

A influência da microbiota intestinal no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças

The influence of the gut microbiota on the development of food allergy in children

La influencia de la microbiota intestinal en el desarrollo de alergias alimentarias en los niños

Recebido: 22/10/2021 | Revisado: 30/10/2021 | Aceito: 31/10/2021 | Publicado: 02/11/2021

Stephanne Maria dos Santos Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4385-4597>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: stephannevr10@hotmail.com

Daniel Rodrigues Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7665-7189>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: rodriguesbandeiradaniel@gmail.com

Lucas Fernandes da Cunha Quintanilha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8159-2348>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: quintanilhaucas@hotmail.com

Raquel Prudente de Carvalho Baldaçara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7817-6319>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: raquel.baldacara@gmail.com

Clarice Parrião Azevedo Cavalcante

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-8018>
Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: dra.clariceparriao@gmail.com

José Bruno Nunes Ferreira Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-3943>
Universidade Federal do Tocantins, Brasil
E-mail: nunes.brj@mail.uft.edu.br

Resumo

A microbiota intestinal formada, principalmente, no início da vida, tem um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico e na tolerância alimentar. A disbiose, que significa o aumento exagerado de bactérias patobiontes, gera desequilíbrio e inflamação da microbiota intestinal, afetando sua função. Por conta disso, houve interesse em avaliar a influência da microbiota no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças, analisando a interferência da disbiose no sistema imunológico, pelo método de revisão integrativa nos últimos 10 anos, visto que há um aumento na prevalência de alergias alimentares em crianças na última década. Essa pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, na qual foram analisados artigos publicados nos últimos 10 anos, selecionados por meio dos critérios de inclusão. Tem como base o tema "A influência da microbiota no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças". Buscou-se como prioridade do estudo literaturas publicadas em inglês, português e espanhol. A microbiota intestinal está diretamente relacionada ao sistema imunológico, sendo que o mau funcionamento de um é seguido pelo desequilíbrio do outro. Dessa forma, a composição de uma microbiota intestinal abrangente e funcional corrobora para um sistema imunológico mais resistente e com isso pode provocar uma maior tolerância às alergias alimentares. No entanto, concluímos que a disbiose é mais propícia para o aparecimento de alergias. Apesar da contribuição genética, tem a contribuição dos fatores ambientais e fatores higiênicos que favorece o início da alergia alimentar.

Palavras-chave: Microbiota; Disbiose; Hipersensibilidade a alimentos.

Abstract

The gut microbiota, which is formed mainly early in life, plays a crucial role in the formation of the immune system and in food tolerance. Dysbiosis, which means an overgrowth of pathobiont bacteria, creates imbalance and inflammation of the gut microbiota, affecting its function. Because of this, there was interest in evaluating the influence of the microbiota on the development of food allergies in children, analyzing the interference of dysbiosis on the immune system, by the method of integrative review in the last 10 years, since there is an increase in the prevalence of food allergies in children in the last decade. This research is characterized as an integrative literature review, in which articles published in the last 10 years, selected through the inclusion criteria, were analyzed. It is based on the theme "The influence of the microbiota on the development of food allergy in children". Literature

published in English, Portuguese and Spanish was sought as the study priority. The intestinal microbiota is directly related to the immune system, and malfunction of one is followed by imbalance of the other. Thus, the composition of a comprehensive and functional gut microbiota contributes to a more resilient immune system and can lead to a greater tolerance to food allergies. However, we conclude that dysbiosis is more conducive to the onset of allergies. Despite the genetic contribution, it has the contribution of environmental factors and hygienic factors that favor the onset of food allergy.

Keywords: Microbiota; Dysbiosis; Food hypersensitivity.

Resumen

La microbiota intestinal formada, principalmente en la vida temprana, juega un papel crucial en el desarrollo del sistema inmunológico y la tolerancia a los alimentos. La disbiosis, que significa un aumento exagerado de bacterias patobiontes, genera un desequilibrio e inflamación en la microbiota intestinal, afectando su función. Por ello, hubo interés en evaluar la influencia de la microbiota en el desarrollo de la alergia alimentaria en niños, analizando la interferencia de la disbiosis en el sistema inmunológico, por el método de revisión integradora en los últimos 10 años, ya que hay un incremento en la prevalencia de alergias alimentarias en niños en la última década. Esta investigación se caracteriza por ser una revisión integradora de la literatura, en la que se analizaron los artículos publicados en los últimos 10 años, seleccionados a través de los criterios de inclusión. Se basa en el tema "La influencia de la microbiota en el desarrollo de la alergia alimentaria en los niños". Se buscó como prioridad para el estudio la literatura publicada en inglés, portugués y español. La microbiota intestinal está directamente relacionada con el sistema inmunológico, siendo el mal funcionamiento de uno seguido el desequilibrio del otro. Así, la composición de una microbiota intestinal integral y funcional contribuye a un sistema inmunológico más resistente y, por tanto, puede conducir a una mayor tolerancia a las alergias alimentarias. Sin embargo, concluimos que la disbiosis es más propensa a la aparición de alergias. A pesar de la contribución genética, los factores ambientales e higiénicos contribuyen a la aparición de alergia alimentaria.

Palabras clave: Microbiota; Disbiosis; Hipersensibilidad a los alimentos.

1. Introdução

A microbiota intestinal formada, principalmente, no início da vida, tem um papel crucial no desenvolvimento do sistema imunológico e na tolerância alimentar (Azad et. al, 2015) (Rachid & Chatila, 2016). A disbiose, que significa o aumento exagerado de bactérias patobiontes, gera desequilíbrio e inflamação da microbiota intestinal, afetando sua função. Essa mudança na sua composição e na sua função, aumenta a suscetibilidade a alergias alimentares (McCoy & Köller, 2015).

O termo microbiota é definido como o conjunto de microorganismos que residem no corpo humano, sendo eles bactérias, vírus, protistas, fungos ou archaeas. No caso da microbiota intestinal, é toda a população de microorganismos que habita o trato gastrointestinal, que tem como função a proteção contra patógenos entéricos, síntese de vitaminas, manter a integridade da mucosa, biodisponibilização de nutrientes, modulação imunológica e função neuromuscular (Lee et al., 2018). A formação da microbiota é influenciada através de fatores maternos, via de parto, aleitamento materno, fatores genéticos, fatores relacionados ao uso de antibióticos na infância, fatores geográficos e de higiene, e ocorre, principalmente, nos primeiros 1000 dias de vida (Solé et. al, 2018).

A microbiota saudável gera inúmeros benefícios. Isso porque as bactérias do bem, além de competir por nutrientes e espaço com as bactérias do mal, elas inibem a aderência de patógeno e produzem substâncias bactericidas, por meio da sua função de proteção contra patógenos entéricos, evitando uma disbiose. Além disso, a eubiose ajuda a metabolizar tudo que é ingerido, aumentando a biodisponibilidade de nutrientes. Há também a estimulação de linfócitos T reg, que são linfócitos que agem no papel de outras células, e secreção de IgA, que dificulta a penetração de alérgenos. A microbiota saudável também realiza a síntese de vitaminas, principalmente a vitamina B-12 e vitamina K. Há também um importante papel na integridade da mucosa, visto que além de inibir a apoptose de células epiteliais do intestino, também aumenta a quantidade de proteínas de junção. E sua função neuromuscular faz com que a hipersensibilidade visceral seja reduzida e a motilidade intestinal seja melhorada (Lee et al., 2018).

A alergia alimentar é determinada por uma reação adversa excessiva à um determinado alimento, dependente de mecanismos imunológicos, podendo ser ou não mediadas por anticorpos IgE ou mistas. Quando mediadas por IgE, há uma

sensibilização a alérgenos alimentares que faz com que seja produzidos anticorpos da classe IgE, que a partir de então se fixam a receptores de células de defesas. A partir da sensibilização, caso haja um contato subsequente com o mesmo alérgeno, a reação será rápida, isso porque as células de defesa da classe IgE determinam uma liberação de mediadores de forma mais rápida. As reações mistas, são aquelas mediadas tanto por IgE como por células, sendo tais os linfócitos T e as citocinas pró-inflamatórias. No caso das reações não mediadas por IgE, são aquelas mediadas apenas por células, sendo elas as reações citotóxicas e reações por imunocomplexos, que, por não serem mediadas por anticorpos específicos IgE, ocorrem de maneira mais tardia (Solé et. al, 2018).

Uso de probióticos e prebióticos tem se tornado importante quando se diz respeito a uma microbiota intestinal saudável e a prevenção de doenças alérgicas, isso porque eles têm demonstrado uma relevância considerável na tolerância imunológica do intestino. Os probióticos são microorganismos vivos, como bactérias e leveduras, que, quando ingeridos em quantidade adequada, desempenham um importante papel na saúde e no sistema imunológico intestinal do hospedeiro. Tem como função propriedades antivirais, estimulação da produção de anticorpos específicos no intestino, modulação de resposta imunológica, entre outras. Os gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* possuem as cepas que são utilizadas com uma maior frequência como probióticos. Em relação aos prebióticos, eles são parte de ingredientes alimentares que não são digeridas, servindo, assim, para estimular o crescimento e melhorar a função de microorganismos presentes no intestino e que são benéficos pra saúde do hospedeiro. Consumir esse tipo de alimento se torna importante, visto que eles são responsáveis por melhorar a condição da microbiota intestinal, melhorando o seu metabolismo, da mesma maneira que acometem positivamente o sistema imunológico intestinal. Uma grande maioria dos prebióticos são oligossacarídeos, que são carboidratos não digeríveis, classificados como fibras dietéticas. Um exemplo deles é a insulina, galacto-oligossacarídeos (GOS), fruto-oligossacarídeos (FOS) e xilooligossacarídeos (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

Esse projeto tem como objetivo avaliar a influência da microbiota no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças, analisando a interferência da disbiose no sistema imunológico, pelo método de revisão de literatura nos últimos 10 anos. Visto que há um aumento na prevalência de alergias alimentares em crianças na última década.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizado através de um levantamento bibliográfico ou fontes secundárias, com base no tema “A influência da microbiota no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças”. A revisão integrativa trata-se do mais amplo tipo de pesquisa metodológica, usada para identificar, analisar e sintetizar resultados de respectivos estudos em relação a um determinado assunto e promover uma compreensão atual do tema escolhido (Souza et al., 2010).

O presente artigo tem como objetivo avaliar a influência da microbiota no desenvolvimento de alergias alimentares em crianças. Para a investigação dos artigos na literatura, foi efetuado uma investigação nas seguintes bases de dados: Pubmed, *Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem online* (Medlline) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS), dos últimos 10 anos. As bases de dados foram escolhidas devido a suma importância de amparar-se em plataformas que forneçam artigos de confiabilidade, com o fim de expor ideias com suporte qualificado.

Foram usados, para a pesquisa dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nos idiomas português e inglês: “microbiota”, “disbiose” e “hipersensibilidade a alimentos”.

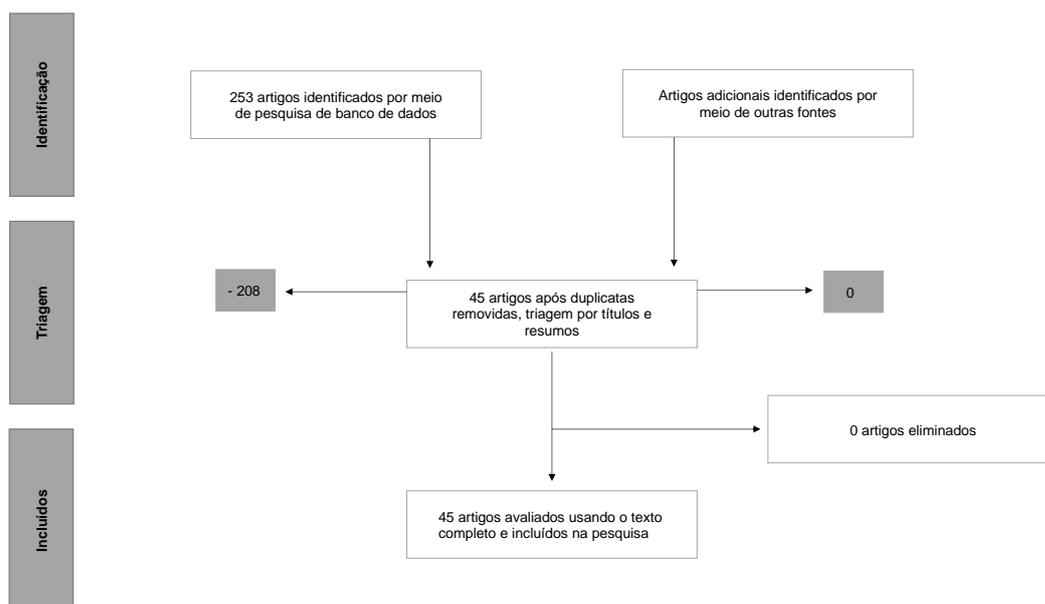
Os padrões de inclusão determinados para a escolha dos artigos foram: artigos que foram publicados em português, inglês ou espanhol; artigos que retratam na íntegra a tônica pertinente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de informações nos últimos dez anos.

Durante a coleta, primeiramente foi realizado uma leitura seletiva para a escolha dos artigos que se tratam do tema. Em um segundo momento, foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados para extração e análise dos dados. A síntese e análise dos dados extraídos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar e descrever os dados, com intuito de unir o conhecimento produzido sobre o tema da revisão.

3. Resultados e Discussão

Foram analisados 206 artigos na plataforma PubMed, na qual 168 desses foram excluídos por não retratarem na íntegra a temática referente a pesquisa e um por ser repetido, restando 37 artigos dessa plataforma que foram inclusos no projeto. Na plataforma Medlline foram encontrados 44 artigos, na qual 26 deles foram excluídos por não retratarem a temática na íntegra e 10 deles por serem artigos já adicionados no projeto, restando oito artigos dessa plataforma que foram inclusos no projeto. Na plataforma LILACS foram encontrados três artigos, na qual dois foram excluídos por não retratarem o tema na íntegra e um por já ter sido adicionado ao projeto, não restando nenhum artigo dessa plataforma para ser adicionado ao projeto. No total, foram inclusos 45 artigos nessa pesquisa (Figura 1).

Figura 1. Diagrama mostrando a seleção do estudo para revisão integrativa da influência da microbiota no desenvolvimento da alergia alimentar em crianças.



Fonte: Autores.

3.1 Microbiota intestinal e o sistema imunológico

A microbiota intestinal de crianças lactentes é considerada “imaturo” (Inoue et. al. 2017), possui o principal período de formação desde antes do nascimento até os 3 anos (McCoy & Köller, 2015). Sua composição tem início durante a gestação, pois é possível identificar a presença de micro-organismos na placenta, nas membranas fetais, no líquido amniótico e no cordão umbilical (Chong-Neto et. al., 2019). Após esse período, dá-se continuidade a formação da microbiota quando o recém-nascido entra em contato com a microrganismos vaginais, fecais ou da pele da mãe, bem como com alguns micróbios do ambiente (Chong-Neto et. al., 2019). O intestino a princípio é um local aeróbio, mas logo se torna anaeróbico, possibilitando assim, a vivência de organismos fundamentais ao ser humano (McCoy & Köller, 2015). A microbiota intestinal possui dois

momentos de suma importância à sua composição (McCoy & Köller, 2015), o primeiro ocorre através do aleitamento materno, altos níveis de fatores imunológicos do leite humano (IgA, citocinas, oligossacarídeos) estão associados à redução do risco de alergia alimentar em bebês (Pannaraj et. al., 2017) (Järvinen et. al., 2019) (Benedé et. al., 2016), o que ocasiona um predomínio da bactéria *Bifidobacterium*. Já o segundo acontece quando a criança começa a comer alimentos sólidos, isso acarreta um maior desenvolvimento da microbiota, o que a torna mais semelhante à flora intestinal de um adulto, nessa fase ocorre a predominância de organismos do tipo *Bacteroides* e *Firmicutes* que compreendem os gêneros *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Ruminococcus* e *Lactobacillus* (McCoy & Köller, 2015). Então, após os 3 anos de idade, a microbiota atinge um equilíbrio simbiótico (Chong-Neto et. al., 2019).

A microbiota intestinal está diretamente relacionada ao sistema imunológico, sendo que o mau funcionamento de um é seguido pelo desequilíbrio do outro (Prince et. al., 2015). Os micróbios intestinais ao compensar as células Th2, geram um efeito anti-inflamatório em relação às alergias (Tsabouri et. al., 2013). Além disso, a desregulação da microbiota gera uma elevação de anticorpos IgE, que exacerba reações alérgicas (McCoy & Köller, 2015). Mesmo após a microbiota já ter alcançado seu equilíbrio funcional, ela ainda é suscetível a mudanças devido ao meio, como por motivos de dietas e uso de antibióticos (McCoy & Köller, 2015) (Muir et. al., 2016). Dessa forma, a construção de uma microbiota intestinal diversificada e funcional corrobora para um sistema imunológico mais resistente e dessa forma pode desenvolver uma maior tolerância às alergias alimentares (Marrs & Sim, 2018).

3.2 Interação da microbiota e sistema imunológico

A formação da microbiota intestinal depende de vários fatores e ocorre ao longo de aproximadamente 1000 dias de vida, incluindo o período pré-natal (Cukrowska, 2018) (Di Constanzo et. al., 2021). A microbiota intestinal tem bastante relevância na condução de vários aspectos do desenvolvimento e regulação de tecidos imunes do hospedeiro, dos conjuntos de células imunitárias e mediadores imunológicos, consequentemente tendo evidências de sua ação no sistema imunológico. A distinção das células imunes é modulada pela microbiota intestinal, portanto, mantém interatividades homeostáticas entre o hospedeiro e a microbiota intestinal (Silva et. al., 2019). A microbiota na fase perinatal, de acordo estudos, confirmou que o feto tem capacidade de obter um microbioma antes do nascimento, métodos dependentes de cultura já são capazes de detectar microrganismos no líquido amniótico, no cordão umbilical e na placenta (Chong-Neto et. al., 2019). Sendo assim, diversos estudos pesquisaram a diversidade da microbiota existente no mecônio. Essas análises revelaram a presença de grupos diversos de bactérias. As primeiras bactérias a colonizarem o trato gastrointestinal do lactante são as anaeróbias facultativas, como *E. faecium*, *E. faecalis* e *E. coli*, que se encontram nas primeiras horas após o parto. Na maior parte dos casos, a constituição taxonômica da microbiota do mecônio foi sem ter em conta o tipo de parto, seja por via vaginal ou cesariana (Silva et. al., 2019).

A organização da microbiota intestinal é abalada por vários motivos, como o modo de parto, leite materno x alimentação artificial (Savage et. al. 2018), a utilização de antibióticos e o período da introdução de alimentos sólidos e suspensão da amamentação. Interessantemente, a microbiota intestinal de um RN se parecerá à microbiota que encontrou durante o nascimento (Silva et. al., 2019). A forma do parto influencia diretamente no desenvolvimento da microbiota intestinal no início da vida, a microbiota de um lactente nascido de parto normal se assemelhará à microbiota vaginal de suas mães, que são os *Lactobacillus*, já as de nascidos de cesariana a microbiota mais semelhante é a da pele, os *Staphylococcus*. O microbioma intestinal de recém-nascidos nascidos por cesariana mostra um nível mais baixo de bactérias comensais (Peroni et. al., 2020). Dessa maneira, bebês nascidos de parto normal desenvolvem uma microbioma mais saudável, em comparação aos de parto cesáreo por estarem mais expostos a interferências do ambiente hospitalar (Chong-Neto et. al., 2019).

Estudos apontam que os microrganismos intestinais induzem fortemente os sistemas imunológico, mucoso e sistêmico, e a ação da colonização no início da vida está associada na educação do sistema imunológico em formação. Os microrganismos comensais do intestino, instigam a manutenção de células valorosas para a imunidade da mucosa. O sistema imunológico identifica os microrganismos comensais do intestino e provoca uma resposta imunológica (Silva et. al., 2019).

Evidências crescentes de estudos em humanos e animais apoiam o papel crucial da disbiose intestinal (Di Constanzo et. al., 2020). De acordo com o estudo realizado por Galdeano, constatou-se um desenvolvimento de células intestinais, *in vitro* em ratos, através do efeito de um leite fermentado contendo a bactéria probiótica *Lactobacillus Casei*. Ocorreu uma relação com a barreira imunológica inespecífica, igualmente as células intestinais que se relacionam com o intestino. A barreira prejudicada instiga o desenvolvimento de doenças alérgicas gastrointestinais (Azouz & Rothenberg, 2019).

A propagação de partículas imunitárias como secretores de Imunoglobulina IgA, linfócitos B e linfócitos T, se dá pela expressão de marcadores celulares ligados com as respostas imunológicas (Silva et. al., 2019). As células do sistema imunológico, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B produtores de anticorpos da classe IgA, localizadas em associação à mucosa intestinal, atuam em conjunto para oportunizar a compensação do organismo em relação aos agentes fisiológicos ou patogênicos nesse microambiente (Chong-Neto et. al., 2019). Os linfócitos Treg são responsáveis pela regulação da função de outros linfócitos, o que evita a indução de reações imunológicas excessivas, doenças autoimunes ou inflamatórias subjacentes de um corpo. Os linfócitos Treg inibem a atividade dos linfócitos Th1, Th2 e Th17; eles induzem as células dendríticas (CDs) a liberar IL-10 e os linfócitos B a liberar imunoglobulina IgG4. Além disso, os linfócitos Treg são caracterizados com atividade supressora de mastócitos, basófilos e eosinófilos. Devido a esses mecanismos de linfócitos Treg, um ser humano não desenvolve hipersensibilidade a alérgenos alimentares. Deve ser apontado que as funções dos linfócitos Treg são muito limitadas na primeira infância em comparação com a idade adulta (Sardecka et. al., 2017).

Por fim, o amplo ecossistema microbiano interage fortemente, e na maioria das vezes mutualisticamente com o hospedeiro humano, desempenhando funções metabólicas essenciais como fermentação de polissacarídeos e biossíntese de vitaminas que afetam múltiplos aspectos da fisiologia humana, fazendo com que ocorra a ativação do sistema imunológico. Por isso, é de suma importância entender o lado da bactéria e o lado dos receptores e das partículas especializadas para o entendimento dos mecanismos de tolerância ou de desequilíbrio imunológico (Chong-Neto et. al., 2019).

3.3 Disbiose e desenvolvimento de alergias alimentares IgE mediadas e não IgE mediadas

A formação da microbiota intestinal, desde antes do nascimento, é uma etapa muito importante para a maturação do sistema imunológico (Azad et. al, 2015) (Lee et. al., 2021). A falha na formação dessa microbiota que causa uma disbiose ou introdução tardia de alimentos sólidos (Stephen-Victor et. al., 2020), de acordo com os artigos analisados para esse estudo, leva a um sistema imunológico desregulado, favorecendo assim o surgimento de alergias alimentares (McCoy & Köller, 2015) (Blázquez & Berin, 2019) (Molloy et. al., 2013).

As pautas de indivíduos com alergia alimentar intensificaram notavelmente na última década (Suther et. al., 2020). estatísticas recentes sugerem que a alergia alimentar tem impacto em até 10% da população e 8% das crianças (Jungles et. al., 2021).

Os estudos demonstraram, claramente, que a disbiose é um fator importante no desenvolvimento desses distúrbios. Apesar de haver uma forte contribuição genética, o desequilíbrio da microbiota intestinal é fortemente influenciado também por fatores ambientais, sendo eles a via de parto, genética, aleitamento materno, uso de antibióticos na infância, fatores de higiene, entre outros, aumentando ainda mais o risco de alergias alimentares (Blázquez & Berin, 2019) (Nance et. al., 2020) (Constanzo et. al., 2016). Em um estudo realizado com uma criança alérgica ao leite, foram encontradas alterações significativas a nível de microbiota intestinal (Noval et. al., 2013).

Através de um estudo realizado em bebês com alergias alimentares mediadas por IgE, foram demonstrados uma relação direta entre os níveis de IgE e os níveis de *Clostridium sensu stricto*, assim como também a foi demonstrado que a quantidade desses anticorpos é indiretamente proporcional a quantidade de *Bacteroides* e *Clostridium XVIII* (Blázquez & Berin, 2019). Um atributo chave dessa disbiose é a perda de espécies bacterianas de *Clostridium* que agem para promover a formação de células T reguladoras nascentes específicas para alérgenos alimentares no intestino. Significativamente, diferentes bactérias comensais imunoprotetoras, incluindo membros da família *Clostridiales* e os ordens de *Bacteroidales* atuam para induzir o fator de transcrição ROR γ t em células Treg nascentes por meio de um mecanismo dependente de MyD88 a montante para promover a tolerância aos antígenos dietéticos (Stephen-Victor & Chatila, 2019). Os sintomas de alergia alimentar são causados pela degranulação de mastócitos e basófilos, no entanto, quando a microbiota intestinal não está preservada, os níveis de IgE aumentam à medida em que ocorre circulação de basófilos (Blázquez & Berin, 2019).

O intestino é o local de maior quantidade de células reguladoras do sistema imunológico, essas células são as T reguladoras e macrófagos responsáveis por produzir IL-10. Quando essas células não conseguem conter as respostas imunológicas desnecessárias, há uma perda da homeostasia intestinal, levando a um episódio de alergia alimentar ou até outra doença inflamatória intestinal. E estudos recentes mostraram que os micróbios comensais, fatores dietéticos e metabólitos microbianos, responsáveis por uma microbiota intestinal saudável, tem efeitos moduladores sobre essas células regulatórias imunológicas. Isso confirma mais uma vez a relação entre a disbiose e a manifestação de alergias alimentares, dado que a regulação do sistema imunológico depende de uma microbiota saudável (Morhardt et. al., 2018).

Apesar de ainda ser necessário a realização de estudos prospectivos maiores (Blázquez & Berin, 2019), é importante ressaltar que as pesquisas que relacionam a disbiose com a alergia alimentar aumentaram nos últimos anos (6–8% das crianças <5 anos e 3–4% da população geral nos países desenvolvidos) (Nowak-Wegrzyn et. al., 2017) e com isso cada vez mais a certeza e comprovação do quanto a formação da microbiota intestinal, desde antes do nascimento, é importante na prevenção de alergias alimentares e manutenção da homeostasia intestinal (McCoy & Köller, 2015).

3.4 Probióticos na alergia alimentar

Os probióticos são microorganismos vivos, como bactérias e leveduras que, quando ingeridos em quantidade adequada, desempenham um importante papel na saúde e no sistema imunológico intestinal do hospedeiro (Gourbeyre & Bodinier, 2011). O aumento do interesse por suplementos dietéticos, como os probióticos, aumentou significativamente, isso porque eles possuem um papel crítico no desenvolvimento da tolerância imunológica (Castellazzi et. al., 2013).

Os probióticos podem ser convenientes para o resguardo e o tratamento de alergias alimentares, basicamente das desordens gastrointestinais, por meio do potencial de redução da inflamação local e sistêmica, pela restauração do equilíbrio da microbiota alterada, que se conquista através do molde da colonização e reparo da simbiose (Castellazzi et. al., 2013) (Isolauri et. al. 2012) (Vandenplas et. al., 2014). Dessa forma as mesmas vias utilizadas pelas bactérias comensais, são as mesmas que permite a relação deles com o sistema imunológico (Giudice et. al., 2010). Quanto ao IgA específicas do intestino, são deficientes em paciente pediátricos com alergia alimentar, e os probióticos coordenados dilatam os níveis plasmáticos de IL-10 e IgA (Isolauri et. al. 2012) (Giudice et. al., 2010).

No entanto, estudos clínicos em pacientes alérgicos sobre a eficácia dos probióticos como tratamento antialérgico produziram resultados controversos (Castellazzi et. al., 2013). A propósito, há um estudo em humanos, no qual foram divididos e administrados probióticos apenas às crianças ou para mães e seus filhos. As evidências mostram-se que, quando aplicados somente nas crianças, não se obteve nenhum efeito, aumento da alergia ou diminuição notória. Contudo, na abordagem das mães e nos filhos houve efeito defensor sobre a alergia, com uma irradicação na incidência de eczema atópica (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

Em um estudo de Kopp, com o mesmo protocolo experimental não demonstrou nenhum efeito da cepa em curto prazo. Apesar da abordagem entre as mães e os filhos ter apontado resultados positivos em curto prazo, os dados não são suficientes para afirmar que os probióticos podem prevenir a alergia em humanos (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

A utilidade dos probióticos usados para a prevenção e tratamento de aversões não está completamente demonstrada, tal como também possuem resultados controversos. O seu uso tem sido investigado, visto que há uma hipótese de que o potencial terapêutico dos probióticos diminui de acordo com o aumento da idade, devido ao término da colonização intestinal e ao estabelecimento do fenótipo alérgico (Castellazzi et. al., 2013).

Portanto, novos estudos são necessários para esclarecer as funções e a utilidade dos probióticos nas alergias alimentares e em outros tipos de distúrbios alérgicos.

3.5 Prebióticos na alergia alimentar

Prebióticos são estabelecidos como sacarídeos não-digeríveis que aguçam o desenvolvimento e/ou a atividade de um grupo de bactérias no colo, trazendo benefícios à saúde do indivíduo. Para exercer essas funções, algumas características são importantes: resistir à acidez gástrica, à hidrólise por enzimas intestinais e não serem absorvidos pelo trato gastrointestinal (carboidratos não-digeríveis). Desta forma, podem ser manipulados como substrato para a microbiota intestinal, incitando seletivamente a proliferação de bactérias que corroboram para o bem-estar e saúde do hospedeiro (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

Apesar de possuir menos estudos, os prebióticos aparentam ser benéficos na prevenção e no tratamento da alergia (Gourbeyre & Bodinier, 2011). Os prebióticos não são digeríveis e isso gera um benefício para os alérgicos pediátricos, pois eles liberam ácidos graxos de cadeia curta e agem nas células epiteliais e imunológicas. Então, proporciona mais tolerância imunológica pra esses pacientes (Brosseau et. al., 2019).

Por outro lado, realizou-se um estudo de uma coorte italiana de bebês, em que os genitores apresentavam histórico de eczema atópico, rinite alérgica ou asma. Foi testado uma mistura de GOS com inulina adicionada em uma fórmula hipoalérgica, contendo proteína de soro de leite de vaca hidrolisada. Desse modo, esse estudo mostrou que nos bebês de 6 meses tratados, houve um aumento de *Bifidobactérias* nas fezes e uma diminuição nos níveis de IgG1 total, IgG2, IgG3 e IgE específica da proteína do leite de vaca. Como também, nos bebês de 6 meses e 2 anos, que receberam a fórmula GOS com inulina, a doença alérgica foi reduzida. Além do mais, o resultado foi preservado em longo prazo, mesmo depois da suplementação ter sido concluída (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

3.6 Simbióticos na alergia alimentar

Os simbióticos, especificamente, são compostos pela mistura de prebióticos e probióticos em quantidades variadas, seguindo as mesmas características propostas para esses componentes utilizados de forma separada (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

Para os simbióticos, filtraram-se estudos cujos desfechos se correlacionavam a comorbidades alérgicas. Kokkonen *et al* encontraram redução na incidência de eczema atópico até os dois anos de vida com a suplementação, durante a gestação e nos primeiros seis meses de vida nas crianças, de uma mistura de probióticos (*L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bb99 e *P. freudenreichii*) e GOS. Passeron *et al* utilizaram GOS:FOS, associados ou não a probióticos (LGG) em crianças com dermatite atópica moderada e grave e, em ambos os grupos, houve melhora dos sinais clínicos baseados em escores de gravidade. Entretanto, este efeito durou por um curto prazo (Gourbeyre & Bodinier, 2011).

4. Considerações Finais

Foi discutida a influência da microbiota no desenvolvimento de alergia alimentar em crianças. No entanto, o feto adquire a microbiota intestinal antes de seu nascimento e muitos estudos perceberam que a composição taxonômica da microbiota presente no mecônio não tem nenhuma relação com o tipo de parto. Todavia, o tipo de parto influencia no desenvolvimento da microbiota no início da vida, ainda que as células do sistema imunológico presentes na mucosa, tem por finalidade proporcionar equilíbrio dos agentes fisiológicos e patogênicos. Portanto, a disbiose é mais propícia para o aparecimento de alergias. Apesar da contribuição genética, tem a contribuição dos fatores ambientais e fatores higiênicos que favorecem o início da alergia alimentar. Por fim, concluímos que os probióticos não tem eficácia para prevenir alergias, por outro lado os prebióticos aparentam ser mais benéficos para prevenção de alergias, uma vez que obteve bons resultados. Além disso, existem os simbióticos, mas não há como ter conclusão sobre ele, por possuir dados bibliográficos insuficientes.

Dessa forma, sugerimos uma maior investigação quanto a influência da disbiose no desenvolvimento de alergias alimentares em crianças, de modo com que esclareça os principais fatores responsáveis pelo surgimento dessas alergias, bem como aponte formas eficazes de prevenção. Além disso, recomendamos também uma investigação mais apurada em relação aos probióticos e simbióticos, visto que os probióticos ainda apresentam resultados controversos e os simbióticos não possuem dados bibliográficos suficientes para pesquisa.

Referências

- Ashley, S., Dang, T., Koplin, J., Martino, D., Prescott, S. (2015) Food for thought. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 15(3), 237–242, 2015. 10.1097/ACI.0000000000000159. https://journals.lww.com/coallergy/Abstract/2015/06000/Food_for_thought_progress_in_understanding_the.9.aspx
- Azad, M. B., Konya, T., Guttman, D. S., Field, C. J., Sears, M. R., HayGlass, K. T., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Becker, A. B., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L., & CHILD Study Investigators. (2015). Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy*, 45(3):632-43. 10.1111/cea.12487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599982/>
- Azouz, N. P., & Rothenberg, M. E. (2019). Mechanisms of gastrointestinal allergic disorders. *The Journal of clinical investigation*, 129(4), 1419–1430. <https://doi.org/10.1172/JCI124604>
- Benedé, S., Blázquez, A. B., Chiang, D., Tordesillas, L., & Berin, M. C. (2016). The rise of food allergy: Environmental factors and emerging treatments. *EBioMedicine*, 7, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>
- Blázquez, A. B., & Berin, M. C. (2017). Microbiome and food allergy. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*, 179, 199–203. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.09>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164970/>
- Brosseau, C., Selle, A., Palmer, D. J., Prescott, S. L., Barbarot, S., & Bodinier, M. (2019). Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients*, 2019 Aug 8;11(8):1841. 10.3390/nu11081841. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398959/>
- Castellazzi, A. M., Valsecchi, C., Caimmi, S., Licari, A., Marseglia, A., Leoni, M. C., Caimmi, D., Miraglia del Giudice, M., Leonardi, S., La Rosa, M., & Marseglia, G. L. (2013). Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr*, 2013 Jul 29;39:47. 10.1186/1824-7288-39-47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23895430/>
- Chong-Neto, H. J., Pastorino, A. C., Melo, A. C. D. B., Medeiros, D., Kuschnir, F. C., Alonso, M. L. O., Wandalsen, N. F., Rosário, C. S., Solé, D., & Barreto, B. A. P. (2019). A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Brazilian Journal of Allergy and Immunology (BJAI)*. http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1048
- Constanzo, M., Paparo, L., Cosenza, L., Carmen, Scala, C., Nocerino, R., & Aitoro, R. (2016). Food Allergies: Novel Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Methods in Molecular Biology*, 215–221, 2016. https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-3139-2_14
- Cukrowska B. (2018). Microbial and Nutritional Programming-The Importance of the Microbiome and Early Exposure to Potential Food Allergens in the Development of Allergies. *Nutrients*, 10(10), 1541. <https://doi.org/10.3390/nu10101541>
- Di Costanzo, M., Carucci, L., Berni Canani, R., & Biasucci, G. (2020). Gut Microbiome Modulation for Preventing and Treating Pediatric Food Allergies. *International journal of molecular sciences*, 21(15), 5275. <https://doi.org/10.3390/ijms21155275>.
- Di Costanzo, M., De Paulis, N., & Biasucci, G. (2021). Butirato: uma ligação entre a nutrição na primeira infância e o microbioma intestinal no desenvolvimento da alergia alimentar. *Life (Basel, Suíça)*, 11 (5), 384. <https://doi.org/10.3390/life11050384>
- Giudice, M. M., Leonardi, S., Maiello, N., & Brunese, F. P. (2010). Food Allergy and Probiotics in Childhood. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010 44: S22–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20562632/>
- Gourbeyre, P., Denery, S. & Bodinier, M. (2011). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. (*Journal of Leukocyte Biology*), 89(5):685–95. <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.1109753>

- Harumi, J. (2012). Non-IgE Mediated Food Allergy – Update of Recent Progress in Mucosal Immunity. *Inflammation & Allergy - Drug Targets (Discontinued)*, 11(5), 382–396. <https://www.eurekaselect.com/103206/article>
- Inoue, R., Sawai, T., Sawai, C., Nakatani, M., Romero-Pérez, G. A., Ozeki, M., Nonomura, K., Tsukahara, T. (2017). A preliminary study of gut dysbiosis in children with food allergy. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 81(12), 2396–2399. <https://doi.org/10.1080/09168451.2017.1383849>
- Isolauri, E., Rautava, S., & Salminen, S. (2012). Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 41(4):747-62. 10.1016/j.gtc.2012.08.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23101685/>
- Järvinen, K. M., Martin, H., & Oyoshi, M. K. (2019). Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 123(2), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.04.022>
- Jungles, K. N., Jungles, K. M., Greenfield, L., Mahdavinia, M. (2021) The Infant Microbiome and Its Impact on Development of Food Allergy. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 41(2), 285–299, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.01.004>.
- Lee, H. L., Shen, H., Hwang, I. Y., Ling, H., Yew, W. S., Lee, Y. S., & Chang, M. W. (2018). Targeted Approaches for In Situ Gut Microbiome Manipulation. *Genes*, 9(7), 351. <https://doi.org/10.3390/genes9070351>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071227/>
- Lee, K. H., Guo, J., Song, Y., Ariff, A., O'Sullivan, M., Hales, B., Mullins, B. J., & Zhang, G. (2021). Dysfunctional Gut Microbiome Networks in Childhood IgE-Mediated Food Allergy. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 2079. <https://doi.org/10.3390/ijms22042079>
- McCoy, K. D., & Köller, Y. (2015). New developments providing mechanistic insight into the impact of the microbiota on allergic disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 159(2), 170–176. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.007>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553911/>
- Marrs, T., & Sim, K. (2018). Demystifying Dysbiosis: Can the Gut Microbiome Promote Oral Tolerance Over IgE-mediated Food Allergy? *Curr Pediatr. Rev.* 2018,14(3):156-163. 10.2174/1573396314666180507120424. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29732975/>
- Morhardt, T. L., Hayashi, A., Kao, J. Y., & Kamada, N. (2018). Regional control of regulatory immune cells in the intestine. *Current pathobiology reports*, 6(1), 29–34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5943041/>
- Mennini, M., Fierro, V., Di Nardo, G., Pecora, V., & Fiocchi, A. (2020) Microbiota in non-IgE-mediated food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 20(3):323-328. 10.1097/ACI.0000000000000644.
- Molloy, J., Allen, K., Collier, F., Tang, M. L., Ward, A. C., & Vuillermin, P. (2013). The potential link between gut microbiota and IgE-mediated food allergy in early life. *International journal of environmental research and public health*, 10(12), 7235–7256. <https://doi.org/10.3390/ijerph10127235>
- Muir, A. B., Benitez, A. J., Dods, K., Spergel, J. M., & Fillon, S. A. (2016). Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy*, 71(9), 1256–1263. <https://doi.org/10.1111/all.12943>
- Nance, C. L., Deniskin, R., Diaz, V. C., Paul, M., Anvari, S., & Anagnostou, A. (2020). The Role of the Microbiome in Food Allergy: A Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 7(6), 50. <https://doi.org/10.3390/children7060050>
- Noval Rivas, M., Burton, O. T., Wise, P., Zhang, Y. Q., Hobson, S. A., Garcia Lloret, M., Chehoud, C., Kuczynski, J., DeSantis, T., Warrington, J., Hyde, E. R., Petrosino, J. F., Gerber, G. K., Bry, L., Oettgen, H. C., Mazmanian, S. K., & Chatila, T. A. (2013). A microbiota signature associated with experimental food allergy promotes allergic sensitization and anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131(1), 201–212. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.026>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860814/>
- Nowak-Węgrzyn, A., Szajewska, H. & Lack, G. (2017). Food allergy and the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 14, 241–257 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.187>
- Pannaraj, P. S., Li, F., Cerini, C., Bender, J. M., Yang, S., Rollie, A., Adisetiyo, H., Zabih, S., Lincez, P.J., Bittinger, K., Bailey, A., Bushman, F. D., Sleasman, J. W., & Aldrovandi, G. M. (2017). Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*, 1;171(7):647-654. 10.1001/jamapediatrics.2017.0378. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28492938/>
- Prince, B. T., Mandel, M. J., Nadeau, K., & Singh, A. M. (2015). Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatric clinics of North America*, 62(6), 1479–1492. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2015.07.007> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4721650/>
- Peroni, D. G., Nuzzi, G., Trambusti, I., Di Cicco, M. E., & Comberiati, P. (2020). Microbiome Composition and Its Impact on the Development of Allergic Diseases. *Frontiers in immunology*, 11, 700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>
- Rachid, R., & Chatila, T.A. (2016). The role of the gut microbiota in food allergy. *Curr Opin Pediatr*, 28(6):748-753. 10.1097/MOP.0000000000000427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749359/>
- Sardecka, I., Krogulska, A., & Toporowska-Kowalska, E. (2017). The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children. *Postępy dermatologii i alergologii*, 34(2), 89–96. <https://doi.org/10.5114/pdia.2016.63955>
- Solé, D., Rodrigues, L., Cocco, R. R., Ferreira, C. T., Sarni, R. O., Oliveira, L. C., Pastorino, A. C., Weffort, V., Morais, M. B., Barreto, B. P., Oliveira, J. C., Castro, A. P. M., Franco, J. M., Neto, H. J. C., Rosário, N. A., Alonso, M. L. O., Sarinho, E. C., Yang, A., Maranhão, H., Toporovski, M. S., Epifânio, M., Wandalsen, N. F., & Rubini, N. M. (2018). Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 1 - Etiopatogenia, clínica e diagnóstico. *Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia*. http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=851
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>
- Silva, C. V., Mello, E. V. S. L., & Schneider, L. C. L. (2019). O Papel da Microbiota como Aliada no Sistema Imunológico. *Arquivos do Mudi*, 23(3), 345-358, <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51557>. <http://www.periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51557>

- Stephen-Victor, E., Crestani, E., & Chatila, T. A. (2020). Dietary and Microbial Determinants in Food Allergy. *Immunity*, 53(2), 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.025>
- Savage, J. H., Lee-Sarwar, K. A., Sordillo, J., Bunyavanich, S., Zhou, Y., O'Connor, G., Sandel, M., Bacharier, L. B., Zeiger, R., Sodergren, E., Weinstock, G. M., Gold, D. R., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2018). A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy*, 73(1), 145–152. <https://doi.org/10.1111/all.13232>
- Savage, J. H., Lee-Sarwar, K. A., Sordillo, J. E., Lange, N. E., Zhou, Y., O'Connor, G. T., Sandel, M., Bacharier, L. B., Zeiger, R., Sodergren, E., Weinstock, G. M., Gold, D. R., Weiss, S. T., & Litonjua, A. A. (2018). Diet during Pregnancy and Infancy and the Infant Intestinal Microbiome. *The Journal of pediatrics*, 203, 47–54.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.066>
- Suther, C., Moore, M. D., Beigelman, A., & Zhou, Y. (2020). The Gut Microbiome and the Big Eight. *Nutrients*, 12(12), 3728. <https://doi.org/10.3390/nu12123728>
- Stephen-Victor, E., & Chatila, T. A. (2019). Regulation of oral immune tolerance by the microbiome in food allergy. *Current opinion in immunology*, 60, 141–147. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.06.001>
- Tsabouri, S., Priftis, K. N., Chaliasos, N., & Siamopoulou, A. (2013). Modulation of gut microbiota downregulates the development of food allergy in infancy. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42(1):69-77. 10.1016/j.aller.2013.03.010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23827644/>
- Vandenplas, Y., Huys, G., & Daube, G. (2014). Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J)*, 2015 Jan-Feb;91(1):6-21. 10.1016/j.jpeds.2014.08.005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458874/>
- Vernocchi, P., Del Chierico, F., Focchi, A. G., Hachem, M. E., Dallapiccola, B., Rossi, P., & Putignani, L. (2015). Understanding probiotics' role in allergic children. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 15(5), 495-503. 10.1097/ACI.0000000000000203