

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Autor(es): NATHÁLIA FERREIRA NUNES, MARISE FAGUNDES SILVEIRA, MARIA TEREZA CARVALHO ALMEIDA, FERNANDA ALVES MAIA, MICHELLE BEATRIZ SANTOS SILVEIRA, MARIA ANDRESSA NERI GONÇALVES BOTELHO, VANESSA SOUZA DE ARAÚJO SAEGER

Alergias e Intolerância Alimentares e o Transtorno do Espectro do Autismo: um Estudo de Caso-Controle

Introdução

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) consiste em distúrbios no desenvolvimento neurológico definidos por *déficits* persistentes na comunicação, interação social e comportamentos com padrões restritos e estereotipados, tipicamente detectáveis na primeira infância (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O TEA tem sido considerado um importante problema de saúde pública. Em um estudo desenvolvido com crianças norte-americanas, no ano de 2012, observou-se uma prevalência de um para 68 crianças (CHRISTENSEN, D.L. *et al.*, 2016).

Embora a etiologia do TEA ainda permaneça desconhecida, sabe-se que tanto componentes genéticos como ambientais podem estar associados ao seu desenvolvimento. Tem-se observado presença de distúrbios gastrointestinais e outras reações decorrentes de respostas imunológicas, como alergias e intolerância alimentares em pessoa com os sintomas clássicos de TEA (ALDINGER, K. A. *et al.*, 2015; ZERBO, O. *et al.*, 2015; GORRINDO, P. *et al.*, 2012). Entretanto, um estudo realizado por Jynouchi e colaboradores (2008) relatou que não houve diferença em relação à alergia alimentar entre as crianças com e sem TEA.

Nesse contexto, o presente estudo objetivou investigar a associação entre alergias e intolerância alimentares com o Transtorno do Espectro do Autismo.

Material e métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico denominado Transtorno do Espectro do Autismo em crianças e adolescentes: um estudo de caso-controle na cidade de Montes Claros-MG que propôs investigar os fatores pré, peri e pós natais associados ao Transtorno do Espectro do Autismo. O grupo caso compreendeu mães biológicas de crianças ou adolescentes com diagnóstico de TEA, em atendimento em clínicas especializadas de Montes Claros e na Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista (ANDA). O grupo controle compreendeu mães de crianças ou adolescentes neurotípicas, que não apresentavam sinais de TEA, matriculadas em escolas da rede pública e privada da zona urbana de Montes Claros, selecionadas por amostragem aleatória simples.

Para cada criança ou adolescente com TEA (grupo caso) foram selecionadas quatro crianças ou adolescentes com desenvolvimento neurotípico (grupo controle). Foram excluídos de ambos os grupos crianças ou adolescentes com outras comorbidades associadas ao TEA (n=5) e do grupo controle, aquelas que apresentaram sinais de TEA (n=120), cujo rastreamento foi realizado por meio do instrumento *Modified Checklist for Autism in Toddlers* (M-CHAT).

Utilizou-se como instrumento de coleta de dados um questionário semiestruturado contendo 213 questões referentes às características socioeconômicas, demográficas e comportamentais dos pais, e aos fatores pré, peri e pós-natais das crianças. Os questionários foram aplicados às mães biológicas das crianças ou adolescentes, de ambos os grupos, em local e horário previamente agendado pela equipe técnica da pesquisa. As variáveis foram descritas por meio de suas distribuições de frequências, foi realizado o teste do teste Qui-Quadrado, para avaliar a associação entre alergias e intolerância alimentares com o Transtorno do Espectro do Autismo, adotando-se nível de significância de 0,05. Os dados foram analisados utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 23.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Montes Claros pelo parecer Nº 534.000/14. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados e discussão

A amostra foi constituída por 1.134 crianças, 248 com diagnóstico de TEA (grupo caso) e 886 sem sinais de TEA (grupo controle). A média de idade das crianças nos dois grupos foi semelhante, com 6,5 anos (grupo caso) e 6,6 anos (grupo controle). O sexo masculino foi predominante no grupo caso, representando 81% dos integrantes, no grupo controle, não houve predomínio de gênero (51% masculino, 49% feminino).

Observou-se que aproximadamente 43% das crianças apresentaram algum tipo de alergia. E, quando os grupos foram comparados, verificou-se maior proporção (53,1%) de alérgicos no grupo caso que no grupo controle (38,8%), evidenciando associação estatisticamente significativa (Tabela 1).

10^o

FEPEG FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

RESPONSABILIDADE SOCIAL: INDISSOCIABILIDADE
ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO UNIVERSITÁRIA



ISSN 1806-549 X

Dentre as crianças do grupo caso que apresentaram alergia, 10,6% relataram ter alergia somente ao leite (caseína), 7,3% somente à lactose, 2,5% somente ao glúten e 15,2% apresentaram alergia aos três componentes simultaneamente. Essas proporções foram significativamente maiores quando comparadas com as observadas no grupo controle.

Devido à intolerância/alergia ao leite (caseína), lactose e glúten provocarem constipação e ou diarreia, as mães também foram questionadas se seus filhos apresentaram esses sintomas antes de um ano de idade. Apesar de ser comum nesta faixa etária, as crianças com TEA apresentaram uma porcentagem maior (36,4%) de constipação e ou diarreia quando comparadas ao grupo controle (13,7%), havendo diferença significativa entre os grupos.

As mães também foram questionadas se as crianças fazem ou fizeram algum tipo de restrição alimentar. E também foi observada diferença entre os grupos, em que 26,4% das crianças do grupo caso e 8,3% das crianças do grupo controle fizeram algum tipo de restrição. Dentre as crianças que fazem ou fizeram restrição alimentar, observou-se porcentagens significativamente maiores de crianças com TEA, em que 12,1% fizeram restrição ao glúten, 9,3% a caseína e 13,4% à lactose.

Os resultados deste estudo estão de acordo com os achados de Zerbo e colaboradores (2015), que relataram que crianças com TEA tem maior chance de desenvolver comorbidades relacionadas ao sistema imune. Esses autores afirmaram também que a alergia à alimentos e a presença de sintomas gastrointestinais ocorrem mais do que o esperado em crianças com o TEA. Jyonouchi *et al.* (2014) propuseram em seu estudo um subgrupo classificado como subtipo inflamatório de TEA e constataram que as crianças desse subtipo possuíam respostas imunes inatas desreguladas. Especificamente, essas respostas se referem a um desequilíbrio na produção de citocinas inflamatórias, à produção de Interleucina-1 β e Interleucina-6 e contrarregulação na Interleucina-10, revelando alterações significativas nos estados de irritabilidade, letargia e hiperatividade (JYONOUCHI *et al.*, 2014), sinais amplamente observados em crianças com o TEA.

Os sintomas gastrointestinais e outros sinais comportamentais atípicos observados em crianças com TEA também podem ser explicados por opióides derivados de alimento com glúten e caseína. A decomposição incompleta desses opióides podem estar associados à permeabilidade intestinal aumentada, o que permite que estes peptídeos atravessem a membrana intestinal, cheguem à corrente sanguínea, e atravessem a barreira hematoencefálica, que interfere no sistema de opiáceos endógenos e neurotransmissão no sistema nervoso, levando a excesso desses opióides, justificando parte dos comportamentos atípicos (CATASSI, C. *et al.*, 2015). Assim, a remoção dessas substâncias a partir da dieta pode melhorar os sintomas. Entretanto, neste estudo, não foi observada associação significativa entre os grupos após a restrição alimentar.

Considerações finais

Crianças com o TEA são mais propensas a desenvolver alergias e intolerâncias alimentares ao glúten, ao leite (caseína) e à lactose, bem como, são mais sujeitos a terem constipação e ou diarreia até um ano de idade, quando comparadas com crianças sem sinal de TEA, com média de idade semelhante. Esses resultados apontam a necessidade de uma análise mais detalhada destes dados, com objetivo de auxiliar na elucidação de fatores etiológicos e de abordagens mais específicas na prevenção e tratamento de indivíduos com o TEA.

Agradecimentos

À Fapemig, pelo financiamento e concessão de bolsas de iniciação científica. Ao CNPq e à Unimontes pela concessão de bolsas de iniciação científica. À Capes pela concessão de bolsa de doutorado. À Associação Norte Mineira de Apoio ao Autista/ANDA, às clínicas de atendimento às crianças com TEA, aos gestores das escolas pelo auxílio no desenvolvimento deste trabalho. À todas as mães que gentilmente responderam os instrumentos de coleta de dados, e a toda equipe do grupo de pesquisa TEA-Comviver.

Referências

- ALDINGER, K. A. *et al.* Patterns of risk for multiple co-occurring medical conditions replicate across distinct cohorts of children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*, v. 8, p.771–781, 2015.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**.5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013. 947p.
- BRESNAHAN, M. *et al.* Association of maternal report of infant and toddler gastrointestinal symptoms with autism: Evidence from a prospective birth cohort. *JAMA Psychiatry*, v.72, n. 5, p. 466–474, Mai. 2015.
- CATASSI, C. The clinical picture of NCGS is variable and usually includes IBS-like gastrointestinal manifestations and neurological symptoms, such as foggy mind and headache: Gluten Sensitivity. *Ann Nutr Metab*, v.67, n.2, 2015.



CHRISTENSEN, D.L. *et al.* Prevalence and characteristics of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 Years: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States. **MMWR Surveill Summ**, v.65, n.3, p.1–23, 2016.

GORRINDO, P. *et al.* Gastrointestinal dysfunction in autism: Parental report, clinical evaluation, and associated factors. **Autism Res**, v.5, n.2, p. 101–108, 2012.

JYONOUCHI, H. *et al.* Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: an inflammatory subtype. **J Neuroinflammation**, v.11, 2014.

JYONOUCHI, H. *et al.* Impact of innate immunity in a subset of children with autism spectrum disorders: a case control study.. **J Neuroinflammation**, v. 5, 2008.

NAMJOU1, B. *et al.* Phenome-wide associatio nstudy (PheWAS) in EMR-linked pediatric cohorts, genetically links PLCL1 to speech language developmentand IL5-IL13 to Eosinophilic Esophagitis. **Frontiers in Genetics**, Nov. 2014. Disponível em: <http://journal.frontiersin.org/journal/genetics> Acesso em: 06 Nov. 2016.

ZERBO, O. *et al.* A. Immune mediated conditions in Autism Spectrum Disorders. **Brain Behav Immun**, v.46, p.232–236, 2015.

Tabela 1: Distribuição dos grupos caso e controle segundo presença de alergia/intolerância e restrição alimentar, Montes Claros 2016.

Alergia/Intolerância e Restrição alimentar		Caso n (%)	Controle n (%)	Total* n (%)	p-Valor**
Alergia/intolerância					
Em geral	Sim	130 (53,1)	348 (39,8)	478 (42,7)	0,000
	Não	115 (46,9)	527 (60,2)	642 (57,3)	
Leite (caseína)	Sim	26 (10,6)	26 (3,0)	52 (4,6)	0,000
	Não	219 (89,4)	848 (97,0)	1067 (95,4)	
Lactose	Sim	18 (7,3)	27 (3,0)	45 (4,0)	0,003
	Não	227 (92,7)	846 (97,0)	1073 (96,0)	
Glúten	Sim	6 (2,5)	2 (0,2)	8 (0,7)	0,000
	Não	238 (97,5)	871 (99,8)	1109 (99,3)	
Leite e/ou lactose e/ou glúten	Sim	37 (15,2)	47 (5,4)	84 (7,5)	0,000
	Não	208(83,9)	827(94,6)	1035(92,5)	
Restrição alimentar					
Em geral	Sim	65 (26,4)	72 (8,3)	137 (12,3)	0,000
	Não	181 (73,6)	798 (91,7)	979 (87,7)	
Glúten	Sim	30 (12,1)	2 (0,2)	32 (2,9)	0,000
	Não à glúten, mas sim às outras restrições	35 (14,2)	69 (7,9)	104 (9,3)	
Caseína	Sim	23 (9,3)	2 (0,2)	25 (2,2)	0,000
	Não à caseína, mas sim às outras restrições	42 (17,0)	71 (8,2)	113 (10,1)	
Lactose	Sim	33 (13,4)	47 (5,4)	80 (7,2)	0,000
	Não à lactose, mas sim às outras restrições	32 (13,0)	25 (2,9)	57 (5,1)	

*Os totais podem variar em função das variáveis que não foram respondidas (*missing*).**Teste Qui-quadrado.