

## **Terapia nutricional como ferramenta de modulação na hipersensibilidade alimentar como causa etiológica de patologias neuronais**

**Nutritional therapy as a tool to modulate food hypersensitivity as an etiological cause of neuronal pathologies**

**La terapia nutricional como herramienta para modular la hipersensibilidad alimentaria como causa etiológica de patologías neuronales**

Recebido: 27/09/2022 | Revisado: 05/10/2022 | Aceitado: 06/10/2022 | Publicado: 12/10/2022

**Brunna Machado Mendes Bastos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2253-1684>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [Brunnamendess@hotmail.com](mailto:Brunnamendess@hotmail.com)

**Rebeca Sakamoto Figueiredo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9819-8099>

Centro Universitário Fametro, Brasil

E-mail: [rebeca.figueiredo@fametro.edu.br](mailto:rebeca.figueiredo@fametro.edu.br)

### **Resumo**

*Introdução:* As Reações Adversas aos Alimentos (RAA) são qualquer reação anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares, independentemente de sua causa. Sabe-se que o trato gastrointestinal (TGI) é a porta de entrada para os nutrientes oriundos da nossa alimentação, e quando este tem sua permeabilidade alterada pode ter como uma das consequências uma hipersensibilidade alimentar, muitas vezes não diagnosticada, que causa inúmeros impactos, entre estes, alterações no Sistema Nervoso Central, dando origem, influenciando ou piorando a transtornos do neurodesenvolvimento. *Objetivo:* Analisar de que forma a hipersensibilidade alimentar pode influenciar nos transtornos principalmente de cunho comportamentais. *Metodologia:* Trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem dedutiva. *Resultados:* A partir do estudo de literatura foi possível observar a importância da alimentação adequada para a homeostase do Sistema Nervoso Central, e na prevenção, tratamento e promoção de patologias neste Sistema. *Discussão dos resultados:* Apresentou-se a importância do entendimento dos mecanismos da hipersensibilidade para uma melhor elucidação do seu papel nas patologias do SNC. Para assim determinar melhor o papel da nutrição nestes tipos de patologias. *Conclusão:* O desenvolvimento do presente estudo permitiu elucidar que patologias de cunho neuronal tem causa multifatoriais, sendo a hipersensibilidade um fator que pode fazer parte dessa cadeia causídica. Uma má alimentação pode dá origem a ambas fisiopatologias, logo deve ser vista como uma ferramenta essencial para quebra dessa cadeia patológica, além de que a alimentação adequada é essencial para atender as necessidades fisiológicas e individuais para alcançar homeostase.

**Palavras-chave:** Alergia alimentar; Sistema imune; Distúrbios comportamentais; Hipersensibilidade alimentar; Terapia nutricional na RAA; Reações adversas a alimentos.

### **Abstract**

*Introduction:* Adverse Food Reactions (AAR) are any abnormal reaction to the ingestion of food or food additives, regardless of their cause. It is known that the gastrointestinal tract (GIT) is the gateway for nutrients from our food, and when it has its permeability altered, it can have as one of the consequences a food hypersensitivity, often undiagnosed, which causes numerous impacts, among these, alterations in the Central Nervous System, giving rise, influencing or worsening neurodevelopmental disorders. *Objective:* To analyze how food hypersensitivity can influence disorders, mainly of a behavioral nature. *Methodology:* This is a literature review with a deductive approach. *Results:* From the literature study, it was possible to observe the importance of adequate nutrition for the homeostasis of the Central Nervous System, and in the prevention, treatment and promotion of pathologies in this System. *Discussion of results:* The importance of understanding the mechanisms of hypersensitivity for a better elucidation of its role in CNS pathologies was presented. In order to better determine the role of nutrition in these types of pathologies. *Conclusion:* The development of the present study made it possible to elucidate that neuronal pathologies have multifactorial causes, with hypersensitivity being a factor that may be part of this causal chain. A poor diet can give rise to both pathophysiology, so it should be seen as an essential tool to break this pathological chain, in addition to the fact that adequate food is essential to meet the physiological needs and individuals to achieve homeostasis.

**Keywords:** Food allergy; Immune system; Behavioral disorders; Food hypersensitivity; Nutritional therapy in the AAR; Adverse reactions to food.

## Resumen

**Introducción:** Las Reacciones Adversas a los Alimentos (RAA) son cualquier reacción anormal a la ingestión de alimentos o aditivos alimentarios, independientemente de su causa. Se sabe que el tracto gastrointestinal (TGI) es la puerta de entrada de los nutrientes de nuestros alimentos, y cuando tiene alterada su permeabilidad, puede tener como una de sus consecuencias una hipersensibilidad alimentaria, muchas veces no diagnosticada, lo que provoca numerosos impactos, entre estos, alteraciones en el Sistema Nervioso Central, dando lugar, influyendo o empeorando trastornos del neurodesarrollo. **Objetivo:** Analizar cómo la hipersensibilidad alimentaria puede influir en los trastornos, principalmente de carácter conductual. **Metodología:** Se trata de una revisión de la literatura con un enfoque deductivo. **Resultados:** A partir del estudio de la literatura, se pudo observar la importancia de una nutrición adecuada para la homeostasis del Sistema Nervioso Central, y en la prevención, tratamiento y promoción de patologías en este Sistema. **Discusión de resultados:** Se presentó la importancia de comprender los mecanismos de la hipersensibilidad para una mejor elucidación de su papel en las patologías del SNC. Con el fin de determinar mejor el papel de la nutrición en este tipo de patologías. **Conclusión:** El desarrollo del presente estudio permitió dilucidar que las patologías neuronales tienen causas multifactoriales, siendo la hipersensibilidad un factor que puede formar parte de esta cadena causal. Una mala alimentación puede dar lugar a ambas fisiopatologías, por lo que debe verse como una herramienta fundamental para romper esta cadena patológica, además de que una alimentación adecuada es fundamental para cubrir las necesidades fisiológicas y de los individuos para lograr la homeostasis.

**Palabras clave:** Alergia a la comida; sistema inmunológico; trastornos del comportamiento; Hipersensibilidad a los alimentos; Terapia nutricional en la AAR; Reacciones adversas a los alimentos.

## 1. Introdução

Há 2.400 anos, foi afirmado pelo filósofo Lucrecius que “o que é comida para um, é para outros amargo veneno”. Somos seres únicos, e precisamos ter uma visão ampla de todo o processo que envolve nossa saúde, uma vez que “somos os resultados da interação de nosso exclusivo genótipo com o meio ambiente em que vivemos, e não poderia ser diferente quanto às reações aos alimentos” (Sampson, 2016).

As Reações Adversas aos Alimentos (RAA) são tidas como uma denominação empregada para qualquer reação anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares, independentemente de sua causa. E estas estão diretamente ligadas a individualidade de cada indivíduo (Sarinho & Lins, 2017).

Sabe-se que o trato gastrointestinal (TGI) é a porta de entrada para os nutrientes oriundos da nossa alimentação, este é revestido por uma membrana detentora de um mecanismo de controle do que entra e sai, e é nessa permeabilidade seletiva que muitas vezes a hipersensibilidade alimentar, não diagnosticada, causa alterações. As substâncias indevidas que entram no sistema circulatório, por causa dessa hiperpermeabilidade, são reconhecidas pelo sistema imunológico como antígenos, formando imunocomplexos, causando uma reação inflamatória subclínicas e podem até atravessar a barreira hematoencefálicas causando alterações e danos no Sistema Nervoso Central, dando origem, influenciando ou piorando a transtornos do neurodesenvolvimento (Mansoor & Sharma, 2011).

Nesse seguimento, percebe-se que o corpo para alcançar sua vitalidade positiva precisa estar em homeostase, logo todos os sistemas tem que estar trabalhando em sinergia. A nutrição possui um papel vital nesse sistema, pois é através dos alimentos que conseguimos energias para funcionar, cofatores para reações químicas, substratos para síntese de moléculas, nutrientes atuando como transportadores, minerais com função de tamponamento, alimentos para nossa microbiota e as funções para o funcionamento pleno do corpo (Valenta, *et al.* 2015).

Todas as substâncias químicas de que nossos órgãos precisam para funcionar adequadamente são adquiridas através dos alimentos, e com o cérebro não poderia ser diferente. A porta de entrada para os nutrientes é o sistema digestivo, logo seu pleno funcionamento é essencial para que se tenha as necessidades nutricionais atingidas. Alterações neste sistema podem levar a vários sintomas como gases, dores abdominais, constipação, ou até abrir caminho para doenças como cefaleias crônicas, síndrome de fadiga crônica, câncer, candidíase vaginal entre outros (Caubet, *et al.* 2014).

Nas últimas décadas, a insegurança alimentar vem crescendo, os hábitos alimentares estão cada vez mais errôneos e com isso veio um aumento incomparável, em uma gama diversificada, de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), e segundo a OMS este é um dos maiores desafios globais (Lewis, *et al.* 2017)

Quando se fala em DCNTs, logo vem em mente: doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, obesidade, diabetes tipo 2, câncer e doença pulmonares. Porém, o leque de DCNTs é muito maior, geralmente são subdiagnosticadas e, embora não causem a morte, são incapacitantes. Entre elas podemos incluir doenças de cunho imunológico e comportamentais (Moraes, *et al.* 2021).

Uma alimentação inadequada ao indivíduo, não levando em conta sua individualidade, pode ser causa para etiologia de várias patologias (Donin, *et al.* 2018). Portanto, saber como se alimentar pode mudar esses quadros, os alimentos têm os nutrientes que produzem naturalmente substâncias químicas, que são utilizadas em medicamentos recomendados pela medicina tradicional, que trazem consigo efeitos adversos que os alimentos não tem, logo esses podem no mínimo auxiliar a combater tais efeitos, e deveriam fazer parte do protocolo de tratamento.

## 2. Metodologia

O presente trabalho será realizado com coleta de dados a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico e baseado na experiência vivenciadas por autores. Para a organização dos dados coletados se fará uso de metodologia dedutiva, pois segundo Marconi e Lakatos (2010) o processo dedutivo parte de uma contatação geral para um específica, do processo maior para menor.

Para o levantamento da literatura que será utilizada como base para coleta de dados serão utilizadas Livros, Revistas, Diretrizes da Sociedade, artigos em sites como SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADEMIC.

Na pesquisa dos artigos os descritores usados: alergia alimentar, sistema imune, distúrbios comportamentais, hipersensibilidade alimentar, terapia nutricional na RAA, reações adversas a alimentos e suas combinações na língua inglês e portuguesa.

Para critérios de inclusão serão utilizadas referências de 2012 a 2022, artigos com periódicos, sites e artigos acadêmicos que se enquadrem ao tema proposto.

Serão analisados artigos acadêmicos, publicações de revistas acadêmicas, diretrizes, livros, para ser realizados o tipo de estudo de pesquisa de revisão integrativa para um projeto conciso mais completo.

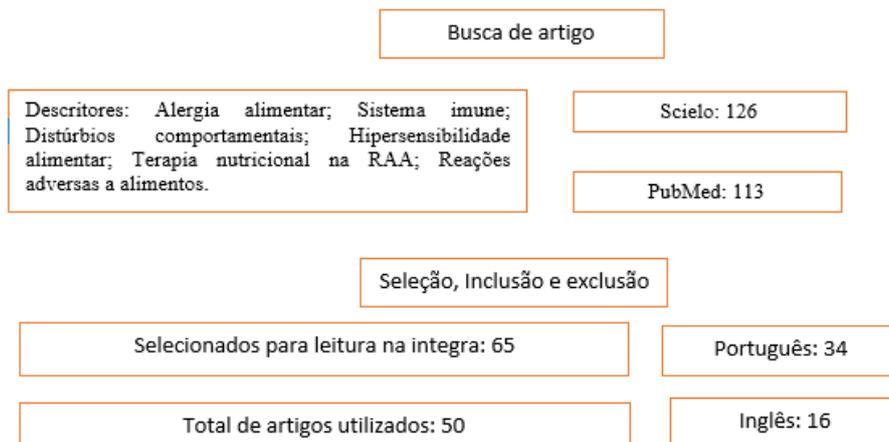
Os artigos possuíram suas informações concentradas nos tópicos: autor/ano, idioma, objetivo e resultados, os quais foram tabulados e apresentados na Quadro 1 e Tabela 1.

**Quadro 1.** Corpus de estudo.

Ano	Autor	Tema	Periódico
2019	Adan, R.A.H., et al	Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat	Eur Neuropsychopharmacol
2014	Azevedo, E. C. C., et al	Padrão alimentar de risco para as doenças crônicas não transmissíveis e sua associação com a gordura corporal - uma revisão sistemática.	Ciência & Saúde Coletiva [online].
2013	Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J.	Alzheimer's disease and the microbiome	Front Cell Neurosci
2010	Clark, I. A., et al	The roles of TNF in brain dysfunction and disease	Pharmacol Ther
2014	Elizabeth, L P., et al.	Nutrition and brain development in early life	Nutrition Reviews
2012	Fernandes, B.N., et al	Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults	J Allergy Clin Immunol.
2016	Hu, X., et al.	Alzheimer's disease and gut microbiota	Sci China Life Sci
2011	Mansoor, D.K., & Sharma, H.P	Clinical presentations of food allergy	Pediatr Clin North Am
2019	Silva, A.M.L., et al	A introdução alimentar precoce e o risco de alergias: Revisão da literatura.	Revista eletrônica trimestral de enfermagem
2012	Souza, N.C., et al	Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders	. Altern Ther Health Med

Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

**Tabela 1.** Fluxograma.



Fonte: Elaborado pelas autoras (2022).

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 A Hipersensibilidade Alimentar (H.S.A)

A H.S.A é uma reação adversa aos alimentos. Entende-se por qualquer reação anormal à ingestão de alimentos ou aditivos alimentares. Elas podem ser classificadas em tóxicas e não tóxicas. As reações tóxicas dependem mais da substância ingerida ou das propriedades farmacológicas de determinadas substâncias presentes em alimentos (SBP & Abai, 2008).

Ainda de acordo com a SBP e ABAI (2008):

“As reações não tóxicas são aquelas que dependem de susceptibilidade individual e podem ser classificadas em: não imuno-mediadas (intolerância alimentar) ou imuno-mediadas (hipersensibilidade alimentar ou alergia alimentar). Por vezes confundem-se manifestações clínicas decorrentes de intolerância, como por exemplo, intolerância à lactose secundária à deficiência primária ou secundária da lactase, com alergia alimentar. Alergia alimentar é um termo utilizado para descrever reações adversas a alimentos, dependentes de mecanismos imunológicos, IgE mediados ou não (SBP & Abai, 2008).

A Hipersensibilidade ou alergia se refere à reações excessivas, indesejáveis (danosas, desconfortáveis e às vezes fatais) produzidas pelo sistema imune normal. Por definição, uma reação de hipersensibilidade/alergia é caracterizada por um distúrbio causado por uma resposta imune excessiva ou inapropriada (Yonamine, 2021).

A classificação de Gell e Coombs é uma das mais utilizadas para diferenciação das reações, foi criada em 1963, sendo formadas por quatro grupos distintos, que se distinguem conforme os mecanismos de lesão tecidual: tipo I (imediate ou mediado por imunoglobulina E [IgE]), tipo II (citotóxico ou IgG / IgM mediado), tipo III (mediado por imunocomplexos) e tipo IV (tipo retardado ou mediado por células T). Desde então, esse sistema de classificação foi expandido para incluir os subtipos dos tipos II e IV, com a intenção de refletir melhor a imunopatologia das doenças (Melanie & Dispenza, 2019).

O termo “alergia” é utilizado para se referir aos mecanismos de reação imune mediada por anticorpos IgE, tipo I da classificação de Gell e Coombs. Estas reações são imediatas e representam aproximadamente uma incidência de 3% em adultos e 6% em crianças (Carreiro, 2019).

De acordo com Seth, *et al.* (2020):

A alergia alimentar é um importante problema de saúde pública que afeta crianças e adultos, e sua prevalência vem aumentando nas últimas 2 a 3 décadas. Os sintomas podem variar de leves a graves e, em casos extremos, a alergia alimentar pode levar à anafilaxia, que é uma reação alérgica com risco de vida. Atualmente, não há cura para a alergia alimentar. O manejo da alergia alimentar inclui evitar alérgenos ou tratamento de emergência. Os oito alérgenos alimentares mais comuns são ovos, leite, amendoim, nozes, soja, trigo, crustáceos e peixes (Seth, *et al.* 2020).

A hipersensibilidade alimentar apresenta sintomatologia tardia e é mediada por anticorpos IgG, sendo classificada na tabela de Gell e Coombs como sendo tipo III. Reações tardias às proteínas alimentares são mais complicadas de diagnosticar (Carreiro, 2019).

Um dificultador para o diagnóstico da reação é a nomenclatura, a literatura ainda não tem a diferenciação muito bem estabelecida entre alergia e hipersensibilidade, muitas vezes estas são tratadas como mesma patologia, enquanto, em outras literaturas, alergia é mediada por IgE e hipersensibilidade por IgG e IgM, sem contar com o fato que o indivíduo pode ter quadro múltiplo onde tem respostas imunológicas com IgE e IgG e IgM (Kumar & Kelly, 2017).

Todavia, a hipersensibilidade, quando não tratada, acaba ocasionando várias alterações sistêmicas e orgânicas e uma dessas ocorre na mucosa intestinal, causando a hiperpermeabilidade intestinal, que pode levar à inflamação subclínica, alterando a funcionalidade de alguns órgãos entre eles o SNC (Meyer, *et al.* 2012).

A Organização Mundial de Alergia (WAO) publicou sua nomenclatura revisada para hipersensibilidade alimentar, que foi seguido, em 2010, pelo Instituto Nacional de Alergia e Orientação de Doenças Infecciosas (NIAID). Uma alergia alimentar pode ser mediada por: imunoglobulina E (IgE); não mediada por IgE; ou uma mistura de ambos (Boyce, *et al.* 2010).

De acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (2016):

As alergias alimentares compreendem uma ampla gama de sinais e sintomas consequentes a uma resposta anômala do sistema imunológico frente a proteínas alimentares. O escopo clínico é individual e variável e está diretamente relacionado ao mecanismo imunológico envolvido, onde a presença de imunoglobulinas específicas (IgE) e linfócitos T respondem praticamente pela totalidade das reações. De acordo com os recentes consensos para diagnóstico e tratamento das alergias alimentares, as demais imunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) não devem ser responsabilizadas

pelo desencadeamento de reações de hipersensibilidade a alimentos. (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI, 2016)

Geralmente, os fatores ambientais são repetitivos, principalmente quando se fala de DCNTs, sendo a alimentação um fator preponderante. A alimentação que uma pessoa tem será capaz de lhe trazer mais ou menos saúde, mais ou menos doença. A alimentação que é saudável, proporciona saúde e qualidade de vida, é também a alimentação que é produzida por um sistema alimentar que agride menos o meio ambiente e promove mais igualdade (Duffey, *et al.*, 2009).

De acordo com Scott, *et al.* (2014):

Uma infinidade de fatores de risco são propostos para influenciar a alergia ou sensibilização, incluindo sexo (sexo masculino em crianças), raça/etnia (aumentou entre crianças asiáticas e negras em comparação com crianças brancas), genética (associações familiares, HLA e genes específicos), atopia (dermatite atópica comórbida [AD]), insuficiência de vitamina D, gordura na dieta (consumo reduzido de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3), redução do consumo de antioxidantes, aumento do uso de antiácidos (redução da digestão de alérgenos), obesidade (sendo um estado inflamatório), aumento higiene, o tempo e a via de exposição aos alimentos. Alguns desses fatores podem oferecer oportunidades de prevenção ou tratamento (Scott, *et al.* 2014).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. No Brasil, cerca de 70% das causas de mortes na população adulta são devidas a essas doenças. Para a OMS, o padrão de consumo alimentar é um fator de risco preponderante nos perfis analisados em estudos. Os efeitos benéficos do consumo de alimentos protetores, como frutas, legumes e hortaliças estão bem estabelecidos na literatura (WHO, 2003).

Observa-se, na maioria dos estudos, a baixa frequência de consumo de alimentos considerados de proteção para DCNT, como é o caso das frutas, legumes e hortaliças. O padrão alimentar mostrou-se associado significativamente ao perfil antropométrico em 5 estudos analisados (Azevedo, *et al.* 2014).

Os dados epidemiológicos demonstram que o aumento de casos de transtornos comportamentais é alarmante. Porém, coerentes com a incidência de Doenças Crônicas não Transmissíveis, já que esses distúrbios derivam, quase sempre, das mesmas causas. Sendo a alimentação o principal fator incomum entre estas patologias (Carreiro, 2017).

O trato alimentar abastece o corpo com todo suprimento que precisa para o funcionamento adequado (água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes). Logo, para se pensar em um estado nutricional adequado, tem que ser ter um TGI funcionando e íntegro, para que suas funções sejam executadas com eficiência (Fernandes, *et al.* 2012).

Várias podem ser as causas para alteração nesse sistema, como estresse, medicamentos, infecções, lesões, disbiose, ausência de PH adequado, falta de enzima, permeabilidade alterada, obesidade, exposições a alérgenos de maneira repetitiva, uma vez que o sistema não trabalhando de maneira adequada, o corpo não tem como funcionar de maneira adequada. Pois, sem gasolina não tem como o carro andar (Guyton & Hall, 2011).

Quando o TGI não está funcionando de maneira adequada, como por exemplo a digestão não está sendo realizada eficientemente e o corpo é exposto a alimentos mal digeridos, principalmente proteínas de difícil digestão, que são as encontradas na maioria dos principais alimentos causadores de reações (leite de vaca, ovos, amendoim, soja, nozes, peixe, marisco e trigo), essas moléculas má digeridas entram na corrente sanguínea, pois a permeabilidade intestinal está afetada na grande maioria dos indivíduos, ativando o sistema imune, que as reconhece como antígenos e forma imunocomplexo circulantes pelo corpo, que podem se depositar em qualquer tecido ou sistema, que com a cronicidade desse processo acarretar em vários sintomas (Silva, *et al.* 2019).

Os mecanismos de defesa do TGI englobam: a barreira mecânica constituída pelo próprio epitélio intestinal e pela junção firme entre as células epiteliais, a flora intestinal, o ácido gástrico, as secreções biliares e pancreáticas e a própria motilidade intestinal. O muco que recobre as células epiteliais contém diferentes mucinas, auxilia na formação de barreira e

facilita a adesão de bactérias através de componentes de sua parede celular, promovendo sua eliminação pela peristalse. Entre os mecanismos de defesa específicos ou imunológicos propriamente ditos estão: o tecido linfóide associado ao TGI e seus componentes e a IgA secretora. A IgA secretora incorporada ao muco de revestimento pode inibir a adesão bacteriana às células epiteliais, neutralizar vírus e toxinas bacterianas e prevenir a penetração de antígenos alimentares na barreira epitelial (ASBAI, 2007).

Ainda de acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (2007):

É o maior órgão linfóide do organismo, e o local de contato com várias proteínas da dieta. Durante a vida, são ingeridas grandes quantidades de alimentos com alta carga proteica e, apesar disto, apenas alguns indivíduos desenvolvem alergia alimentar, demonstrando que existem mecanismos de defesa competentes no TGI que contribuem para o desenvolvimento de tolerância oral. Estima-se em adultos, que aproximadamente 2% dos antígenos alimentares ingeridos sejam absorvidos e passem pela barreira intestinal de forma intacta. Estes mecanismos de defesa existentes podem ser classificados como inespecíficos e específicos (ASBAI, 2007).

Os principais alérgenos alimentares são as glicoproteínas que são geralmente solúveis em água e estáveis aos efeitos do calor, proteases e ácidos. As proteínas alimentares que escapam da proteólise são absorvidas pelas células epiteliais intestinais e apresentadas às células T preparadas. Esse processo leva à geração de células T auxiliares tipo 2 (Th2) que produzem IL-4, IL-5 e IL-13. Mesmo ingerindo alérgenos diariamente, nosso corpo, em estado normal, tem uma proteção natural que é a tolerância oral (Robison, *et al.* 2012)

Os sintomas dessas alterações podem ser imediatos ou tardios e variados, dependendo da causa e da predisposição genética de cada indivíduo. A predisposição existe, mas não somos reféns de nossos genes, porém se moduladas de maneira negativa, pelo estilo de vida e ambientes insalubres, o que era apenas genético se torna fenótipo (Paschoal, *et al.* 2007).

As alergias tipo I, por ter reações imediatas, são mais fáceis de diagnosticar, porém na do tipo III, que tem sintomas tardios, que nem sempre são relacionadas com o alimento que causa a reação, o processo fica se mantendo, tendo um perfil subclínico sem sintomas. O copo fica enchendo, enchendo e uma hora transborda, que é quando começam a aparecer os sintomas (Paschoal, *et al.* 2007).

Ainda segundo Paschoal, *et al.* (2007):

Verifica-se, entretanto, que os alimentos ingeridos com maior frequência, por serem de preferência do paladar daquele indivíduo, por causarem sensação de prazer, saciedade e bem estar momentâneos – são também os que geram maior número de reações tardias, dias depois, impossibilitando ao leigo sua relação com os sintomas (Paschoal, *et al.* 2007).

Existe alta prevalência de doenças intestinais relacionadas com distúrbios de humor, como no caso da Síndrome de Intestino Irritável, em que mais da metade dos pacientes exhibe essas alterações, isso porque o eixo intestino-cérebro é um eixo bidirecional, que monitora e integra funções intestinais e o liga a áreas cognitivas e emocionais do cérebro (Carvalho, 2019).

O que comemos fornece energia, percursos, cofatores, estímulos inflamatórios ou não, logo para aqueles que tem o SNC como órgão de choque, a alimentação também deve ser pensada como ferramenta de modulação (Carvalho, 2019).

### **3.2 Consequências para o sistema nervoso central**

Existe um alinhamento dinâmico entre o intestino e o Sistema Nervoso Central, analisar essa sinalização bidirecional, e entender se a hipersensibilidade alimentar pode afetar o funcionamento do SNC é a base para determinar o papel da nutrição.

De acordo com Lazarus (1997):

Por décadas as doenças mentais são caracterizadas como hereditárias e que praticamente nada poderia ser feito para evitar a hereditariedade de tal problema, se você tiver alguma predisposição genética. Os psiquiatras ortomoleculares acreditam que em alguns casos, o que são problemas “de família” na verdade são intolerâncias a certos alimentos ou substâncias químicas; hábitos alimentares pouco saudáveis na família; ou tendências ao desenvolvimento de deficiências vitamínicas ou dependências específicas (Lazarus, 1997).

A Inflamação periférica, que está implicada na patogenicidade dos principais transtornos psiquiátricos, é associada a citocinas pró-inflamatórias periféricas elevadas, o que, por sua vez, causa aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica. Uma permeabilidade intestinal alterada pode permitir a absorção de peptídeos incompletamente digeridos (ex. glúten e caseína) que podem produzir atividade opióide no cérebro, causando mudanças significativas no comportamento (Souza, *et al.* 2012).

De acordo com Fiorentino *et al.* (2016):

Os transtornos do espectro do autismo (TEA) são condições complexas cuja patogênese pode ser atribuída a interações gene-ambiente. Não há mecanismos definitivos que expliquem como os gatilhos ambientais podem levar ao TEA, embora o envolvimento da inflamação e da imunidade tenha sido sugerido. O tráfego inadequado de antígenos através de uma barreira intestinal prejudicada, seguido pela passagem desses antígenos ou complexos imunoativados através de uma barreira hematoencefálica permissiva (BHE), pode fazer parte da cadeia de eventos que leva a esses distúrbios (Fiorentino *et al.* 2016).

A barreira hematoencefálica (BHE) é uma interface altamente regulada entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema circulatório periférico. Tem um papel indispensável na manutenção da homeostase no cérebro e, portanto, no funcionamento do cérebro, influenciando a ativação da micróglia, bem como função neuronal e sobrevivência. As duas barreiras (BHE e do TGI) além de apresentar semelhança em função, também são similares na sua estrutura orgânica (Gustafson, A., *et al.* 2017).

**Figura 1:** classificações das diferentes proteínas paracelulares, transcelulares e vasculares.

	Classification	GUT barrier	BBB	More specific to vascular barriers
<b>Antigens (IgA)</b>				
Occludin	Tight junctions	Yes	Yes	–
Claudin-5	Tight junctions	–	Yes	–
E-cadherin	Adherens junctions	Yes	–	–
$\beta$ -Catenin	Adherens junctions	Yes	Yes	Yes
Plasmalemma vesicle-associated protein (PLVAP)	Endothelial–vascular	Yes	Yes	Yes
Talin	Cytoskeletal	Yes	Yes	
Actin	Cytoskeletal	Yes	Yes	
Vinculin	Cytoskeletal	Yes	Yes	–
Epithelial intermediate filament (EIF)	Cytoskeletal	Yes	Yes	–
<b>Z unit weighted composite scores</b>				
Occludin + claudin-5 + E-cadherin + $\beta$ -catenin	Paracellular (PARA)	GUT + BBB		
Talin + actin + vinculin + EIF	Transcellular (TRANS)	GUT + BBB		
$\beta$ -Catenin + PLVAP	Vascular route (VASC)	GUT + BBB		
Claudin-5 + occludin + $\beta$ -catenin	BBB		Yes	
E-cadherin + occludin + $\beta$ -catenin	Gut	Yes		
PARA/TRANS	Paracellular versus transcellular	Yes	Yes	
PARA + VASC/TRANS	Paracellular + vascular versus transcellular	Yes	Yes	Yes

Fonte: Vorhees, *et al.* (2019).

Esta similaridade, reforça que distúrbios que afetam a permeabilidade da barreira intestinal, também podem afetar a barreira hematoencefálica. “um paciente que apresenta *leaky gut*, muito provavelmente apresenta *leaky brain*” (Vorhees, *et al.* 2019).

A integridade da barreira hematoencefálica (BHE) é vital para o desenvolvimento da função cerebral. Acreditava-se que esta barreira era impermeável, porém estudos descobriram que muitas substâncias podem ameaçar a integridade da BHE, portanto moléculas danosas, proteínas, vírus e até bactérias, poderiam passar pela barreira, entrar no cérebro e ameaçar a saúde cerebral. Mudanças no ambiente intestinal podem destruir gradualmente a capacidade do cérebro de protegê-lo de substâncias tóxicas. Vazamento inflamação induzida pelo intestino acabará por levar a vazamento cérebro, que é o aumento da permeabilidade da BHE (Welling & Nabuurs, 2019).

Nossa microbiota intestinal é importante para muitas funções biológicas no corpo, incluindo desenvolvimento intestinal, integridade e função de barreira, metabolismo, sistema imunológico e sistema nervoso central (SNC). Nos últimos 10 anos, estudos sobre o papel do microbioma intestinal na função do Sistema Nervoso Central aumentaram rapidamente, principalmente em modelos animais, evidências clínicas e pré-clínicas demonstram o microbioma como um possível fator chave de suscetibilidade para distúrbios neurológicos, incluindo doença de Alzheimer, transtorno do espectro do autismo, esclerose múltipla, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral (Cryan *et al.* 2020).

Doenças como obesidade, diabetes, hipertensão, fígado cirrose, autismo, depressão, doença de Parkinson entre outras que foram relacionadas com a quantidade e espécies de microrganismos presentes no microbiota intestinal, demonstram que a microbiota intestinal também regula a função cerebral e o comportamento através eixo microbiota-intestino-cérebro (Hu, *et al.* 2016).

De acordo Braniste, *et al.*, (2014):

Os efeitos da microbiota intestinal na fisiologia cerebral incluem sináptogenogênese, regulação de neurotransmissores e fatores neurotróficos, como fator neurotrófico derivado do cérebro e fator de crescimento nervoso-A. No entanto, o desenvolvimento do SNC também inclui a formação de uma barreira heórencefálica intacta (BBB) que garante um microambiente ideal para crescimento neuronal e especificação. Um BBB intacto e bem regulado também é necessário para proteger contra a microbiota colonizadora em recém-nascidos durante o período crítico de desenvolvimento cerebral. Também protege contra a exposição a moléculas "novas" e metabólitos bacterianos devido à mudança metabólica pós-natal da dependência predominante de carboidratos durante a vida fetal para uma maior dependência do catabolismo do ácido graxo após o nascimento (Braniste, *et al.*, 2014).

A produção de GABA por bifidobactérias apresentou considerável variação interespecies. *Lactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium* foram os produtores de GABA mais eficientes entre a gama de cepas testadas (Barrett, *et al.* 2012). gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. (J Appl Microbiol 113, 411–417). GABA é o principal neurotransmissor inibitório no SNC humano. A disfunção do sistema GABAérgico pode contribuir para comprometimento cognitivo. O aumento de GABA no trato gastrointestinal está correlacionado com o aumento de GABA no SNC. Disrupção da microbiota intestinal, especialmente a redução de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, influenciará a produção de GABA em no intestino e, em seguida, levar à redução de GABA no SNC (Hu, *et al.* 2016);

Estudos emergentes indicam que o microbioma humano pode contribuir para a regulação de múltiplas vias neuroquímicas e neurometabólicas através de uma série complexa de sistemas de sinalização hospedeiro-microbioma altamente interativos e simbióticos que interconectam mecanicamente o trato gastrointestinal (GI), pele, fígado e outros órgãos com o sistema nervoso central (SNC) (Bhattacharjee, *et al.* 2013).

O padrão alimentar conhecido como ocidental, que é caracterizado por ser pobre em fibras e rica em gorduras/carboidratos, é um fator que pode levar à disbiose grave. Enquanto dietas mediterrâneas e vegetarianas que incluem frutas, vegetais, azeite e peixes oleosos em abundância são conhecidas por seus efeitos anti-inflamatórios e podem prevenir a disbiose e a doença inflamatória intestinal subsequente (Tomasello, *et al.* 2016).

Outro ponto de relevância é que a nutrição tem como modular é o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial. Pesquisas demonstraram alterações no ciclo dos Complexos de Transporte de Elétrons (ETC) e de Krebs (TCA) na doença de Alzheimer. A atividade ideal dessas principais vias metabólicas depende de vários centros ativos redox e metabólitos, incluindo heme, coenzima Q, ferro-enxofre, vitaminas, minerais e micronutrientes (Cadonic *et al.* 2015).

Segundo Morris *et al.* (2018), espécies reativas de oxigênio, como radicais superóxido e peróxido de hidrogênio, e espécies reativas de nitrogênio, como o óxido nítrico e o peroxinitrito, desempenham papéis essenciais no funcionamento normal das células endoteliais capilares cerebrais, porém o estresse oxidativo e nitros ativo cronicamente elevado pode levar à disfunção mitocondrial e danos ao sangue e a barreira cerebral.

De acordo com Morris *et al.* (2018):

Microglia ativada, cujo controle redox é mediado por óxido nítrico sintases e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidases, secretam moléculas neurotóxicas, como espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico, prostaglandina, ciclooxigenase-2, ácido quinolínico, várias quimiocinas (incluindo proteína quimioatrativa de monócitos-1 [MCP-1], ligante de quimiocina de motivo C-X-C 1 [CXCL-1] e proteína inflamatória de macrófagos 1 $\alpha$  [MIP-1 $\alpha$ ]) e o citocinas pró-inflamatórias interleucina-6, fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucina-1 $\beta$ , que podem exercer um efeito sobre a integridade e função da barreira hematoencefálica. Da mesma forma, os astrócitos reativos produzem moléculas neurotóxicas, como prostaglandina E2 e citocinas pró-inflamatórias, que podem causar um 'leaky brain' (Morris, *et al.* 2018).

Quando se fala em cérebro, vem à mente neurônios, entretanto esse órgão é formado por outras células essenciais e especializadas como a células da Glia. Recentemente, diferentes aspectos da disfunção mitocondrial foram identificados como novos componentes na etiologia da Doença de Alzheimer. Isso é verdade para mitocôndrias neuronais, mas também para

células astroglias que têm forte impacto na função neuronal, desenvolvimento neuronal e tem sido correlacionada com várias doenças neurodegenerativas, incluindo DA e outras formas de demência (Morris, *et al.* 2018).

As células astrogliais estão envolvidas em doenças neurológicas, determinando a progressão e o resultado do processo neuropatológico. Os astrócitos estão especificamente envolvidos em várias doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson e várias formas de demência (Verkhatsky, *et al.* 2010).

O genoma mitocondrial influencia criticamente a aptidão e a sobrevivência celular e do organismo. Estudos apresentam evidências de que a disfunção mitocondrial está intimamente ligada a muitas manifestações do envelhecimento humano e a muitas doenças humanas que afetam a função cognitiva ou neuromuscular (Rasmussen, *et al.* 2013).

A perda cognitiva e a neurodegeneração, por exemplo, são sinais clínicos comuns do envelhecimento normal, as doenças humanas que apresentam sintomas neurológicos no início ou na meia-idade geralmente imitam o envelhecimento acelerado. O estresse oxidativo e os radicais livres de oxigênio, combinados com uma menor capacidade de reparo do DNA, contribuem para o envelhecimento mais acelerado (Rasmussen, *et al.* 2013).

Portanto, a modulação por meio da nutrição de um perfil mais oxidativo e a disfunção mitocondrial se mostram promissoras para melhora de quadro relacionado com alteração de cognitiva ou comportamental. Diante do exposto, alguns pontos se ressaltam como fatores a serem modulados pela nutrição: inflamação periféricas e neuronal, estresse oxidativo, disbiose e disfunção mitocondrial.

### **3.3 O papel da nutrição na prevenção e tratamento**

O Brasil mudou substancialmente nos últimos cinquenta anos. E uma dessas mudanças foi a transição nutricional, onde o perfil nutricional da população deixou para trás a culinária tradicional e adotou refeições que visavam diminuir o tempo na cozinha ou até evita-la, assim o alimento começou a ser substituído por produtos alimentícios, ricos em calorias e pobres em nutrientes.

De acordo com Järvinem e colaboradores, referem que:

A transição epidemiológica no campo da nutrição representa, de fato, uma abordagem específica de mudanças mais abrangentes no perfil de morbimortalidade que expressa, por sua vez, modificações mais gerais nos ecossistemas de vida coletiva, habitação e saneamento, hábitos alimentares, níveis de ocupação e renda, dinâmica demográfica, acesso e uso social das informações, escolaridade, utilização dos serviços de saúde, aquisição de novos estilos de vida e outros desdobramentos. Corresponde na prática, à passagem de um estágio de atraso econômico e social para uma etapa superior representativa do desenvolvimento humano, em grande parte baseado em valores da chamada civilização ocidental (Järvinem, *et al.* 2015).

Essa transformação para uma sociedade com perfil ocidental trouxe consigo o aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis que são um dos maiores flagelos da sociedade atual, visto que “A transição nutricional se caracteriza por mudanças nos padrões nutricionais. Essas alterações são representadas por um aumento no consumo de alimentos ultra processados, com alto teor de gordura ou açúcar; redução na ingestão de alimentos minimamente processados ou in natura; além de alterações no estilo de vida (Ayseli, *et al.* 2016).

Segundo Jimenez *et al.* (2015), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) se caracterizam por um conjunto de patologias de múltiplas causas e fatores de risco, longos períodos de latência e curso prolongado. Além do mais, têm origem não infecciosa e podem resultar em incapacidades funcionais. Este trabalho pretende analisar hipersensibilidade alimentar como base dos distúrbios comportamentais, patologias de cunho inflamatório subclínica que se enquadram nas características de DCNTs, e qual o papel da nutrição nesse panorama, posto que hábitos alimentares errôneos são fatores de risco em todas as DCNT's.

De acordo com Adan e Colaboradores:

A composição, estrutura e função do cérebro dependem da disponibilidade de nutrientes apropriados, incluindo lipídios, aminoácidos, vitaminas e minerais. Portanto, é lógico que a ingestão de alimentos e a qualidade dos alimentos tenham impacto na função cerebral, o que torna a dieta uma variável modificável para atingir a saúde mental, o humor e o desempenho cognitivo. Além disso, neuropeptídeos, neurotransmissores e microbiota, são afetados diretamente pela composição da dieta (Adan *et al.* 2019).

O Sistema nervoso central é um sistema complexo que precisa, como qualquer outro, de um aporte nutricional adequado para funcionamento. Estudos que utilizam modelos animais demonstram a importância da nutrição para o neurodesenvolvimento nos 1000 primeiros dias, representados pela gravidez e primeira infância, entre os processos que fazem parte desse processo temos: mielinização, proliferação, especialização, podas sinápticas. Processos esses muito relacionados como TEA e TDAH. Alguns tipos de deficiência nutricional prejudicam claramente o neurodesenvolvimento, incluindo desnutrição aguda e crônica, deficiência de ferro e iodo (Elizabeth, *et al.* 2014).

A nutrição adequada pode ser considerada um aspecto do ambiente que é esperado pelo cérebro para o desenvolvimento normal. Um ambiente com baixa qualidade e variedade de estímulos sensoriais e sociais prejudica alguns dos mesmos processos de neurodesenvolvimento que a privação de nutrientes durante o desenvolvimento inicial, incluindo a complexidade da ramificação dendrítica e densidade sináptica.

Estudos apontam que produtos da pesca são recomendados como fontes alimentares e estão associados a menor risco de comprometimento cognitivo. O DHA de origem marinha foi associado a menor risco de demência e DA. A ingestão de peixes e ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) foram apontados como ferramentas para a função cognitiva (Zhang, *et al.* 2016).

O processo de envelhecimento é inerente a vida, logo o envelhecimento populacional é evidente e inevitável, sendo o aumento do número de idosos com declínio cognitivo um grave problema relacionado ao envelhecimento das populações. Portanto, é necessário considerar não apenas os cuidados físicos, mas também os padrões cognitivos no cuidado futuro. Uma dieta adequada que preserva a função cognitiva tem o potencial de melhorar o declínio cognitivo relacionado à idade, a doença de Alzheimer e a doença de Parkinson (Ozawa, *et al.* 2021).

De acordo com Zhou, *et al.*, (2018):

A alergia alimentar aumentou o número de micróglia totais e a porcentagem de micróglia ativas nas áreas CA1 do córtex cerebral e no hipocampo, e induziu o aumento de TNF- $\alpha$  no córtex cerebral. Portanto o aumento de citocinas inflamatórias causa um perfil inflamatório a nível de sistema nervoso central. Estudos clínicos relataram que existem problemas emocionais e problemas comportamentais em pacientes com alergia alimentar, como depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, anormalidades do neurodesenvolvimento social, irritabilidade e hiperatividade (Zhou, *et al.* 2018).

Outro micronutriente que é apontado como modulador da função neuronal é o ferro. A maior parte de estudos sobre os efeitos cognitivos da deficiência de ferro se concentrou em crianças, entretanto a população de adolescentes não anêmicas com deficiência de ferro, a suplementação de ferro melhorou a aprendizagem verbal e a memória. Vários estudos demonstram que a deficiência de ferro causa mudanças no comportamento e diminui os resultados dos testes de desenvolvimento na infância. As reservas corporais de ferro, como o ferro do sistema nervoso central, diminuem antes que a produção de glóbulos vermelhos seja afetada pela deficiência de ferro. Alterações na cognição e comportamento podem ser independentes das concentrações de hemoglobina. Além disso, as pessoas que recebem ferro para anemia ferropriva geralmente relatam melhora na memória, atenção, humor e energia antes de qualquer melhora nos índices de hemoglobina (Mazurek, *et al.* 2015).

A TNF- $\alpha$  é uma citocina que tem muitos papéis fisiológicos homeostáticos, estão envolvidos na imunidade inata e causam inflamação quando em excesso. Como em outros órgãos, níveis excessivos no cérebro são prejudiciais, e sua complexidade fisiológica leva a uma disfunção correspondentemente complexa.

A neuro inflamação mediada pelo TNF- $\alpha$  desempenha um papel importante no desenvolvimento de patologias como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica etc. (Clark, *et al.* 2010).

Citocinas cerebrais como TNF- $\alpha$  e o TNF- $\beta$  têm papel reconhecidos na inflamação em diversas patologias. As funções dessas citocinas são reguladas pela ativação do fator de transcrição NF- $\kappa$ b, fator transcricional que tem papel ativo no perfil inflamatório e estresse oxidativo. Evidências recentes sugerem que a curcumina tem um imenso potencial terapêutico por causa de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (Baj, *et al.*, 2018).

#### 4. Conclusão

De acordo com o que foi explanado no desenvolvimento do presente estudo foi possível entender um pouco mais como as hipersensibilidades alimentares podem fazer parte da cadeia causídica de patologias de cunho neuronal. Ressalta-se que tais patologias tem causa multifatoriais, onde a alimentação é uma delas, mas apresenta papel de destaque.

Alguns pontos se ressaltam como fatores a serem modulados pela nutrição: inflamação periféricas e neuronal, estresse oxidativo, disbiose e disfunção mitocondrial. Essa modulação pode ser feita através de uma alimentação variedade/rodiziada adequada as necessidades e individualidade para evitar Hipersensibilidades alimentares, e se caso já presentes, para restaurar o sistema e evitar novas sensibilizações.

Além disso, pode-se fazer suplementação de nutriente e bioativos como meio de modulação de vias específicas que atuem na inflamação, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial. Porém para que tais estratégias seja eficiente o processo digestivo deve estar em pleno funcionamento. Pois não somos o que ingerimos, somos aquilo que absorvemos do que ingerimos.

#### Referências

- Adan, R. A. H., *et al.* (2019). Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol.* 29(12), 1321-1332.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunologia – ASBAI. (2016). Posicionamento do Grupo de Alergia Alimentar, Tema: Papel dos testes de detecção de IgG no diagnóstico de alergias alimentares.
- Ayseli, M. T., *et al.* (2016). Flavors of the future: health benefits of flavor precursors and volatile compounds in plant foods. *Trends in Food Science & Technology*, [s.l.], 48, 69-77.
- Azevedo, E. C. C., *et al.* (2014). Padrão alimentar de risco para as doenças crônicas não transmissíveis e sua associação com a gordura corporal - uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva* [online]. 19(05).
- Baj, T., & Seth, R. (2018). Role of Curcumin in Regulation of TNF- $\alpha$  Mediated Brain Inflammatory Responses. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 12(1), 69-77.
- Barrett, E., *et al.* (2012). Gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 113, 411–417.
- Bhattacharjee, S., & Lukiw, W. J. (2013). Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci.* 7:153. Published.10.3389/fncel.2013.00153.
- Boyce, J. A., *et al.* (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol.* 126(6 Suppl), S1-58.
- Braniste, V., *et al.* (2014). A microbiota intestinal influencia a permeabilidade da barreira hematoencefálica em camundongos. *Medicina translacional científica* vol. 6. 263ra158.10.1126/scitranslmed.3009759.
- Bruno, L. (2018). Reprogramando seus Genes pela Alimentação. São Paulo: SP.
- Cadonic, C., *et al.* (2016). Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 53(9):6078-6090. 10.1007/s12035-015-9515-5. Epub, PMID: 26537901.
- Carreiro, D. (2019). Alergia, hipersensibilidade e intolerância alimentar. São Paulo.

- Carreiro, D.M. (2017). *Alimentação e Distúrbios de Comportamento* – (3ª ed.), SP.
- Carvalho, D. C. (2019). Quebrando o círculo vicioso. – (1ª ed.); Editora Vital. Brasil. 160.
- Caubet, J. C., et al. (2014). Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 134:382-9.
- Clark, I. A., et al. (2010). The roles of TNF in brain dysfunction and disease. *Pharmacol Ther.* 128(3):519-48. 10.1016/j.pharmthera.2010.08.007. Epub PMID: 20813131
- Cryan, J. F., et al. (2020). The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 19(2), 179-194. 10.1016/S1474-4422(19)30356-4. Epub 18. PMID: 31753762
- Donin, A. S., et al. (2018). Takeaway meal consumption and risk markers for coronary heart disease, type 2 diabetes and obesity in children aged 9-10 years: a cross-sectional study. *Arch Dis Child,* 103, 431-6.
- Duffey, K. J., et al. (2009). Regular consumption from fast food establishments relative to other restaurants is differentially associated with metabolic outcomes in young adults. *J Nutr* 139:2113-8.
- Elizabeth, L. P., et al. (2014). Nutrition and brain development in early life, *Nutrition Reviews,* 72, Issue 4, 1 Pages 267–284
- Fernandes, B. N., et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:1199-200.
- Fiorentino, M., et al. (2016). Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism.* 29, 7-49. 10.1186/s13229016-01110-z. PMID: 27957319; PMCID: PMC5129651.
- Gustafson, A., et al. (2017). Direct effects of the home, school, and consumer food environments on the association between food purchasing patterns and dietary intake among rural adolescents in Kentucky and North Carolina, *Int J Environ Res Public Health,* 14:E1255.
- Guyton, A. C., & Hall, J. (2011). *E Tratado De Fisiologia Médica* 12. Brooklin - São Paulo – SP.
- Hu, X., et al. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci.,* 59(10), 1006-1023.10.1007/s11427-016-5083-9. Epub. PMID: 27566465.
- Järvinen, K. M., et al. (2015). Role of maternal elimination diets and human milk IgA in development of cow's milk allergy in the infants. *Clin Exp Allergy.* 44(1): 69-78.
- Jimenez, S. R., et al. (2015). Consumo de nutracéuticos, una alternativa en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Biosalud, Manizales,* 14(2), 1-103.
- Kumar, S., & Kelly, A. S. (2017). Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin Proc* 92, 25165
- Lazarus, P. A. T. (1997). *A cura da mente através da terapia nutricional*: Campus.
- Lewis, M. N., et al. (2017). Screening for hypertension in children and adolescents: methodology and current practice recommendations. *Front Pediatr* 5-51.
- Mansoor, D. K., & Sharma, H. P. (2011). Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am.* 58, 315-26.
- Mazurek, D., & Wyka, J. (2015). Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 66(3), 189-94. PMID: 26400113).
- Melanie, C., & Dispenza, M. D. (2019). Classification of hypersensitivity reactions.
- Meyer, R., et al. (2012). A review on the diagnosis and management of food-induced gastrointestinal allergies. *Curr Allergy Clin Immunol.* 25, 1-8.
- Moraes, S. R., et al. (2021). Alimentação fora de casa e biomarcadores de doenças crônicas em adolescentes brasileiros. ARTIGO, *Cad. Saúde Pública* 37 (1).
- Morris, G., et al. (2018). Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: Drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry.* 52(10), 924-948. 10.1177/0004867418796955. PMID: 30231628.
- Ozawa, H., et al. (2021). Effects of Dietary Food Components on Cognitive Functions in Older Adults. **Nutrients.** 16, 13(8), 2804. 10.3390/nu13082804. PMID: 34444965; PMCID: PMC8398286.)
- Paschoal, V., et al. (2007). *Nutrição Clínica Funcional*. São Paulo. Editora Vp.
- Rasmussen, L. J., et al. (2013). “Resposta a danos no DNA, bioenergética e doenças neurológicas: o desafio de manter a saúde do cérebro em uma população humana em envelhecimento.” Mecanismos de envelhecimento e desenvolvimento vol. 134,10, 427-33.10.1016/j.mad.2013.05.001
- Robison, R. G., et al. (2012). Food allergy. *Allergy Asthma Proc.* 33 Suppl 1:77-79. 10.2500/aap.2012.33.3556. PMID: 22794696.
- Sarinho, E., & Lins, M. G. G. (2017). Formas graves de alergia alimentar. Artigos de Revisão, *J. Pediatr.* (Rio J.) 93 (suppl 1).
- Sampson, H. A. (2016). Food allergy: past, present and future. *Allergol Int.* 65, 363-9.
- Scott, H., et al. (2014). Sampson, MD - Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.
- Seth, D., et al. (2020). Food Allergy: A Review. *Pediatr Ann.* 1, 49(1):e50-e58. 10.3928/19382359-20191206-01. PMID: 31930423.

- Silva, A. M. L., et al. (2019). A introdução alimentar precoce e o risco de alergias: Revisão da literatura. *Revista eletrônica trimestral de enfermagem*. Nº 54.
- Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia. (2007). Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 31(2):65-89.
- Souza, N. C., et al. (2012). Intestinal permeability and nutritional status in developmental disorders. *Altern Ther Health Med.* 18(2):19-24. Erratum in: *Altern Ther Health Med.* 18(6), 79. PMID: 22516881.)
- Tomasello, G., et al. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 160(4):461-466. 10.5507/bp.2016.052. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27812084
- Valenta, R., et al. (2015). Food allergies: the basics. *Gastroenterology.* = 148:112031. e4.
- Verkhatsky, A., et al. (2010). Astrócitos na doença de Alzheimer. *Neuroterapêutica.* 7(4):399412.10.1016/j.nurt.2010.05.017.
- Vorhees, C. V., et al. (2021). Translating Neurobehavioral Toxicity Across Species From Zebrafish to Rats to Humans: Implications for Risk Assessment. *Front Toxicol.* 3, 629229.
- Welling, M. M., et al. (2015). Potential role of antimicrobial peptides in the early onset of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dementia* 11, 51–57.
- World Health Organization (WHO). (2003). Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. *Report FAO/WHO Expert Consultation.* Geneva: WHO.
- Yonamine, G. H. (2021). *Alergia alimentar: alimentação, nutrição e terapia nutricional – (1ª ed.)* (SP): Manole.
- Zhang, Y., et al. (2016). Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr.*
- Zhou, L., et al. (2018). A alergia alimentar induz alteração no estado inflamatório cerebral e deficiências cognitivas. *Pesquisa Comportamental do Cérebro.*10.1016/j.bbr.2018.01.011.