel importante na patogênese das doenças neuropsiquiátricas tem aumentado. Os marcadores inflamatórios encontrados no cérebro e líquido dos pacientes com TEA foram TNF, IL-6 e MCP-1, sendo a última importante na quimiotaxia para mastócitos. Essas citocinas através dos linfáticos podem levar a uma “encefalite focal” em áreas específicas do cérebro, contribuindo para patogênese do TEA.<sup>4,7</sup>

Estudos epidemiológicos reportaram que doenças alérgicas estão associadas a problemas psicológicos e comportamentais em pré-escolares. Muitos pacientes com TEA sofrem com sintomas “allergic-like” que indicam ativação de mastócitos. A maior concentração de mastócitos no cérebro está no diencéfalo, o qual regula o comportamento. A interação micróglia-mastócitos é importante para as doenças neuroinflamatórias.<sup>8</sup>

Foram encontrados células anormais na micróglia

de pacientes com TEA, com crescimento e ativação modificadas. A micróglia expressa o receptor de neurotensina 3 e sua ativação leva a proliferação da micróglia. A neurotensina é um neuropeptídeo envolvida na inflamação. A neurotensina estimula os mastócitos resultando em inflamação e aumento da permeabilidade vascular. Esse neuropeptídeo também aumenta a expressão do receptor de CRH 1, que quando ativado aumenta a estimulação alérgica dos mastócitos.<sup>8</sup>

Em outubro de 2015, na revista Nature, a conexão cérebro-intestino entra em pauta pois um conjunto crescente de dados, a maioria em camundongos, demonstra que a microbiota do intestino influencia o comportamento e pode alterar a fisiologia do cérebro e sua neuroquímica.<sup>9</sup>

O tracto intestinal regula o sistema imune, em particular durante os primeiros 1000 dias de vida e interrupção da regulação imune e inflamação estão associadas com distúrbios cerebrais como o TEA. Há um aumento crescente nas evidências que sugerem que a disfunção imune intestinal, em pacientes com TEA pode ser causa de distúrbios nos caminhos do eixo cérebro-sistema imune-intestino, com papel principal da microbiota intestinal.<sup>3,7 e 9</sup>

Apesar da pesquisa da composição da microbiota intestinal seja limitado, disbiose tem sido demonstrada em pacientes com TEA. Estudos acharam diferenças significativas na composição dessa microbiota quando compararam pacientes com TEA e seus irmãos sem TEA, usados como controle. Como exemplo, foi encontrado uma quantidade significativa de bactérias do grupo Clostrídios em TEA e uma quantidade intermediária em seus irmãos, como controle. Além disso, os pacientes com TEA e com problemas gastrointestinais mostraram uma quantidade diminuída de bactérias benéficas como Bifidobacterium sp, Eubacteriaceae e Enterobacteriaceae.<sup>7</sup>

Essa disbiose no TEA está associada a uma maior permeabilidade no trato gastrointestinal o que permite uma maior entrada de endotoxinas e outros produtos bacterianos na corrente sanguínea. O lipopolissacarídeo (LPS) é uma endotoxina da parede de bactérias gram-negativas que pode passar devido a essa

ruptura da barreira intestinal e já foi demonstrado que o LPS pode alterar atividade neuronal e da microglia em regiões que envolvem o controle emocional como a amígdala. 9

São preocupantes as cifras de pacientes com TEA em todo o Mundo, com dados do NIH chamando nossa

atenção de que nos últimos cinco anos esta incidência de pacientes com TEA para crianças normotípicas aumentou da relação de 1:68 para 1:50 entre crianças e adolescentes. São números alarmantes que nos colocam diante de uma epidemia mundial sem causa conhecida.2,3,9

#### REFERÊNCIAS

- 1- Joseph Bellanti e Aderbal Sabra e cols. "Gastrointestinal immunopathology and food allergy", *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;96:121 a 134.
- 2- Tim Bouie, Harland Winter, Aderbal Sabra e cols "Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report ", *Pediatrics* 2010;125:S1-S18
- 3- Aderbal Sabra, "Food Allergy and autistic Spectrum disorder", *Journal of Food Allergy*, 2015; vol. 04 Suppl (1): 4-17, June-December
- 4- Aderbal Sabra, "The brain-Gut link and autism spectrum disorder", *Journal of Food Allergy*, 2015;Vol. 04 Suppl. (1): 18-26, June-December
- 5- Hadjkacem I, Ayadi H, Turki M, Yaich S, Khemekhem K, Walha A, Cherif L, Moalla Y, Ghribi F. Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autismo spectrum disorder. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2016;92 (6):595-601.
- 6- Calderoni S, Santocchi E, Del Bianco T, Brunori E, Caponi L, Paolicchi A, Fulceri F, Prospero M, Narzisi A, Cosenza A, Tancredi R, Muratori F. Serological screening for Celiac Disease in 382 pre-schoolers with Autism Spectrum Disorder. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016; 42:98-104.
- 7- Kraneveld AD, Szklany K, de Theije CG, Garssen J. Gut-to-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders: Central Role for the Microbiome. *International Review Neurobiology*. 2016;131:263-287. DOI: 10.1016/bs.irn.2016.09.001
- 8-Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I. Mast cells, brain inflammation and autism. *European Journal of Pharmacology*. 2015; 778:96-102.
- 9-Aderbal Sabra, " Alergia Alimentar, agressão imune ao sistema nervoso central e novas fronteiras no tratamento do espectro autista", *Peditria Moderna*, 2016; 8:10 a 25.

---

Correspondence address

Dr. Aderbal Sabrá

Rua Visconde de Pirajá, 330 Gr.

308/311

Ipanema, RJ 2.410-000, BR

Telephone: (21) 267-0645

E-mail: [aderbalsabra@globo.com](mailto:aderbalsabra@globo.com)

---

Submitted for publication:

March 01, 2018

---

Accepted:

May 03, 2018

## INFORMATION FOR AUTHORS

### SUBMISSION

Manuscripts should be submitted by one of the authors of the manuscript through the online. Regardless of the source of the word-processing tool, only electronic or Word (.doc, .docx, .rtf) files can be submitted through the e-mail [submission@journalfoodallergy.com](mailto:submission@journalfoodallergy.com). There is no page limit. Submissions by anyone other than one of the authors will not be accepted. The submitting author takes responsibility for the paper during submission and peer review.

### TERMS OF SUBMISSION

Papers must be submitted on the understanding that they have not been published elsewhere (except in the form of an abstract or as part of a published lecture, review, or thesis) and are not currently under consideration by another other publisher. The submitting author is responsible for ensuring that the article's publication has been approved by all the other coauthors. It is also the authors' responsibility to ensure that the articles emanating from a particular institution are submitted with the approval of the necessary institution. Only an acknowledgment from the editorial office officially establishes the date of receipt. Further correspondence and proofs will be sent to the author(s) before publication unless otherwise indicated. It is a condition of submission of a paper that the authors permit editing of the paper for readability. All enquiries concerning the publication of accepted papers should be addressed to editor.

### PEER REVIEW

All manuscripts are subject to peer review and are expected to meet standards of academic excellence. Submissions will be considered by an editor and—if not rejected right away—by peerreviewers, whose identities will remain anonymous to the authors.

#### Article Processing Charges

Journal of Food Allergy is an open access journal. Open access charges allow publishers to make the published material available for free to all interested online visitors.

The Ideal Manuscript may not exceed 2500 words.

#### Title and Authorship Information

The following information should be included

- Paper title
- Full author names
- Full institutional mailing addresses
- Email addresses

### ABSTRACT

The manuscript should contain an abstract. The abstract should be self-contained and citation-free and should not exceed 200 words.

### INTRODUCTION

This section should be succinct, with no subheadings. **Materials and Methods** This part should contain sufficient detail so that all procedures can be repeated. It can be divided into subsections if several methods are described. **Results and Discussion** This section may each be divided by subheadings or may be combined.

### CONCLUSIONS

This should clearly explain the main conclusions of the work highlighting its importance and relevance.

### ACKNOWLEDGMENTS

All acknowledgments (if any) should be included at the very end of the paper before the references and may include supporting grants, presentations, and so forth.

### REFERENCES

Authors are responsible for ensuring that the information in each reference is complete and accurate. All references must be numbered consecutively and citations of references in text should be identified using numbers in square brackets (e.g., "as discussed by Smith [9]"; "as discussed elsewhere [9, 10]"). All references should be cited within the text; otherwise, these references will be automatically removed.

### GENERAL CONSIDERATIONS RELATED TO REFERENCES

Although references to review articles can be an efficient way to guide readers to a body of literature, review articles do not always reflect original work accurately. Readers should therefore be provided with direct references to original research sources where

ver possible. On the other hand, extensive lists of references to original work on a topic can use excessive space on the printed page. Small numbers of references to key original papers often serve as well as more exhaustive lists, particularly since references can now be added to the electronic version of published papers, and since electronic literature searching allows readers to retrieve published literature efficiently.

Avoid using abstracts as references. References to papers accepted but not yet published should be designated as “in press” or “forthcoming”; authors should obtain written permission to cite such papers as well as verification that they have been accepted for publication. Information from manuscripts submitted but not accepted should be cited in the text as “unpublished observations” with written permission from the source.

Avoid citing a “personal communication” unless it provides essential information not available from a public source, in which case the name of the person and date of communication should be cited in parentheses in the text. For scientific articles, obtain written permission and confirmation of accuracy from the source of a personal communication.

Some but not all journals check the accuracy of all reference citations; thus, citation errors sometimes appear in the published version of articles. To minimize such errors, references should be verified using either an electronic bibliographic source, such as PubMed or print copies from original sources.

Authors are responsible for checking that none of the references cite retracted articles except in the context of referring to the retraction. For articles published in journals indexed in MEDLINE, the ICMJE considers PubMed the authoritative source for information about retractions. Authors can identify retracted articles in MEDLINE by using the following search term, where pt in square brackets stands for publication type: Retracted publication [pt] in PubMed.

#### REFERENCE STYLE AND FORMAT

The Uniform Requirements style for references is based largely on an American National Standards Institute style adapted by the NLM for its databases. Authors should consult NLM’s Citing Medicine for information on its recommended formats for a variety of reference types. Authors may also consult sample

references, a list of examples extracted from or based on Citing Medicine for easy use by the ICMJE audience; these sample references are maintained by NLM. References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Identify references in text, tables, and legends by Arabic numerals in parentheses. References cited only in tables or figure legends should be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the list of Journals Indexed for MEDLINE, posted by the NLM on the Library’s Web site. Journals vary on whether they ask authors to cite electronic references within parentheses in the text or in numbered references following the text. Authors should consult with the journal to which they plan to submit their work.

#### PREPARATION OF FIGURES

Upon submission of an article, authors are supposed to include all figures and tables in the PDF file of the manuscript. Figures and tables should not be submitted in separate files. If the article is accepted, authors will be asked to provide the source files of the figures. Each figure should be supplied in a separate electronic file. All figures should be cited in the paper in a consecutive order. Figures should be supplied in either vector art formats (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc.) or bitmap formats (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.). Bitmap images should be of 300 dpi resolution at least unless the resolution is intentionally set to a lower level for scientific reasons. If a bitmap image has labels, the image and labels should be embedded in separate layers.

#### PREPARATION OF TABLES

Tables should be cited consecutively in the text. Every table must have a descriptive title and if numerical measurements are given, the units should be included in the column heading. Vertical rules should not be used.

#### PAGE-PROOFS

Corrected proofs must be returned to the publisher within 2-3 days of receipt. The publisher will do every

thing possible to ensure prompt publication. It will therefore be appreciated if the manuscripts and figures conform from the outset to the style of the journal.

#### COPYRIGHT

Open Access authors retain the copyrights of their papers, and all open access articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, and so forth in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

While the advice and information in this journal are believed to be true and accurate on the date of its going to press, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

#### CONFLICT OF INTEREST NOTIFICATION PAGE

To prevent potential conflicts of interest from being overlooked or misplaced, this information needs to be part of the manuscript. The ICMJE has developed a uniform disclosure form for use by ICMJE member journals ([http://www.icmje.org/coi\\_disclosure.pdf](http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf)).

Other journals are welcome to adopt this form. Individual journals may differ in where they include this information, and some journals do not send information on conflicts of interest to reviewers. (See Section II. D. Conflicts of Interest.)

#### ETHICAL GUIDELINES

New methods and ethically relevant aspects must be described in detail, bearing in mind the following:

##### I) HUMAN EXPERIMENTS

All work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964). Papers describing experimental work on human subjects who carry a risk of harm must include:

A statement that the experiment was conducted with the understanding and the consent of the human subject.

A statement that the responsible Ethical Committee has approved the experiments.

##### II) ANIMAL EXPERIMENTS

Papers describing experiments on living animals should provide:

A full description of any anaesthetic and surgical procedure used.

Evidence that all possible steps were taken to avoid animal suffering at each stage of the experiment.

Papers describing experiments on isolated tissues must indicate precisely how the donor tissues were obtained.