

DOCUMENTO CONFIDENCIAL – NÃO DEVE SER DISTRIBUÍDO

2009

Avaliação,
diagnóstico e
tratamento de
disfunções
gastrointestinais
em indivíduos
com transtornos do
espectro
autista (TEA)

Disfunções gastrointestinais em transtornos do espectro autista (TEA) Consenso de pacientes



Um programa do Autism Forum patrocinado pela Sociedade de Autismo dos Estados Unidos, o Instituto de Pesquisas sobre o Autismo (ARI), as fundações Easter Seals de Oregon e a Northwest Autism Foundation.



Harland Winter, MD
Diretor Pediátrico,
Programa de DII,
Massachusetts General Hospital
for Children



Tim Buie, MD
Gastroenterologista Pediátrico,
Mass General Hospital,
Harvard Medical School

Apresentação do relatório de consenso pelos co-presidentes

Muitas crianças com autismo encontram muitos buracos perigosos na avaliação e tratamento.

Indivíduos com autismo frequentemente recebem cuidados médicos inadequados, em grande parte porque não existem normas uniformes ou critérios confiáveis para procedimentos de diagnóstico e tratamento. O resultado é uma lacuna inaceitável e potencialmente perigosa no atendimento médico a pacientes autistas.

A grande maioria das crianças autistas com doenças gastrointestinais é encaminhada para psiquiatras ou terapeutas comportamentais. Isso ocorre porque o autismo é um conjunto de sintomas que incluem constipação, dores abdominais, comportamentos agressivos, etc, que historicamente, têm sido vistos como problemas comportamentais. Sem uma avaliação e um diagnóstico do problema, a possibilidade de tratamento é perdida de uma maneira trágica. A longo prazo, problemas gastrointestinais podem tornar-se condições muito graves ao longo da vida do paciente.

Disfunções gastrintestinais são comuns na infância e as crianças com transtornos do espectro autista (TEA) podem ter um risco ainda maior do que crianças com desenvolvimento típico e disfunções gastrointestinais. Ao contrário de indivíduos com um desenvolvimento típico, no entanto, a maioria das crianças com TEA não pode indicar qualquer dor ou desconforto aos pais, profissionais de saúde ou provedores de cuidados que possam refletir uma disfunção GI porque as habilidades de comunicação social são falhas para tanto.

O objetivo geral desta Conferência de Consenso GI é melhorar o atendimento médico a condições gastrointestinais (GI) em crianças com TEA e, por sua vez, comportamentos resultantes de distúrbios gastrintestinais podem se intensificar.

Um painel multi-disciplinar fez uma revisão da literatura médica disponível e concordou em fazer recomendações em um consenso para a avaliação de diagnósticos e tratamento de problemas GI nesta população de pacientes. O parecer de peritos no consenso do painel foi que indivíduos com TEA merecem o mesmo rigor e padrões de cuidado em exames e tratamentos diagnóstico e das queixas GI que pacientes sem TEA. O provedor de cuidados médicos deve estar ciente de que problemas de comportamento em pacientes com TEA podem ser os sintomas principais ou exclusivos de uma condição médica subjacente, incluindo alguns distúrbios gastrointestinais. Para esses pacientes, a integração dos cuidados médicos e comportamentais podem ser extremamente benéfica.

Resumo do consenso de relatório

Transtornos do espectro do autismo (TEA) são comuns e perturbações clinicamente heterogêneas do desenvolvimento neurológico. Os sintomas gastrointestinais (GI) e doenças associadas são comuns em indivíduos com TEA, mas questões centrais como a prevalência e um melhor tratamento destas condições ainda não são completamente compreendidas. A dificuldade central no reconhecimento e caracterização de disfunções GI no TEA é a dificuldade de comunicação de muitos indivíduos afetados. Um grupo multidisciplinar examinou a literatura médica com o objetivo de criar recomendações baseadas em evidências para a avaliação de diagnósticos e tratamento de problemas GI nesta população de pacientes. O painel concluiu que as recomendações baseadas em evidências ainda não estão disponíveis. O parecer do consenso de peritos do painel foi que indivíduos com TEA merecem o mesmo rigor e padrões de cuidado no diagnósticos e tratamentos das queixas GI que deve ocorrer em pacientes sem TEA. Provedores de cuidados devem estar cientes de que problemas de comportamento em pacientes com TEA podem ser sintomas principais ou exclusivos de uma condição médica subjacente, incluindo alguns distúrbios gastrointestinais. Para estes pacientes, a integração dos cuidados médicos e comportamentais pode ser mais benéfica. Prioridades para futuras pesquisas foram identificadas para melhorar nosso entendimento e gestão dos transtornos GI em pessoas com TEA.

Médicos participantes

Dan Atkins, MD; The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine
Margaret L. Bauman, MD, The Autism Research Foundation & Learning & Development Disabilities
Evaluation & Rehabilitation Services LADDERS

Arthur L. Beaudet, MD, Baylor College of Medicine

Timothy Buie, MD, Mass General Hospital for Children, Learning & Development Disabilities
Evaluation & Rehabilitation Services (LADDERS)

Daniel B. Campbell, PhD, Vanderbilt University

Edward G. Carr, PhD, State University of New York Stonybrook

George J. Fuchs III, MD, UAMS College of Medicine & Arkansas Children's Hospital

Glenn T. Furuta, MD, The Children's Hospital, University of Colorado Denver, School of Medicine

Michael D. Gershon, MD, Columbia University Medical Center

Susan L. Hyman, MD, University of Rochester Medical Center

Pi pop J i rapi nyo, MD, Siriraj Hospital/Mahidol University, Thailand

Harumi Jyonouchi, MD, New Jersey Medical School, University of Medicine & Dentistry

Koorosh Kooros, MD, University of Rochester Medical Center

Rafail Kushak, MD, PhD, Mass General Hospital for Children & Harvard Medical School

Pat Levitt, PhD, Vanderbilt University

Joseph Levy, MD, New York University Medical Center

Susan E. Levy, MD, Children's Hospital of Philadelphia

Jeffery Lewis, MD, Children's Center for Digestive Health Care

Katherine F. Murray, BSN, RN, Mass General Hospital for Children

Marvin R. Natowicz, MD, PhD, Cleveland Clinic

Craig Newschaffer, PhD, Drexel University School of Public Health

Aderbal Sabra, MD, PhD, Universidade do Grande Rio, Ciencias da Saude, Escola de Medicina, Rio de Janeiro

Judy Van de Water, PhD, University of California Davis

Barry K. Wershil, MD, Northwestern University's Feinberg School of Medicine & Children's Memorial Hospital

Sharon Weston, MS, RD, LDN, Children's Hospital of Boston at Peabody

Agnes H. Whitaker, MD, Columbia University Medical Center

Harland Winter, MD, Harvard Medical School

Lonnie Zeltzer, MD, UCLA School of Medicine & Mattel Children's Hospital UCLA

DECLARAÇÕES DE CONSENSO

Devido à ausência, em geral, de dados de pesquisas clínicas de alta qualidade, recomendações baseadas em evidências não são possíveis no momento. No entanto, o painel concordou com uma série de declarações com base em pareceres de peritos decorrente de uma análise das evidências existentes. Foi reconhecido que, em muitas áreas, as provas são geralmente limitadas a relatos de casos, estudos observacionais ou descritivos, e estudos mal controlados ou não controlados.

O painel de peritos chegaram a um consenso sobre as seguintes declarações:

Declaração chave (Afirmção 1): *Indivíduos com TEA que apresentem sintomas gastrointestinais precisam de uma avaliação completa, o que seria realizado em indivíduos sem TEA que tenham os mesmos sintomas ou sinais. Algoritmos baseados em evidências para a avaliação de dores abdominais, constipação, diarreia crônica, e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) devem ser desenvolvidos. Indivíduos com TEA merecem o mesmo diagnóstico completo de sintomas gastrointestinais, como deve ocorrer com outros pacientes. Não há nenhuma evidência para mecanismos patogênicos específicos para TEA que garanta um diagnóstico com uma abordagem diferente. Diretrizes para a avaliação dos sintomas comuns GI foram desenvolvidas por sociedades médicas, centros médicos, e clínicas de cuidados gerenciados. Há muito poucos (ou quase nenhum) documentos publicados que discutem as modificações na avaliação diagnóstica com base nas necessidades das pessoas com uma deficiência, como a linguagem prejudicada. Um conjunto sólido de provas é necessário para guiar a avaliação e terapia, mas, até que estudos apropriados sejam realizados, as orientações devem se basear na opinião de especialistas.*

Declaração 2: *Condições gastrointestinais relatadas como sendo comuns em indivíduos sem TEA também foram encontradas em indivíduos com TEA.*

Em indivíduos com TEA, as condições GI podem se apresentar típica ou atipicamente ou como manifestações que não são GI, incluindo as alterações comportamentais e/ou problemas de comportamento. A gravidade dos sintomas pode ser bastante variável em pacientes com TEA como em outros pacientes.

Os sintomas GI mais comuns e sinais relacionados em pessoas com TEA são: constipação crônica, dores abdominais, com ou sem diarreia e encoprese como consequência da constipação. Outras anormalidades GI que têm sido descritas em TEA incluem a DRGE, inchaço abdominal e deficiências de dissacaridase, bem como descobertas patológicas, como inflamação do trato gastrointestinal e anomalias do sistema nervoso entérico.

Distúrbios gastrintestinais podem se apresentar como problemas não-GI. Distúrbios do sono e acordar de noite foram relatados em 52% das crianças com TEA que tiveram sintomas GI (em vez de 7%, $p < 0,001$)¹³. Crianças com TEA tiveram esofagite com refluxo e apresentaram uma irritabilidade inexplicável com uma frequência maior (43%) do que aqueles que não tiveram (13%).¹³

A avaliação diagnóstica dos distúrbios GI potenciais pode variar em função do possível problema (Tabela 3). A intolerância à lactose é comum na população em geral e, portanto, comum em indivíduos com TEA. Para esclarecer o diagnóstico, testes empíricos de suplementação de lactase ou restrição alimentar devem ser considerados, no contexto clínico apropriado, antes do encaminhamento a um especialista gastrointestinal.

Declaração 3: *A prevalência de abnormalidades GI em TEA não é entendida por completo.*

A prevalência relatada de sintomas gastrointestinais em crianças com TEA variou de 9% a 70% ou mais (Tabela 4).^{13,16-25} Esperados relatórios descritivos de clínicas de autismo têm sintomas GI significativos descritos em pelo menos 70% dos pacientes²², dados que podem refletir uma tendência de referência. Em contraste, a análise secundária de uma base de dados no Reino Unido (UK) indicou que a prevalência de sintomas gastrointestinais não foi diferente nas crianças com TEA comparadas com crianças sem TEA (9%) no momento do diagnóstico inicial de TEA.¹⁶

ENCOPRESE - "excreção de fezes involuntária" em crianças que já sabem usar o banheiro.

Crianças com encoprese frequentemente têm vazamentos na sua roupa íntima.

DISSACARIDASE - um tipo de hidrolase glicosídica, enzimas que quebram os dissacarídeos em monossacarídeos.



ESOFAGITE- inflamação do esôfago.

Tabela 3. Avaliação diagnóstica de sintomas e transtornos GI em indivíduos com TEA

Sintoma	Possíveis diagnósticos de distúrbios GI	Definição	Avaliações diagnósticas a serem consideradas
Distúrbios do sono	DRGE	Relatório de pais/provedores de cuidados	1. Teste diagnóstico de inibidor de bomba de prótons 2. Sonda de pH, EGD (esofagogastroduodenoscopia)
Comportamento auto-agressivo, acessos de raiva, agressividade, comportamento de oposição	Prisão de ventre, gastrite, inflamação intestinal	Relatório de pais/provedores de cuidados	1. Radiografia abdominal 2. Diagnóstico de avaliação do inibidor de bomba de próton ou PEG 3350 3. Sonda de pH, EGD, colonoscopia
Diarreia crônica	Má absorção, má digestão	3 ou mais episódios de por mais de 2 semanas	1. Análise de fezes para identificação de sangue oculto, patógenos entéricos, ovos/parasitas (Giardia ou Cryptosporidium). Clostridium difficile. 2. Considere PEG 3350 se houver diarreia com vazamento. 3. Teste de lactose de respiração (ou medida de atividades de lactase específicas), EGD, colonoscopia
Esforçar-se para evacuar, fezes duras ou infrequentes	Prisão de ventre	2 ou mais episódios de fezes duras por semana (pontuação de Bristol para fezes)	1. Radiografia abdominal para encontrar impaction fecal 2. Teste diagnóstico do PEG 3350
Percepção de desconforto abdominal: pressionar o abdômen, segurar o abdômen e chorar, problemas de comportamento	Prisão de ventre, DRGE, inflamação intestinal, má absorção, má digestão		1. Diagnostic trial of proton pump inibidor ou PEG 3350 2. Radiografia abdominal 3. Teste de respiração de lactose (ou medida de atividades de lactase 4. Sonda de pH, EGD, colonoscopia
Flatulência e/ou inchaço	Prisão de ventre, infecção entérica, com intolerância por Giardia ou Cryptosporidium		1. Radiografia abdominal 2. Diagnóstico de avaliação do PEG 3350 ou restrição à lactose 3. Teste de lactose de respiração (ou medida de atividades de lactase específicas)
Quaisquer ou todas as	FAP, SII	FAP: dores abdominais sem evidência demonstráveis de condições anatômicas, metabólicas, infecciosas, inflamatórias, SII: FAP (dor abdominal funcional) associada com alteração nas fezes	1. Acalmar o comportamento 2. Melhoria de dieta com frutas e fibras, fluidos suficientes. 3. Aumento em rotinas de sono e de banheiro

EGD, esofagogastroduodenoscopia; FAP, dor abdominal funcional; DRGE, doença do refluxo gastroesofágico; SII, síndrome do intestino irritável; PEG, glicol polietileno.

ÍLEO - a seção final do intestino delgado, na maioria dos vertebrados superiores, incluindo mamíferos, répteis e aves. Nos peixes, as divisões do intestino delgado não são tão claras e os termos intestino posterior ou distal podem ser utilizado em vez do íleo.

A maioria desses estudos apresentava uma ou mais limitações metodológicas, em particular, a falta de grupos adequados de controle (não-relacionados). Apesar das limitações no tipo e na qualidade dos dados disponíveis, a preponderância dos dados foi consistente com a probabilidade de uma elevada prevalência de sintomas gastrointestinais e distúrbios associados com TEA.

Declaração 4: A existência de um distúrbio GI específico a indivíduos com TEA (por exemplo, "enterocolite autística") ainda não foi estabelecida.

Alguns provedores de cuidados de saúde e pesquisadores têm proposto que determinadas patologias GI são específicas para indivíduos com TEA. Foi criada uma hipótese de que um mecanismo imune ou mediado por inflamação para os TEA seja a base dos distúrbios GI vistos em TEA, com base principalmente na constatação de hiperplasia nodular linfóide do íleo (HNL) e/ ou colite crônica vista na colonoscopia.

Declaração 5: A evidência para permeabilidade anormal GI em indivíduos com TEA é limitada. Estudos futuros devem ser feitos para determinar o papel da permeabilidade anormal em manifestações neuropsiquiátricas dos TEA.

Uma permeabilidade intestinal alterada foi relatada em 9 das 21 crianças (43%) com TEA e nenhuma das 40 crianças saudáveis com controles de correspondência de idade²⁹. Os autores especularam que a alteração poderia ser o mecanismo para a passagem aumentada de peptídeos derivados de alimentos através de uma mucosa intestinal danificada. O aumento da permeabilidade (ou um "intestino permeável") foi citado como tendo um papel fundamental em várias hipóteses sobre a biologia dos TEA, incluindo um excesso de atividade de opiáceos, diminuição da atividade de peptidase, e disfunção imunológica³⁰. Alguns pesquisadores relataram uma diminuição dos níveis séricos de sulfato em crianças com TEA e apresentaram hipóteses sobre uma ligação entre tais déficits e um aumento da permeabilidade intestinal¹³.

A literatura disponível não confirmou a presença de permeabilidade GI anormal em indivíduos com TEA. Nem a presença de aumento da permeabilidade intestinal foi correlacionado com uma desordem gastrointestinal subjacente ou manifestações neuropsiquiátricas. Os estudos até agora têm tido limitações metodológicas, incluindo as populações com poucos sujeitos de pesquisa e controles insatisfatórios – é necessário fazer estudos potenciais incentivados com controles apropriados.

Declaração 6: Indivíduos com TEA e sintomas GI têm um fator de risco maior para problemas de comportamento. Quando pacientes com distúrbios GI apresentam manifestações comportamentais, a avaliação de diagnóstico pode ser complexa.

Uma literatura emergente sugere que os indivíduos com TEA e sintomas gastrointestinais podem ter um fator de risco maior para comportamentos problemáticos do que aqueles com TEA que não tenham sintomas GI³¹. Problemas de comportamento são problemas recorrentes que interferem com o funcionamento de um indivíduo, a sua ocorrência, muitas vezes afeta a família e os membros da comunidade também. Problemas de comportamento são o fator mais importante na determinação da qualidade de vida tanto para os indivíduos com TEA e seus prestadores de cuidado³². Comportamentos vocais e do sistema motor, incluindo problemas de comportamento, tais como auto-lesão e agressão, assim como as mudanças globais do estado de como a pessoa se sente (por exemplo, distúrbios do sono ou irritabilidade), podem ser manifestações comportamentais de dor ou desconforto abdominal em pessoas com TEA (Tabela 2)^{14,15}.

A avaliação de indivíduos com TEA e sintomas gastrointestinais pode ser complexa. Distúrbios do sono e outros comportamentos problemáticos mencionados acima podem indicar desconforto abdominal. Por sua vez o desconforto, bem como outros sintomas (prisão de ventre, flatulência, distensão abdominal, diarreia, esforço), podem ser manifestações de desregulação neuroentérica ou SII. Um diagnóstico de exclusão, a SII é difícil de distinguir de outras condições subjacentes, sem testes invasivos. Nenhuma diretriz baseada em evidências está disponível para orientar a avaliação. Por esta razão, os médicos da cuidados primários, psiquiatras, psicólogos, pediatras, e gastroenterologistas podem precisar trabalhar juntos para melhorar a avaliação e tratamento de sintomas gastrointestinais em indivíduos com TEA.



Tabela 2. Comportamentos que podem ser marcadores de dores ou desconforto

Comportamentos motores	Comportamentos vocais	Mudanças no estado geral	
<p>Fazer caretas</p> <p>Ranger os dentes</p> <p>Estremecer</p> <p>Comer/ beber constantemente</p> <p>Comportamentos orais</p> <ul style="list-style-type: none"> Roer roupas(manga da camiseta, colarinhoda camisa, etc). Pica <p>Aplicação de pressão ao abdômen</p> <ul style="list-style-type: none"> Apertar o abdômen contra ou na direção de móveis ou da pia da cozinha Apertar o abdômen com as mãos Esfregar o abdômen <p>Comportamento de bater os dedos</p> <ul style="list-style-type: none"> Tamborilar dos dedos na garganta 	<p>Qualquer postura incomum, que pode aparecer como posturas individuais ou em várias combinações</p> <ul style="list-style-type: none"> Elevação da mandíbula Torsão do pescoço Arqueamento das costas Posicionamento estranho do braço Distorções de rotação do torso/ tronco Sensibilidade ao toque na zona abdominal, demonstração de medo <p>Agitação</p> <ul style="list-style-type: none"> Mover-se de um lado ao outro Pular para cima e para baixo Aumento inexplicável de comportamentos <p>Comportamentos auto-agressivos</p> <ul style="list-style-type: none"> Morder Bater/ dar um tapa no rosto Bater a cabeça <p>Agressão</p> <ul style="list-style-type: none"> Início ou aumento de comportamentos agressivos 	<p>Limpeza frequente da garganta, deglutição, tiques, etc.</p> <ul style="list-style-type: none"> Gritar Soluçar (sem nenhuma razão específica) Suspirar, lamentar-se <p>Ecolalia tardia que inclui uma referência à dor de estômago</p> <ul style="list-style-type: none"> A criança diz: "Será que o seu estômago está doendo?", repetindo o que a mãe pode ter dito para o filho no passado <p>Verbalizações diretas</p> <ul style="list-style-type: none"> A criança diz, "a barriga está doendo", ou diz "ai", "ui", "dói", ou "que dor", ao apontar para o abdômen 	<p>Distúrbios do sono</p> <ul style="list-style-type: none"> Dificuldade de dormir Dificuldade de manter o <p>Aumento de irritabilidade (respostas exageradas à estimulação)</p> <p>Não conformidade com demandas que tipicamente requerem uma resposta apropriada (comportamento oposto)</p> <p>*Uma avaliação de comportamento funcional seria útil na interpretação destes comportamentos.</p> <p>Os comportamentos motores também podem ser marcadores de dores ou desconforto que surgem em outras partes do corpo.</p> <p>Adaptado de McAfee et al., 2004, 14 e Carr & Owen-DeSchwyer, 2007,15, 15.</p>

Declaração 7: Em uma pessoa com TEA que se apresente para o tratamento de problemas de comportamento, o provedor de cuidados deve considerar a possibilidade de que um sintoma gastrointestinal, particularmente a dor, é uma definição do evento, ou seja, um fator que aumenta a probabilidade de que problemas de comportamento graves (por exemplo, a auto-lesão, agressão) podem ser exibidos. Súbita e inexplicável mudança de comportamento pode ser a marca da dor ou desconforto subjacente. tratamento comportamental pode ser iniciada como a doença concomitante médica possível está sendo investigado, diagnosticado (ou excluídos), e tratados, mas o tratamento não deve substituir comportamentais para a investigação médica. O plano de tratamento comportamental devem ser desenvolvidas, implementadas e alteradas conforme necessário em colaboração com os cuidadores médicos que estão conduzindo a investigação médica.

Diretrizes de prática clínicas para o tratamento de TEA não incluem a análise de rotina de problemas GI em potencial²⁻⁵. Como observado anteriormente, em indivíduos com TEA, os sintomas associados a distúrbios GI, especialmente a dor, podem funcionar como um evento que desencadeie problemas de comportamento³³. Neste contexto, um evento que desencadeie é um evento para qualquer sintoma GI que influencie o modo como a pessoa irá responder a um determinado ambiente. Por exemplo, a presença de dor (um evento que desencadeie sintomas GI) pode fazer com que tarefas simples, cotidianas e rotineiras possam ser percebidas pela criança como muito mais repugnantes do que seria o caso se a criança fosse saudável e livre de dores. Como consequência, essas tarefas e rotinas agora desencadeiam crises de comportamento graves à medida que a criança tenta escapar de situações aversivas. Uma vez que a condição GI tenha sido tratada com sucesso, é provável que a dor diminua, a situação será percebido como menos aversiva e, portanto, a criança deixará de ter comportamentos problemáticos.





A presença de sintomas GI e/ ou comportamentos relacionados, quer seja ou não claramente temporariamente relacionadas com problemas de comportamento, deve ser considerada como uma indicação significativa e urgente para a investigação médica. A análise clínica irá determinar se a perícia médica deve preceder ou ocorrer concomitantemente com intervenções comportamentais e/ psicofarmacológicas; a última, porém, nunca deve substituir a investigação médica.

O reconhecimento de que dores abdominais e desconforto podem funcionar como um evento de definição tem implicações importantes para o tratamento do problema de comportamento¹⁵.

Declaração 8: Educar provedores de cuidado e profissionais de saúde é necessário para dar o conhecimento de como reconhecer sinais e sintomas típicos e atípicos de distúrbios GI em indivíduos com TEA.

A apresentação clínica de distúrbios GI em indivíduos com TEA podem diferir das que, em indivíduos com desenvolvimento típico. Por exemplo, alterações comportamentais podem complicar o diagnóstico de DRGE em indivíduos com habilidades de comunicação comprometidas. Especialistas observaram que o comportamento agressivo e auto-prejudicial pode ser uma manifestação clínica principal de DRGE em pessoas com TEA, mas estes sintomas são frequentemente atribuídos a causas não-médicas. Como resultado, as manifestações podem passar despercebidas, como sinais e sintomas de DRGE e, sobretudo, não tratadas. Os provedores de cuidados devem ser informados sobre as manifestações atípicas de doenças gastrointestinais. Uma maior conscientização da associação de prestadores de cuidados de saúde pode fazer que essas condições sejam diagnosticadas e tratadas em indivíduos mais afetados. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a utilidade da adição de comportamento para rastreamento de problemas de GI em pessoas com TEA.

Declaração 9: Pediatras e outros provedores de cuidados devem ser alertados sobre problemas de nutrição em pacientes com TEA. Recomenda-se uma avaliação por um nutricionista familiar com apoio de nutrição a indivíduos com TEA, se os provedores de cuidados tiverem uma preocupação com a dieta do paciente ou se o paciente exibir uma seletividade de ingestão alimentícia ou estiver em uma dieta restrita.

As deficiências nutricionais têm sido relatadas em TEA, o que não é surpreendente, porque as preferências alimentares limitadas de muitos indivíduos afetados e / ou supostas dietas terapêuticas que podem ser nutricionalmente inadequadas. Em um estudo de 36 crianças com autismo, em uma dieta livre ou limitada, a deficiência de aminoácidos essenciais compatíveis com má nutrição protéica ocorreram com mais frequência do que em grupos de controle de idades e sexo³⁷. Uma baixa ingestão dietética de cálcio e vitamina D e deficiência de ferro têm sido atribuídos no comprometimento do desenvolvimento ósseo e distúrbios do sono, respectivamente, em crianças com TEA em dietas livres ou restritas^{38,39}. Recursos para orientação nutricional geral, estão disponíveis e podem ser úteis para as famílias⁴⁰⁻⁴².

Declaração 10: Os cuidados primários de avaliação nutricional de cada pessoa com TEA deve incluir:

- Medidas de peso e altura (peso/altura), ou índice de massa corporal (IMC)
- Medidas de peso e idade (peso/ idade)
- Medidas de altura para a idade (altura/ idade)
- Qualquer alteração acentuada na taxa de crescimento (percentis ao longo do tempo)

Recomenda-se que os pediatras façam medidas de antropometria rotineiras como parte da avaliação das crianças com TEA. As anormalidades do estado nutricional (desnutrição, baixa estatura) ou mudanças na taxa de crescimento irão alertar o clínico para o crescimento inadequado e para a possibilidade de ingestão calórica inadequada ou a qualidade nutricional da dieta, má absorção ou má digestão. Qualquer criança cujo crescimento é motivo de preocupação deve ser encaminhada a um nutricionista, de preferência um que esteja familiar com suporte nutricional para indivíduos com TEA.

Além da inadequação nutricional, as crianças com TEA têm o potencial de serem obesas. Em uma revisão retrospectiva dos prontuários de 1992-2003 em crianças de 3 a 18 anos com TEA, a prevalência de risco era para crianças com sobrepeso. Relatou-se que crianças com TEA

na faixa etária de 12 a 19 anos tinham até 80% de fator de risco de sobrepeso e sobrepeso, respectivamente, em comparação com 30,9% na população geral⁴³.

Declaração 11: Relatórios não científicos sugerem há um subgrupo de indivíduos com TEA que respondem a intervenções dietárias. Dados adicionais são necessários antes de que pediatras e outros profissionais possam recomendar modificações dietéticas específicas.

As modificações dietéticas, como a remoção de leite para os sintomas de intolerância à lactose podem ser abordadas de forma empírica, como com qualquer outro paciente pediátrico com sintomas compatíveis. É difícil avaliar os dados sobre o valor das dietas específicas eficazes no tratamento de indivíduos com TEA. Acredita-se que muitas modificações dietéticas são necessárias para ter um resultado benéfico, embora é provável que os efeitos placebo sejam mais altos neste cenário. É difícil interpretar os poucos estudos na literatura existente sem um grupo de controle adequado.

Declaração 12: Dados de pesquisas disponíveis não validam uma dieta livre de caseína, glúten, ou uma dieta combinada sem glúten e sem caseína (GFCF) como um tratamento primário para indivíduos com TEA.

Poucos estudos examinaram os efeitos de uma dieta livre de caseína, uma dieta isenta de glúten, ou uma dieta combinada GFCF sobre o comportamento dos indivíduos com TEA. Apenas um estudo duplo-cego controlado por placebo foi publicado até agora⁴⁵.

Neste estudo cruzado duplo-cego de GFCF ou dieta típica em 15 crianças com TEA, não houve diferenças nas medidas de gravidade dos sintomas de TEA, comunicação, resposta e interação social e níveis de peptídeos urinários após 12 semanas⁴⁵. No entanto, após serem informados dos resultados, nove pais queriam continuar a dieta e relataram alterações clínicas subjetivas positivas, durante a permanência na dieta GFCF. Limitações do estudo incluem o pequeno tamanho da amostra e a heterogeneidade do grupo, preocupações sobre o cumprimento da dieta e possíveis infrações por sujeitos do estudo, e a falta de uma medida de resultado direto de observação.

Os pais precisam de informações para ajudar a planejar uma dieta equilibrada, dentro das restrições impostas pela dieta escolhida. Devido às dificuldades muito reais associadas com a implementação de uma dieta GFCF rigorosa, estudos adicionais são necessários para avaliar os fatores de risco e possíveis marcadores que identificam os indivíduos que poderiam se beneficiar dessas dietas. O júri salientou que os pais e os provedores de cuidados devem acordar sobre as medidas objetivas.

Declaração 13: Em pacientes com TEA, um histórico detalhado deve ser obtido, para identificar associações em potencial entre exposição a alérgenos e fatores GI e/ou sintomas de comportamento.

Estima-se que 25% a 65% das crianças nas sociedades ocidentais têm evidência de sensibilização a alérgenos, com alergia alimentar presente em 6% a 8% dos lactentes e crianças jovens e aproximadamente 4% dos adolescentes e adultos. Supõe-se que uma proporção similar de crianças com TEA exibem distúrbios alérgicos⁴⁶⁻⁴⁸.

A Tabela 5 lista os sintomas associados a alergias GI alimentares imunomediadas, bem como sugestões de abordagens de diagnóstico⁴⁹.

Declaração 14: Definições padronizadas de reações adversas a alimentos ajudariam as discussões com pacientes/ provedores. Estas definições também devem ser usadas em estudos de reações de alimentos adversos em TEA.

Provedores de cuidados de saúde podem reduzir o potencial de erros ao definir as condições com os pacientes e suas famílias no início do processo de avaliação e revisando com eles os diferentes tipos de reações adversas aos alimentos. Ao fazer isso, eles estabelecem um quadro de discussões e determinam se o diagnóstico é de alergia a alimentos, outro tipo de reação adversa a um alimento, ou alguma outra entidade relacionada à ingestão de alimentos.

Em um esquema lógico desenvolvido para a classificação dos alimentos induzida por mecanismo de reações, uma reação adversa a um alimento é o termo genérico usado para se referir a qualquer reação desagradável que ocorre como resultado de ingestão alimentar⁵⁰. Uma reação adversa a um alimento pode ser tóxica ou não tóxica⁵¹.



*Tomar a decisão de ter um filho -
é momentânea.*

*É decidir para sempre deixar que o
seu coração saia do seu corpo.*

~ Elizabeth Stone



O potencial para uma aversão alimentar deve ser considerado em pacientes com TEA. Uma aversão pode estar presente por causa de um evento anterior nocivo que tenha ocorrido após a ingestão de um alimento específico. A aversão ao alimento específico pode ser generalizada para uma categoria mais ampla de alimentos. Um exemplo é uma criança que fica doente depois de comer um tomate - uma criança com TEA que tem essa experiência pode posteriormente evitar todos os alimentos vermelhos. Este aspecto da intolerância alimentar é muitas vezes esquecido na busca pela causa da recusa de um indivíduo de um alimento específico.

Declaração 15: Em pacientes com TEA, um histórico pessoal detalhado (incluindo uma história pessoal de doenças alérgicas, histórico dietário e familiar) e exame físico devem ser feitos para identificar corretamente doenças alérgicas co-mórbidas em potencial.

Um histórico completo e exame físico sempre oferecem informações importantes para o médico que estiver avaliando a pessoa com TEA e, com o tempo, a co-ocorrência de alergias. Um histórico positivo de doenças alérgicas em pais e irmãos é um importante fator de risco, colocando a pessoa em maior risco para o desenvolvimento de alergias. O padrão típico de sensibilização alérgica, muitas vezes referida como "marcha atópica", começa com a sensibilização a alérgenos alimentares e/ou eczema nos dois primeiros anos de vida, seguido de sensibilização aos alérgenos inalantes manifestada por rinite alérgica, sensibilidade a pêlos de animais, e/ou asma causada por alérgenos. Muitas crianças superam as reações mediadas por Imoglobulina E (IgE) para alimentos como leite, ovo, soja e grãos à medida que envelhecem, embora a maioria dos indivíduos com sensibilidade ao amendoim, nozes, peixes e marisco permanecem alérgicos.

Como as doenças alérgicas são comuns, e os indivíduos com TEA podem ter apresentações atípicas ou dificuldade em verbalizar as queixas, é importante que os provedores de cuidados sejam vigilantes no controle dos sintomas e procurem sinais de doenças alérgicas. Se a presença de doença alérgica for sugerida por histórico de saúde e exame físico, os pacientes com TEA deverão fazer um teste de alergia adequado (por exemplo, teste de pele, medição dos níveis de IgE específicos a alérgenos, dietas de eliminação e desafios alimentares) e avaliação GI (incluindo testes de laboratório e endoscopia, se indicado), como seria feito em pacientes sem TEA.

Declaração 16: O envolvimento de especialistas (alergistas, gastroenterologistas, nutricionistas e terapeutas de alimentação) na gestão de indivíduos com TEA pode ser benéfico.

A gestão de distúrbios GI simples, tais como constipação ou DRGE, em indivíduos com TEA pode ser iniciada e seguida pelo pediatra ou outro provedor de cuidados de saúde primários. Os pacientes que não respondem ao tratamento padrão podem se beneficiar de uma indicação a um gastroenterologista. O painel de especialistas enfatizou que a indicação deve ser realizada somente depois que um paciente não tiver respondido ao tratamento padrão dirigido pelo provedor de cuidados de saúde primários.

Da mesma forma, pacientes com TEA que têm doença alérgica podem receber cuidados eficazes, sob a supervisão de um pediatra ou outro provedor de cuidados primários. A participação de um alergista é recomendada para pacientes com alergias múltiplas ou doenças alérgicas complexas. Trabalhando com um nutricionista para melhorar a nutrição é útil uma vez que estes pacientes muitas vezes têm preferências alimentares e dietas específicas são limitadas ou podem precisar de suplementos que devem ser avaliados de uma maneira crítica, a partir de um ponto de vista nutricional. Recomenda-se consultar um terapeuta de alimentação experiente quando houver suspeitas de distúrbios de alimentação ou quando for difícil alimentar o paciente. Os benefícios potenciais de um programa de alergia com a colaboração de especialistas em outras áreas incluem não só a redução dos sintomas da doença alérgica, mas também menos efeitos colaterais do medicamento e, em alguns casos, uma melhoria no comportamento.

Declaração 17: Aberrações imunológicas foram relatadas em indivíduos com TEA. Contudo, uma relação direta de cause e efeito entre disfunções imunológicas e TEA ainda está para ser comprovada.

Há pesquisas que sugerem que as respostas imunes podem influenciar o neurodesenvolvimento e que alterações imunológicas importantes podem desempenhar um papel-chave na patogenicidade



MONÓCITO - é um tipo de glóbulo branco, parte do sistema imunológico do corpo humano. Os monócitos têm duas funções principais no sistema imunológico: (1) reabastecer macrófagos residentes e células dendríticas em estados normais, e (2) em resposta a sinais de inflamação, os monócitos podem se mover rapidamente (em cerca de 8 a 12 horas) aos locais de infecção nos tecidos e se dividir/ diferenciar em macrófagos e células dendríticas para provocar uma resposta imune. Os monócitos são normalmente identificados em esfregaços corados pelo seu núcleo bilobado grande.

Tabela 5. Sintomas associados a alergias alimentares GI imunomediadas e sugestão de abordagens

Distúrbios	Mecanismo	Sintomas	Abordagem diagnóstica
Síndrome alérgica ao pólen (síndrome da alergia oral)	Mediados por IgE	Prurido leve, formigamento; e/ou angioedema dos lábios, palato, língua ou orofaringe, uma sensação ocasional de apertamento na garganta; sintomas raramente sistêmicos	Histórico clínico e respostas SPT positivas a proteínas alimentares relevantes (método de picada); ± desafio oral — positivo com comida fresca, negativo com comida cozida
"Anafilaxe" GI	Mediados por IgE	Rápido início de náuseas, dores abdominais, cólicas, vômito, e/ou diarreia; outras respostas de órgãos alvos (e.g., pele, trato respiratório) sempre envolvidos	Histórico clínico e respostas positivas de testes cutâneos ou resultados RAST; ± desafios orais
Gastroenterite	Mediados por IgE e/ou células	RGE ou cuspir em excesso ou emese, disfagia, dores abdominais intermitentes, irritabilidade, perturbações do sono, falta de resposta a medicações anti-refluxo.	Histórico clínico, SPT, endoscopia e biópsia, eliminação
Gastroenterite eosinofílica alérgica	Mediados por IgE e/ou por células	Recorrência de dores abdominais irritabilidade, saciedade precoce, acessos de vômitos esporádicos, FTT e/ou perda de peso, eosinofilia	Histórico clínico, testes cutâneos, endoscopia e biópsia, dieta de
Protocolite induzida por proteína alimentar	Mediados por células	Sangue bruto ou oculto nas fezes, normalmente crescente, geralmente presentes nos primeiros meses de	Respostas SPT negativas; eliminação da proteína da comida, interrupção da maioria dos sangramentos em 72 h; ± endoscopia e biópsia; desafios induzem sangramentos dentro de 72 h
Enterocolite induzida por proteína alimentar	Mediados por células	Vômitos e diarreia prolongados (+ com sangue) não são incomuns com desidratação; distensão abdominal; FTT; vômitos tipicamente com um atraso de 1-3	Respostas SPT negativas; eliminação da proteína alimentar > desaparecimento de sintomas em 24-72 h; desafios > repetição de ataques de vômito dentro de 1-2 h, ~15% têm hipotensão
Enteropatia induzida por proteína alimentar, doença celíaca (enteropatia com sensibilidade ao glúten)	Mediados por células	Diarreia ou esteatorréia, distensão abdominal e flatulência, perda de peso ou teste imunológico fecal (FIT) náuseas e vômitos, úlceras orais	Endoscopia com biópsia de duodeno durante uma dieta com glúten; IgA; transglutaminase de tecidos; anticorpos antiendomiais. Se houver deficiência de IgA, a transglutaminase de tecido IgG deve ser medida

FTT, insuficiência de crescimento; RGE, refluxo gastroesofágico; GI, gastrointestinal; Ig, imunoglobulina; RAST, teste rádio alérgico absorvente; teste SPT, de picada na pele. Adaptado de Sampson, 2003.49

De alguns indivíduos com TEA. Duas linhas de pesquisa são promissoras: a) desregulação da produção de citocinas e b) o efeito dos companheiros. Vários laboratórios têm descrito alterações inflamatórias intestinais em TEA⁵⁸⁻⁶⁰. Alguns estudos sugerem que a ativação de linfócitos e monócitos pode levar à desregulação de produção de citocinas⁶¹⁻⁶⁵. Essas ações poderiam afetar diretamente o neurodesenvolvimento ou provocar comportamentos autistas (revisado por Ashwood e Wakefield)⁶⁶. Outros estudos observaram um aumento da produção de citocinas do sistema imune inato no plasma e no sistema nervoso central. Um aumento em doenças auto-imunes tem sido relatado em famílias de indivíduos com TEA. Os resultados de 1) um histórico familiar de doença auto-imune e 2)

anticorpos anti-cérebro sugerem que, em alguns indivíduos com TEA, auto-anticorpos que visam o CNS pode estar relacionados à neurobiologia da disfunção⁶⁹⁻⁷³.

Estamos agora em condições de definir com precisão o estado imune em indivíduos com TEA.

Estudos bem definidos são necessários utilizando amostras maiores e controles com correspondência maior de idade e geografia, com extensa análise imunológica, para determinar a relação exata da deficiência imune dos sintomas clínicos.

Declaração 18: *O papel das respostas imunes na patogênese de distúrbios GI em indivíduos com TEA requer uma maior investigação.*

Alguns estudos têm sugerido uma relação entre inflamações e sintomas GI em indivíduos com TEA. O trato gastrointestinal é o maior órgão imune do corpo, contendo até 80% das células produtoras de Ig no corpo. Em crianças com TEA, estudos de imunohistoquímica e citometria de fluxo têm consistentemente demonstrado uma infiltração acentuada pan-entérica de linfócitos e eosinófilos na mucosa do intestino⁶⁹. Torrente e outros colegas sugeriram um componente auto-imune para a resposta inflamatória. Estes estudos sugerem um processo inflamatório crônico de base em alguns indivíduos com TEA e co-ocorrência de distúrbios GI, caracterizada pelo uso da mão esquerda, enterocolite e infiltração da mucosa por células do sistema imunológico ao longo do comprimento do trato gastrointestinal. Pesquisas devem ser consideradas preliminares e necessitam de confirmação.

Declaração 19: *O papel da microflora intestinal na patogênese de distúrbios GI em indivíduos com TEA ainda não é bem entendido.*

O ecossistema microbiológico do intestino é complexo e mal compreendido, mas provavelmente desempenha um papel importante na saúde e na doença. Poucos estudos, no entanto, têm tentado analisar criticamente a relação entre a microflora intestinal e TEA. Os estudos futuros exigem abordagens moleculares visando a identificação e quantificação de espécies microbianas. Se uma associação for identificada, pode levar a novos tratamentos. A seleção cuidadosa de temas de estudo será importante para controlar a exposição a antimicrobicidas, dieta e outros fatores.

Declaração 20: *Dada a heterogeneidade de pessoas com TEA e as muitas descobertas contraditórias de pesquisas com relação aos TEA, é imperativo que o fenotipo (características biológicas, clínicas e comportamentais) de futuros sujeitos de pesquisa seja bem definido. Isto irá ajudar a esclarecer a patofisiologia subjacente e os aspectos clínicos do distúrbio e guiar avaliações e tratamentos bem orientados.*

Uma série de fatores torna a generalização dos resultados do estudo difícil. Indivíduos com TEA compartilham um diagnóstico comum de comportamento e, apesar de atualmente não sermos capazes de estabelecer um diagnóstico etiológico na maioria dos casos de TEA, estamos no entanto conscientes de numerosas causas pouco comuns ou raras desta condição definida pelo comportamento. É provável, portanto, que diferentes mecanismos patogênicos sejam subjacentes aos TEA em indivíduos que tenham recebido este diagnóstico. Portanto, futuros estudos relativos ao diagnóstico, fisiopatológicos e aspectos terapêuticos dos TEA devem se esforçar para caracterizar em detalhe as características clínicas, comportamentais, metabólicas, genéticas e fenotípicas de imagens dos sujeitos na medida do possível.

Declaração 21: *Estudos de distúrbios GI em TEA devem incluir testes genéticos para todos os participantes.*

Futuras pesquisas que examinem funções GI em pessoas com TEA deve incluir a caracterização do genótipo. Diretrizes para a avaliação genética de indivíduos com TEA têm sido publicados pelo American College of Medical Genetics (PMID 18414214)⁸⁰. Neste momento as recomendações incluem a análise de microarranjos cromossômicos, análise de mutação do gene FMR1 (para avaliar a síndrome do X Frágil, SXF), a mutação da análise do gene MECP2 no sexo feminino, testes metabólicos selecionados, e, quando apropriado, a análise da mutação de genes candidatos clinicamente relevantes.

Tabela 6. Mensagens-chaves de conclusão.

Mensagens-chaves de conclusão

- Em indivíduos com TEA, as famílias relatam sintomas gastrointestinais
- Todas as condições gastrointestinais encontradas em indivíduos com desenvolvimento neurológico típico também estão presentes em indivíduos com TEA.
- As deficiências de comunicação características de TEA podem levar a apresentações incomuns de distúrbios gastrointestinais, incluindo distúrbios do sono e problemas de comportamento.
- Provedores de cuidados de saúde e profissionais de saúde devem estar alertas aos sinais de apresentação atípica comum gastrointestinal em pacientes com TEA.
- Se uma pessoa com TEA estiver em uma dieta restrita, a supervisão profissional pode ajudar a identificar e tratar inadequações nutricionais.
- A integração de abordagens comportamentais e biomédicas pode ser vantajosa em conceitualizar o papel da dor como um evento definitivo para comportamento, facilitando diagnósticos, e lidar com sintomas de dores residuais para melhorar a qualidade de vida.
- Ensaios genéticos devem ser incluídos como parte dos dados a serem coletados em protocolos de pesquisa.
- No momento, não existem dados suficientes para estabelecer o papel da causa para a inflamação intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, alterações imunológicas, ou alergias alimentares nos TEA.

Declaração 22: *A prevalência e a caracterização de sintomas GI específicos deve ser examinada em síndromes bem definidas com altas taxas de TEA.*

Recomenda-se que os distúrbios GI sejam estudados em indivíduos com distúrbios geneticamente bem definidos em que as taxas de TEA sejam elevadas. Esses distúrbios são raros e incluem Rett, Smith-Lemli-Opitz, e as síndromes do X Frágil. Há um mínimo de dados publicados sobre a disfunção GI nessas e em outros distúrbios monogênicos ou cromossômicos que estejam fortemente associados com TEA.

A disfunção GI em pessoas com TEA e uma desordem monogênica poderiam resultar de um efeito direto do gene mutado em uma função específica do intestino. Alternativamente, a função neurológica anormal em vez de uma abnormalidade intrínseca e geneticamente programada no trato gastrointestinal pode ser a base da função GI perturbada. A diferenciação entre essas categorias fisiopatológicas é difícil neste momento.

Declaração 23: *Pesquisas médicas de tratamentos de sintomas GI devem incluir um estoque de amostras de ácido desoxirribonucléico (DNA).*

Investigadores são muito encorajados a obter amostras de sangue para manter um estoque de DNA em seus protocolos de pesquisa. Uma fração desconhecida, mas potencialmente grande de pacientes podem apresentar mutações específicas como a causa de TEA. O significado da pesquisa será significativamente maior se mutações causais forem identificadas em algumas das disciplinas e os dados reanalisados à luz destas informações.

CITOMETRIA – uma técnica para contar e examinar partículas microscópicas suspensas em um fluido.

ENTEROCOLITE – inflamação do cólon e do intestino delgado.

EOSINOFILIA – leucócitos, que são um dos componentes do sistema imunológico responsável pelo combate à infecção e parasitas em vertebrados.

Referências

Os programas do Forum de Autismo foram desenvolvidos sob a orientação da fundação Northwest Autism Foundation em associação com, e apoio de, Autism Research Institute, Autism Society of America, e da fundação Easter Seals Oregon.

- Kuehn BM. CDC: autism spectrum disorders common. *JAMA*. 2007;297(9):940.
- Volkmar F, Cook EH Jr, Pomeroy J, Realmuto G, Tanguay P. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1 999;38(1 2 suppl):32S-54S.
- Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH Jr, Dawson G, Gordon B, Gravel JS, Johnson CP, Kallen RJ, Levy SE, Minshew NJ, Ozonoff S, Prizant BM, Rapin I, Rogers SJ, Stone WL, Teplin SW, Tuchman RF, Volkmar FR. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000;55:468-479.
- Johnson CP, Myers SM; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1183-1215.
- Myers SM, Johnson CP; American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):11 62-1182.
- Guyatt FH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello A, Schunemann HJ, for the GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;335:924-926.
- BMJ Clinical Evidence: What is GRADE? <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/about/about-grade.jsp>. Accessed July 26, 2008.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1 490.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001 ;32(suppl 2):S1 -S31.
- American Academy of Pediatrics Subcommittee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics*. 2005;11 5(3):812-81 5.
- DiLorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT, AAP Subcommittee, NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic abdominal pain in children: a technical report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Nov;40:249-261.
2. Constipation Guidelines Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Sep;43(3):e1 -13.
- Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002; 4(3):251-258.
- McAtee M, Carr EG, Schulte C. A contextual assessment inventory for problem behavior: initial development. *J Positive Behav Intervent*. 2004;6:148-1 65.
- Carr EG, Owen-DeSchryver JS. Physical illness, pain, and problem behavior in minimally verbal people with developmental disabilities. *J Autism Dev Disord*. 2007;37(3):413-424.
- Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2002 :325:41 9-421.
- Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population-based study. *BMJ*. 2002;324:393-396.
- Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics*. 2001 ;108(4):e58.
- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, McCracken JT, McDougle CJ, Tierney E, Vitiello B, Arnold LE, Shah B, Posy DJ, Ritz L, Scahill L. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009;39(3):405-413.
- Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):1 65-1 71.
- Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*. 2008;23:6-13.
- Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S1 28-S136.
- Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol*. 2005;54:987-991.
- Lightdale JR, Siegel B, Heyman MB. Gastrointestinal symptoms in autistic children. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2001 ;1 :56-58.
- Afzal N, Murch S, Thirrupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics*. 2003;112:939-942.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, Berelowitz M, Dhillon AP, Thomson MA, Harvey P, Valentine A, Davies SE, Walker-Smith JA. Ileal-lymphoidnodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351 :637-641.
- Van den Brande P, Geboes K, Vantrappen G, Van den Eeckhout A, Vertessen S, Stevens EA, Ceuppens JL. Intestinal nodular lymphoid hyperplasia in patients with common variable immunodeficiency: local accumulation of B and CD8(+) lymphocytes. *J Clin Immunol*. 1988;8(4):296-306.
- Iacono G, Ravelli A, Di Prima L, Scalici C, Bolognini S, Chiappa S, Pirrone G, Licastri G, Carroccio A. Colonic lymphoid nodular hyperplasia in children: relationship to food hypersensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(3):361 -366.
- D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardì E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1 996;85:1076-1079.
- Christison GW, Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 suppl):S1 62-S171.
- Lord C, McGee JP, eds. *Educating Children with Autism*. Committee on Educational Interventions for Children With Autism, Division of Behavioral and Social Sciences and Education, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Carr EG, Horner RH, Turnbull AP, Marquis JG, Maglito McLaughlin D, McAtee ML, Smith CE, Anderson Ryan K, Ruef MB, Doolabh A. Positive Behavior Support for People With Developmental Disabilities: A Research Synthesis. Washington, DC: American Association on Mental Retardation; 1999. American Association on Mental Retardation Monograph Series.
- Carr EG, Smith CE. Biological setting events for self-injury. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 1995;1(2):94-98.
- Carr EG, Herbert MR. Integrating behavioral and biomedical approaches: a marriage made in heaven. *Autism Advocate*. 2008;50(1):46-52.
- Carr EG, Smith CE, Giacini TA, Whelan BM, Pancari J. Menstrual discomfort as a biological setting event for severe problem behavior: assessment and intervention. *Am J Ment Retard*. 2003;108(2):11 7-133.
- Carr EG, Blakeley-Smith A. Classroom intervention for illness-related problem behavior in children with developmental disabilities. *Behavior Modification*. 2006;30(6):901-924.

- Dosman CF, Brian JA, Drmic IE, Senthilselvan A, Harford MM, Smith RW, Sharieff W, Zlotkin SH, Moldofsky H, Roberts SW. Children with autism: effect of iron supplementation on sleep and ferritin. *Pediatr Neurol*. 2007;36(3):152-158.
- Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008 ;38 (5) :848-856.
- American Dietetic Association: Food & Nutrition Information; Consumer Resources. http://www.eatright.org/cps/rde/xchg/ada/hs_xsl/nutrition.html. Accessed April 18, 2009.
- National Dairy Council: Nutrition & Product Information. <http://www.nationaldairycouncil.org/nationaldairycouncil/nutrition>. Accessed April 18, 2009.
- United States Department of Agriculture: Steps to a Healthier You. <http://ww.mypyramid.gov>. Accessed April 1 8, 2009.
- Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC Pediatrics*. 2005 Dec 21 ;5:48.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291 (23) :2847-2850.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*. 2006; 36(3): 41 3-420.
- Weiland SK, von Mutius E, Hirsch T, Duhme H, Fritzsch C, Werner B, Husing A, Stender M, Renz H, Leupold W, Keil U. Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*. 1 999;1 4(4) :862-870.
- Matricardi PM, Rosmini F, Panella V, Ferrigno L, Bonini S. Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):381 -387.
- Scurlock AM, Lee LA, Burks AW. Food allergy in children. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(2):369-388.
- Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2 suppl):S540-S547.
- Anderson JA, Sogn DD, eds. *Adverse Reactions to Foods*. Washington, DC: US Government Printing House; 1984. AAAI-NAID report, NIH publication 84-2442. 51 .
- Brujnzeel-Koomen C, Ortolani C, Aas K, Bindslev-Jensen C, Bjorksten B, Moneret-Vautrin D, Wultrich B. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*. 1 995;50(8):623-635.
- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Adverse reactions to foods. *Med Clin North Am*. 2006;90(1):97-127.
- Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003;111 (4 pt 1):829-835.
- Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;1 1 5(1):1 49-156.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-188.
- McManus R, Kelleher D. Celiac disease—the villain unmasked? *N Engl J Med*. 2003;348(25):2573-2574.
- Sampson HA. Food allergy, part 1 : immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(5 pt 1):71 7-728.
- Ashwood P, Anthony A, Pellicer AA, Torrente F, Walker-Smith JA, Wakefield AJ. Intestinal lymphocyte populations in children with regressive autism: evidence for extensive mucosal immunopathology. *J Clin Immunol*. 2003;23(6):504-51 7.
- White JF. Intestinal pathophysiology in autism. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228:639-649.
- Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and Helicobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(4):598-605.
- Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J Neuroimmunol*. 1998;85(1):106-109.
- Jyonouchi H, Sun S, Itokazu N. Innate immunity associated with inflammatory responses and cytokine production against common dietary proteins in patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychobiology*. 2002;46(2):76-84.
- DeFelice ML, Ruchelli ED, Markowitz JE, Strogatz M, Reddy KP, Kadivar K, Mulberg AE, Brown KA. Intestinal cytokines in children with pervasive developmental disorders. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(8):1777-1 782.
- Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Reddy C, Zimmerman-Bier B. Evaluation of an association between gastrointestinal symptoms and cytokine production against common dietary proteins in children with autism spectrum disorders. *J Pediatr*. 2005;146(5):605-610.
- Jyonouchi H, Geng L, Ruby A, Zimmerman-Bier B. Dysregulated innate immune responses in young children with autism spectrum disorders: their relationship to gastrointestinal symptoms and dietary intervention. *Neuropsychobiology*. 2005;51 (2):77-85.
- Ashwood P, Wakefield AJ. Immune activation of peripheral blood and mucosal CD3+ lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms. *J Neuroimmunol*. 2006;173(1-2):126-134.
- Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. *Neuropsychobiology*. 2002;45(1):1-6.
- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1) :67-81.
- Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *J Leukoc Biol*. 2006;80(1):1 -15.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;1 59(2):1 51-157.
- Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107:92-103.
- Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral D, Van de Water J. Autoantibodies in autism spectrum disorders (ASD). *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1107,79-91.
- Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*. 2009;23(1):64-74.
- Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, Peter JB, Douglas SD. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1 994;1 (6):667-669.
- Braunschweig D, Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Croen LA, Pessah IN, Van de Water J. Autism: maternally derived antibodies specific for fetal brain proteins. *Neurotoxicology*. 2008;29(2) :226-231.
- Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, Yoshida CK, Fireman B, Grether JK, Kharrazi M, Hansen RL, Ashwood P, Van de Water J. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry*. 2008;64(7):583-588.
- Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):806-81 6.
- Furlano RI, Anthony A, Day R, Brown A, McGarvey L, Thomson MA, Davies SE, Berelowitz M, Forbes A, Wakefield AJ, Walker-Smith JA, Murch SH. Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr*. 2001 ;138(3):366-372.
- Torrente F, Ashwood P, Day R, Machado N, Furlano RI, Anthony A, Davies SE, Wakefield AJ, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(4):375-382,334.
- Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders. *Genet Med*. 2008;10(4):301 -305.
- Campbell DB, Buie TM, Winter H, Bauman M, Sutcliffe JS, Perrin JM, Levitt P. Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. *Pediatrics*. 2009;1 23(3):101 8-1024.

