

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias  
Rafaela Alexia Kobus

Evidência da efetividade da dieta livre de FODMAPs na melhora dos sintomas da  
Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca – uma Revisão Sistemática

Florianópolis  
2021

Luisa Bittencourt de Aquino Fernandes Dias  
Rafaela Alexia Kobus

**Evidência da efetividade da dieta livre de FODMAPs na melhora dos sintomas da Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca – uma Revisão Sistemática**

Trabalho Conclusão do Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da **Universidade Federal de Santa Catarina**, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Amanda Bagolin do Nascimento

Florianópolis  
2021

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Dias, Luisa

Evidência da efetividade da dieta livre de FODMAPs na melhora dos sintomas da Sensibilidade ao Glúten Não Celiaca - uma Revisão Sistemática / Luisa Dias, Rafaela Kobus ; orientador, Amanda Bagolin do Nascimento, 2021.

18 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Sensibilidade ao Glúten Não Celiaca. 3. FODMAPs. 4. sintomas gastrointestinais. 5. glúten. I. Kobus, Rafaela. II. Bagolin do Nascimento, Amanda. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. IV. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR**

Eu, Amanda Bagolin do Nascimento professora do Curso de Nutrição, lotado no Departamento de Nutrição, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) das alunas Luisa B. A. Fernandes Dias e Rafaela Alexia Kobus, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 15 de maio de 2021.

---

Profª. Dra. Amanda Bagolin do Nascimento  
Orientadora do TCC

## Resumo

**Contexto:** A Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca é caracterizada pela presença de sintomas gastrointestinais e extraintestinais quando há ingestão de glúten. No entanto, recentemente a doença foi associada ao consumo de FODMAPs (Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis). Dessa forma, o objetivo dessa revisão sistemática foi investigar na literatura científica a relação entre os sintomas da SGNC e o possível efeito dos FODMAPs na doença. **Metodologia:** Foi realizada uma busca criteriosa nas bases SCOPUS, PubMed, Scielo, The Cochrane Library, Cinahl, Embase e BVS (LILACS) por ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2010 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol, que tinham como desfecho primário sintomas gastrointestinais. Para a revisão sistemática foi utilizado o acrônimo PICO (população, intervenção, comparação e desfecho). **Resultados:** Foram encontrados 1133 artigos, e após criteriosa seleção, foram selecionados três estudos para a revisão sistemática, sendo que um deles incluía dois momentos de intervenção, passível de duas avaliações distintas. O protocolo GRADE foi utilizado para a avaliação da qualidade de evidência. Os sintomas gastrointestinais dos participantes nos estudos, assim como a qualidade de vida, foram avaliados por diferentes instrumentos, dificultando a comparação. Os ensaios clínicos estabeleceram associação entre a diminuição dos sintomas gastrointestinais após uma dieta com baixo teor de FODMAPs. **Conclusão:** Embora haja uma escassez de estudos na área, outra limitação foram as escalas distintas para avaliação de sintomas gastrointestinais e de qualidade de vida. Os artigos sugerem que a restrição de FODMAPs tem a capacidade de diminuir sintomas gastrointestinais em indivíduos com a Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca, no entanto são necessários mais estudos para mais evidências

Palavras-chave: Sensibilidade ao glúten não celíaca; FODMAPs; sintomas gastrointestinais; glúten; qualidade de vida

## INTRODUÇÃO

O glúten é uma proteína presente no trigo, formada pelos peptídeos glutenina e gliadina. Outros alimentos possuem estruturas químicas e funcionais semelhantes, como é o caso da hordeína na cevada e da secalina no centeio, embora, por convenção, também sejam, genericamente, chamadas de “glúten”. O glúten contém grande quantidade de gliadina, que é resistente à degradação pelo ácido gástrico, pelas enzimas pancreáticas e da borda em escova, tornando a digestão mais difícil<sup>1</sup>.

Alguns indivíduos desenvolvem uma reação ao glúten e acabam apresentando sintomas ao consumir essa proteína. Uma das doenças relacionadas ao glúten é a Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca (SGNC), uma condição ainda pouco estudada, na qual o diagnóstico é exclusivamente clínico, realizado após a exclusão de outras doenças relacionadas ao glúten, nos casos onde há relato de melhora das manifestações, após exclusão do glúten, pois, até o momento, não são conhecidos marcadores bioquímicos ou imunológicos específicos<sup>2</sup>.

As manifestações da SGN incluem os sintomas gastrointestinais, como dor abdominal, constipação, indigestão, diarreia e flatulência e sintomas extra intestinais, como enxaqueca, confusão mental, fadiga, depressão, ansiedade e dores no corpo<sup>3</sup>. De acordo com a literatura, quando indivíduos diagnosticados com a SGNC são submetidos a uma dieta sem glúten apresentam melhora nos sintomas<sup>4,5</sup>.

A SGNC afeta mais as mulheres em fase adulta, e parece ser mais prevalente quando comparada a outras desordens relacionadas ao glúten. Os primeiros casos registrados da doença ocorreram há aproximadamente 30 anos, no entanto, apenas recentemente, após inúmeros indivíduos relatarem melhora dos sintomas com a exclusão do glúten, houve interesse de se estudar essa enfermidade e seus mecanismo com maior intensidade<sup>6</sup>.

O termo FODMAP é utilizado para se referir aos Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis presentes naturalmente ou adicionados em diversos alimentos. Os FODMAPs são carboidratos que sofrem fermentação pelas bactérias intestinais e por serem moléculas pequenas provocam alteração na absorção de água no lúmen. Essa fermentação ocorre quando eles transcorrem no intestino delgado sem serem digeridos e chegam até o cólon intestinal onde se encontram com a microbiota, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC podem trazer diversos benefícios para indivíduos saudáveis, entre eles a melhora do epitélio do cólon, auxílio ao sistema imune, participação na regulação de apetite e alteração benéfica do metabolismo lipídico<sup>7</sup>. No entanto, além dos AGCC, há a produção de gás metano e hidrogênio, o que pode causar a sensação de distensão abdominal e flatulência, em algumas pessoas<sup>8</sup>.

Devido a essa má digestão de FODMAPs, a presença de compostos no lúmen intestinal causa uma alteração na osmolaridade, já que a quantidade de soluto é maior do que no interior dos enterócitos. Essa alteração causa um aumento na quantidade de água no lúmen, o que em indivíduos saudáveis, promove a melhora do trânsito intestinal e melhor consistência de fezes, porém naqueles com maior sensibilidade pode causar diarreia ou distensão abdominal<sup>9</sup>. Nesse sentido, dietas baixas em FODMAPs têm sido aplicadas como tratamento dietético para doenças que provocam hipersensibilidade intestinal, como na Síndrome do Intestino Irritável<sup>10</sup>, a fim de reduzir sintomas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Recentemente, o efeito dos FODMAPs na ocorrência das manifestações da SGNC passou a receber interesse científico<sup>11</sup>. Os FODMAPs, especialmente os frutanos, estão presentes em alimentos que também possuem glúten, como pães, massas e cereais matinais<sup>12</sup>. Embora a SGNC possa ser desencadeada pelo consumo de alimentos contendo glúten, o mecanismo ainda não é bem estabelecido. Ainda não há um consenso pelos especialistas da causa principal que desencadeia os sintomas presentes na doença<sup>13</sup>. Por isso, o objetivo do presente artigo foi investigar na literatura científica a relação entre a ingestão de FODMAPs e os sintomas da SGNC.

## MÉTODOS

A presente revisão sistemática seguiu as diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols) e foi registrada na Plataforma Prospero (CRD42020199164). Para a seleção dos artigos utilizou-se o acrônimo PICO (*population, intervention, comparison, outcome*), que se refere à população de estudo, à intervenção realizada, ao grupo de comparação e ao desfecho. Nesse sentido, a busca de artigos deu-se da seguinte forma:

P: Adultos entre 18 e 60 anos de idade, de ambos os sexos, com diagnóstico de sensibilidade ao glúten não celíaca.

I: Dieta com restrição em alimentos ricos em FODMAPs

C: A dieta sem restrição de alimentos ricos em FODMAPs.

O: Melhora dos sinais e sintomas gastrintestinais e extra intestinais, além dos sintomas relacionados à qualidade de vida.

### 1. *Crêterios de Elegibilidade de Inclusão para os estudos na Revisão Sistemática:*

Como critérios de elegibilidade estabeleceu-se: ensaios clínicos randomizados, publicados entre os anos de 2010 e 2020, nos idiomas português, inglês e espanhol e sem restri o de área geográfica. Como fatores de exclusão estavam estudos realizados com gestantes, com indivíduos com doença celíaca ou com outras doenças relacionadas ao glúten, Indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome do Intestino Curto, Doença de Crohn, Colite Ulcerativa e Doença Inflamatória Intestinal.

### 2. *Estratégia de Busca*

Para a realiza o da busca sistemática dos artigos, os unitermos foram definidos de acordo com os objetivos da revisão; a partir de descritores da Medical Subject Headings of U.S. National Library of Medicine (MeSH); de Descritores das Ciências da Saúde (DeCS); e de palavras-chave de artigos identificados em busca prévia. A busca dos artigos foi realizada nas bases SCOPUS, PubMed, Scielo, The Cochrane Library, Cinahl, Embase e BVS (LILACS) em abril de 2020, pelas três autoras (ABN, LBAFD, RAK).

Na busca dos artigos, os unitermos foram separados em dois grupos, sendo o primeiro relacionado ao diagnóstico (Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca) e o segundo, ao tratamento a ser estudado (FODMAPs). Os unitermos do mesmo grupo foram separados pelo operador booleano "OR", enquanto os grupos foram separados pelo operador booleano "AND". Dessa forma, a estratégia de busca simplificada foi ("Non celiac gluten sensitivity" OR "Gluten sensitivity" OR "Gluten sensitive" OR "Gluten-related disorders" OR "Gluten intolerance" OR "Spectrum of gluten-related disorders" OR "Sensibilidad no celiaca al gluten" OR "Non celiac wheat sensitivity" OR "non celiac") AND ("Low fodmap diet" OR "FODMAPs" OR "FODMAP" OR "Fermentable oligo-di-and mono-saccharides and polyols" OR "monossacarídeos" OR "monosaccharides" OR "monosacáridos" OR "dissacarídeos" OR "disaccharides" OR "disacáridos" OR "oligosacarídeos" OR "oligosaccharides" OR "oligosacáridos" OR "poli es" OR "polióis" OR "polyols" OR "frutossacarídeos" OR "fructooligosaccharides" OR "fructooligosacáridos" OR "fructose" OR "fructose" OR "fructosa"). A estratégia de busca utilizada em cada plataforma pode ser encontrada no quadro 1 do material suplementar. Para garantir que todos os estudos relevantes fossem selecionados, a busca foi realizada separadamente por cada um dos autores.

### 3. *Sele o dos artigos*

A sele o dos artigos elegíveis foi realizada de forma pareada e independente, por duas pesquisadoras (RAK e LBAFD), com o auxílio do Programa RAYYAN<sup>14</sup>. Após a sele o por título, aqueles que permaneceram tiveram os resumos lidos e escolhidos de forma a responder a pergunta PICO. Em ambas etapas, em caso de divergência, a terceira pesquisadora (ABN) fez o desempate. Na última etapa, os artigos que permaneceram foram lidos em íntegra e os dados extraídos.

### 4. *Extra o de dados*

De modo a controlar o viés de aferi o, a extra o de dados foi realizada de forma independente por duas pesquisadoras (LBAFD e RAK). Os dados extraídos foram: autor do estudo, ano, localidade, interven o, tempo de seguimento, variáveis analisadas, desfecho e conclusão. As variáveis foram extraídas dos artigos, no entanto não foram colocadas na Tabela de Extra o. Posteriormente foi analisado se houve divergência entre as extra o

por um terceiro membro (ABN). O risco de viés foi avaliado utilizando a ferramenta da Cochrane (Risk of Bias 2.0), específica para ensaios randomizados.

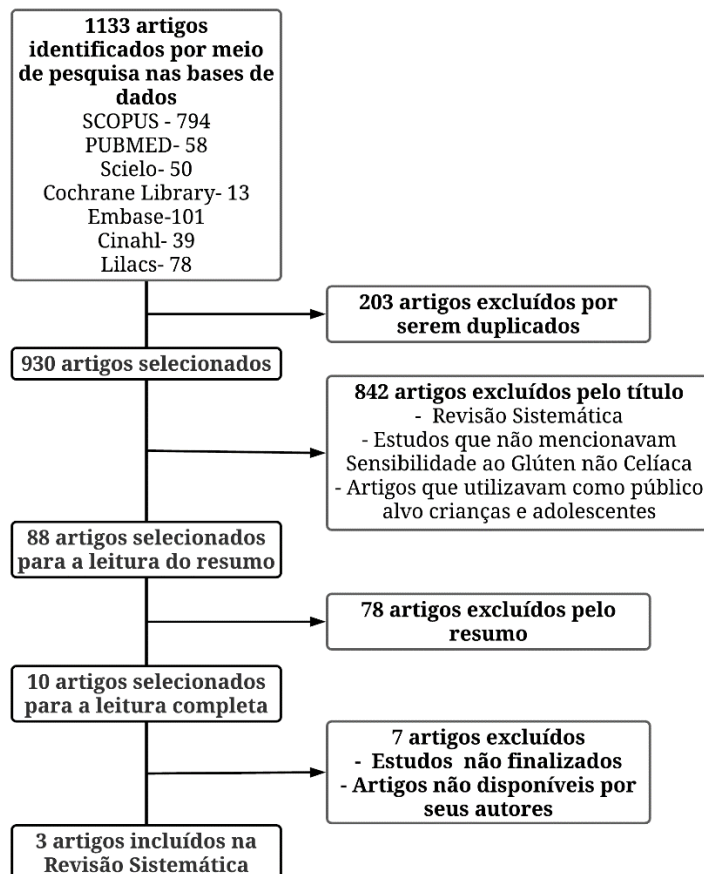
## RESULTADOS

### 1. Busca na literatura

Inicialmente, foram encontrados 1133 artigos, dos quais 203 eram duplicados, incluindo alguns artigos iguais, publicados em diferentes idiomas. Após essa primeira exclusão, foi conduzida a leitura dos títulos dos 930 artigos restantes. Foram excluídos 842 artigos pela leitura dos títulos, sendo os motivos da exclusão: assuntos divergentes do tema procurado; revisões sistemáticas; artigos com intervenções em crianças e/ou adolescentes; editoriais e cartas.

Na etapa subsequente da seleção, foi conduzida a leitura dos resumos dos 88 artigos que permaneciam atendendo aos critérios de elegibilidade. Desses, foram selecionados 10 artigos para leitura na íntegra, dos quais 7 foram excluídos por serem estudos não finalizados ou não serem disponibilizados na íntegra pelos autores. Finalmente, três artigos que cumpriam todos os critérios de inclusão foram incluídos nesta revisão, sendo eles artigos originais publicados entre 2013 e 2018, com intervenções dietéticas baixas em FODMAPs em indivíduos adultos com sensibilidade ao Glúten Não Celíaca. A figura 1 apresenta o processo de seleção dos artigos.

Figura 1. Fluxograma utilizado para a seleção de estudos





## 2. Características dos estudos

Todos os estudos avaliados eram ensaios clínicos randomizados. Os estudos incluídos nesta revisão foram conduzidos na Alemanha, Austrália e Noruega. Ao todo analisaram uma amostra de 125 indivíduos, 115 participantes foram autodiagnosticados com Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca e 10 faziam parte do grupo controle; 106 participantes eram mulheres e 19 homens; a média de idade dos participantes foi de 42,5 anos. Todos os estudos excluíram o diagnóstico de Doença Celíaca por meio de exames prévios, realizados no baseline dos estudos. Um dos artigos (Biesiekierski et al., 2011) apresentou duas intervenções, passíveis de extrações diferentes, assim, para a presente revisão, este artigo será tratado como dois estudos distintos. Os estudos selecionados analisaram diversas variáveis, no entanto foram apenas aquelas que estavam em conformidade com o objetivo da presente revisão, ou seja, aquelas que estavam relacionadas à análise dos desfechos de sintomas gastrintestinais e de qualidade de vida.

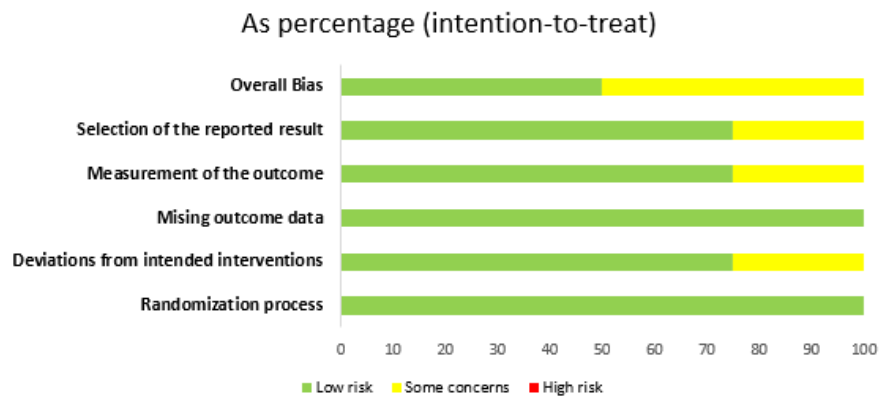
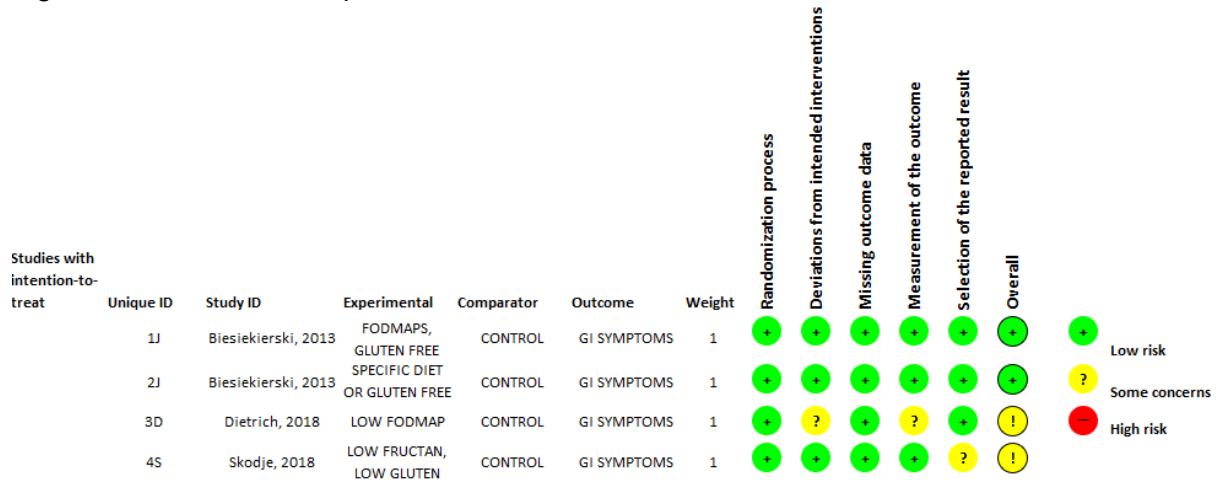
Verificou-se que havia falta de padronização entre os instrumentos utilizados pelos distintos estudos avaliados para a avaliação dos desfechos relacionados aos sintomas gastrointestinais: *Biesiekierski et al.* utilizou Visual Analogue Scale - VAS, *Dietrich et al.* utilizou a Gastrointestinal Symptom Rating Scale - GSRS-IBS e *Skodje et al.* utilizou ambas as escalas. O VAS é uma escala de aferição da intensidade de sintomas, na qual uma linha horizontal de 10 cm é ancorada nos números 0 (nenhuma dor) e 10 (dor insuportável), fazendo a medição de acordo com a milimetragem. Já o GSRS-IBS é um questionário de 13 itens, havendo nota de 1 a 7, sendo 7 a nota para sintomas mais severos. A variedade de instrumentos entre os estudos também foi observada para a avaliação dos desfechos relacionados à qualidade de vida e sintomas psicológicos. Os instrumentos utilizados foram: a Daily Fatigue Impact Scale -D-FIS nas intervenções de *Biesiekierski et al.*, o Short-Form 36 -SF 36; o The Giessen Subjective Complaint List (TGSC) e sintomas de qualidade de vida do VAS no estudo do *Skodje et al* e o Psychological General Well-being Index - PGRW foi utilizado por *Dietrich et al.* O SF-36 é uma escala em que quanto maior seu resultado melhor a qualidade de vida do indivíduo, ao passo que o D-FIS e o TGSC analisam a severidade do desfecho.

## 3. Qualidade dos artigos e Risco de Viés

Dos estudos selecionados, de acordo com o GRADE, *Dietrich et al* e *Skodje et al* foram classificados na categoria “algumas preocupações (*some concerns*) em relação ao risco de viés, e as outras duas intervenções do estudo de *Biesiekierski et al*, classificadas como “baixo risco de viés”. Os principais vieses encontrados foram em relação às “medidas do desfecho” (*measurements of the outcomes*), “seleção dos resultados reportados” (*selection of the reported results*) e “desvios da intervenção pretendida” (*deviations from intended intervention*).

O estudo de *Dietrich et al.* foi enquadrado nessa categoria, pois não foi um ensaio clínico duplo-cego, já que de acordo com os autores as intervenções seriam facilmente reconhecidas na internet. Nesse caso, a possibilidade de os pesquisadores terem conhecimento das intervenções dos participantes pode interferir no resultado. Já *Skodje et al.* não traz os resultados referentes aos sintomas gastrointestinais avaliados pela escala VAS, apenas dividido por período de intervenção. Representações gráficas do risco de viés para os estudos individualmente e a análise de cada um dos domínios é apresentada na figura abaixo (Figura 2).

Figura 2. Risco de viés a partir da ferramenta Risk of Bias da Cochrane





#### 4. Extração de dados e análise

Autor, ano, país	Tipo de estudo	N	Características da amostra	Métodos	Resultados		Conclusões
					Sintomas gastrointestinais	Qualidade de vida	
Biesiekierski et al., 2013 (Austrália) <sup>15</sup> <b>Estudo 1</b>	Ensaio clínico, cruzado, randomizado, duplo cego, controle	n=37	<b>Média de idade:</b> 45 anos 31 mulheres (84%) e 6 homens (16%)	<b>Tratamento:</b> Dieta sem FODMAPs; Dieta com 16g/dia de glúten; Dieta com 2g/dia de glúten + 14g/dia whey protein; Dieta com 16g/dia de whey protein isolado  <b>Seguimento:</b> <b>Tempo total: 10 semanas</b> 1 semana de Baseline; 2 semanas sem FODMAPs; 1 semana para cada uma das intervenções (16g/dia de glúten, 2g/dia de glúten + 14g/dia whey protein ou 16g/dia de whey protein isolado); 2 semanas washout antes de seguir para a próxima intervenção  <b>Escala utilizada:</b> Sintomas Gastrointestinais (VAS)	<b>Escala utilizada VAS</b> - Houve uma diminuição significativa nos sintomas GI na dieta sem FODMAPs em comparação com o baseline (p<0,0001), dentre eles dor abdominal, constipação e cansaço, exceto para náusea (p=149) - Apenas 6 participantes (16% da amostra) tiveram um aumento dos sintomas gerais(>20mm) na intervenção da dieta com glúten comparada com a dieta sem FODMAPs - 7 participantes (19% da amostra) tiveram respostas sintomáticas ao whey	- A dieta sem FODMAPs(1.95 ± 0.53) foi associada a um menor D-FIS quando comparado ao baseline (5.04 ± 0.87; p=.0006) - Houve um aumento da fadiga nas dietas com glúten (p=.005), sem glúten (p=.004) e placebo (p=.003) quando comparado a dieta sem FODMAPs -Sintomas de inchaço e cansaço tiveram melhora na dieta sem glúten e placebo	-Houve redução dos sintomas gastrointestinais e fadiga na dieta sem FODMAPs em comparação com os sintomas do baseline. -O grupo controle apresentou sintomas gastrointestinais, levando a crer um possível efeito nocebo desencadeado pelas intervenções e possível estresse dos participantes submetidos no estudo - O estudo discute que o glúten só causaria sintomas em um ambiente com conteúdo moderado de fodmaps, sendo necessários mais estudos para comprovar a hipótese -Os participantes apresentaram melhora nos sintomas gastrointestinais quando submetidos a todas as intervenções.
Biesiekierski et al, 2013 (Austrália) <sup>15</sup> <b>Estudo 2</b>	Ensaio clínico, cruzado, randomizado, duplo cego, controle	n=22	<b>Média de idade:</b> 48 anos 17 mulheres (77%) e 5 homens (23%)	<b>Tratamento:</b> Baseline é uma dieta sem glúten, baixa em FODMAPs, sem leite e sem aditivos químicos Intervenções: - 16g/dia de whey protein isolado; - 16g/dia de glúten - Placebo (sem adição de proteína alguma)  <b>Seguimento:</b> <b>tempo total: 18 dias</b> 3 dias de baseline sem glúten, sem FODMAPs, sem leite e sem aditivos químicos; 3 dias washout; 3 dias para cada uma das intervenções (16g/dia de glúten; 16g/dia de whey	<b>Escala utilizada VAS</b> -Não houve diferença nos sintomas gerais entre os terceiros dias das intervenções e o baseline - Mudanças nos sintomas individuais foram similares entre as 3 intervenções (p>.209)	-Não houve diferenças nos sintomas relacionados a qualidade de vida entre a dieta sem glúten (2.05 ±1.44), whey (1.85 ± 1.03) e placebo (2.42 ± 1.45). -Não houve comparação entre as 3 intervenções e o período da dieta sem FODMAPs	- A restrição de lacteos e aditivos químicos foi implementada pelo motivo de controlar outros gatilhos para o intestino e evitar aparição de sintomas. -Não houveram alterações significativas nos sintomas gastrointestinais e psicológicos entre as 3 dietas. Isso pode ter acontecido devido a dose moderada de glúten(16g/dia) que não promoveu sintomas

				<p>proteín isolado; ou placebo) 3 dias washout antes de seguir para a próxima intervenção</p> <p><b>Escala utilizada:</b> Sintomas Gastrointestinais (VAS) Qualidade de vida e fadiga - D-FIS</p> <p>-O D-FIS utiliza escala hedônica não estruturada</p>			
Skodje et al, 2018 (Noruega) <sup>16</sup>	Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo cego, controle	n=59	<p><b>Média por idade:</b> 43,7 anos 53 mulheres (90%) e 6 homens (10%)</p> <p><b>Tratamento:</b> Barra de cereal com adição de 2.1g de frutano; Barra de cereal com adição de 5.7g de glúten; Barra de cereal sem glúten e baixa em FODMAPs</p> <p><b>Seguimento:</b> <b>tempo total: 6 semanas</b> 1 semana de dieta sem glúten de baseline, 1 semana de intervenção Washout de 1 semana antes de seguir pra próxima intervenção</p> <p><b>Escala utilizada:</b> Sintomas Gastrointestinais (GSRs-IBS e VAS) Qualidade de vida (SF-36) fadiga - Giessen Subjective Complaint List VAS</p>	<p><b>Escala utilizada: VAS</b> -No período da primeira intervenção (período 1), houve diferença significativa entre as intervenções de glúten, placebo e frutanos (p=0.04), porém não houve diferença significativa entre comparações pareadas (<math>0.52 \leq p \leq 1.00</math>)</p> <p>- No período 2, a diferença entre as três intervenções foi significativa (p&lt;0.008). Nessa fase, entre os dias 3,6 e 7, os sintomas com a ingestão de frutanos foram significativamente maiores que os verificados quando os participantes ingeriram o placebo (p&lt;0.006). - No período 3, houve interação significativa entre o dia e a intervenção (P interação = 0.02) além de interação significativa entre intervenção, fase e dia na medida de distensão abdominal (P interação = 0.02) -No período 3 os resultados para inchaço foram maiores após a intervenção com frutanos (dados não apresentados)</p> <p><b>Escala utilizada: GSRs-IBS</b> Sintomas gerais: Houve diferença significativa entre a média dos sintomas gerais das 3 intervenções (p=0.04) e quando comparado com a intervenção com glúten, a intervenção com frutanos aumentou significativamente os sintomas gastrintestinais gerais (p=0.049) Quando comparado com a intervenção com placebo a intervenção com frutanos não teve aumento significativo dos sintomas gastrintestinais gerais (p= 0.19) Quando comparado com a intervenção com placebo a intervenção com glúten não teve aumento significativo dos sintomas gastrintestinais gerais (p= 0.99) Quanto ao efeito da intervenção em cada período, a média geral do GSRs-IBS foi maior nos frutanos nos três períodos, havendo diferença significativa no segundo período (p = 0.03). Nessa fase houve diferença significativa entre frutano e placebo (p=0.03)</p> <p>Distensão abdominal: Houve diferença significativa entre a média de distensão abdominal das 3 intervenções (p=0.004) Quando comparado com a intervenção com glúten, a intervenção com frutanos aumentou significativamente a distensão abdominal (p=0.003) Quando comparado com a intervenção com placebo a intervenção com glúten não teve aumento significativo da distensão abdominal (p= 0.84) Quando comparado com a intervenção com placebo a intervenção com frutanos não teve aumento significativo da distensão abdominal (p= 0.07)</p> <p>Diarreia, dor e saciedade: As manifestações de dor, diarreia e saciedade foram maiores após a</p>	<p><b>Escala utilizada: SF-36</b> Vitalidade: Houve diferença significativa entre os resultados de vitalidade das 3 intervenções (p=0.04) sendo que a intervenção com frutanos obteve a menor média (38.6) A média da intervenção com glúten foi 44.7 enquanto que a com placebo foi 44.0</p> <p><b>Escala utilizada: VAS</b> Fraqueza: Quando comparadas, as três intervenções, a intervenção com glúten obteve menor média para fraqueza (32.4) havendo diferença significativa (p=0.02)</p> <p><b>Escala utilizada: Giessen Subjective Complaint List</b> Fraqueza: Quando comparado com a intervenção com glúten a intervenção com frutanos aumentou significativamente a fraqueza (p=0.02) As médias foram 32.8 para a intervenção com glúten, 42.5 para a com frutano e 33.5 para a placebo.</p> <p>Vitalidade: Quando comparado com a intervenção com glúten a intervenção com frutanos reduziu significativamente a vitalidade (p=0.04)</p>	<p>Houve piora dos sintomas gerais quando analisado pelo VAS após a intervenção com frutanos no segundo período de forma significativa e no terceiro, não significativa.</p> <p>De acordo com o GSRs houve piora dos sintomas após intervenção de frutanos quando comparada com glúten, porém não houve diferença quando comparado ao placebo.</p> <p>Apenas o sintoma de distensão abdominal apresentou aumento significativo após intervenção com frutanos, quando comparado com glúten.</p> <p>Frutanos são mais propensos a induzir sintomas em pessoas com sensibilidade ao glúten não celíaca, identificado principalmente piora em sintomas de qualidade de vida, como vitalidade e fraqueza.</p>	

					intervenção com frutanos, mas sem diferença significativa ( $0.07 \leq p \leq 0.15$ ).		
Dieterich et al, 2019 (Alemanha) <sup>17</sup>	Estudo clínico, randomizado, controle	n=29	<b>média por idade:</b> 33,3 anos 22 mulheres (76%) 7 homens (24%)	<b>Tratamento:</b> Dieta com 10g de glúten/dia; Dieta sem FODMAPs; Dieta sem glúten  <b>Seguimento:</b> <b>Tempo total: 8 semanas e 5 dias</b> 4 semanas de baseline (10g de glúten/dia) 2 semanas de Dieta sem FODMAPs; 5 dias de washout 2 semanas de dieta sem glúten  <b>Escala utilizada:</b> GSRS Psychological General Well-being Index - PGRW	<b>Escala utilizada: GSRS</b> - No baseline, os sintomas gastrointestinais eram significativamente diferentes entre o grupo SGNC e o grupo controle ( $13,8 \pm 6,2$ vs $3,5 \pm 2,4$ ; $p < 0.001$ ) - Após a dieta sem FODMAPs, os sintomas do grupo de SGNC melhoraram significativamente ( $8,7 \pm 5,2$ ; $p = 0.001$ ), principalmente em relação a refluxo, dor abdominal e indigestão. Os sintomas também apresentaram melhora quando os participantes estavam em uma dieta sem glúten ( $p > 0.05$ ). - O grupo controle apresentou melhora da dor abdominal ( $p = 0.045$ ), assim como para os sintomas em geral ( $p = 0.031$ ), para todas as intervenções. - No grupo SGNC, sintomas como diarreia e dor abdominal tiveram melhora mais pronunciada na dieta sem glúten do que quando comparado a dieta sem FODMAPs ( $p = 0.032$ ; $p = 0.001$ ), assim como os sintomas em geral ( $p = 0.04$ )	- Os parâmetros psicológicos no baseline, demonstraram que os pacientes com SGNC tinham a questão psicológica comprometida quando comparados aos do grupo controle ( $p < 0.01$ ). - Durante a dieta sem FODMAPs, houve melhora dos sintomas psicológicos no grupo SGNC ( $74.2 \pm 18$ ; $p = 0.001$ ) e mais ainda na dieta sem glúten, comparado aos do grupo controle ( $84.5 \pm 17.3$ ).	- A dieta sem FODMAPs apresentou melhora nos sintomas como refluxo, dor abdominal e indigestão. No entanto, a dieta sem glúten apresentou melhores resultados. - Com a dieta sem FODMAPs houve uma melhora nos sintomas psicológicos - Parâmetros psicológicos tiveram melhora ao seguir qualquer uma das dietas em relação ao baseline

#### 4.1. Sintomas Gastrointestinais

Os estudos analisados utilizaram diferentes instrumentos e protocolos para a avaliação das variáveis de interesse. Ambos, *Biesiekierski et al. (2013)*, nas duas intervenções, e *Skodje et al. (2018)*, utilizando o VAS, identificam que tanto FODMAPs, como frutanos especificamente, podem ser responsáveis pelos sintomas gastrointestinais na Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca. Um dos estudos cita melhora na dor abdominal, inchaço, fadiga, flatulência e satisfação da consistência das fezes ( $p < .0001$ ) quando houve restrição dos FODMAPs. Ambos identificaram que o sintoma de inchaço apresentava melhora ao seguir a dieta sem FODMAPs ou piorava ao incluir o nutriente na dieta (*Biesiekierski et al, 2013; Skodje et al, 2018*).

Utilizando o GSRS-IBS, *Dietrich et al. (2018)* e *Skodje et al. (2018)*, associaram menor quantidade de sintomas gastrointestinais à dieta sem FODMAPs, principalmente quando se avaliou dor abdominal. Outros sintomas como refluxo, indigestão e diarreia associaram o consumo de frutanos à piora dos sintomas gastrointestinais. Nesses estudos, foi realizada a comparação com da dieta sem glúten com a dieta baixa em FODMAPs, a qual demonstrou melhora superior nos sintomas gastrointestinais, entre eles distensão abdominal, diarreia e dor abdominal, distinguindo os sintomas significativos entre os estudos.

Um dos fatores limitantes para a comparação dos estudos, além das diferentes escalas utilizadas para classificação dos sintomas gastrointestinais, foram as distintas metodologias utilizadas, que visavam o mesmo desfecho. Enquanto o estudo de *Biesiekierski et al.* e *Dietrich et al.* retiraram os FODMAPs da dieta dos participantes, *Skodje et al.* adicionou barrinhas com frutanos (um nutriente classificado como FODMAPs), para análise dos sintomas. Além disso, no primeiro estudo de *Biesiekierski et al.* não foi possível realizar uma comparação entre as dietas sem glúten, com glúten, sem FODMAPs e placebo. Em geral, os ensaios clínicos demonstraram associação entre o aumento de sintomas gastrointestinais e o consumo de FODMAPs em pacientes com Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca.

#### 4.2. Qualidade de Vida

Todos os estudos avaliaram os sintomas psicológicos e qualidade de vida por meio de instrumentos e escalas distintas, dificultando a comparação entre eles. Em geral, os estudos foram unânimes em apontar que os FODMAPs na dieta pioravam os sintomas psicológicos antes de iniciar as intervenções, no período baseline. A dieta baixa em FODMAPs foi associada à menor quantidade de sintomas psicológicos nos estudos de *Dietrich et al., 2018* e *Biesiekierski et al, 2011*, quando comparada com a dieta sem glúten. Isso ocorre devido a severidade dos sintomas referidos da doença pelos participantes, os quais afetam diretamente a qualidade de vida. Esses resultados foram corroborados pelo estudo de *Skodje et al., 2018*, no qual os pesquisadores identificaram que uma dieta com adição de frutanos gerou uma piora na fraqueza e vitalidade, quando comparada a dieta com adição de glúten, além de demonstrar maior intensidade dos sintomas relacionados à qualidade de vida.

## DISCUSSÃO

A dieta reduzida em FODMAPs ainda não é bem estabelecida. Existe um protocolo desenvolvido em 1999 por Gibson e Shepard na Universidade de Monash em Melbourne que em 2005, foi proposto para indivíduos com Doença de Crohn e, posteriormente, Síndrome do Intestino Irritável pelos mesmos pesquisadores. Entretanto, essa dieta é baseada nos

alimentos cultivados na Austrália e na cultura alimentar dessa população, o que limita muito o conhecimento da quantidade de FODMAPs dos alimentos de outras populações. O estudo de *Biesiekierski et al*, 2011 foi desenvolvido na Austrália, porém os estudos de *Dietrich et al.*, 2018 e *Skodje et al.*, 2018 são estudos europeus, podendo ter influência da cultura alimentar local. Nenhum dos estudos avaliados especificou os alimentos que continham nas dietas baixas em FODMAPs.

O estudo de *Skodje et al.*, 2018 não utilizou como intervenção uma dieta reduzida em FODMAPs, porém ofertou a adição de frutanos em barrinhas alimentares como opção de alimentos contendo FODMAPs. O frutano é considerado apenas um dos FODMAPs existentes, o que gera a possibilidade de outras opções interferirem nos sintomas quando não controlada a dieta, o que foi o caso do estudo. No estudo de *Biesiekierski et al.* foi ofertada toda a dieta das intervenções para os pacientes, no entanto, nos outros estudos foram feitas apenas orientações para o seguimento da dieta com baixo teor de FODMAPs pelos participantes. Esse fato pode gerar um viés, por não controlar outros fatores que poderiam alterar os sintomas, além de ser difícil monitorar a adesão dos participantes às dietas.

Segundo *Muir et al.*, 2019 os valores de corte para um alimento ser considerado rico em FODMAPs são os seguintes: excesso de frutose <0,15 g por porção; oligossacarídeos <0,3 g por porção em produtos de grãos e cereais e <0,2 g por porção em frutas, vegetais e todos os outros produtos; e sorbitol ou manitol <0,2 g por porção. No entanto, esses valores são referentes a ensaio clínicos com pacientes portadores da Síndrome do Intestino Irritável e dessa maneira, ainda não é descrita a quantidade tolerável dessas substâncias para indivíduos com SGNC. Além disso, pode haver uma variabilidade individual quanto a tolerância desses compostos, assim como, alimentos específicos que podem gerar maior sensibilidade a cada indivíduo, o que não tem sido observado ainda em estudos atuais sobre FODMAPs<sup>18</sup>.

Alimentos que contêm glúten estão incluídos na lista dos alimentos que contêm FODMAPs, já que o glúten é um oligossacarídeo. Esse fato poderia justificar a remoção do glúten para melhorar os sintomas gastrintestinais em indivíduos com SGNC, já que se retira concomitantemente alimentos elevados em FODMAPs e dessa forma reduz a fermentação bacteriana intestinal. Entretanto, quando utilizada uma dieta sem glúten houve melhora superior dos sintomas gastrintestinais isoladamente, quando comparado a dieta com baixo teor de FODMAPs, demonstrando que o glúten parece ter maior influência nos indivíduos com SGNC do que os FODMAPs, nesse tipo de sintoma. Além disso, a dieta com baixo teor de FODMAPs, devido à alta restrição de alimentos, pode gerar problemas psicossociais pela dificuldade de socialização e alterações na microbiota intestinal devido a diminuição da ingestão de fibras<sup>19</sup>.

Em relação às limitações desta revisão, foram encontrados poucos estudos acerca da temática, já que ambos assuntos são estudados há pouco tempo. Além disso, não foi possível realizar uma meta análise da revisão devido a escassez de dados e uso de distintas escalas não passíveis de comparação. Os quatro estudos utilizaram tempos de intervenção e segmentos diferentes, o que dificulta resultados conclusivos em relação a melhora da sintomatologia em dieta com baixo teor FODMAPs. São necessários mais estudos para a análise da dieta baixa em FODMAPs na melhora dos sintomas gastrointestinais e qualidade de vida em indivíduos com Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca, além de uma padronização nos instrumentos para a avaliação entre as diferentes intervenções.



## CONCLUSÃO

Após análise dos estudos, foi concluído que os FODMAPs podem aumentar os sintomas gastrointestinais em pacientes com Sensibilidade ao Glúten Não-Celiaca, assim como promover piora na qualidade de vida e em sintomas psicológicos. No entanto, melhores resultados relacionados aos sintomas gastrointestinais são encontrados quando esses indivíduos aderem a uma dieta sem glúten sem necessidade da restrição de FODMAPs. São necessários mais estudos com escalas de variáveis e metodologias passíveis de comparação para resoluções com maiores aplicações clínicas para essa população.

## REFERÊNCIAS

1. Kupfer, S. S. & Jabri, B. Pathophysiology of Celiac Disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* vol. 22 (2012).
2. DeGeorge, K. C., Frye, J. W., Stein, K. M., Rollins, L. K. & McCarter, D. F. Celiac Disease and Gluten Sensitivity. *Prim. Care - Clin. Off. Pract.* **44**, 693–707 (2017).
3. Sapone, A. *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* **10**, (2012).
4. Fasano, A., Sapone, A., Zevallos, V. & Schuppan, D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* **148**, 1195–1204 (2015).
5. Volta, U. *et al.* Nonceliac Wheat Sensitivity: An Immune-Mediated Condition with Systemic Manifestations. *Gastroenterol. Clin. North Am.* **48**, 165–182 (2019).
6. Czaja-Bulsa, G. Non coeliac gluten sensitivity - A new disease with gluten intolerance. *Clin. Nutr.* **34**, 189–194 (2015).
7. Morrison, D. J. & Preston, T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* vol. 7 (2016).
8. Biesiekierski, J. R., Newnham, E. D., Shepherd, S. J., Muir, J. G. & Gibson, P. R. Characterization of adults with a self-diagnosis of nonceliac gluten sensitivity. *Nutr. Clin. Pract.* **29**, 504–509 (2014).
9. Muir, J. G., Varney, J. E., Ajamian, M. & Gibson, P. R. Gluten-free and low-FODMAP sourdoughs for patients with coeliac disease and irritable bowel syndrome: A clinical perspective. *Int. J. Food Microbiol.* **290**, 237–246 (2019).
10. Solar, I. *et al.* Irritable bowel syndrome: associations between FODMAPS intake, problematic foods, adiposity, and gastrointestinal symptoms. *Eur. J. Clin. Nutr.* **73**, (2019).
11. Priyanka, P., Gayam, S. & Kupec, J. T. The role of a low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyol diet in nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2018**, (2018).
12. Biesiekierski, J. R. *et al.* Quantification of fructans, galacto-oligosacharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J. Hum. Nutr. Diet.* **24**, (2011).
13. Catassi, C. *et al.* Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): The salerno experts' criteria. *Nutrients* **7**, (2015).
14. Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. & Elmagarmid, A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst. Rev.* **5**, (2016).
15. Biesiekierski, J. R. *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* **145**, (2013).
16. Skodje, G. I. *et al.* Fructan, Rather Than Gluten, Induces Symptoms in Patients With Self-Reported Non-Celiac Gluten Sensitivity. *Gastroenterology* **154**, 529-539.e2 (2018).
17. Dieterich, W. *et al.* Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin. Nutr.* **38**, 697–707 (2019).

18. Whelan, K., Martin, L. D., Staudacher, H. M. & Lomer, M. C. E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J. Hum. Nutr. Diet.* **31**, 239–255 (2018).
19. R., D. G., U., V. & P.R., G. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: Facts or fiction? *Gut* **65**, 169–178 (2016).

### Material Suplementar

Quadro 1. Estratégias de busca

Estratégia simples	("Non celiac gluten sensitivity" OR "Gluten sensitivity" OR "Gluten sensitive" OR "Gluten-related disorders" OR "Gluten intolerance" OR "Spectrum of gluten-related disorders" OR "Sensibilidad no celiaca al gluten" OR "Non celiac wheat sensitivity" OR "non celiac") AND ("Low fodmap diet" OR "FODMAPs" OR "FODMAP" OR "Fermentable oligo- di- and mono-saccharides and polyols" OR "monossacarídeos" OR "monosaccharides" OR "monosacáridos" OR "dissacarídeos" OR "disaccharides" OR "disacáridos" OR "oligosacarídeos" OR "oligosaccharides" OR "oligosacáridos" OR "polioles" OR "polióis" OR "polyols" OR "frutossacarídeos" OR "fructooligosaccharides" OR "fructooligosacáridos" OR "fructose" OR "fructose" OR "fructosa" )
Estratégia Pubmed	((((((((("Non celiac gluten sensitivity"[Title/Abstract] OR "gluten sensitivity"[Title/Abstract] OR "gluten sensitive"[Title/Abstract] OR "gluten-related disorders"[Title/Abstract] OR "gluten intolerance"[Title/Abstract] OR "Spectrum of gluten-related disorders"[Title/Abstract] OR "Sensibilidad no celiaca al gluten"[Title/Abstract] OR "Non celiac"[Title/Abstract] OR "Non celiac wheat sensitivity"[Title/Abstract])))))) AND (((((((((((((((((((("Low fodmap diet"[Title/Abstract] OR "FODMAPs"[Title/Abstract] OR "FODMAP"[Title/Abstract] OR "Fermentable oligo-di- and mono-saccharides and polyols"[Title/Abstract] OR "Monosaccharides"[Title/Abstract] OR "monossacáridos"[Title/Abstract] OR "monossacarídeos"[Title/Abstract] OR "dissacarídeos"[Title/Abstract] OR "disaccharides"[Title/Abstract] OR "disacáridos"[Title/Abstract] OR "oligosacarídeos"[Title/Abstract] OR "oligosaccharides"[Title/Abstract] OR "oligosacáridos"[Title/Abstract] OR "polioles"[Title/Abstract] OR "polióis"[Title/Abstract] OR "polyols"[Title/Abstract] OR

	<p>“frutossacarídeos”[Title/Abstract] OR  “fructooligosaccharides”[Title/Abstract] OR  “fructooligosacáridos”[Title/Abstract] OR “frutose”[Title/Abstract] OR  “fructose”[Title/Abstract] OR “fructosa”[Title/Abstract]))))))))))))))</p> <p>Sort by: Best Match Filters: published in the last 10 years; Humans; Adult: 19+ years</p>
Estratégia Scopus	<p>(“Non celiac gluten sensitivity” OR “gluten sensitivity” OR “Gluten sensitive” OR “Gluten- related disorders” OR “Gluten intolerance” OR “Spectrum of gluten-related disorders” OR “Sensibilidad no celiaca al gluten” OR “Non celiac wheat sensitivity” OR “non celiac”) AND ( “Low fodmap diet” OR “FODMAPS” OR “Fodmap” OR “Fermentable oligo-di- and mono-saccharides and polyols” OR “monossacarídeos” OR “monosaccharides” OR “monosacáridos” OR “dissacarídeos” OR “disaccharides” OR “disacáridos” OR “oligossacarídeos” OR “oligosaccharides” OR “oligosacáridos” OR “polioles” OR “polióis” OR “polyols” OR “frutossacarídeos” OR “fructooligosaccharides” OR “fructooligosacáridos” OR “frutose” OR “fructose” OR “fructosa” ) AND NOT ( “child” OR “children” OR “young”) AND ( “adults” ) AND ( EXCLUDE ( PUBYEAR , 2008 ) OR EXCLUDE ( PUBYEAR , 2007 ) OR EXCLUDE ( PUBYEAR , 2006 ) OR EXCLUDE ( PUBYEAR , 2005 ) OR EXCLUDE ( PUBYEAR , 2004 ) OR EXCLUDE ( PUBYEAR , 1995 ) )</p>
Estratégia SciELO	<p>(“Non celiac gluten sensitivity” ) OR (“Gluten sensitivity” ) OR (“Gluten sensitive” ) OR ( “Gluten-related disorders”) OR (“Gluten intolerance”) OR (“Spectrum of gluten-related disorders”) OR (“Sensibilidad no celiaca al gluten”) OR (“Non celiac wheat sensitivity”) OR ( “non celiac”) AND (“Low fodmap diet” ) OR (FODMAPs) OR (“FODMAP”) OR (“Fermentable oligo-di-and mono-saccharides and polyols”) OR (“monossacarídeos”) OR (monosaccharides) OR (monosacáridos) OR (dissacarídeos) OR (disaccharides) OR (disacáridos) OR (oligossacarídeos) OR (oligosaccharides) OR (oligosacáridos) OR (polioles) OR (polyols) OR (frutossacarídeos) OR (fructooligosaccharides) OR (polióis) OR (fructooligosacáridos) OR (frutose) OR (fructose ) OR (fructosa)</p>
Estratégia Embase	<p>('non celiac gluten sensitivity'/exp OR 'non celiac gluten sensitivity' OR 'gluten sensitivity'/exp OR 'gluten sensitivity' OR 'gluten sensitive' OR 'gluten-related disorders' OR 'gluten intolerance'/exp OR 'gluten intolerance' OR 'spectrum of gluten-related disorders' OR 'sensibilidad no celiaca al gluten' OR 'non celiac wheat sensitivity'/exp OR 'non celiac wheat sensitivity' OR 'non celiac') AND ('low fodmap diet'/exp OR 'low fodmap diet' OR 'fodmaps' OR 'fodmap' OR 'fermentable oligo-di-and mono-saccharides and polyols' OR 'monossacarídeos' OR 'monosaccharides'/exp OR 'monosaccharides' OR 'monosacáridos' OR 'dissacarídeos' OR 'disaccharides'/exp OR 'disaccharides' OR 'disacáridos' OR 'oligossacarídeos' OR 'oligosaccharides'/exp OR 'oligosaccharides' OR 'oligosacáridos' OR 'polioles' OR 'polióis' OR 'polyols' OR 'frutossacarídeos' OR 'fructooligosaccharides' OR 'fructooligosacáridos' OR 'frutose' OR 'fructose'/exp OR 'fructose' OR 'fructosa') AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [2010-2020]/py</p>

