



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

**EFEITO DE UMA DIETA POBRE EM AMIDO NOS
PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA ACTIVIDADE,
REPERCUSSÃO FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA DOS
DOENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE**

Trabalho submetido por
Ana Rita Silva
para obtenção de grau de Mestre em Nutrição Clínica

Trabalho orientado por
Professora Doutora Fernanda Mesquita

e coorientado por
Prof. Doutor Fernando Pimentel-Santos

Outubro de 2014

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.
Contudo, o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”*

Madre Teresa de Calcutá

Dedicatória

Dedico este projecto ao meu avô, por me ter sempre mostrado que independentemente da força da tempestade, a persistência e a vontade permitem-nos chegar onde quisermos. Por me ter feito ver que somos muitas vezes mais fortes do que imaginamos.

É hoje uma estrela no céu, que brilha mais que as outras.

Agradecimentos

O espaço de agradecimentos é demasiado curto para que pudesse expor verdadeiramente o tamanho da minha gratidão para com as pessoas que mais proximamente me acompanharam neste percurso. Ainda assim, tentarei expressar por palavras o que sinto do fundo do coração.

Às Coordenadoras do Mestrado de Nutrição Clínica, Professora Doutora Fernanda Mesquita, Professora Alexandra Bernardo e Professora Paula Pereira, agradeço a oportunidade que me deram para frequentar este Mestrado, que muito contribuiu para a evolução da minha formação académica.

À Professora Doutora Fernanda Mesquita, pela orientação, apoio e prontidão no auxílio quando me encontrava mais perdida. A certeza da sua presença e de poder contar com a sua experiência e conhecimento deram-me sempre a segurança de que precisava para dar o passo seguinte.

Ao Prof. Doutor Fernando Pimentel, o meu sincero agradecimento pelo profissionalismo e exigência que me permitiram chegar mais longe e que muito estimularam o meu desejo de saber mais e fazer melhor. Um Muito Obrigada por todo o apoio e orientação, sem a qual não teria conseguido chegar onde cheguei.

Ao Prof. Doutor Jaime Branco, agradeço pelo apoio que me deu ao longo do desenrolar deste Projecto.

Ao Centro Hospitalar de Lisboa-Occidental Egas Moniz, agradeço por me ter proporcionado todas as condições necessárias ao desenvolvimento do projecto. À Enfermeira Maria José e às Auxiliares do Serviço de Reumatologia, em especial à Sandra, agradeço toda a disponibilidade. Expresso também a minha gratidão a Todos os Pacientes, cuja participação foi fundamental para tornar possível este estudo e permitir uma evolução científica dos conhecimentos nesta área.

Às minhas colegas de Mestrado, a Raquel, Sandra, Inês, as Cátias e a Elisabete, um Muito Obrigada por toda a força e pelo entendimento pleno nos momentos mais difíceis. Não tenho palavras para agradecer à Francisca, Bia e Joana, por todo o carinho e amizade que sempre me deram.

Ao meu Pai, Mãe e Irmão, pela dedicação, pela sabedoria e por toda a ajuda e apoio que me deram ao longo de todo o Mestrado. Obrigada por me colocarem sempre no caminho certo, mas também pela confiança e certeza de que iria conseguir. Obrigada por acreditarem sempre em mim e por tudo o que me ensinaram. À restante família, um Muito Obrigada pelo apoio e preocupação constantes.

Ao Tiago, pelo amor e carinho, pela paciência e por toda a dedicação e palavras de afecto, pela transmissão de confiança e força em todos os momentos. Muito Obrigada por me acompanhares neste Percurso, por estares sempre ao meu lado, e pela amizade incondicional.

Resumo

Background

Vários estudos puseram em evidência a associação entre a ingestão de amido e a actividade da Espondilite Anquilosante (EA). O objectivo fundamental deste estudo é analisar os efeitos de uma intervenção nutricional através de uma dieta pobre em amido, nos parâmetros de avaliação da actividade da EA.

Método

Este estudo compreende duas partes, a primeira correspondente a um estudo transversal e a segunda a um estudo prospectivo. A amostra é constituída por doentes com EA, seguidos no Serviço de Reumatologia do CHLO, Hospital de Egas Moniz. No estudo transversal foi feita uma averiguação da quantidade de amido ingerida diariamente, mediante o preenchimento de um diário alimentar durante 5 dias consecutivos. No estudo prospectivo, os doentes foram submetidos a uma dieta com redução de ingestão de amido, durante 3 meses. Foram preenchidos os questionários BASDAI, BASFI, BASG e SF-36, tendo-se registado os valores peso, altura, PCR, VS e a terapêutica efectuada. Na análise estatística, recorreu-se ao Coeficiente de Correlação de Spearman para avaliar a existência de associações entre as variáveis em estudo. Realizaram-se Regressões Lineares para identificar o impacto da ingestão de amido nos parâmetros de avaliação da doença, ajustando para os factores de confundimento. Foi realizado o Teste de Wilcoxon, para verificação da existência de diferenças entre as variáveis em estudo.

Resultados

A análise estatística revelou que a ingestão de amido se associa significativamente ao BASDAI, BASFI, BASG e VS ($p < 0.05$), tendo-se verificado que a ingestão média de amido apresenta um poder de explicação da variabilidade de 96,8%, 98,3% e 93,0%, respectivamente para as variáveis BASDAI, BASFI e BASG ($p < 0.05$). Observaram-se diferenças estatisticamente significativas para os parâmetros de avaliação da doença, antes e depois da intervenção, nomeadamente o BASDAI, BASG, PCR e VS ($p < 0.05$).

Conclusão

Observa-se uma relação significativa entre a ingestão de amido e os parâmetros de avaliação da doença, evidenciando o interesse de aprofundar os estudos nesta área.

Palavras-chave: Espondilite Anquilosante; Amido; Klebsiella; HLA-B27.

Abstract

Background

Several studies have highlighted the association between starch intake and Ankylosing Spondylitis (AS) symptoms. The aim of this study is to analyze the effects of a nutritional intervention through a low starch diet, in the evaluation parameters of AS activity.

Method

This study comprises two parts, the first corresponding to a cross-sectional study and the second to a prospective study. The sample consisted of a number of patients with AS from the Division of Rheumatology in CHLO, Hospital Egas Moniz. In the cross-sectional study, it was performed a research on the amount of daily ingested starch, by filling in a food diary for 5 consecutive days. In the prospective study, patients underwent a diet with reduced intake of starch, for 3 months. They had answered BASDAI, BASFI, BASG and SF-36 questionnaires, being also registered the PCR and ERS values, as well as the pharmacological drugs intake. In the statistical analysis, it was used the Spearman Correlation Coefficient to assess the existence of associations between the study variables. Linear Regressions were performed to identify the impact of starch intake in the evaluation parameters of the disease, making the necessary adjustments for the confounding factors. The Wilcoxon Test was performed to check the differences between the study variables.

Results

The statistical analysis revealed that the ingestion of starch is significantly associated to BASDAI, BASFI, BASG and ERS ($P < 0.05$), and it was found that the average intake of starch has a variability explanation power of 96.8%, 98.3% and 93.0%, for the BASDAI, BASFI and BASG ($p < 0.05$) variables, respectively. Statistically significant differences were found in the assessment criteria of the disease, before and after the intervention, namely concerning the BASDAI, BASG, PCR and ERS ($p < 0.05$).

Conclusion

There seems to be a significant relationship between starch intake and the evaluation parameters of the disease, evidencing the interest in continuing the studies in this area.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Starch; Klebsiella; HLA-B27.

Índice Geral

1	Introdução.....	13
2	Objectivos.....	25
2.1	Objectivo principal.....	25
2.2	Objectivos secundários.....	25
3	Materiais e métodos.....	26
3.1	Primeira Fase do Estudo, Estudo Transversal.....	27
3.1.1	Amostragem.....	27
3.1.2	Critérios de elegibilidade.....	27
3.1.3	Instrumentos.....	28
3.1.4	Análise estatística.....	30
3.2	Segunda Fase do Estudo, Estudo Experimental.....	31
3.2.1	Amostragem.....	31
3.2.2	Protocolo.....	31
3.2.3	Instrumentos.....	32
3.2.4	Análise estatística.....	32
4	Resultados.....	35
4.1	Primeira Fase do Estudo, Estudo Transversal.....	35
4.2	Segunda Fase do Estudo, Estudo Experimental.....	38
5	Discussão.....	41
6	Caso de Estudo.....	44
6.1	Caso de Sucesso.....	44
6.2	Caso de Insucesso.....	46
6.3	Discussão e Conclusão.....	46
7	Conclusão.....	48
8	Bibliografia.....	49

Índice de Figuras

Figura 1: Célula apresentadora de antígenos, adaptado de (W. Michael McDonnell and Michigan. 2014)	15
Figura 2: Simetrias moleculares entre a <i>Klebsiella Pneumoniae</i> e os antígenos, adaptado de (Rashid 2011)	17
Figura 3: Semelhanças moleculares entre os péptidos das enzimas da <i>Klebsiella Pneumoniae</i> , <i>K.P. Pullulase</i> e <i>K.P. Nitrogenase Redutase</i> , e o HLA-B27, adaptado de (Alan Ebringer 2006).....	18
Figura 4: Proposta para a origem do desenvolvimento da EA, adaptado de (Alan Ebringer 2006).....	19

Índice de Tabelas

Tabela 1: Resumo dos estudos realizados no âmbito do impacto da ingestão de amido na EA.....	22
Tabela 2: Caracterização da amostra da 1ª fase do estudo	35
Tabela 3: Teste à homogeneidade das variáveis da 1ª fase do estudo.....	36
Tabela 4: Associação entre a ingestão diária de amido e os parâmetros de avaliação da doença.....	37
Tabela 5: Poder explicativo da ingestão de amido para os parâmetros de avaliação da doença.....	37
Tabela 6: Caracterização da amostra da 2ª fase do estudo	38
Tabela 7: Teste à homogeneidade das variáveis da 2ª fase do estudo.....	39
Tabela 8: Diferença entre os parâmetros de avaliação da doença, antes e após a intervenção nutricional	40
Tabela 9: Comparação dos parâmetros de avaliação – caso de estudo	45

Lista de Abreviaturas

AINE's – Antiinflamatórios Não Esteroides

ASDAS - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index*

BASG - *Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score*

CHLO – Centro Hospitalar de Lisboa-Occidental

DMARD's - Medicamentos Modificadores da Doença

EA – Espondilite Anquilosante

HLA - *Human Leukocyte Antigens*, ou Antígeno Leucocitário Humano

IgA – Imunoglobina A

IMC – Índice de Massa Corporal

K.P. Nitrogenase Redutase - *Klebsiella Pneumoniae Nitrogenase Redutase*

K.P. Pullulase - *Klebsiella Pneumoniae Pullulase*

MHC – *Major Histocompatibility Complex* ou Complexo Major de Histocompatibilidade

PCR – Proteína C Reactiva

SF36 – *Short Form Questionnaire*

SpA's – *Spondylarthritis* ou Espondilartrites

VS – Velocidade de Sedimentação

1 Introdução

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica e progressiva, que afecta maioritariamente o esqueleto axial (Ebringer and Wilson 2000), com tendência para a anquilose, ocorrendo conseqüentemente uma limitação da mobilidade. Adicionalmente, algumas das articulações periféricas podem ser igualmente afectadas, em particular os joelhos, as coxo-femorais e os ombros (Ebringer and Rashid 2007). Esta doença integra o grupo das Espondilartrites (SpA's), de que também fazem parte a artrite reactiva, a artrite psoriásica, a artrite associada à uveíte, a artrite associada às doenças intestinais inflamatórias e as espondilartrites indiferenciadas (Sieper, Braun et al. 2002).

A EA surge habitualmente entre os 20 e os 30 anos, período correspondente à fase mais produtiva da vida do indivíduo, o que muitas vezes afecta o exercício da sua profissão (Sieper, Braun et al. 2002) e a vida social. Pode afectar ambos os sexos, mas os homens são habitualmente mais comprometidos. A prevalência desta doença nos caucasianos é de 0.2% a 0.5% (Reveille 2011). Desconhece-se o valor exacto em Portugal, mas uma publicação recente do “Observatório Nacional das Doenças Reumáticas” (Monjardino, Lucas et al. 2011) aponta para os 0.6%.

O diagnóstico segundo os Critérios modificados de Nova Iorque (Moll and Wright 1973), passa pela identificação de sacroileíte radiológica pelo menos grau 2 se bilateral ou grau 3-4 se unilateral e de pelo menos mais um dos seguintes critérios clínicos:

- Dor lombar com pelo menos 3 meses de duração, melhoria com exercício e não com o repouso;
- Diminuição da mobilidade da coluna lombar nos plano frontal e sagital;
- Diminuição expansão torácica para sexo e idade.

Tentando promover um diagnóstico precoce, o grupo ASAS propôs em 2010 os critérios para Espondilartrite axial. Em indivíduos com dor lombar crónica e de idade inferior a 45 anos, faz-se o diagnóstico se na presença do gene HLA-B27 se associarem pelo menos dois ou, se na presença de sacroiliíte (radiológica ou na ressonância magnética nuclear) se associar pelo menos um, dos seguintes critérios: dor lombar inflamatória, artrite periférica, entesetite, dactilite, uveíte, psoríase, colite ulcerosa, doença de Chron, boa resposta aos AINE, história familiar para SpA e HLA B27.

O tratamento habitual passa pela prescrição de medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE's). Se houver falência de 2 AINE's deve-se ponderar o uso de produtos biotecnológicos Anti-TNF α (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab) (Sieper, Braun et al. 2002). Se houver envolvimento periférico poderá ser equacionado o uso de medicamentos modificadores da doença (DMARD's). É ainda sugerido que o doente faça exercício físico e fisioterapia. Este tipo de abordagem contribui para a diminuição das dores lombares e da inflamação, melhorando a qualidade de vida do doente, embora nenhum destes medicamentos leve à reversão completa da doença (Kroesen, Widmer et al. 2003; Alan Ebringer 2006).

A investigação nesta área permitiu identificar a existência de uma associação da doença ao *Complexo Major de Histocompatibilidade* (MHC), especificamente ao *HLA-B27*. O MHC apresenta-se como sendo um grupo de cerca de 200 genes de um mesmo cromossoma, o cromossoma 6, que possui uma importância fundamental no sistema imunológico. No caso do ser humano, o MHC tem a designação de HLA (*Human Leukocyte Antigens*, ou Antígeno Leucocitário Humano). Estas moléculas são responsáveis, entre várias funções imunológicas, pela produção de anticorpos, selecção das células T, indução de tolerância e das respostas inflamatórias (Magalhães 2004).

O HLA pode ser dividido em quatro regiões, nomeadamente:

- 1) Genes da classe I do HLA (HLA-A, HLA-B e HLA-C);
- 2) Genes da classe II do HLA (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR);
- 3) Genes das proteínas inflamatórias (Citocinas, TNF, Linfócitos T e B);
- 4) Genes do complemento (C2 e C4).

No que diz respeito à EA, sabe-se que existem vários subtipos do gene HLA-B27, sendo o *B2705 o mais comum em caucasianos e o que existe em maior proporção no mundo (Sheehan 2010).

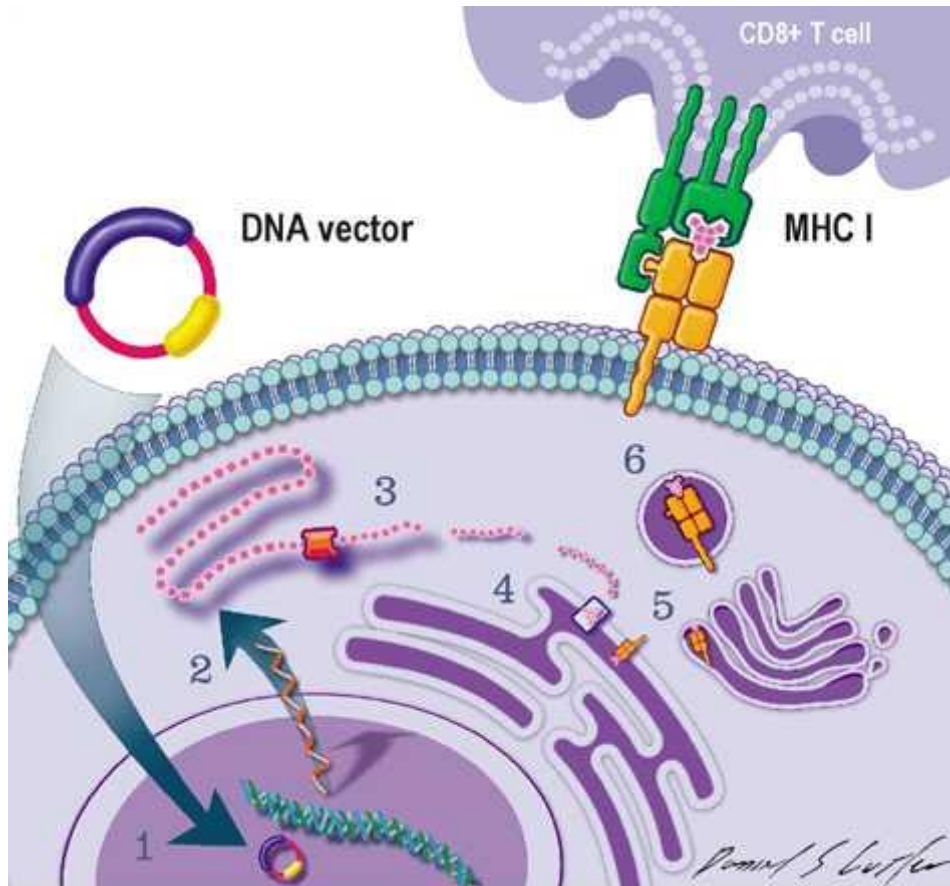


Figura 1: Célula apresentadora de antígenos, adaptado de (W. Michael McDonnell and Michigan. 2014)

Após o reconhecimento de uma molécula “trigger”, verifica-se um aumento da produção de citocinas inflamatórias, a activação do TNF-alfa e interferons. A resposta inflamatória aumenta devido à exposição contínua do “trigger” (Agustin Busta 2011).

Regista-se uma associação da EA com o HLA-B27, em 96% dos casos descritos em várias populações caucasianas (Ebringer and Rashid 2007; Rashid 2011). Nas populações do Sul da Europa essa associação parece ser menor tendo sido descrito na população Portuguesa uma associação em 80,2% (F. M. Pimentel dos Santos 2007). Contudo, a prevalência deste gene na população em geral é de cerca de 8%. Destes, apenas cerca de 5% desenvolverão a doença embora a proporção suba para 20% se existir história familiar (Magalhães 2004).

Alguns estudos indicam existir uma relação entre a proteína codificada pelo HLA-B27 e a *Klebsiella Pneumoniae*, uma bactéria que se encontra presente na flora intestinal. A flora intestinal dos humanos é composta por uma variedade enorme de bactérias, que convivem em equilíbrio, apresentando funções muito importantes relacionadas com o

sistema imunitário. A alteração desta flora ocorre de forma mais significativa para as espécies de *Helicobacter*, *bacteroides vulgatus*, bactérias redutoras de sulfato e para a *Klebsiella Pneumoniae* (RACHEL J. CAHILL 1997; S. Stebbings 2002). Nenhuma outra bactéria para além da *Klebsiella* revelou ter uma influência etiopatogénica tão significativa na EA (Rashid and Ebringer 2007).

A *Klebsiella* é uma bactéria gram-negativa, que está na origem de diversas infecções, entre as quais a pneumonia e meningite. Nos doentes de EA, encontra-se frequentemente uma concentração aumentada desta bactéria nas fezes (Ebringer, Cawdell et al. 1978; Sieper, Braun et al. 2002; Alan Ebringer 2006), o que permitiu colocar a hipótese de uma possível relação entre a *Klebsiella* e a doença. Actualmente, estão já desenvolvidos vários estudos que reforçam este facto:

1. Verificou-se um aumento do IgA sérico, do IgA secretório para a *Klebsiella* nos doentes com EA (P. COWLING 1980; Hakim Hocini and Bruno Larget-Piet 1992; Maki-Ikola 1995).
2. Verificou-se um aumento sérico dos anticorpos específicos anti-*Klebsiella* e não de anticorpos específicos para as outras bactérias. Este facto foi identificado em três estudos, alguns de grande dimensão (A. TRULL 1984; O. MAË KI-IKOLA 1997);
3. Existe evidência de uma relação de reactividade cruzada entre os antigénios da *Klebsiella* e os antigénios do próprio indivíduo, nomeadamente presentes na proteína codificada pelo gene HLA-B27 e no colagénio tipo I, III e IV (Avakian, Welsh et al. 1980).
4. Um outro estudo revelou a existência de uma relação fortemente significativa entre a presença de *Klebsiella Pneumoniae* nas fezes e a doença inflamatória do intestino em fase activa (Ebringer, Cawdell et al. 1978).

Uma das hipóteses que estabelece a associação entre a bactéria e a doença assenta no poder de ligação do HLA-B27 com antigénios desta bactéria, e simultaneamente à simetria molecular com o colagénio tipo I, III e IV. De forma mais detalhada verificou-se a nível molecular, uma semelhança entre duas enzimas produzidas pela *Klebsiella*, a *Klebsiella Pneumoniae Nitrogenase Redutase* (*K.P.Nitrogenase Redutase*) e a *Klebsiella Pneumoniae Pullulase* (*K.P.Pullulase*), e a sequência de aminoácidos

encontrada na proteína codificada pelo HLA-B27, respectivamente as sequências “QTDRED” e “DRDE/DRED” (Rashid and Ebringer 2007; Rashid 2011). A *Klebsiella* parece assim poder ter um papel vital no início e perpetuação da doença (Ebringer, Cawdell et al. 1978; S. Stebbings 2002).

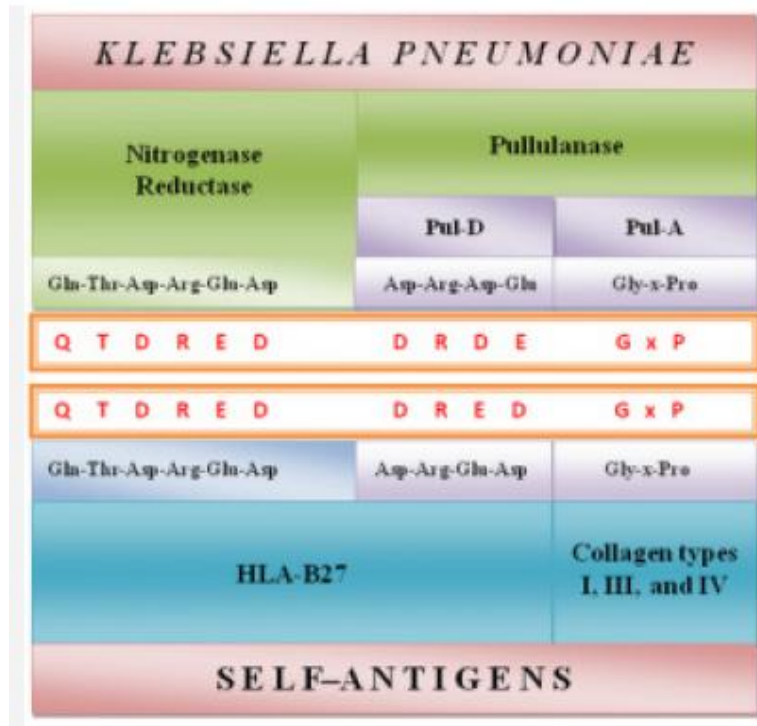


Figura 2: Simetrias moleculares entre a *Klebsiella Pneumoniae* e os antígenos, adaptado de (Rashid 2011)

No indivíduo com EA, os anticorpos tipo IgA, contra as sequências descritas, parecem estar aumentados (Ebringer and Wilson 2000). Adicionalmente, a enzima *K. P. Pullulase* apresenta uma segunda sequência tripeptídica aparentemente homóloga a sequências presentes no colágeno tipo I (presente nos ossos e tendões), no tipo III (presente nos músculos) e no tipo IV (presente na retina). De forma análoga, nos doentes com EA, os anticorpos contra estes tipos de colágeno encontram-se significativamente aumentados, podendo reagir de forma cruzada com a *Klebsiella* (Ebringer and Wilson 2000; Rashid 2011). Desta forma, surgiu uma hipótese explicativa para o desencadear da doença: a teoria do mimetismo molecular.

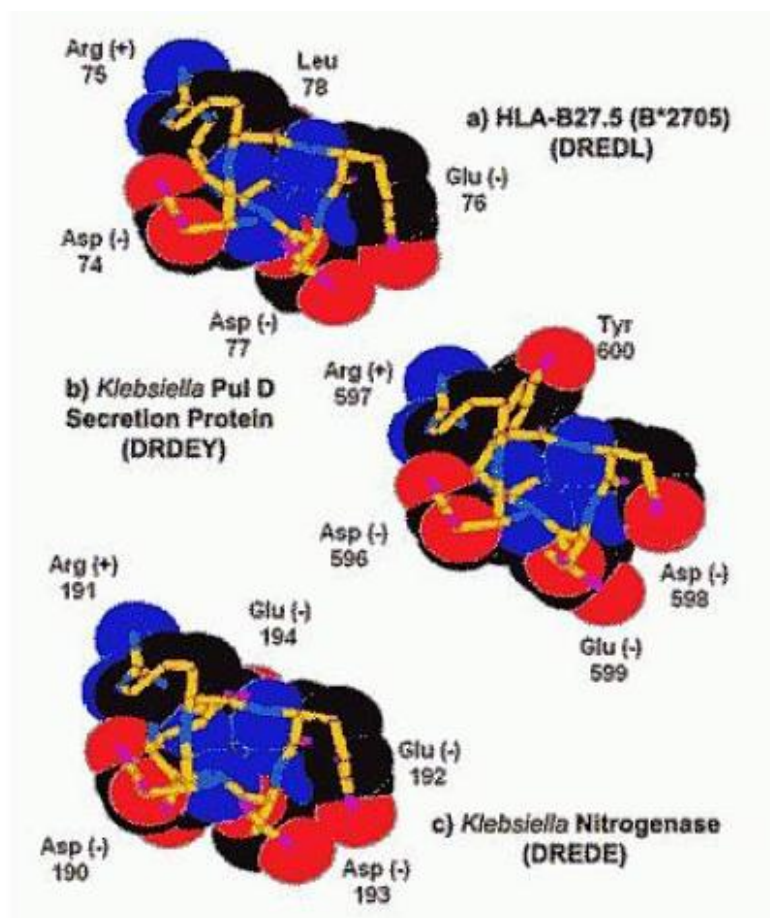


Figura 3: Semelhanças moleculares entre os péptidos das enzimas da *Klebsiella Pneumoniae*, *K.P. Pullulase* e *K.P. Nitrogenase Redutase*, e o HLA-B27, adaptado de (Alan Ebringer 2006)

A teoria do mimetismo molecular baseia-se na modelação molecular do HLA-B27, que ocorre através da ponte bissulfito com o resíduo de cisteína na posição 67 do gene, da qual resulta o desenrolamento parcial da hélice-alfa na fenda de ligação de péptidos. Esta reacção, em conjunto com o aumento dos níveis de expressão de HLA-B27, aumenta a susceptibilidade para a doença, através de reacções cruzadas entre os anticorpos anti-*Klebsiella* e os componentes do “eu” (Avakian, Welsh et al. 1980; Alan Ebringer 2006).

As reacções cruzadas desencadeiam o aparecimento de cascatas inflamatórias, envolvendo o sistema de complemento e a produção de várias citocinas inflamatórias, que resultam nas alterações patológicas típicas da doença, como fibrose e a calcificação (Alan Ebringer 2006).

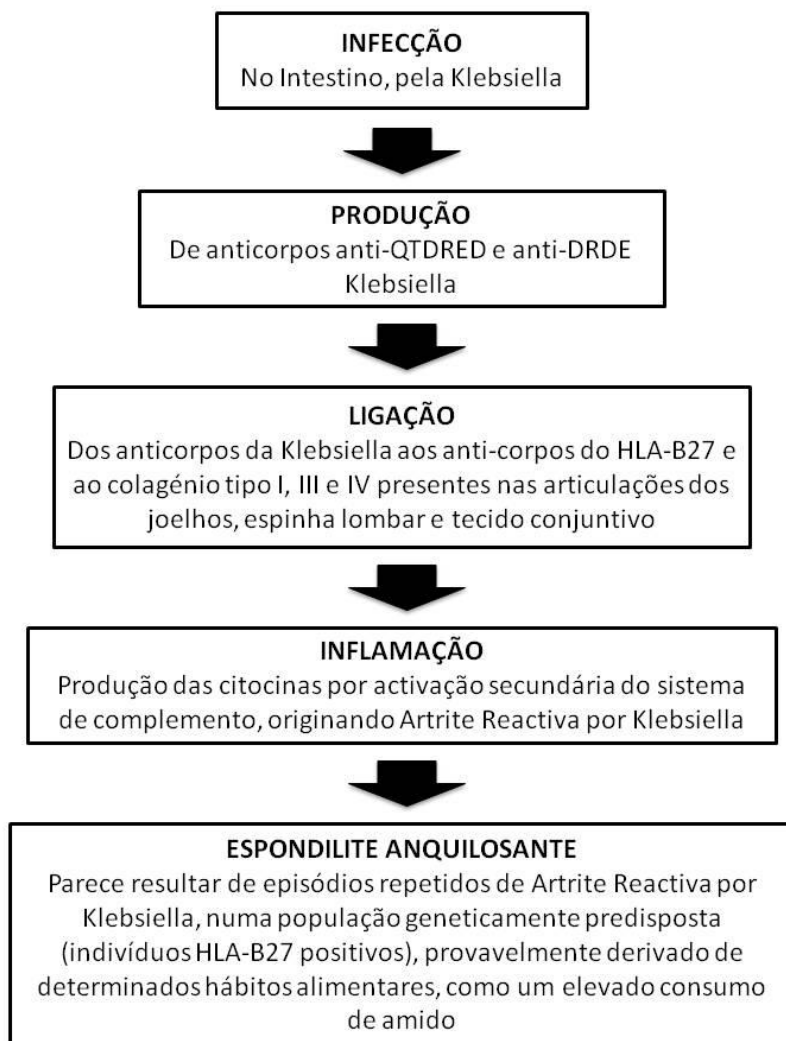


Figura 4: Proposta para a origem do desenvolvimento da EA, adaptado de (Alan Ebringer 2006)

Tem-se especulado que esta bactéria poderá funcionar como “gatilho” na génese da doença, através da indução de uma resposta imune e citolítica, levando à lesão e promovendo a perpetuação da inflamação (Ebringer and Wilson 2000). Neste sentido, e como consequência destas interações, existe a possibilidade de que uma redução da flora intestinal, e em particular da *Klebsiella*, possa ser benéfica na evicção da progressão da doença e constituir uma forma de abordagem terapêutica da EA.

Muitos estudos indicam que a flora bacteriana cresce na presença de uma dieta rica em hidratos de carbono (Ebringer and Rashid 2007). No que diz respeito à *Klebsiella*, esta não consegue crescer na presença da celulose derivada das plantas, mas consegue crescer num meio rico em açúcares simples. Contudo, estes monossacarídeos e dissacarídeos são rapidamente absorvidos, não estando por isso disponíveis para

servirem de substrato para a fermentação bacteriana no cólon (Ebringer and Wilson 1996).

O amido, um dos polissacarídeos mais abundantes nos alimentos de origem vegetal, encontrando-se presente nomeadamente nos cereais, tubérculos e em algumas frutas, tem uma digestibilidade mais longa que os monossacarídeos, podendo servir de substrato natural para a flora intestinal (Alan Ebringer 2006).

O amido é quimicamente composto por duas famílias de polímeros: a amilose e a amilopectina. Tipicamente, na mesma molécula de amido, a amilopectina existe numa percentagem superior (70% a 80%) à da amilose (20% a 30%), embora também existam alguns produtos com uma maior percentagem de amilose (55%) ou de amilopectina (98%) (Stipanuk 2013).

As maiores fontes de amido são o milho, a batata, o arroz, a tapioca e a farinha de trigo, existindo também em menor quantidade nas bananas verdes.

A digestão do amido é feita através da actividade das enzimas α -amilase (α -1,4-glicano hidrolase) e β -amilase (β -1,4-glicano maltohidralase), que rompem as ligações das cadeias de amilose e de amilopectina por reacções de hidrólise. Estas enzimas encontram-se na saliva e no suco pancreático, sendo activadas em meio alcalino (dos Santos, Araujo et al. 1999; Stipanuk 2013). Contudo, existem alguns factores que podem afectar a digestibilidade do amido, nomeadamente a relação amilose/amilopectina, o grau de cristalinidade, a estrutura física da molécula, a presença de celulose e o tipo de processamento do amido (dos Santos, Araujo et al. 1999; Lobo 2003; Stipanuk 2013).

De facto, alguns estudos indicam que o ser humano não consegue absorver entre 5% e 20% do amido presente na farinha de trigo, um cereal presente na maioria dos alimentos processados que estão frequentemente presentes na nossa alimentação, devido à sua grande disponibilidade nos dias de hoje. A dificuldade na absorção do amido deve-se ao facto de se formarem complexos insolúveis de hidratos de carbono e proteínas presentes neste cereal (Ebringer and Wilson 1996).

Vários estudos apontam para os benefícios de uma dieta pobre em amido nos doentes com EA, no sentido de uma melhoria do seu quadro clínico, na medida em que iria diminuir a concentração de *Klebsiella* e, conseqüentemente, a inflamação intestinal (Ebringer and Wilson 2000).

Uma dieta pobre em amido consiste em evitar os alimentos que sejam ricos neste nutriente. De acordo com a Tabela da Composição dos Alimentos, do Instituto Dr. Ricardo Jorge, e segundo as indicações descritas no estudo realizado no Hospital de Middlesex, em Londres (Ebringer and Wilson 1996; Sundstrom, Wallberg-Jonsson et al. 2011), a recomendação passa por uma redução da ingestão dos seguintes alimentos:

- 1) Pão, bolachas e biscoitos: todos os tipos de pão (de trigo, de mistura, integral, de centeio, sem sal, sem glúten, ...), todos os tipos de bolacha (do tipo Maria, água e sal, *cream crackers*, com recheio, com cobertura, integrais, digestivas, ...), barras de cereais, cereais de pequeno-almoço (açucarados e não açucarados), farinha de aveia, centeio ou cevada, bolos e pastelaria, folhados, massa folhada e salgados;
- 2) Massas: todos os tipos de massa (esparguete, macarrão, noodles, pizzas, ...)
- 3) Arroz: todos os tipos de arroz, qualquer que seja a confeção, incluindo arroz doce e sushi.
- 4) Batatas: todos os tipos de batata, qualquer que seja a confeção;
- 5) Milho: milho fresco ou enlatado e pipocas.

Em contrapartida, sugeriu-se uma maior ingestão dos seguintes alimentos permitidos:

- 1) Carne, peixe e marisco: carnes vermelhas (vaca, porco, ...) ou branca (frango, peru, ...), peixe magro (dourada, linguado, robalo, ...) ou gordo (salmão, sardinha, cavala, bacalhau, ...), charcutaria (fiambre de porco ou de aves, chouriços e linguiças, bacon, ...) e todos os tipos de marisco (camarão, lagosta, caranguejo, ostra, amêijoa, ...);
- 2) Ovos: inteiro, gema e clara, confeccionado de todas as formas (estrelado, mexido, cozido, omeleta, ...);
- 3) Lacticínios: leite gordo, magro e meio gordo, iogurtes de todos os tipos (sólido ou líquido, meio gordos, magros, com ou sem pedaços, de aromas ou naturais, com bifidus activo, ...), todos os tipos de queijo (gordo, meio gordo ou magro, fatiado, creme, de vaca, de cabra, de ovelha, ...);
- 4) Produtos substitutos dos derivados de animais: soja, bebida de soja, bebida de arroz, bebida de aveia, bebida de amêndoa, tofu, seitan, ... ;

- 5) Vegetais e Fruta: todos os tipos de vegetais (frescos ou enlatados) e frutas (frescas, enlatadas, em calda, cristalizada, ...);
- 6) Oleaginosas: todos os tipos de frutos secos (noz, amêndoa, caju, pinhão, castanha do Pará), amendoim, todos os tipos de sementes (girassol, sésamo, chia, linhaça, ...), manteiga de amendoim, manteiga de sésamo;
- 7) Gorduras: todos os tipos de gordura (manteiga, azeite, óleo vegetal, óleo de coco, ...).

Remetendo a 1982, um paciente com EA ao ser submetido a uma dieta de baixo teor em hidratos de carbono, com o objectivo de diminuir o peso excessivo, reduziu a sintomatologia da doença ao fim de quatro meses, diminuindo paralelamente a concentração de *Klebsiella* nas fezes (Ebringer and Wilson 1996). Este facto curioso levou a posterior investigação, com recurso a modelos animais. O resumo dos resultados encontra-se na tabela.

Tabela 1: Resumo dos estudos realizados no âmbito do impacto da ingestão de amido na EA

Ano	Tipo de Estudo	Tamanho da Amostra	Descrição da Investigação	Duração	Resultados
1997	Estudo Experimental em ratos	30 ratos Wistar machos	Intervenção nutricional com dieta rica em amido	5 dias	Aumento do número de bactérias anaeróbias nas fezes
1977	Ensaio Clínico	47 vegan + 45 não vegan	Dieta rica em amido Vs. dieta pobre em amido (colheita de bactérias)	2 semanas	Gr. 1: 30.000 <i>Klebsiella</i> /gr de fezes; Gr. 2: 700 <i>Klebsiella</i> /gr.
1996	Estudo Experimental em humanos	11 indivíduos saudáveis com IgA acima de 250mg/dl	Intervenção nutricional com dieta controlada (redução de amido em 40%)	8 semanas	Diminuição média de 30mg de IgA
1996	Estudo Experimental em humanos	36 doentes com EA	Intervenção nutricional com dieta pobre em amido	9 meses	Diminuição dos sintomas da doença e da presença de <i>Klebsiella</i> nas fezes
1982	Estudo Experimental em humanos	74 doentes com EA	Intervenção nutricional com dieta pobre em amido	10 meses	Diminuição média do valor de VS de 65 para 15 mm/hr
1975 a 1996	Estudo Experimental em humanos	500 doentes com EA	Intervenção nutricional com dieta pobre em amido	21 anos	Diminuição dos sintomas da doença; "libertação" terapêutica

Um estudo experimental em 30 ratos Wistar, machos, veio provar um aumento do número de bactérias anaeróbias nas fezes, em apenas 5 dias, quando submetidos a uma dieta rica em amido (Kleessen, Stoof et al. 1997).

Num ensaio clínico, compararam-se culturas de bactérias de dois grupos de indivíduos: o primeiro constituído por 47 indivíduos vegetarianos, com uma dieta rica em amido, e o segundo constituído por 45 omnívoros, com uma ingestão baixa em amido e elevada em proteína. A concentração de *Klebsiella* nas fezes dos indivíduos do primeiro grupo foi de 30.000 bactérias/g, enquanto o segundo grupo continha apenas uma concentração de 700 bactérias/g nas fezes (Finegold, Sutter et al. 1977).

Mais tarde, num estudo experimental, 21 indivíduos saudáveis com concentrações de IgA aumentadas (acima de 250mg/dl), foram submetidos a uma dieta controlada, com uma redução de 40% de amido, ao longo de 8 semanas. Verificou-se uma diminuição média de 30mg de IgA (Ebringer and Wilson 1996).

Num estudo posterior, utilizando a mesma dieta pobre em amido em 36 doentes com EA ao longo de 9 meses, Ebringer constatou uma diminuição dos sintomas da doença e da presença de *Klebsiella* nas fezes (Ebringer and Wilson 1996).

Num outro estudo, um estudo realizado na Clínica de Investigação em Espondilite Anquilosante, do Hospital de Middlesex, em Londres, 74 doentes com EA foram submetidos a uma dieta pobre em amido e rica em proteína, vegetais e fruta, durante 10 meses. A terapêutica dos doentes no momento inicial incluía Fenilbutazona, Indometacina e outros AINE's. Verificou-se uma diminuição significativa do valor médio da VS (Alan Ebringer 2006).

Perante os resultados obtidos neste último estudo, os investigadores deram continuidade ao mesmo, tendo colecionado 500 doentes entre 1975 e 1996, e submetido os mesmos à mesma dieta limitada na ingestão de amido. Observou-se que mais de metade parou a terapêutica medicamentosa e os restantes deixaram de precisar de doses tão elevadas de AINE's. O valor de Velocidade de Sedimentação (VS) desceu em média de 65 mm/hr para 15 mm/hr (Ebringer and Wilson 1996; Ebringer and Rashid 2007).

Tendo como base o que atrás foi descrito, pode-se admitir que uma dieta pobre em amido, que envolva portanto a diminuição da ingestão de pão, bolos, bolachas, batata, arroz e massa, parece diminuir significativamente a concentração de *Klebsiella Pneumoniae* nas fezes e aparentemente os sintomas da Espondilite Anquilosante. Neste

sentido, pretendeu-se fazer um estudo especificamente orientado para os resultados encontrados até ao momento, cujos objectivos e descrição se apresentam nos capítulos seguintes.

2 Objectivos

2.1 Objectivo principal

Pretende-se analisar os efeitos de uma intervenção nutricional através de uma dieta pobre em amido, nos parâmetros de avaliação da actividade da Espondilite Anquilosante.

2.2 Objectivos secundários

Os objectivos secundários do presente estudo foram:

- Analisar o efeito de uma dieta pobre em amido nos parâmetros de qualidade de vida e repercussão funcional dos doentes com EA;
- Analisar o efeito de uma dieta pobre em amido nos parâmetros de inflamação, PCR e VS;
- Definir um regime alimentar adequado aos doentes com EA, que possa ser integrado como complemento da terapêutica medicamentosa.

3 Materiais e métodos

Para uma melhor e mais completa interpretação dos resultados, o estudo foi dividido em duas fases, tendo sido considerados para ambas os mesmos critérios de inclusão e exclusão e os mesmos parâmetros de avaliação.

Numa primeira fase, realizou-se um estudo transversal em que se pretendia verificar a associação entre o teor de amido na dieta dos doentes e os parâmetros de actividade, repercussão funcional e metrológica da doença. Esta primeira abordagem consistiu no preenchimento de um diário alimentar ao longo de 5 dias consecutivos, onde os doentes indicaram exaustivamente todos os alimentos ingeridos e a respectiva quantidade e método de confecção, tendo-se posteriormente contabilizado a quantidade de amido ingerida, com base nos valores de referência da Tabela dos Alimentos do Instituto Ricardo Jorge (Silva 2014).

Numa segunda fase, realizou-se um estudo experimental, consistindo numa intervenção nutricional, através da implementação de uma dieta pobre em amido ao longo de 3 meses consecutivos, por forma a analisar a influência do amido nos parâmetros de actividade, repercussão funcional e metrológica da doença.

A recolha da amostra começou a ser feita no início de Janeiro de 2013, tendo sido contactados doentes da consulta de reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa-Ocidental, no Hospital de Egas Moniz. Contactaram-se 30 doentes nos primeiros 4 meses do ano, aos quais se solicitou que preenchessem um diário alimentar durante 5 dias consecutivos, após terem sido questionados acerca da intenção de participação na primeira fase do estudo. Desta amostra de 30 doentes, apenas 12 enviaram os diários alimentares, tendo os restantes 18 desistido por diversas razões pessoais e/ou profissionais.

Após averiguação junto dos 12 indivíduos que responderam, acerca da possibilidade de colaboração na segunda fase do estudo, 3 doentes não quiseram participar. Com a inclusão de 4 doentes adicionais, permitiu-nos criar uma amostra inicial de 13 doentes para o estudo prospectivo. Deste grupo, durante os 3 meses de avaliação, 5 doentes desistiram, tendo assim concluído o estudo 8 doentes. As razões para as desistências referem-se maioritariamente à dificuldade em aceitar as restrições necessárias da dieta,

com exceção de um caso em que foi diagnosticado um tumor ao paciente, o que emocionalmente não lhe permitiu continuar o estudo.

Dado o diminuto tamanho da amostra recolhida, considera-se que este é essencialmente um estudo piloto, cujos resultados e métodos se pretende que sirvam para estudos posteriores na área.

3.1 Primeira Fase do Estudo, Estudo Transversal

Esta fase incidiu na relação entre o teor da ingestão de amido e os parâmetros de actividade, repercussão funcional, metrológica e qualidade de vida dos doentes com Espondilite Anquilosante.

3.1.1 Amostragem

A amostra foi constituída por 12 indivíduos com idades compreendidas entre os 26 e os 63 anos, de ambos os sexos, aos quais tinha sido diagnosticada previamente a Espondilite Anquilosante, de acordo com os Critérios modificados de Nova Iorque. Tratou-se de uma amostra de conveniência, uma vez que se pretendia um público-alvo com a doença específica. Os doentes são acompanhados no Serviço de Reumatologia do CHLO, no Hospital de Egas Moniz.

Através do programa de *software* G-Power, versão 3.0.1, foi calculado o número de indivíduos necessários para o estudo, por forma a conferir um poder estatístico de 80%. Para a realização da análise de associação com o Coeficiente de Correlação de Pearson, para um efeito desejável de 50% seria necessária uma amostra de 26 indivíduos. Contudo, apesar do recrutamento inicialmente ter integrado 30 doentes, existiram muitas desistências, maioritariamente por motivos pessoais e por desmotivação, muito embora a minha insistência.

3.1.2 Critérios de elegibilidade

Tal como anteriormente referido, os critérios de inclusão e exclusão para a escolha da amostra foram os mesmos para ambas as fases do estudo. No que diz respeito aos critérios de inclusão, foram considerados os seguintes:

- Indivíduos de ambos os sexos, com idade compreendida entre os 18 anos e os 75 anos;
- Indivíduos com diagnóstico de Espondilite Anquilosante de acordo com os critérios modificados de Nova Iorque (Moll and Wright 1973).
- Capacidade para ler e assinar o Consentimento Informado;
- Terapêutica corticosteróide permitida (equivalente a ≤ 10 mg prednisona) e/ou AINE's, em dose estável nas 4 semanas antes do início do estudo;
- Adequada contracepção (métodos de barreira ou hormonal) no homem e nas mulheres em idade fértil;
- Função renal e hepática adequada (até 2 vezes o limite superior do normal).

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Tratamento com medicamentos biotecnológicos;
- Injecções intra-articulares (incluindo as sacroilíacas) ou infiltrações periarticulares nos 28 dias anteriores ao rastreio para a inclusão;
- Presença de outras doenças reumáticas inflamatórias;
- Doenças médicas não controladas (ex. Diabetes Mellitus, Doença Cardíaca Isquémica);
- Gravidez ou lactação.

3.1.3 Instrumentos

3.1.3.1 Registo Alimentar

No sentido de se averiguar qual a quantidade de amido que, em média, os doentes com Espondilite Anquilosante ingerem habitualmente, todos os indivíduos realizaram um registo alimentar exaustivo de todos os alimentos consumidos ao longo de 5 dias consecutivos, indicando as respectivas quantidades e o seu método de confecção.

Foi-lhes indicado que realizassem a sua rotina alimentar habitual durante o período de registo. Para facilitar o registo alimentar, cada participante recebeu uma tabela já

formatada para o preenchimento dos dados necessários (descrição da refeição, método de confecção e quantidade de cada alimento) e um Manual Ilustrado da Quantificação dos Alimentos, validado pela Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

A quantidade de amido foi contabilizada de acordo com a Tabela da Composição de Alimentos do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, e registada manualmente numa folha de cálculo MS Excel. Para esta contabilização, foram considerados apenas os alimentos com uma quantidade de amido superior a 2 mg por 100g, nomeadamente o arroz, massa, batata, leguminosas, pão e bolachas, cereais de pequeno-almoço, farinha de trigo, centeio, aveia e milho, massa folhada e pastelaria, enchidos e frutos secos e alguns frutos frescos e vegetais (banana, anona e alcachofra).

3.1.3.2 Inquéritos de Avaliação da Doença e Medições Adicionais

Os doentes foram adicionalmente submetidos ao preenchimento dos questionários propostos pela ASAS ou Sociedade Internacional de Avaliação da Espondilite Anquilosante (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) (Rosaline van den Berg 2010; Braun, van den Berg et al. 2011), e validados para língua Portuguesa (F. M. Pimentel dos Santos 2007), entre os quais o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), o *Bath Ankylosing Spondylitis Function Index* (BASFI), o *Bath Ankylosing Spondylitis Patient Global Score* (BASG) e o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), com o objectivo de verificar a existência de uma associação entre a actividade, a repercussão funcional e o bem-estar geral dos doentes, respectivamente, e o consumo de amido através da dieta. Este protocolo encontra-se no Anexo I.

Foi também realizado o *Short Form Questionnaire* (SF36) para avaliar a relação entre o consumo de amido e a qualidade de vida dos doentes com EA. Todos os questionários utilizados encontram-se no Anexo III. Complementarmente, foram também tidos como instrumentos de avaliação a análise da Velocidade de Sedimentação (VS) e da Proteína C Reactiva (PCR), para a avaliação do grau de inflamação. Foi feita a tipagem do HLA-B27.

Os inquéritos de avaliação da primeira fase do estudo foram os mesmos que na segunda fase.

3.1.4 Análise estatística

O estudo define-se como sendo um estudo transversal. A análise estatística foi realizada através do *Software IBM SPSS Statistics*, versão 19.0. De forma a responder à questão principal, “Existe associação entre a presença de amido na dieta e os parâmetros de actividade, repercussão da doença e qualidade de vida, em doentes com Espondilite Anquilosante?”, foram definidas as seguintes hipóteses estatísticas:

- Hipótese de Nulidade (H0): Não existe associação entre a ingestão de amido e os parâmetros de avaliação da actividade, repercussão funcional e qualidade de vida dos doentes com Espondilite Anquilosante;
- Hipótese Alternativa (H1): Existe associação entre a ingestão de amido e os parâmetros de avaliação da actividade, repercussão funcional e qualidade de vida dos doentes com Espondilite Anquilosante.

Os valores de caracterização da amostra são apresentados em média e desvio-padrão. As variáveis de continuidade foram sujeitas aos testes de normalidade, por análises dos valores de simetria e homogeneidade, e do teste Shapiro-Wilk, testes considerados como adequados dado o tamanho da amostra.

Foram usados os coeficientes de correlação (r) para verificar a existência de uma associação entre os resultados dos inquéritos de avaliação da doença (BASDAI, BASFI, BASG, ASDAS e SF36), o perfil bioquímico (PCR e VS) e a quantidade média de amido ingerido na semana de registo alimentar. Todas as análises de correlação foram controladas para as variáveis de confundimento, nomeadamente o sexo, idade, Índice de Massa Corporal (IMC) e terapêutica medicamentosa do doente (AINEs, DMARDs e corticóides).

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos para valores de significância inferiores a 0.05 ($P < 0.05$). Considerou-se a classificação de uma associação forte entre variáveis quando estas apresentaram uma relação superior a 70%; de 30% a 70% classificou-se a associação como média; e um valor inferior a 30% foi classificado como sendo de fraca associação.

3.2 Segunda Fase do Estudo, Estudo Experimental

Esta fase focou-se no efeito de uma dieta pobre em amido nos parâmetros de actividade, repercussão funcional, metrológica e qualidade de vida dos doentes com Espondilite Anquilosante.

3.2.1 Amostragem

A amostra foi inicialmente caracterizada por 13 indivíduos, tendo posteriormente sido reduzida a 8 doentes, com idades compreendidas entre os 26 e os 58 anos, de ambos os sexos, cuja doença, Espondilite Anquilosante, lhes tinha sido diagnosticada previamente. Os doentes são acompanhados no Serviço de Reumatologia do CHLO, no Hospital de Egas Moniz.

Novamente foi realizado o cálculo para o número de indivíduos necessários para o estudo, através do software G-Power, versão 3.0.1, para a realização da análise do teste t para duas amostras emparelhadas, para um efeito desejável de 50%, obtendo-se como resultado a necessidade de uma amostra de 27 indivíduos. O tamanho inferior do número de indivíduos passíveis de serem considerados para o estudo deve-se à desistência por motivos maioritariamente relacionados com a dificuldade em seguir uma alimentação com uma redução tão exigente de amido.

3.2.2 Protocolo

O protocolo foi baseado nas intervenções e estudos desenvolvidos pelo Dr. Ebringer (Ebringer and Wilson 1996; Alan Ebringer 2006), tendo sido posteriormente adaptado em conjunto com o Serviço de Reumatologia do CHLO, no Hospital de Egas Moniz. Esta segunda fase do estudo decorreu em três etapas distintas.

A primeira etapa caracterizou-se pela recolha da amostra, tendo em conta os critérios de inclusão e de exclusão. Foram preenchidos os questionários atrás indicados, procedendo-se a obtenção de dados epidemiológicos (idade, profissão e actividade laboral, dados antropométricos (peso e altura), actividade física e contactos pessoais), clínicos e das escalas previamente mencionadas. Foram registados de forma adicional a positividade/negatividade para o HLA-B27 e os valores de VS e PCR.

Na segunda etapa ocorreu a intervenção nutricional e monitorização da mesma. Os indivíduos foram submetidos a uma dieta com o objectivo de diminuir o aporte de amido, durante 3 meses consecutivos (Rashid, Wilson et al. 2013). Para o efeito foi fornecido um pequeno Manual com todas as indicações nutricionais acerca da alteração

da alimentação e da sua importância, de acordo com o que tinha sido proposto por Ebringer e Sundstrom (Ebringer and Wilson 1996; Sundstrom, Wallberg-Jonsson et al. 2011).

Para o presente estudo, tendo em conta a evidência científica existente, considerou-se uma dieta pobre em amido como sendo uma dieta com uma restrição de cerca de 40% do amido ingerido habitualmente. Os alimentos sugeridos como sendo de evitar apresentam um teor de pelo menos 13 mg por cada 100g, nomeadamente o milho, arroz, massa, batatas, farinhas, pão, bolachas e bolos. No Anexo II encontra-se o Manual de Apoio ao Doente, entregue a cada participante, onde se observam todos os alimentos a evitar e quais os alimentos a preferir.

Os doentes foram avaliados no *baseline* ao terceiro mês, tendo em conta os parâmetros previamente referidos, nomeadamente BASDAI, BASFI, BASG, SF-36, PCR e VS. Ao longo do estudo, os doentes foram contactados mensalmente por telefone e/ou via *Skype*, para apoio e esclarecimento de dúvidas.

3.2.3 Instrumentos

Para além dos questionários de avaliação da doença, descritos em 3.1.3, foi redigido um Manual de Apoio ao Doente, que incluiu uma explicação acerca do desenvolvimento do estudo e um resumo da evidência científica existente que suporta a presente investigação.

O Manual continha também uma lista com os alimentos permitidos e os alimentos a evitar, bem como um exemplo de Plano Alimentar generalizado, com algumas hipóteses alternativas de refeições. Foram adicionalmente disponibilizados os contactos dos investigadores principais, por forma a facilitar o esclarecimento de dúvidas a qualquer momento.

3.2.4 Análise estatística

O presente estudo define-se como sendo um estudo experimental do tipo ensaio clínico de base populacional auto-controlado. A análise estatística foi realizada através do *software IBM SPSS Statistics*, versão 19.0. Tendo em conta a dimensão da amostra, o teste estatístico realizado foi o Teste de Wilcoxon, considerando como nível de significância um valor de p inferior a 0.05 e uma potência estatística de 80%.

Existindo vários objectivos perspectivados, foram formuladas várias questões a ser analisadas. Neste sentido, a questão principal a analisar na presente investigação pode ser apresentada da seguinte forma: “Será que existe alteração nos parâmetros de avaliação da actividade da doença nos doentes com EA, após intervenção nutricional com uma dieta pobre em amido?”. O propósito da investigação tem por base o estudo da relação entre as duas variáveis, averiguando a diferença nos parâmetros de avaliação da doença, antes e após a intervenção nutricional.

Para verificar este pressuposto, foi feita a análise com base no resultado (*score*) do questionário BASDAI, realizado na avaliação inicial e na final. As hipóteses estatísticas estudadas são as seguintes:

- Hipótese de Nulidade (H0): Não existem diferenças nos valores médios dos parâmetros de avaliação da doença, após intervenção nutricional, em doentes com Espondilite Anquilosante.
- Hipótese Alternativa (H1): Existem diferenças nos valores médios dos parâmetros de avaliação da doença, após intervenção nutricional, em doentes com Espondilite Anquilosante.

Adicionalmente, no que diz respeito aos objectivos secundários anteriormente definidos, foram realizadas ainda análises estatísticas para cada hipótese em estudo. Para avaliar a influência de uma dieta pobre em amido no grau de inflamação de doentes com EA, teremos como instrumentos o valor das análises de PCR e VS. Para avaliarmos a influência da dieta pobre em amido na repercussão da doença, serão utilizados como instrumentos os *scores* dos questionários BASG e BASFI. Para avaliarmos a influência de uma dieta pobre em amido na qualidade de vida, será utilizado o questionário SF-36, optando-se novamente pelo Teste de Wilcoxon e considerando como nível de significância um valor de p inferior a 0.05 e uma potência estatística de 80%. Tiveram-se como hipóteses estatísticas:

- Hipótese de Nulidade (H0): Não existem diferenças nos valores médios dos parâmetros de avaliação da qualidade de vida, após intervenção nutricional, da doença em doentes com Espondilite Anquilosante.
- Hipótese Alternativa (H1): Existem diferenças nos valores médios dos parâmetros de avaliação da qualidade de vida, após intervenção nutricional, em doentes com Espondilite Anquilosante.

As variáveis dependentes em estudo são as várias respostas e os *scores* dos questionários de avaliação da doença e os valores de PCR e VS, todas elas consideradas variáveis escalares. A variável independente é a dieta pobre em amido a que os doentes foram submetidos.

4 Resultados

4.1 Primeira Fase do Estudo, Estudo Transversal

Na primeira fase do estudo, a amostra é representada por 12 participantes com diagnóstico de doença Espondilite Anquilosante, 3 indivíduos do sexo feminino e 9 do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 26 e os 63 anos, constituindo uma média de 47 ± 13.08 anos. Como se pode verificar através da observação da Tabela 1, no que diz respeito à relação entre o peso e a altura, os participantes podem ser classificados como encontrando-se, em média, com excesso de peso, uma vez que apresentam um Índice de Massa Corporal (IMC) médio de 25.96 ± 2.15 Kg/m².

Tabela 2: Caracterização da amostra da 1ª fase do estudo

		Média	Desvio Padrão	Min	Mix	Simetria	Curtose
Idade (A)	Stat.	46,67	13,082	26	63	-0,308	-1,468
	Std. Error	3,777				0,637	1,232
Peso (Kg)	Stat.	77,17	8,830	64	90	-0,266	-1,186
	Std. Error	2,549				0,637	1,232
IMC (Kg/m ²)	Stat.	25,958	2,1466	22,9	30,1	0,297	-0,146
	Std. Error	0,6197				0,637	1,232
PCR (ml/dl)	Stat.	2,16	2,0656	0,3	7,0	1,433	1,650
	Std. Error	0,5963				0,637	1,232
VS (mm/hr)	Stat.	15,025	18,4171	0,3	65	2,188	4,917
	Std. Error	5,3166				0,637	1,232
BASDAI	Stat.	2,683	2,1249	0,7	6,26	0,783	-1,196
	Std. Error	0,6134				0,637	1,232
BASFI	Stat.	3,565	2,5609	0,6	7,99	0,225	-1,525
	Std. Error	0,7393				0,637	1,232
BASG	Stat.	3,8333	1,9228	2,0	7,0	0,720	-1,212
	Std. Error	0,5551				0,637	1,232
SF36	Stat.	79,49	9,352	56,86	84,12	-0,821	-0,416
	Std. Error	2,699				0,637	1,232
Amido por dia (mg)	Stat.	186,303	65,8229	120,8	296,6	0,796	-1,051
	Std. Error	19,0014				0,637	1,232

Os valores médios dos testes realizados foram de 2.68 ± 2.12 , 3.57 ± 0.74 , 3.83 ± 0.56 e 74.49 ± 9.35 , respectivamente para o BASDAI, BASFI, BASG e SF36. A PCR teve uma média de 2.16 ± 0.60 mg/dl e a VS de 15.03 ± 5.32 mm/1ª hora. A ingestão média diária de amido foi de 186.3 ± 19.0 mg, tendo havido um máximo de 296.6 mg de amido ingeridos.

Para se determinar a normalidade das variáveis, e tendo em conta a dimensão da amostra, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk e confirmou-se os valores de simetria e *curtose* (achatamento) de todas as variáveis. Como se pode comprovar na Tabela 2, as únicas variáveis sem distribuição normal são a Idade, Peso, Altura e IMC. Contudo, o quociente entre os valores de simetria e *curtose* e os respectivos erros, valores presentes na Tabela 1, permitem afirmar que estas se apresentam simétricas e homogéneas.

Tabela 3: Teste à homogeneidade das variáveis da 1ª fase do estudo

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Sexo	.552	12	.000
Idade	.907	12	.193
Peso	.938	12	.472
Altura	.957	12	.744
IMC	.953	12	.682
PCR	.837	12	.025
VS	.718	12	.001
BASDAI	.823	12	.017
BASFI	.861	12	.050
BASG	.834	12	.024
ASDAS	.812	12	.013
SF36	.803	12	.010

Através da análise do Coeficiente de Correlação de Pearson, verificou-se a existência de uma associação estatisticamente significativa ($P < 0.05$) entre a ingestão média de amido e os resultados dos inquéritos de avaliação da actividade, repercussão funcional e bem-estar da doença, nomeadamente do BASDAI, BASFI e BASG, como se pode observar na Tabela 3. Esta associação pode ser classificada como forte, uma vez que apresenta valores de 85%, 79% e 94%. Verifica-se ainda que os valores do coeficiente

de correlação são positivos, o que se traduz por uma relação directa entre as variáveis, isto é, quanto maior a ingestão de amido, maior o resultado dos inquéritos de avaliação da doença, ou seja, maior actividade, maior repercussão funcional e maior mal-estar geral.

Tabela 4: Associação entre a ingestão diária de amido e os parâmetros de avaliação da doença

		PCR	VS	BASDAI	BASFI	BASG	SF-36
Amido por dia	Pearson Correlation	.312	.533	.856**	.796**	.949**	-.309
	Sig. (2-tailed)	.323	.074	.000	.002	.000	.329
	N	12	12	12	12	12	12

Os valores dos restantes questionários de avaliação da doença, nomeadamente o SF36, bem como as análises bioquímicas de PCR e de VS, não revelam qualquer associação com a ingestão de amido.

De forma a controlar estes resultados para as variáveis de confundimento, realizou-se a mesma análise de correlação, por forma a averiguar a existência de associações fortes entre as variáveis sexo, idade, IMC e terapêutica medicamentosa, e a ingestão de amido. Através da observação da Tabela 4, verifica-se que não existe uma associação significativa entre estas variáveis.

Tabela 5: Poder explicativo da ingestão de amido para os parâmetros de avaliação da doença

	Model Summary		Anova	Coefficients			
	R	R square	Sig	B (constant)	Std error	B (amido/dia)	Sig
BASDAI	0.968**	0.937	0.024	-0.383	3.809	0.036**	0.026
BASFI	0.983**	0.966	0.013	-6.489	3.745	0.035**	0.018
BASG	0.930**	0.864	0.017	-2.549	3.632	0.029**	0.042

4.2 Segunda Fase do Estudo, Estudo Experimental

Na segunda fase do estudo obtiveram-se dados a partir de 8 indivíduos, 1 do género feminino e 7 do género masculino, com idades compreendidas entre os 26 e os 58 anos, sendo a idade média de 42.6 ± 12.33 anos. A média do IMC foi de 26.63 ± 2.92 Kg/m², o que indica que os participantes apresentavam excesso de peso antes de iniciarem o regime alimentar.

Tabela 6: Caracterização da amostra da 2ª fase do estudo

		Média	Desvio Padrão	Min	Max	Simetria	Curtose
Idade (A)	Stat.	42,63	12,328	26	58	-0,062	-2134
	Std. Error	4,359				0,752	1,481
Peso (Kg)	Stat.	81,75	12,127	65	101	-0,089	-0,405
	Std. Error	4,288				0,752	1,481
IMC (Kg/m ²)	Stat.	26,675	2,9202	23,5	31,5	0,696	-0,854
	Std. Error	1,0325				0,752	1,481
PCR_1	Stat.	0,8375	0,4689	0,5	1,9	2,002	4,429
	Std. Error	0,1658				0,752	1,481
VS_1	Stat.	8,250	1,9821	6,0	12,0	1,009	0,441
	Std. Error	0,7008				0,752	1,481
BASDAI_1	Stat.	3,0750	2,1731	0,3	7,0	0,795	0,101
	Std. Error	0,7683				0,752	1,481
BASFI_1	Stat.	1,8500	1,6996	0	5,6	1,745	3,785
	Std. Error	0,6009				0,752	1,481
BASG_1	Stat.	3,2500	2,5912	0,5	8,0	1,236	0,329
	Std. Error	0,9161				0,752	1,481
SF36_1	Stat.	67,9163	3,8055	60,57	72,22	-0,938	1,542
	Std. Error	1,3454				0,752	1,481
BASDAI_2	Stat.	1,6875	1,6226	0,2	5,3	1,845	3,908
	Std. Error	0,5737				0,752	1,481
BASFI_2	Stat.	1,5875	1,7480	0	5,6	2,101	4,916
	Std. Error	0,6180				0,752	1,481
BASG_2	Stat.	2,0	1,5811	0	5,0	0,976	0,812
	Std. Error	0,5590				0,752	1,481
SF36_2	Stat.	67,935	8,047	57,4	85,2	1,408	3,327
	Std. Error	2,84501				0,752	1,481
PCR_2	Stat.	0,4125	0,035	0,4	0,5	2,828	8,0
	Std. Error	0,0125				0,752	1,481
VS_2	Stat.	6,625	0,7440	6,0	8,0	0,824	-0,152
	Std. Error	0,2631				0,724	1,481

Os valores médios dos questionários realizados no *baseline* foram de 3.08 ± 0.79 , 1.85 ± 0.60 , 3.25 ± 0.92 e 67.91 ± 1.35 , respectivamente para o BASDAI, BASFI, BASG e

SF36. A PCR foi de 0.84 ± 1.87 mg/dl e a VS de 8.25 ± 0.70 mm/ 1ª hora. Ao 3º mês os valores médios dos questionários foram de 1.69 ± 0.57 , 1.59 ± 0.62 , 2.0 ± 0.56 e 67.94 ± 2.85 , respectivamente para o BASDAI, BASFI, BASG e SF36, enquanto a PCR teve uma média de 0.41 ± 0.01 mg/dl e a VS de 6.63 ± 0.26 mm/ 1ª hora.

Os valores de simetria e *curtose*, observáveis na tabela 6, permitem identificar que nem todas as variáveis são simétricas. Realizando o teste à normalidade estatística das variáveis – Teste de Shapiro-Wilk, presente na Tabela 4, percebe-se que amostra não é homogênea para as variáveis idade, IMC, BASDAI_1 (primeira avaliação do BASDAI), SF36_1 e 2 (primeira e segunda avaliação do SF36), BASG_2 (segunda avaliação do BASG).

Tabela 7: Teste à homogeneidade das variáveis da 2ª fase do estudo

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
Sexo	.418	8	.000
Idade	.877	8	.178
IMC	.916	8	.397
PCR1	.751	8	.008
VS1	.904	8	.314
VS2	.798	8	.027
BASDAI1	.929	8	.508
BASFI1	.823	8	.050
BASG1	.801	8	.029
SF36.1	.891	8	.240
BASDAI2	.809	8	.036
BASFI2	.758	8	.010
BASG2	.923	8	.456
PCR2	.418	8	.000
SF36.2	.872	8	.156

Para a verificação da existência de diferenças entre as variáveis em estudo, utilizou-se o Teste de Wilcoxon. Os resultados apresentados na Tabela 6 revelam diferenças estatisticamente significativas para os parâmetros de avaliação da doença, antes e depois da intervenção, nomeadamente o BASDAI e o BASG. Identificam-se também diferenças nos valores preditivos do grau de inflamação da doença, como a PCR e a VS.

No que diz respeito à análise das variáveis de confundimento, pode-se observar na Tabela 7 que, apesar dos valores do coeficiente de correlação serem negativos, indicando uma associação inversa entre a terapêutica e os indicadores da doença, não existe associação estatisticamente significativa.

Tabela 8: Diferença entre os parâmetros de avaliação da doença, antes e após a intervenção nutricional

	BASDAI2 - BASDAI1	BASFI2 - BASFI1	BASG2 - BASG1	SF36.2 - SF36.1	PCR2 - PCR1	VS2 - VS1
Z	-2.527*	-1.367	-2.392*	-1.260	-2.375*	-2.264*
Asymp. Sig. (2-tailed)	.012	.172	.017	.208	.018	.024

Neste sentido, pode-se admitir que os resultados dos inquéritos não estão desajustados.

5 Discussão

Nos últimos 20 anos, o número de estudos tem aumentado, e o impacto da Nutrição nesta doença tem vindo a ganhar alguma credibilidade. As evidências sugerem uma forte associação entre o agravamento dos factores caracterizadores da EA e a ingestão de amido, por intermédio da *Klebsiella Pneumoniae*, o que permite extrapolar que uma reduzida ingestão de amido poderia aliviar os sintomas da doença e funcionar como complemento à terapêutica medicamentosa.

Nos estudos realizados, verificamos que a ingestão deste nutriente parece associar-se a piores resultados nos parâmetros de avaliação da doença, em particular para o BASDAI, BASFI e BASG. Pode-se assim especular que a presença de amido na dieta contribuirá para dificultar o tratamento da doença. Estes resultados estão de acordo com publicações prévias, que indicam uma diminuição dos sintomas de diagnóstico da doença e, adicionalmente, uma redução na terapêutica medicamentosa, após intervenção nutricional com dieta pobre em amido (Ebringer and Wilson 1996; Alan Ebringer 2006).

A *Klebsiella* parece ter como função a produção de etanol a partir de uma reacção de fermentação dos açúcares ingeridos na alimentação. Os monossacarídeos e os dissacarídeos, derivados da ingestão de hidratos de carbono complexos, como o amido, são o principal substrato da flora intestinal (Rashid, Wilson et al. 2013). Num estudo realizado em Los Angeles, verificou-se que a concentração de *Klebsiella* nas fezes dos doentes que realizavam uma dieta rica em hidratos de carbono e pobre em proteína, se encontrava 40 vezes mais elevada do que em doentes submetidos a uma dieta pobre em hidratos de carbono e rica em proteína (Finegold, Sutter et al. 1977). A evidência científica revela uma relação clara entre a ingestão de amido e o aumento da concentração de *Klebsiella* nas fezes dos doentes. Os estudos indicam que este nutriente causa, por um lado, uma reacção de inflamação na zona do intestino, promovendo por outro lado o crescimento da flora intestinal, em especial da *Klebsiella Pneumoniae*. Os factores de análise caracterizadores de processos inflamatórios, nomeadamente a PCR e a VS, estão por esta razão intimamente relacionados com a sintomatologia desta doença. No estudo desenvolvido presentemente, verificou-se uma diminuição significativa dos valores de VS, tal como sucedido em estudos posteriores (Ebringer and Wilson 1996;

Alan Ebringer 2006; Ebringer and Rashid 2007), o que é sugestivo de uma diminuição da inflamação intestinal.

Verificou-se, de facto, que os parâmetros de avaliação da actividade, repercussão da doença, e de inflamação, sofreram mudanças significativas antes e após a intervenção nutricional. Uma dieta pobre em amido, parece contribuir para a redução do BASDAI, BASG, PCR e VS.

O desfecho anteriormente descrito revela valores estatisticamente significativos resultantes das duas fases do estudo, que concluem não só a existência de uma associação forte entre os parâmetros de avaliação da doença e a ingestão de amido, mas também a existência de diferenças nos mesmos parâmetros de avaliação antes e após uma intervenção nutricional com uma dieta pobre em amido, nos doentes de Espondilite Anquilosante do Serviço de Reumatologia do Hospital Egas Moniz. Contudo, estes resultados não podem ser extrapolados para a população geral doente de EA, dado o diminuto tamanho da amostra. Por esta mesma razão, está prevista a continuação do estudo, por forma a aumentar o tamanho da amostra, permitindo resultados mais sustentados e transponíveis para a população em geral.

Contudo, não obstante os resultados obtidos, quer na presente investigação, quer nos estudos indicados previamente, existem outras questões a ser analisadas. Num estudo experimental, identificou-se um aumento significativo da concentração de bactérias da flora intestinal nas fezes de ratos alimentados com amido resistente, proveniente de batatas, comparativamente a ratos alimentados com amido não resistente (Rashid, Wilson et al. 2013).

Neste sentido, poderá fazer sentido realizar paralelamente uma abordagem que tenha em conta o tipo de amido utilizado, por forma a identificar melhor o agente causador do aumento da concentração de *Klebsiella* e, conseqüentemente o agravamento da doença.

Por outro lado, é importante relacionar este tipo de resultados com outros estudos semelhantes em que se estudou o impacto do glúten na Artrite Reumatóide (Hafstrom, Ringertz et al. 2001), Esclerose Múltipla (Shatin 1965), Psoríase (Michaelsson, Ahs et al. 2003), Diabetes tipo I (Schmid, Koczwara et al. 2004), Tiroidite de Hashimoto (Hadithi, de Boer et al. 2007) e Síndrome de Sjögren (Liden, Kristjansson et al. 2007). O glúten é uma proteína presente em quatro cereais: trigo, centeio, cevada e aveia, cujos

estudos têm mostrado que aumenta a permeabilidade intestinal, aumentando a sensibilidade do organismo a estas proteínas e causando uma inflamação localizada no intestino (Sollid, Kolberg et al. 1986; de Punder and Pruimboom 2013).

Dado que os alimentos que incluem glúten foram também os alimentos retirados da alimentação aquando da sugestão de uma dieta pobre em amido, ter-se-á neste momento de levantar a hipótese de que possa ter sido o glúten a melhorar os parâmetros de avaliação da doença, e não o amido. O mecanismo de acção seria diferente, na medida em que o amido parece aumentar o crescimento de *Klebsiella Pneumoniae*, que por sua vez causa inflamação intestinal, enquanto que o glúten aumenta a permeabilidade intestinal, aumentando a inflamação da doença. Neste sentido, será relevante realizar uma análise fecal aos doentes, antes e depois da intervenção de uma dieta sem os mesmos alimentos, por forma a contabilizar o número de bactéria *Klebsiella Pneumoniae* nas fezes dos doentes.

Numa perspectiva diferente, alguns estudos indicam que existe um maior número de casos de EA diagnosticada em países onde o consumo de glúten e amido é também superior (Dean, Jones et al. 2014). Na América do Norte, nomeadamente nos Estados Unidos, a incidência do HLA-B27 é extremamente elevada, existindo também uma elevada prevalência da EA, sendo certo contudo que cerca de 80% dos indivíduos com HLA-B27 não desenvolvem a doença (Alan Ebringer 2006). Paralelamente, a nível alimentar, nesta mesma região, sabe-se que uma grande percentagem da alimentação diária corresponde aos farináceos de uma maneira geral e aos produtos processados à base de farinha de trigo refinada (HHS 2010).

Neste sentido, poder-se-ia colocar ainda a questão de ser o glúten, e não o amido, o causador do agravamento dos parâmetros de avaliação e qualidade de vida dos doentes com EA ou, inversamente, se existirá um efeito de soma entre a ingestão de amido e de glúten.

Todas estas questões sugerem de facto um interesse significativo na realização de novos estudos nesta área, conforme se refere nos pontos seguintes.

6 Caso de Estudo

Tendo em conta o reduzido tamanho da amostra, revela-se como sendo uma mais valia analisar de uma forma mais aprofundada dois dos casos mais marcantes do estudo, um pelo seu sucesso e o outro pelo seu insucesso, por forma a permitir a análise das dificuldades do cumprimento da dieta. Os casos que se seguem são relatos sucintos da experiência evidenciada por participantes do estudo. Os doentes consentiram em dar esta informação, na condição de manter o anonimato.

6.1 Caso de Sucesso

A Senhora A, psicóloga de 33 anos, apareceu pela primeira vez na consulta de reumatologia em 2005 com queixas de dor forte na zona cervical, lombar e nas ancas, acompanhadas por um cansaço constante e falta de energia. Depois de ter feito AINE's iniciou terapêutica com Adalimumab.

Em Outubro de 2013 alterou os seus hábitos alimentares, tendo suprimido a ingestão de lacticínios. Esta alteração, realizada de forma autónoma, levou a uma melhoria dos sintomas e da dor nas articulações. Contudo, a doente sentiu a necessidade de manter a medicação com AINE's, mais especificamente o Voltaren, tomando-o apenas em casos de necessidade.

Aceitou integrar o presente estudo em Fevereiro de 2014, tendo preenchido para o Estudo Transversal um Diário Alimentar durante 5 dias consecutivos, indicando exaustivamente todos os alimentos ingeridos e a respectiva quantidade e método de confecção. Preencheu ainda os questionários de avaliação da actividade da doença, nomeadamente o BASDAI, BASFI, BASG e SF36. Foi também solicitada a análise da PCR e VS. A tipagem do HLA-B27 deu um resultado positivo. Ao longo dos 5 dias descritos, ingeriu cerca de 790 mg de amido, o que se traduz numa média diária de aproximadamente 160 mg de amido.

Em Junho iniciou a segunda fase do estudo, o Estudo Prospectivo, tendo sido submetida a uma dieta pobre em amido e rica em alimentos proteicos, vegetais e frutas. Por opção própria, decidiu integrar novamente os produtos lácteos, o que originou imediatamente um aumento significativo da dor, principalmente nas articulações. Perante estas queixas, foi-lhe proposto que suspendesse a ingestão de lacticínios, para além do amido. Foram

sugeridas várias alternativas alimentares, tendo a doente aderido prontamente e reagido de forma muito positiva à mudança.

Esta modificação resultou não só numa melhoria das dores articulares, mas também do estado inflamatório e de saúde geral da Senhora A, como se pode observar na Tabela 9. Os parâmetros de avaliação da actividade e repercussão da doença (BASDAI, BASFI e BASG) melhoraram substancialmente. O parâmetro de avaliação da qualidade de vida (SF36) encontra-se também mais baixo, revelando uma melhoria a este nível. Os marcadores de inflamação (PCR e VS) baixaram para níveis considerados dentro dos valores de referência.

Tabela 9: Comparação dos parâmetros de avaliação – caso de estudo

	Momento 1	Momento 2
BASDAI	1.3	0.5
BASFI	5.2	1.6
BASG	4.0	1.5
SF36	70.0	66.9
PCR (mg/dl)	1.9	<0.5
VS (mm/hr)	12	6.0

Ao fim de três meses, a doente referiu nunca se ter sentido tão bem desde que lhe tinha sido diagnosticada a doença. Referiu sentir-se com mais energia e força no seu dia-a-dia, e com melhor disposição, tendo mencionado que consegue agora fazer movimentos e actividades que não fazia anteriormente.

Suspendeu totalmente a medicação, não tendo voltado a tomar AINE's desde o início da nova alimentação. Pretende continuar a fazer a mesma alimentação, isenta de amido e lacticínios, no futuro.

6.2 Caso de Insucesso

Em 1997 foi diagnosticada EA ao Senhor B, comerciante com 60 anos, casado e com dois filhos adultos. Queixava-se de dores na região lombar e perda de mobilidade, tendo iniciado uma terapêutica de DMARD's. Em Janeiro de 2014, quando integrou a primeira fase do estudo, tomava Etanercept e Golimumab.

O Senhor B, perante a apresentação do estudo e da abordagem que iria ser feita, admitiu que poderia ser difícil realizar uma dieta pobre em amido, uma vez que este nutriente estava muito presente na sua alimentação regular. Contudo, comprometeu-se a tentar.

Ao fim das primeiras 3 semanas, o Sr. B admitiu que estava a emagrecer muito e que estava com receio de perder peso a mais. Dei-lhe todo o apoio nutricional possível, oferecendo sugestões e alternativas aos alimentos que incluíam frutos secos, ovos, queijo e fiambre, lacticínios, fruta e leguminosas. Na semana seguinte revelou estar saturado de comer sempre o mesmo tipo de refeições principais, ao que lhe dei exemplos de pratos diferentes e saborosos para que experimentasse. Contudo, no final das primeiras 11 semanas teria desistido do estudo. Alegou falta de diversificação alimentar e dificuldade em suprimir da sua alimentação habitual determinados alimentos, nomeadamente o pão e as massas, bem como as situações sociais onde o convívio à mesa “exige”, na sua perspectiva, uma maior descontração alimentar.

6.3 Discussão e Conclusão

Numa população com uma alimentação baseada no consumo de hidratos de carbono (rica em pão, bolos e bolachas, arroz, massa e batata), como acontece na generalidade da população portuguesa, torna-se possivelmente mais difícil aceitar um regime alimentar onde todos esses alimentos têm de estar reduzidos.

A componente motivacional, derivada do facto do doente estar perante uma doença crónica, é sem dúvida um aspecto importantíssimo, o qual poderá ser utilizado em prol de promover uma maior adesão à estratégia alimentar. Alterar hábitos e rotinas nunca é porem fácil, sendo importante apoiar estes doentes ao longo do tempo, mantendo um contacto estreito, eventualmente semanal. Seria interessante elaborar com o doente um primeiro plano alimentar, com redução da ingestão de amido, que pudesse servir de base para a alimentação do doente.

Estes testemunhos permitem melhorar a abordagem a ter por forma não só a otimizar a realização do estudo, mas também a permitir uma melhor adesão à dieta prescrita.

7 Conclusão

Este estudo parece revelar uma associação estatisticamente significativa entre a ingestão de amido e alguns parâmetros de avaliação da Espondilite Anquilosante. O amido e a *Klebsiella Pneumoniae* poderão assim estar na origem e na perpetuação do processo inflamatório característico desta doença, embora sejam claramente necessários mais estudos para entender melhor os respectivos processos bioquímicos e biológicos.

Apesar de não ser possível extrapolar os resultados obtidos para a população em geral, dado o tamanho reduzido da amostra, os resultados obtidos devem motivar a realização de mais investigação na área.

A realização dos estudos de caso, possibilita uma abordagem complementar, permitindo uma melhor percepção das dificuldades dos doentes em cumprir um regime alimentar tão restritivo. Podem também contribuir para a identificação de eventuais alternativas para a aplicação da mesma dieta de forma mais eficiente.

A falta de informação credível relativamente ao impacto da Nutrição em várias doenças, e também na Espondilite Anquilosante, parece-me ser um factor determinante para o sucesso de uma abordagem interventiva mais eficaz em especialidades clínicas diferentes das que comumente surgem ligadas à alimentação, como a gastroenterologia e a endocrinologia. O desenvolvimento de mais estudos neste âmbito são essenciais para que se crie uma nova referência na Nutrição Clínica, e para que se promova o trabalho em equipa e a integração de um nutricionista em equipas multidisciplinares.

Cada vez mais se verifica uma maior adesão às terapias alternativas, no mundo da medicina. Hoje, é essencial colocar a Nutrição ao lado das terapias convencionais, como complemento da terapêutica medicamentosa. É essencial que ocorra uma actualização e reconhecimento das Ciências da Nutrição na área Clínica.

É essencial mostrar a importância e a enorme diferença que a nutrição pode fazer na saúde, quer no tratamento quer na prevenção da doença.

8 Bibliografia

- A. TRULL, A. E., G. PANAYI, R. EBRINGER & D. C. O. JAMES (1984). "HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis." Clin. exp. Immunol. **55**: 74-80.
- Agustin Busta, B. A. a. L. P. (2011). Role of Vitamin D in the Pathogenesis and Therapy of Type 1 Diabetes Mellitus Type 1 Diabetes – Complications, Pathogenesis, and Alternative Treatments InTech: 403-423.
- Alan Ebringer, T. R., Clyde Wilson, Teresa Ptaszynska and Mark Fielder (2006). "Ankylosing Spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella – An overview - proposal for treatment." Current Rheumatology Reviews **2**: 55 - 68.
- Avakian, H., J. Welsh, et al. (1980). "Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and Klebsiella. II. Cross-reactivity studies with human tissue typing sera." Br J Exp Pathol **61**(1): 92-96.
- Braun, J., R. van den Berg, et al. (2011). "2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **70**(6): 896-904.
- de Punder, K. and L. Pruimboom (2013). "The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation." Nutrients **5**(3): 771-787.
- Dean, L. E., G. T. Jones, et al. (2014). "Global prevalence of ankylosing spondylitis." Rheumatology (Oxford) **53**(4): 650-657.
- dos Santos, V. L., E. F. Araujo, et al. (1999). "Fermentation of starch by Klebsiella oxytoca p2, containing plasmids with alpha-amylase and pullulanase genes." Biotechnol Bioeng **65**(6): 673-676.
- Ebringer, A. and T. Rashid (2007). "B27 disease is a new autoimmune disease that affects millions of people." Ann N Y Acad Sci **1110**: 112-120.
- Ebringer, A. and C. Wilson (1996). "The use of a low starch diet in the treatment of patients suffering from ankylosing spondylitis." Clin Rheumatol **15 Suppl 1**: 62-66.
- Ebringer, A. and C. Wilson (2000). "HLA molecules, bacteria and autoimmunity." J Med Microbiol **49**(4): 305-311.
- Ebringer, R. W., D. R. Cawdell, et al. (1978). "Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of Klebsiella pneumoniae with active disease." Ann Rheum Dis **37**(2): 146-151.
- F. M. Pimentel dos Santos, E. B., D. Ligeiro, A. F. Mourão, R. Chaves, H. Trindade, H. Guedes-Pinto, J. C. Branco (2007). "Espondilite Anquilosante e a sua base genética."
- Finegold, S. M., V. L. Sutter, et al. (1977). "Fecal microbial flora in Seventh Day Adventist populations and control subjects." Am J Clin Nutr **30**(11): 1781-1792.
- Hadithi, M., H. de Boer, et al. (2007). "Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa." World J Gastroenterol **13**(11): 1715-1722.
- Hafstrom, I., B. Ringertz, et al. (2001). "A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens." Rheumatology (Oxford) **40**(10): 1175-1179.

- Hakim Hocini, S. I., Charif Benlahrache, Laurence Vitalis, Xavier Chevalier, and J.-P. B. Bruno Larget-Piet (1992). "Increased levels of serum IgA as IgA1 monomers in ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **52**: 790-792.
- HHS, U. a. (2010). Dietary Guidelines for Americans 2010. U. S. D. o. A. U. a. H. a. H. S. (HHS). Washington, DC.
- Kleessen, B., G. Stoof, et al. (1997). "Feeding resistant starch affects fecal and cecal microflora and short-chain fatty acids in rats." J Anim Sci **75**(9): 2453-2462.
- Kroesen, S., A. F. Widmer, et al. (2003). "Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy." Rheumatology (Oxford) **42**(5): 617-621.
- Liden, M., G. Kristjansson, et al. (2007). "Gluten sensitivity in patients with primary Sjogren's syndrome." Scand J Gastroenterol **42**(8): 962-967.
- Lobo, A. R. S., G. M. L. (2003). "Resistant starch and its physicochemical properties." Scielo - Revista de Nutrição: 10.
- Magalhães, P. S. C. B., M.; Neubarth, F. (2004). "Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC): codificação genética, bases estruturais e implicações clínicas." Rev. Med. UCPEL **2**: 54-59.
- Maki-Ikola, O. N., M.; Lehtinen, K.; Leirisalo-Repo, M.; Granfors, K. (1995). "IgA1 and IgA2 subclass antibodies against *Klebsiella pneumoniae* in the sera of patients with peripheral and axial types of ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **54**: 631-635.
- Michaelsson, G., S. Ahs, et al. (2003). "Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis." Acta Derm Venereol **83**(6): 425-429.
- Moll, J. M. and V. Wright (1973). "New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation." Ann Rheum Dis **32**(4): 354-363.
- Monjardino, T., R. Lucas, et al. (2011). "Frequency of rheumatic diseases in Portugal: a systematic review." Acta Reumatol Port **36**(4): 336-363.
- O. MAË KI-IKOLA, M. P., R. VON ESSEN,* C. GRIPENBERG-LERCHE, H. ISOMAË KI* and K. GRANFORS (1997). "IgM, IgG AND IgA CLASS ENTEROBACTERIAL ANTIBODIES IN SERUM AND SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS." British Journal of Rheumatology **36**: 1051-1053.
- P. COWLING, R. E., AND A. EBRINGER (1980). "Association of inflammation with raised serum IgA in ankylosing spondylitis." Annals of the Rheumatic Diseases **39**: 545-549.
- RACHEL J. CAHILL, C. J. F., JAMES G. FOX, CHARLES A. DANGLER, FIONA POWRIE, AND DAVID B. SCHAUER (1997). "Inflammatory Bowel Disease: an Immunity-Mediated Condition Triggered by Bacterial Infection with *Helicobacter hepaticus*." American Society for Microbiology - INFECTION AND IMMUNITY **65**: 3126-3131.
- Rashid, T. and A. Ebringer (2007). "Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella*--the evidence." Clin Rheumatol **26**(6): 858-864.
- Rashid, T., C. Wilson, et al. (2013). "The Link between Ankylosing Spondylitis, Crohn's Disease, *Klebsiella*, and Starch Consumption." Clin Dev Immunol **2013**: 872632.
- Rashid, T. E., A. (2011). "Gut-mediate and HLA-B27-associated arthritis - new treatment." Discovery Medicine **64**: 187-194.

- Reveille, J. D. (2011). "Epidemiology of spondyloarthritis in North America." Am J Med Sci **341**(4): 284-286.
- Rosaline van den Berg, D. M. F. M. v. d. H. (2010). "How should we diagnose spondyloarthritis according to the ASAS classification criteria - A guide for practicing physicians." POLSKIE ARCHIWUM MEDYCYN WĘWNETRZNEJ **120**(11): 452-458.
- S. Stebbings, K. M., M. A. Simon, G. Tannock, J. Highton, H. Harmsen, G. Welling, P. Seksik, J. Dore, G. Grame and A. Tilsala-Timisjarvi (2002). "Comparison of the faecal microflora of patients with AS and controls using molecular methods of analysis.pdf." Rheumatology **41**: 1395-1401.
- Schmid, S., K. Koczwara, et al. (2004). "Delayed exposure to wheat and barley proteins reduces diabetes incidence in non-obese diabetic mice." Clin Immunol **111**(1): 108-118.
- Shatin, R. (1965). "Gluten and Multiple Sclerosis." Br Med J **1**(5447): 1433-1434.
- Sheehan, N. J. (2010). "HLA-B27: what's new?" Rheumatology (Oxford) **49**(4): 621-631.
- Sieper, J., J. Braun, et al. (2002). "Ankylosing spondylitis: an overview." Ann Rheum Dis **61** **Suppl 3**: iii8-18.
- Silva, A. R.; Pimentel-Santos, F.M.; Branco, J.C.; Mesquita, F. (2014). A ingestão de amido e os parâmetros de actividade, repercussão funcional e qualidade de vida dos doentes com Espondilite Anquilosante. Comunicação apresentada no XVII Congresso Português de Reumatologia, SPR - Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Albufeira, Algarve.
- Sollid, L. M., J. Kolberg, et al. (1986). "Antibodies to wheat germ agglutinin in coeliac disease." Clin Exp Immunol **63**(1): 95-100.
- Stipanuk, M. H. C., M. A. (2013). Biochemical, Physiological and Molecular Aspects of Human Nutrition, Elsevier Saunders.
- Sundstrom, B., S. Wallberg-Jonsson, et al. (2011). "Diet, disease activity, and gastrointestinal symptoms in patients with ankylosing spondylitis." Clin Rheumatol **30**(1): 71-76.
- W. Michael McDonnell, M., Western Washington Medical Group, and Frederick K. Askari, MD, PhD, University of Michigan. (2014). "The Emerging Role of DNA Vaccines." Medscape: 8.

ANEXOS

ANEXO I

Inquéritos Aplicados ao Doente para Investigação

Avaliação do Impacto da EA

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX

(BASDAI)

Por favor, coloque uma cruz (X) sobre as linhas horizontais para indicar a sua resposta a cada uma das questões seguintes, referidas à sua doença na **ÚLTIMA SEMANA**:

- 1) Como descreveria a fadiga e cansaço que experimentou?

Ausente

Muito intenso

- 2) Como descreveria a dor no pescoço, costas ou ancas devido à sua doença?

Ausente

Muito intenso

- 3) Como descreveria a dor-inchaço nas articulações que não sejam o pescoço, costas ou ancas?

Ausente

Muito intenso

- 4) Como descreveria o incómodo que sentiu nas zonas dolorosas ao tacto ou à pressão?

Ausente

Muito intenso

- 5) Como descreveria a intensidade/ grau de rigidez matinal que tem tido ao acordar?

Ausente

Muito intenso

- 6) Qual a duração da rigidez matinal após acordar?



0 horas

1/2 hora

1 hora

1 1/2 horas

2 horas ou mais

BATH ANKYLOSING PATIENT GLOBAL SCORE (BASG)

1) Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar o efeito que a sua doença tem tido no seu bem-estar durante a **ÚLTIMA SEMANA**.

muito bem **muito mal**

2) Por favor coloque uma cruz (X) sobre a linha abaixo para indicar o efeito que a sua doença tem tido no seu bem-estar nos **ÚLTIMOS 6 MESES**.

muito bem **muito mal**

QUESTIONÁRIO DE ESTADO DE SAÚDE SF36

As questões que se seguem pedem-lhe opinião sobre a sua saúde, a forma como se sente e sobre a sua capacidade de desempenhar as actividades habituais.

Pedimos que leia com atenção cada pergunta e que responda o mais honestamente possível. Se não tiver a certeza sobre a resposta a dar, dê-nos a que achar mais apropriada e, se quiser, escreva um comentário a seguir à pergunta.

1) Em geral, diria que a sua saúde é:

(Circule uma opção)

Ótima 1
Muito boa 2
Boa 3
Razoável 4
Frac 5

2) Comparando com o que acontecia há uma semana, como descreve o seu estado actual:

(Circule uma opção)

Muito melhor 1
Com algumas melhoras 2
Aproximadamente igual 3
Um pouco pior 4
Muito pior 5

3) As perguntas que se seguem são sobre actividades que executa no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde o/a limita nestas actividades? Se sim quanto?

(circule um número em cada linha)

<u>ACTIVIDADES DIÁRIAS</u>	Sim, muito limitado/a	Sim, um pouco limitado/a	Não, nada limitado/a
a) Actividades violentas, tais como correr, levantar pesos, participar em desportos violentos.	1	2	3
b) Actividades moderadas, tais como deslocar uma mesa, aspirar a casa, jogar bowling ou jogar golfe.	1	2	3
c) Levantar ou carregar as compras de mercearia.	1	2	3
d) Subir vários lanços de escadas.	1	2	3
e) Subir um lanço de escadas.	1	2	3

f) Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 km.	1	2	3
h) Andar vários quarteirões.	1	2	3
i) Andar um quarteirão.	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se sozinho/a.	1	2	3

- 4) Durante a última semana, teve no seu trabalho ou actividades diárias algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?

(circule um número em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Diminuiu o tempo gasto a trabalhar, ou noutras actividades.	1	2
b) Fez menos do que queria.	1	2
c) Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou noutras actividades.	1	2
d) Teve dificuldade em executar o seu trabalho ou outras actividades (por exemplo, foi preciso mais esforço).	1	2

- 5) Durante a última semana, teve com o seu trabalho ou com as suas actividades diárias, algum dos problemas apresentados a seguir devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?

(circule um número em cada linha)

	SIM	NÃO
a) Diminuiu o tempo gasto a trabalhar, ou noutras actividades.	1	2
b) Fez menos do que queria.	1	2
c) Não executou o trabalho ou outras actividades tão cuidadosamente como era costume.	1	2

- 6) Durante a última semana, em que medida é que a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com o seu relacionamento social normal com a sua família, amigos, vizinhos ou outras pessoas?

(Circule uma opção)

Absolutamente nada	1
Pouco	2
Moderadamente	3
Bastante	4
Imenso	5

- 7) Durante a última semana teve dores?

(Circule uma opção)

Nenhumas	1
Fracas	2
Moderadas	3
Fortes	4
Muito fortes	5

- 8) Durante a última semana, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

(Circule uma opção)

Absolutamente nada	1
Pouco	2

Moderadamente	3
Bastante	4
Imenso	5

- 9) As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas na última semana. Para cada pergunta, coloque por favor um círculo à volta do número que melhor descreva a forma como se sentiu. Quanto tempo, na última semana:

(circule um número em cada linha)

	Sempre	A maior parte do tempo	Bastante tempo	Algum tempo	Pouco tempo	Nunca
a) se sentiu cheio/a de vitalidade?	1	2	3	4	5	6
b) se sentiu muito nervoso/a?	1	2	3	4	5	6
c) se sentiu tão deprimido/a que nada o/a animava?	1	2	3	4	5	6
d) se sentiu calmo/a e tranquilo/a?	1	2	3	4	5	6
e) se sentiu com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) se sentiu triste e em baixo?	1	2	3	4	5	6
g) se sentiu estafado/a?	1	2	3	4	5	6
h) se sentiu feliz?	1	2	3	4	5	6
i) se sentiu cansado/a?	1	2	3	4	5	6

- 10) Durante a última semana, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua actividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

(Circule uma opção)

Sempre	1
A maior parte do tempo	2
Algum tempo	3
Pouco tempo	4
Nunca	5

- 11) Por favor, diga em que medida são VERDADEIRAS ou FALSAS as seguintes afirmações:

(circule um número em cada linha)

	Absolutamente verdade	Verdade	Não sei	Falso	Absolutamente falso
a) Parece que adoço mais facilmente do que os outros.	1	2	3	4	5
b) Sou tão saudável como qualquer outra pessoa.	1	2	3	4	5
c) Estou convencido/a que a minha saúde vai piorar.	1	2	3	4	5
d) A minha saúde é óptima.	1	2	3	4	5

ANEXO II

Manual de Apoio ao Doente

A Espondilite Anquilosante

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crónica, que afecta preferencialmente o esqueleto axial, motivando uma progressiva limitação da mobilidade. Recentemente, têm surgido inúmeros estudos que apontam para o envolvimento da microflora intestinal em vários tipos de Espondilartrites. No que diz respeito à EA, alguns estudos apontam para uma concentração aumentada da bactéria *Klebsiella Pneumoniae* nas fezes dos doentes, que se parece associar ao aumento da actividade inflamatória.

Neste sentido, e como consequência destas interações, existe a possibilidade de que uma redução da flora intestinal, e em particular da *Klebsiella*, possa ser benéfica na abordagem terapêutica da EA. Muitos estudos indicam que a flora intestinal cresce na presença de uma dieta rica em hidratos de carbono, maioritariamente provenientes dos polissacáridos, nomeadamente do amido, presente na maioria dos farináceos, nomeadamente nas batatas, milho, arroz, massas, leguminosas, pão, bolachas e bolos. Neste sentido, uma dieta pobre em amido poderá ser vantajosa para o doente com EA.

Alguns dos estudos realizados

Remetendo a um relato de 1982, um paciente com EA ao ser submetido a uma dieta de baixo teor em hidratos de carbono, com o objectivo de diminuir o peso excessivo, reduziu a sintomatologia da doença ao fim de quatro meses, diminuindo paralelamente a concentração de *Klebsiella* nas fezes (Ebringer and Wilson 1996).

Mais tarde, num estudo experimental, 21 indivíduos saudáveis com concentrações de IgA aumentadas (acima de 250mg/dl), foram submetidos a uma dieta controlada, com uma redução em 40% de amido, ao longo de 8 semanas. Verificou-se uma diminuição média de 30mg de IgA (Ebringer and Wilson 1996).

Num estudo posterior, utilizando a mesma dieta pobre em amido em 36 doentes com EA ao longo de 9 meses, Ebringer constatou uma diminuição dos sintomas da doença e da presença de *Klebsiella* nas fezes (Ebringer and Wilson 1996).

Na Clínica de Investigação em Espondilite Anquilosante, do Hospital de Middlesex, em Londres, em cerca de 500 pacientes, coleccionados desde 1996, e submetidos a uma dieta com uma ingestão limitada de amido, verificou-se que mais de metade pararam a terapêutica medicamentosa e os restantes deixaram de precisar de doses tão elevadas de AINEs (Ebringer and Wilson 1996; Ebringer and Rashid 2007).

O Estudo

O objectivo deste estudo é confirmar a associação entre a ingestão de amido e os parâmetros de actividade e também com a repercussão funcional e a qualidade de vida destes doentes.

A primeira fase caracteriza-se pela recolha da amostra, tendo em conta os critérios de inclusão e de exclusão. Neste primeiro momento serão preenchidos os questionários BASDAI, BASFI, BASG e SF-36, procedendo-se à obtenção dos dados epidemiológicos (idade, profissão e actividade laboral, dados antropométricos (peso e altura), actividade física e contactos pessoais), clínicos e das escalas previamente mencionadas. Serão registados de forma adicional a positividade/negatividade para o HLA-B27 e os valores de VS e PCR. Com base nestes dados, será construída uma base de dados.

A segunda fase passa pela intervenção nutricional e monitorização da mesma. Os indivíduos serão submetidos a uma intervenção nutricional com o objectivo de diminuir o aporte de amido, durante 3 meses. Será realizada uma consulta de acompanhamento ao fim do 2º e 3º mês, a realizar-se no Hospital de Egas Moniz, Serviço de Reumatologia, telefone ou ao domicílio.

Na terceira fase, os mesmos questionários serão novamente preenchidos, bem como registados os valores de PCR e VS, seguindo-se o tratamento dos dados e análise estatística.

Neste sentido, a lista que se segue representa os grupos de alimentos que deverá evitar e os que podem estar presentes na sua alimentação, durante os próximos 3 meses.

Alimentos a evitar:

- Pão (branco, de mistura, integral, de centeio, de sementes, etc);
- Bolachas e bolos, biscoitos e aperitivos salgados;
- Cereais de trigo (fitness, Nestlé, ...);
- Milho, cereais de milho (ex: cornflakes) e bolachas de milho;
- Massa (espaguete, massas, noodles, pizzas e outras pastas);
- Batata e batata doce (assadas, cozidas, fritas, puré de batata, empadão);
- Arroz (branco ou integral), cereais de arroz (ex: arroz tufado) e bolachas de arroz.

Opte por:

- Carne (vaca, porco, frango, peru, coelho, pato, codorniz), fiambre e enchidos;
- Peixe (magro, como dourada, pescada, etc; gordo, como salmão, atum, etc);
- Marisco (camarão, caranguejo, lagosta, ostras, ameijoas, etc);
- Ovos (mexidos, cozidos, estrelados, escalfados);
- Leite e laticínios (leite, iogurte, queijos);
- Vegetais (qualquer tipo de vegetais);
- Leguminosas (feijão, grão, ervilhas, lentilhas, favas);
- Fruta (passas, alperces secas, figos secos, etc);
- Frutos secos (nozes, amêndoas, avelãs, cajú, amendoins, etc);
- Gorduras (manteiga, manteiga de amendoim, azeite, óleo, etc).

Exemplo de Plano Alimentar

Refeição	Descrição
Pequeno-Almoço	Opção 1: 1 iogurte + fruta (sugestão: morangos) + sementes Opção 2: Omeleta + 1 fruta Opção 3: 1 copo de leite + fruta (sugestão: banana) + frutos secos
Lanche Manhã	1 fruta + queijinho de vaca ou fatias de fiambre
Almoço	Sopa de legumes sem batata – para a base, optar por abóbora, chuchu, courgette, nabo, alho-francês... + Prato: vegetais + carne ou peixe + leguminosas (feijão, grão, ervilhas, lentilhas, favas) + Sobremesa: fruta
Lanche da Tarde	Opção1: 1 iogurte + frutos secos + fruta Opção 2: ovo cozido + cenoura crua ou frutos secos
Jantar	Sopa de legumes sem batata – para a base, optar por abóbora, chuchu, courgette, nabo, alho-francês... + Prato: vegetais + carne ou peixe + leguminosas (feijão, grão, ervilhas, lentilhas, favas) + Sobremesa: fruta

Atentamente,
Ana Rita Silva
Dr. Fernando Pimentel
Dr. Jaime Branco