

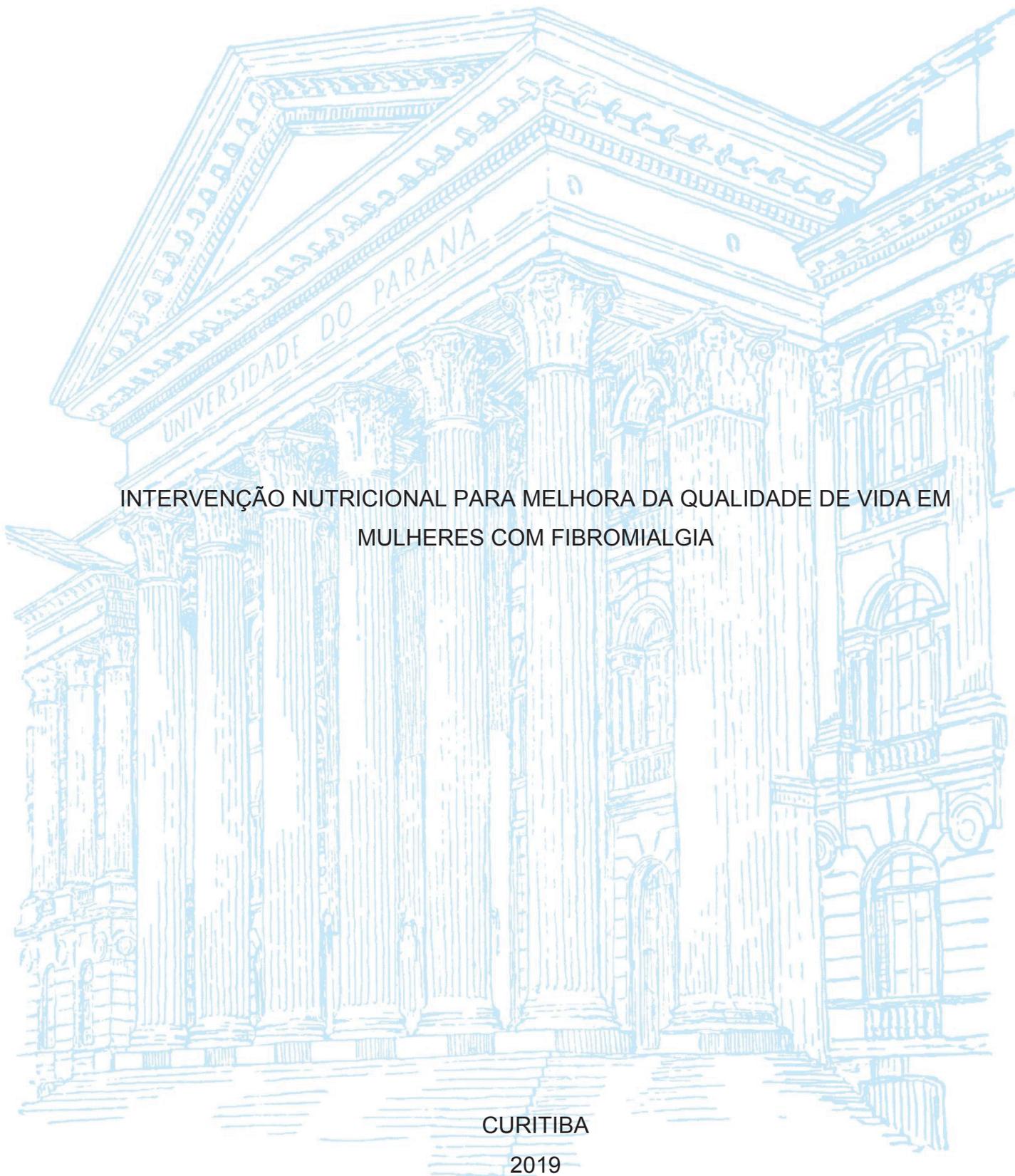
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

HELLIN DOS SANTOS

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM
MULHERES COM FIBROMIALGIA

CURITIBA

2019



HELLIN DOS SANTOS

INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA
EM MULHERES COM FIBROMIALGIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição do Departamento de Nutrição, Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal, como requisito à obtenção do título de Mestra em Alimentação e Nutrição.

Orientadora: Dra. Regina Maria Vilela
Coorientador: Dr. Eduardo dos Santos Paiva

CURITIBA

2019

Santos, Hellin dos

Intervenção nutricional para melhora da qualidade de vida em mulheres com fibromialgia [recurso eletrônico] / Hellin dos Santos – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Regina Maria Vilela
Coorientador: Professor Dr. Eduardo dos Santos Paiva

1. Fibromialgia. 2. Glutamato livre. 3. Aspartame. 4. Qualidade de vida.
5. Intervenção nutricional. I. Vilela, Regina Maria. II. Paiva, Eduardo dos Santos.
III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 612.3



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ALIMENTAÇÃO E
NUTRIÇÃO - 40001016074PT

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **HELLIN DOS SANTOS** intitulada, **INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FIBROMIALGIA**, sob orientação da Profa. Dra. REGINA MARIA VILELA, que após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

OURITIDA, 01 de Julho de 2010.

REGINA MARIA VILELA

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

MARCIA REGINA MESSAGGI GOMES DIAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS)

MARIA ELIANA MADALOZZO SCHIEFERDECKER

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho à minha família, mãe, pai, irmão, sobrinho, namorado, por compreenderem os momentos de ausência e por todo carinho de sempre. Em especial à minha mãe, pelo seu constante processo de aprendizado sobre como conviver com a Fibromialgia.

AGRADECIMENTOS

Começo meus agradecimentos a meus amados pais, Charles Henrique dos Santos e Magda Beatriz Mastella dos Santos, pessoas tão espetaculares, que sempre investiram nos meus estudos, e propiciaram o caminho até mais esta etapa, assim como, por todo zelo, dedicação e amor de vocês. Agradeço também a meu namorado, Guilherme Francisco Kerne, pela companhia, parceria e carinho, que certamente tornaram esta jornada muito mais leve e feliz.

À Ana Paula Celes, por ter me incentivado e aberto todas as portas da Prodiat para que a realização deste mestrado fosse possível, e, assim como também agradeço ao Gabriel Tortelli, pela oportunidade que vocês me deram de desenvolvimento técnico e profissional.

A minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Regina Maria Vilela, por todos seus ensinamentos, muito valiosos, e que levo para vida, além da sua didática e espírito resolutivo, que inspiram. Ao meu coorientador, Prof. Dr. Eduardo dos Santos Paiva, fico grata por ter tido a oportunidade de acompanhar a maneira especial como cuida dos pacientes no ambulatório, pelo acolhimento, disposição em ajudar e todas as valiosas contribuições neste trabalho.

Agradeço também a todos professores do Programa PPGAN, pelas excelentes aulas, em especial à Prof^a. Dr^a. Maria Eliana Madalozzo Schieferdecker, pelas contribuições ao meu trabalho em sala de aula, assim como na banca de Qualificação e de Defesa. À Prof^a. Dr^a. Estela Iraci Rabito, por sempre dispor-se a ajudar nas terças-feiras de manhã, durante a coleta de dados no ambulatório de Fibromialgia. À Prof^a. Dr^a. Sandra Patrícia Crispim, por todas orientações dadas no início desta pesquisa.

À Prof^a. Dr^a. Deise Regina Baptista, pelas contribuições ao trabalho na banca de Qualificação. À Prof^a. Dr^a. Marcia Regina Messaggi Gomes Dias pelas contribuições ao trabalho na banca de Defesa.

Ao Prof. Dr. Cesar Augusto Taconeli, por todas orientações com relação as análises estatísticas deste trabalho.

Aos meus colegas de turma, pelas trocas durante a construção do projeto. E especial, às minhas amigas, Camila Gabrielle Schewinski, Ana Cláudia Zanini, Renata Cordeiro Fernandes e Fernanda Manera, pelas palavras e companhia de vocês, que tornaram este caminho tão mais agradável e, importante, pois levo nossa amizade para vida.

Às alunas de Programa Voluntariado Acadêmico, Alice Nardelli, Bruna Rafaelli Tosin, Rayana Souza, Marina Nunes Kempner, Nalomy Lima, Camille Rosa, Andreia Sontak, Bruna Fernanda Da Silva Kosciureski e Lauane Prolico pela ajuda e dedicação nesta pesquisa, cuidado com a coleta de dados e acompanhamento a cada participante.

A cada mulher com fibromialgia participante desta pesquisa, agradeço pela disponibilidade e pela participação.

Agradeço também a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A Fibromialgia (FM) é uma condição caracterizada por dor crônica difusa, com grande impacto na qualidade de vida, capacidade laborativa e atividade física diária. Apesar do diagnóstico da doença ser clínico, exames de neuroimagem funcional demonstram alterações químicas cerebrais, com níveis elevados de glutamato em algumas regiões do cérebro daqueles com FM, e, correlação destes níveis de glutamato, com a dor. Glutamato é um neurotransmissor excitatório com funções na fisiologia da dor. Na alimentação, fontes comuns de glutamato na forma livre são queijos maturados, tomate, cogumelos e alimentos adicionados de glutamato monossódico (GMS), um realçador de sabor. Na literatura, discute-se a remissão dos sintomas da FM após restrição da dieta de alimentos fonte de glutamato livre, em associação com a restrição de aspartame, um adoçante dietético, apontado como um dos alimentos os quais pessoas com FM podem ser mais sensíveis. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi investigar se mulheres com FM têm melhora na qualidade de vida (QV) após orientação dietética com restrição de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame. Trata-se de um estudo clínico de intervenção, de 4 semanas de duração, realizado com mulheres com FM, divididas em dois grupos: controle (GC), o qual recebeu orientação nutricional padrão, baseada no Guia Alimentar para População Brasileira, e grupo intervenção (GI), o qual recebeu orientação nutricional específica. Foram aplicados o Questionário de Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), para avaliação da QV, o Recordatório Alimentar 24 horas, o Questionário de Consumo Alimentar (QCA) e o Questionário de Frequência Alimentar específico para Glutamato livre e aspartame (QFAGA), para a avaliação do consumo alimentar e realização das orientações nutricionais, além do registro de dados socioeconômicos, e aferição do peso e altura. A análise de dados foi realizada no IBM® SPSS® Statistics 24.0, com análise bivariada dos dados e regressão linear. Após 4 semanas de intervenção, o GI apresentou redução no FIQR de 12,5 pontos, não observada no GC ($p=0,027$), indicando possível melhora na QV do GI. Quando controlado para idade, escolaridade, renda e pontuação no QFAGA, não foi possível estabelecer uma associação entre o consumo de glutamato livre e aspartame, e FIQR. Desta forma, houve importante redução do FIQR no GI, indicando que a orientação nutricional pode ter impactado positivamente na QV, mas ainda são necessários mais estudos para indicar a relação entre a restrição de glutamato livre e aspartame da dieta e a melhora da QV destes indivíduos. Este trabalho destaca a importância da nutrição no tratamento multidisciplinar da FM.

Palavras chave: Fibromialgia. Glutamato Livre. Aspartame. Qualidade de vida. Intervenção Nutricional.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a condition characterized by chronic diffuse pain, with a significant impact on the quality of life (QoL), work capacity and daily physical activity. Although the diagnosis of the disease is clinical, functional neuroimaging studies demonstrate brain chemical changes with elevated levels of glutamate in some brain regions of patients with FM. Some studies have shown that glutamate levels in certain brain regions are correlated with pain levels. Glutamate is an excitatory neurotransmitter with functions in the physiology of pain. In food, common sources of glutamate in free form are matured cheeses, tomatoes, mushrooms and foods added with monosodium glutamate (MSG), a flavor enhancer. In the literature, there are reports regarding remission of symptoms in FM patients after restriction in the diet of foods high in free glutamate in association with the restriction of aspartame, a dietary sweetener, which is indicated as one of the foods that FM patients may be more sensitive. Thus, the objective of this study was to investigate whether women with FM improve quality of life (QoL) after dietary guidance with restriction of foods high in free glutamate and aspartame. This is a 4-week clinical intervention study with women with FM, divided into two groups: control (CG), which received standard nutritional guidance, based on the Brazil Official Diet Guidelines and intervention group (IG), which received specific nutritional guidance. The revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR), were applied for QoL, and the 24-hour Food Recall, the Food Consumption Questionnaire and the Food Frequency Questionnaire specific for Free Glutamate and Aspartame (QGAGA), were applied for food consumption and for nutritional counseling, in addition to recording socioeconomic data, and weight and height measurement. Data analysis was performed on IBM® SPSS® Statistics 24.0, with bivariate data analysis and linear regression. After 4 weeks of intervention, the IG presented a reduction in FIQR of 12.5 points, not observed in the CG ($p = 0.027$), indicating a possible improvement in QoL in the IG. However, when controlled for age, schooling, income and scores in the QGAGA, it was not possible to establish an association between free glutamate consumption and FIQR. Thus, there was a significant reduction of FIQR in IG, indicating that nutritional orientation may have a positive impact on QoL, but further studies are needed to indicate the relationship between free glutamate and aspartame restriction in the diet and the improvement in the QoL of these patients. It is also important to emphasize the importance of nutrition in the multidisciplinary treatment of FM.

Keywords: Fibromyalgia. Free glutamate. Aspartame. Quality of life.

Nutrition Intervention.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.	TENDER POINTS PELO CRITÉRIO DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA DE 1990. “THE THREE GRACES”, 1793 – MUSEU DO LOUVRE, PARIS.....	21
FIGURA 2.	RECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO ATIVADO (NMDAR) PERMITINDO ENTRADA DE Na^+ E Ca^{2+} E O EFLUXO DE POTÁSSIO.....	28
FIGURA 3.	VISÃO GERAL DOS ENCONTROS PRESENCIAIS COM AS PARTICIPANTES.....	40
FIGURA 4.	DISTRIBUIÇÃO DOS ALIMENTOS NO MODELO DO PRATO.....	49
FIGURA 5.	FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	52
FIGURA 6.	ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME MAIS CONSUMIDOS EM AMBOS GRUPOS, ANTES DA INTERVENÇÃO.....	59
FIGURA 7.	NÚMERO DE PARTICIPANTES DE AMBOS GRUPOS QUE CONSOMEM OS VINTE ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME MAIS CONSUMIDOS.....	59

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL CONFORME IMC....	44
QUADRO 2. ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO MOSSÓDICO E ASPARTAME ENCONTRADOS EM UM SUPERMERCADO DE CURITIBA.	46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	PRINCIPAIS SINTOMAS DOS INDIVÍDUOS COM FIBROMIALGIA...	21
TABELA 2.	QUANTIDADE DE GLUTAMATO LIVRE NOS ALIMENTOS IN NATURA E INDUSTRIALIZADOS A PARTIR DE LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO.....	46
TABELA 3.	DADOS PRÉ-INTERVENÇÃO NO GRUPO CONTROLE E NO GRUPO INTERVENÇÃO.....	54
TABELA 4.	EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL SOBRE PARÂMETROS DE DOR E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FM.	57
TABELA 5.	AVALIAÇÃO DO EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL INTRA-GRUPOS NO CONSUMO DE ALIMENTOS FONTE DE GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME.....	58
TABELA 6.	CONSUMO ALIMENTAR DE ACORDO COM MARCADORES DE CONSUMO SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL DAS PARTICIPANTES DE FM.	61

LISTA DE SIGLAS

ACR	- Colégio Americano de Reumatologia (do inglês, <i>American College of Rheumatology</i>)
BBB	- Barreira hematoencefálica (do inglês, <i>blood brain barrier</i>)
CVO	- órgãos circumventriculares (do inglês, <i>circumventricular organs</i>)
DCNTs	- doenças crônicas não transmissíveis
DP	- Desvio padrão
EFSA	- Autoridade de Segurança Alimentar Europeia (do inglês, <i>European Food Safety Authority</i>)
EVA	- escala visual analógica
FASEB	- Federação das Sociedades Americanas para Biologia Experimental (do inglês, <i>Federation of American Societies for Experimental Biology</i>)
FDA	- Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>)
FIQ	- Questionário de Impacto da Fibromialgia (do inglês, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>)
FIQR	- Questionário de Impacto da Fibromialgia Revisado (do inglês, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised</i>)
FM	- Fibromialgia
FODMAPs	- Oligo, Di e Monossacarídeos Fermentáveis, Álcoois e Polióis,
FSANZ	- Autoridade Alimentar da Austrália e Nova Zelândia (do inglês, <i>Food Standards Australia New Zealand</i>)
GABA	- ácido gama-aminobutírico
GMS	- Glutamato Monossódico
HAS	- hipertensão arterial sistêmica
HC/UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDA	- ingestão diária aceita
JECFA	- Comitê Misto FAO/OMS de peritos no domínio dos aditivos alimentares (do inglês, <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>)
NMDA	- N-metil-D-aspartato
NO	- óxido nítrico (do inglês, <i>nitric oxide</i>)
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PNS	- Política Nacional de Saúde
QFAGA	- Questionário de Frequência Alimentar de Glutamato livre e
Aspartame	
QV	- Qualidade de Vida
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
SII	- Síndrome do Intestino Irritável
SM	- Salário mínimo
SNC	- sistema nervoso central
SP	- Substância P
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VIGITEL	- Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	17
1.1	OBJETIVO DA PESQUISA:.....	18
1.1.1	Objetivo Primário	18
1.1.2	Objetivos Secundários	19
1.2	HIPÓTESES	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	FIBROMIALGIA	20
2.2	QUALIDADE DE VIDA NA FIBROMIALGIA	23
2.3	SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA FIBROMIALGIA	25
2.4	GLUTAMATO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E NA FIBROMIALGIA	26
2.5	DIGESTÃO E ABSORÇÃO DO GLUTAMATO DIETÉTICO	29
2.6	GLUTAMATO LIVRE	30
2.7	INTERVENÇÕES DIETÉTICAS RELACIONADAS AO GLUTAMATO NA DOR E NA FIBROMIALGIA	32
2.8	ASPARTAME E FIBROMIALGIA.....	34
2.9	NUTRIÇÃO NA FIBROMIALGIA.....	35
3	MÉTODOS	39
3.1	DESENHO DO ESTUDO	39
3.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO, AMOSTRA E CRITÉRIOS ÉTICOS.....	40
3.2.1	Pareamento	41
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	42
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....	42
3.5	COLETA DE DADOS.....	42
3.5.1	Dados socioeconômicos	42
3.5.2	Avaliação antropométrica	43
3.5.3	Avaliação da Qualidade de Vida (QV)	44
3.5.4	Alimentos fonte de glutamato livre e aspartame	45

3.5.5	Avaliação de consumo alimentar	47
3.5.6	Orientação Controle.....	49
3.5.7	Orientação intervenção.....	50
3.5.8	Orientações gerais e acompanhamento	50
3.6	ANÁLISE DOS DADOS	51
4	RESULTADOS	52
4.1	IMPACTO DA INTERVENÇÃO NO GC E GI.....	56
4.2	AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR	58
4.2.1	Consumo de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame	58
4.2.2	Questionário de Consumo Alimentar	61
5	DISCUSSÃO	62
6	CONCLUSÕES.....	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	87
	APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO.....	89
	APÊNDICE 3 QUESTIONÁRIO DE ALIMENTOS FONTE DE GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME	90
	APÊNDICE 4 – QUESTIONÁRIO DE CONSUMO ALIMENTAR.....	93
	APÊNDICE 5 – MODELO DO PRATO UTILIZADO PARA ORIENTAÇÃO PADRÃO	97
	APÊNDICE 6 – LISTA DE ALIMENTOS FONTE GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME	98
	APÊNDICE 7 – RECEITAS DE TEMPEROS NATURAIS.....	99
	ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO SOBRE O IMPACTO DA FIBROMIALGIA REVISADO (FIQR)	101

1. INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome de dor crônica, caracterizada por sensibilidade difusa em vários pontos sensíveis do corpo, conforme classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR), de 1990 (WOLFE et al., 1990). Em condições como a FM, a dor crônica pode ser concebida como uma doença por si só, o que requer tratamento e cuidados especiais (TREEDE et al., 2019). Pacientes com FM apresentam comumente outros sintomas característicos, como fadiga, alterações de sono, dor de cabeça, ansiedade, rigidez matinal e perda de memória, os quais afetam a Qualidade de Vida (QV) (OZA et al., 2017). No Brasil, estima-se em 2,5% a prevalência de FM, sendo mais prevalente entre as mulheres em relação aos homens, chegando a 90% dos casos (SENNA et al., 2004).

Mesmo sendo uma doença relacionada ao sistema musculoesquelético, a sensibilização central e as possíveis alterações no cérebro de indivíduos com FM parecem ser mecanismos da dor disfuncional da doença (YUNUS, 2008; SAWADDIRUK et al., 2017). No sistema nervoso central, o glutamato é um importante neurotransmissor excitatório, relacionado a fisiologia da dor, desempenhando papel importante na regulação das respostas nos tecidos periféricos, bem como na sensibilização central (GRUNDY et al., 2006; KONDOH; SARCHIELLI et al., 2007; HARRIS et al., 2008; MALLICK; TORII, 2009). Este fato é corroborado por estudos que correlacionaram os níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano com níveis de dor em pessoas com FM (LARSON et al., 2000; HARRIS et al., 2008) e, a gravidade clínica da dor, com os níveis de glutamato no córtex cerebral (HARRIS et al. 2008; PYKE; OSMOTHERLY; BAINES, 2017).

Glutamato é um aminoácido negativamente carregado e fornecido pela dieta tanto na forma livre quanto ligado a proteínas (SKURRAY; PUCAR, 1988; FERNSTROM et al., 1996; BURRIN; STOLL, 2009). Na sua forma livre, são encontrados em tomate, queijo parmesão, cogumelos, nozes, batata e em produtos adicionados de Glutamato Monossódico (GMS), um sal de sódio do ácido L-glutâmico (glutamato) reconhecido como realçador de sabor, amplamente utilizado no mundo todo (YAMAGUCHI; NINOMIYA, 1998). Altas doses de glutamato, e, na forma livre, aumentam níveis plasmáticos deste aminoácido de maneira diferente de quando consumido em refeições proteicas (FERNSTROM et al., 1996), o que torna-se relevante na FM, em que a etiologia da doença envolve alteração da atividade

glutamatérgica. Ademais, a permeabilidade da barreira hematoencefálica (do inglês, *blood brain barrier* – BBB) pode estar alterada em algumas condições, como àquelas associadas à dor crônica (SANTOS et al., 2014; BRANISTE et al., 2014; KELLY et al., 2015; MAZZOLI; PESSIONE, 2016).

Na literatura, há relatos de mulheres com FM que tiveram melhora considerável dos sintomas, quando restringiram GMS da dieta (SMITH et al., 2001). Nestes relatos, aspartame, um adoçante dietético, também foi restrito da alimentação. O aspartame foi apontado como responsável por sensibilidade alimentar em 20% dos indivíduos com FM, no estudo de Deuster e Jaffe (2005). De conhecimento destes autores, há duas pesquisas clínicas encontradas na literatura, até o momento, em que intervenções dietéticas, com restrição de glutamato livre dietético ou somente GMS, foram testadas em pessoas com FM, e ambas também restringiram aspartame. O estudo de Holton e colaboradores (2012), com 37 participantes, obteve resultados positivos na melhora dos sintomas após a intervenção, enquanto o estudo de Vellisca e Latorre (2014) com 72 mulheres, não demonstrou melhora dos sintomas. Contudo, destacam-se limitações de ambas pesquisas clínicas: no estudo de Holton e colaboradores (2012) não havia grupo controle na fase do estudo em que ocorreu a retirada do glutamato livre dietético e aspartame da dieta. O que chama atenção neste estudo, é que mesmo após o término da pesquisa, os participantes preferiram continuar com a dieta por sentirem-se melhor, com menos sintomas. No estudo de Vellisca & Latorre, não está claro quão eficaz a redução da ingestão de GMS e aspartame foi, uma vez que dados sobre consumo alimentar, antes e após a intervenção, não foram relatados.

Frente às evidências de que os sintomas, e, conseqüentemente, a qualidade de vida, de indivíduos com FM poderia ser afetada pelo consumo de glutamato livre, e também dos poucos estudos na literatura, bem como das limitações encontradas nestes, entende-se que mais pesquisas, com grupo controle, e com maior número de participantes, são necessários para entender esta relação.

1.1 OBJETIVO DA PESQUISA:

1.1.1 Objetivo Primário

- Avaliar o efeito da restrição de fontes de glutamato livre e aspartame da dieta sobre a QV de mulheres com FM.

1.1.2 Objetivos Secundários

- Descrever os alimentos com glutamato livre e aspartame mais consumidos entre as participantes;

- Descrever o consumo alimentar das participantes;

- Identificar o impacto do consumo de glutamato livre e aspartame sobre a dor em mulheres com FM

1.2 HIPÓTESES

H1 – Consumo de glutamato livre e aspartame podem estar relacionados com QV na FM.

H2 – Consumo de glutamato livre e aspartame podem estar relacionados com a dor na FM.

2 REVISÃO DE LITERATURA

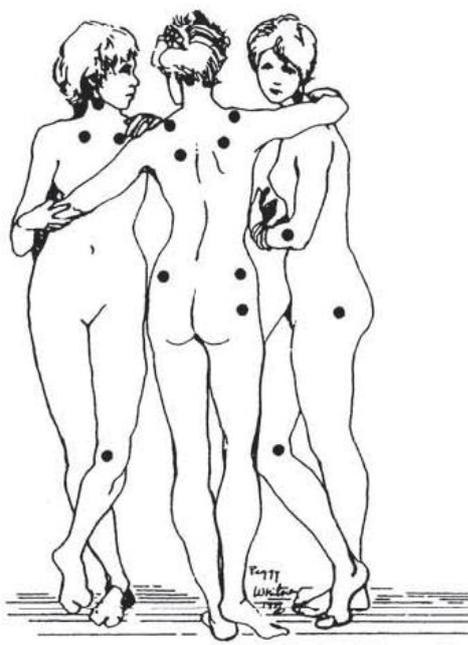
2.1 FIBROMIALGIA

A prevalência mundial média da FM é de 2,7% (QUEIROZ, 2013). Em países europeus, como França, Alemanha, Itália, Portugal e Espanha a prevalência registrada é de 4,7% (BRANCO et al., 2010). Com prevalência estimada em 2,5% da população brasileira, a FM afeta principalmente a faixa etária de 35 a 60 anos, e mulheres, em 90% dos casos (SENNÁ et al., 2004). O mecanismo fisiopatológico envolvido na FM é relacionado principalmente a sensibilização central (YUNUS, 2007), uma condição de reatividade excessiva do sistema nervoso central (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008). Dentre os correlatos clínicos, estão o fenômeno de alodinia, no qual um estímulo normalmente não doloroso é percebido como doloroso, e hiperalgesia, no qual um estímulo normalmente doloroso é percebido como mais doloroso do que o esperado, levando a dor crônica difusa (PETZKE et al., 2003; MEEUS; NIJS, 2007).

O diagnóstico da FM pode ser feito com base em diferentes critérios. O primeiro critério do ACR, foi em 1990, e exige sensibilidade à pressão em pelo menos 11 dos 18 locais especificados, os chamados *tender points*, ou, pontos dolorosos (FIGURA 1) e, a presença de dor generalizada (WOLFE et al., 1990). Dor generalizada é definida como dor acima e abaixo da cintura, dimídio (metade do corpo, verticalmente) direito e esquerdo e axial (cabeça e tronco).

Em 2010, o ACR reuniu-se para discutir algumas objeções quanto ao critério de 1990 (WOLFE et al., 2010). O diagnóstico de FM acontece principalmente na atenção primária, e nem sempre a avaliação dos *tender points* é realizada corretamente ou mesmo realizada, uma vez que é característica de serviços especializados em FM. Desta forma, o diagnóstico vem sendo baseado em sintomas chave (BUSKILA et al., 1997; FITZCHARLES; BOULOS, 2003; WOLFE et al., 2010), como fadiga, sintomas cognitivos, distúrbios do sono, depressão, ansiedade, entre outros, os quais não fazem parte do critério de 1990 (CHOY et al., 2009; CLAUW, 2007). Na TABELA 1 é possível observar os principais sintomas.

FIGURA 1. *TENDER POINTS* PELO CRITÉRIO DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA DE 1990. "THE THREE GRACES", 1793 – MUSEU DO LOUVRE, PARIS.



FONTE: Wolfe et al (1990, p. 169). Os pontos pretos indicam os *tender points*.

TABELA 1. PRINCIPAIS SINTOMAS DOS INDIVÍDUOS COM FIBROMIALGIA.

Sintomas	Prevalência (%)
Dor difusa	98
Dor no pescoço	85
Fadiga	81
Dor na lombar	79
Rigidez matinal > que 15 minutos	77
Problemas para dormir	75
Dor no tórax posterior	72
Parestesia	63
15 ou mais <i>tender points</i>	56
Dor de cabeça	53
Ansiedade	48
Dismenorreia	41
Boca seca	36
Depressão	31
Síndrome do Intestino Irritável	30
Urgência miccional	26
Síndrome de Raynaud (vasoespasmos de partes da mão em resposta ao frio ou estresse emocional)	17

FONTE: Wolfe et al (1990); Wolfe et al (2010).

Os *tender points* são criticados devido à natureza arbitrária do ponto de corte de 11 pontos, devido à possibilidade dos indivíduos com FM aprenderem a esperar dor e assim superestimarem o verdadeiro número de tender points e devido à falta de uma clara associação entre tender points e a fisiopatologia subjacente da FM (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008). Desta forma, os critérios diagnósticos de 2010 incluíram vários sintomas e excluíram a palpação dos *tender points* (WOLFE et al., 2010). A presença da dor difusa é fundamental para o diagnóstico. Os distúrbios do sono, as alterações de cognição e a fadiga foram considerados, além da gravidade da FM. Foi proposto que a aplicação dos critérios de 1990 junto aos critérios de 2010 aumenta a acurácia diagnóstica (HEYMANN et al., 2010). No estudo EpiFibro, a maioria dos participantes foram diagnosticados simultaneamente pelo ACR de 1990 e o de 2010 (MARTINEZ et al., 2017) demonstrando a concordância entre ambos critérios.

Os critérios da ACR de 2010 também foram modificados em 2011 com melhor indicação para pesquisas epidemiológicas, uma vez que a alteração visou facilitar sua aplicação, permitindo que um maior número de pessoas seja atingido por meio de auto aplicação (WOLFE et al., 2011, 2016a). Em 2016, a revisão dos critérios de 2010/2011 da ACR destaca que além da dor generalizada, os sintomas devem estar presentes em um nível semelhante há pelo menos 3 meses (WOLFE et al., 2016b).

Durante a consulta médica muitas vezes é realizado o diagnóstico clínico de FM, sem seguir um destes protocolos diagnósticos. Srinivasan e colaboradores (2019) entrevistaram 3276 pessoas para determinar o status atual da FM, por meio do último critério diagnóstico da ACR (2016), e por meio de um diagnóstico médico de FM. Os pesquisadores encontraram que, apenas 32% dos indivíduos identificados clinicamente com FM, atenderam aos critérios diagnósticos de 2016 e apenas 35% dos indivíduos identificados por este critério, também tiveram o diagnóstico médico, demonstrando pouca concordância entre ambos diagnósticos.

A Sociedade Americana da Dor publicou em 2018 um consenso de especialistas em FM de diversos países, de quais seriam os principais critérios diagnósticos para FM. Assim como o critério do ACR de 1990, os pacientes devem se enquadrar no sintoma de dor crônica generalizada, mas sem a realização dos tender points, e, sim, um número mínimo de locais dolorosos, como no critério do ACR de 2010/2011/2016, definido no consenso como igual ou maior que 6 locais. Além da dor crônica generalizada, fadiga e problemas para dormir foram considerados os sintomas mais comuns entre os pacientes. Desta forma, a presença de dor em múltiplos locais

e a fadiga ou problemas para dormir de classificação moderada a grave, por no mínimo 3 meses, foram considerados suficientes para o diagnóstico da FM, segundo o novo critério (ARNOLD et al., 2019).

2.2 QUALIDADE DE VIDA NA FIBROMIALGIA

Para manter a qualidade de vida de indivíduos em tratamento de doenças crônicas é importante conhecer as dimensões que abrangem esse conceito e os instrumentos de medida que avaliam o impacto do acometimento na QV (FLECK et al., 1999). Na FM, um instrumento muito empregado é o Questionário de Impacto da Fibromialgia (FIQ), e mais atualmente sua versão revisada, o Questionário de Impacto da Fibromialgia Revisado (FIQR), validada para o português (PAIVA et al., 2013). Estes instrumentos permitem avaliar o impacto funcional e também de sintomas da doença.

No Brasil, o estudo EpiFibro em que mulheres com FM foram avaliadas pelo FIQ, revelou um alto impacto da doença sobre a qualidade de vida e uma alta prevalência de sintomas associados (REZENDE et al., 2013), fazendo da FM uma doença que pode ser incapacitante. Desta forma, melhorar a QV tem papel central no tratamento. As intervenções baseiam-se principalmente nos sintomas, focando na melhora da dor, fortalecimento muscular, controle da ansiedade, do estresse e higiene do sono (HEYMANN et al., 2010; MARTINEZ et al., 2017).

O tratamento farmacológico tem como base medicamentos que atuam no sistema nervoso central, como medicamentos para depressão, uma vez que analgésicos e anti-inflamatórios atuam no dano tecidual e não central, não sendo efetivos diminuir a sensação exagerada de dor que é sentida pelos pacientes. Antidepressivos e neuromoduladores atuam aumentando a quantidade de neurotransmissores que diminuem a dor, sendo por isso eficazes e utilizados no tratamento da FM (SBR, 2011).

Nociceção é o processo neural de percepção, processamento e transmissão de um estímulo nocivo. Os estímulos externos são transformados em potenciais de ação, e transferidos das fibras nervosas periféricas para o SNC, por meio de nociceptores, que são terminações nervosas livres. A via que conduz a informação a partir destas terminações nervosas é chamada de via aferente primária iniciando a via

ascendente da dor (TEIXEIRA, 2001; ALVES et al., 2017). O impulso elétrico conduzido por todo o primeiro neurônio aferente chega ao local da primeira fenda sináptica, induz uma despolarização e altera a permeabilidade de membrana ao cálcio (STEEDS, 2009; BRIDGESTOCK; RAE, 2013). Neste contexto, um dos medicamentos aprovados pela Agência de Controle de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA), para o tratamento da FM, é a pregabalina. A pregabalina possui a ação de bloquear canais de cálcio em neurônios pré-sinápticos, reduzindo a transmissão de impulsos nociceptivos ascendentes. Outro medicamento aprovado é a duloxetina, um antidepressivo de ação dupla, que potencializa um dos mecanismos dos sistemas descendentes antinociceptivos, pela inibição da recaptção de serotonina e noradrenalina (BOOMERSHINE; CROFFORD, 2009). Estes neurotransmissores influenciam a transmissão do impulso doloroso a nível da medula espinhal (STEEDS, 2009; BRIDGESTOCK; RAE, 2013; LI et al., 2014) e conseqüentemente potencializam um dos mecanismos de inibição da dor no SNC.

O tratamento medicamentoso não é suficiente para resolução dos sintomas (HEYMANN et al., 2010, 2017), desta forma, estudos buscam tratamentos complementares para a FM (ABLE et al., 2016; IANNUCELLI et al., 2017; MCDOWELL; COOK; HERRING, 2017). As diretrizes Europeia e Canadense recomendam fortemente o exercício por causa da redução da dor, bem-estar e baixo custo (FITZCHARLES et al., 2013; MACFARLANE et al., 2017). O Painel de Ottawa recomenda para o manejo da FM, além dos exercícios aeróbicos, os de força (BROSSEAU et al., 2008a, 2008b). Contudo, o exercício resistido de intensidade moderada a alta apresenta resultados controversos. Busch e colaboradores (2013) demonstraram que o treino resistido pode melhorar a função multidimensional, força muscular, sensibilidade e dor dos indivíduos com FM. Por outro lado, Ribeiro e colaboradores (2018) demonstraram efeitos contrários, como o aumento da dor, independente dos esquemas de carga.

Os exercícios de alongamento podem melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde (SOSA-REINA et al., 2017), e o exercício aquático parece ser benéfico para melhorar o bem-estar, sintomas e condicionamento físico (BIDONDE et al., 2014). O fato é que a atividade física orientada e individualizada é uma das modalidades terapêuticas mais eficazes para o tratamento da doença (HEYMANN et al., 2010). O tratamento deve ser adaptado ao indivíduo, uma vez que tanto baixos

níveis como altos níveis de atividade física estão associados à maior gravidade dos sintomas (JOUSTRA et al., 2018). Outras terapias, como reabilitação e fisioterapia ou relaxamento, podem ser usadas, dependendo das necessidades de cada pessoa, assim como o suporte psicoterapêutico (HEYMANN et al., 2010). Entre as intervenções não farmacológicas, a nutrição é uma importante abordagem terapêutica complementar (SIENA; MARRONE, 2009).

2.3 SISTEMA NERVOSO CENTRAL NA FIBROMIALGIA

Uma hipótese bem documentada e mais aceita na fisiopatologia da FM envolve a disfunção no SNC (HARRIS et al., 2008; HIGGS, 2018), em específico, a sensibilização central, uma perturbação no modo como o sistema nervoso central, incluindo tanto a medula espinhal como o córtex cerebral, manipula, transmite e processa a dor a um amplo espectro de estímulos (ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008). Outras hipóteses estão relacionadas ao desequilíbrio dos sistemas neurotransmissores, como serotonina, dopamina (WOOD; HOLMAN, 2009) polimorfismos genéticos no sistema serotoninérgicos, catecolaminérgicos e dopaminérgicos (ABLIN; BUSKILA, 2015; PARK et al., 2015) citocinas pró-inflamatórias (STAUD, 2015); estresse oxidativo e disfunção mitocondrial (SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ et al., 2015).

Com a tecnologia de imagens é possível ter informações sobre a sensibilização central na FM e a maneira como áreas específicas dentro do sistema nervoso central reagem à estimulação dolorosa (bem como não dolorosa). Foi observado, com o uso de técnicas de neuroimagem, mudanças no volume, conectividade e metabolismo das áreas do cérebro, envolvidas na "rede da dor", de indivíduos com FM (MURGA; GUILLEN E LAFUENTE, 2017). Gracely e colaboradores (2002) demonstraram, por meio de ressonância magnética funcional, que níveis semelhantes de pressão resultaram na ativação de diferentes áreas cerebrais entre pessoas com FM, e com maiores efeitos, em relação aos controles. Ademais, foi demonstrado desequilíbrio do sistema nociceptivo de indivíduos com FM, mostrando maior atividade cerebral relacionada à dor tanto com estímulos dolorosos, como com estímulos não dolorosos, em comparação com indivíduos controles (COOK et al, 2004).

A hiperexcitabilidade dos neurônios da medula espinhal envolve uma descarga eletrofisiológica prolongada em resposta à estimulação intensa ou repetitiva do nociceptor presente na periferia, bem como a resposta exagerada a várias formas de estimulação, como ruído, cheiro e exposição a substâncias químicas, levando a aumento na eficácia sináptica dos neurônios das vias nociceptivas centrais (STAUD, 2009; NIJS; VAN HOUDENHOVE; OOSTENDORP, 2010). Desta forma, estímulos de baixa intensidade transmitidos à pele ou à músculos, tendões ou ligamentos, geram altos níveis de estímulo nociceptivo no cérebro, bem como a percepção da dor (STAUD, 2009; LITTLEJOHN; GUYMER, 2017), dor espontânea, redução do limiar de sensibilidade e hiperalgesia (ASHMAWI; FREIRE, 2016).

A liberação de glutamato e consequente ativação dos seus receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), na medula espinhal, pode aumentar a densidade destes receptores, e, conseqüentemente, a maior sensibilização para a transmissão de impulsos dolorosos (BRIDGESTOCK; RAE, 2013), pois ocorre alteração da expressão destes receptores, os quais facilitam a passagem destes estímulos como nocivos, os quais originalmente não seriam interpretados como tais (RUSSELL et al., 1994).

Os receptores NMDA, na medula espinhal e no cérebro de pessoas com FM, são expostos a níveis altos de glutamato (LITTLEJOHN; GUYMER, 2017), sendo que alterações da neurotransmissão glutamatérgica representam fatores patogênicos, contribuindo para o desenvolvimento de várias doenças do SNC (MILADINOVIC; NASHED; SINGH, 2015). Desta forma, os medicamentos utilizados no manejo da FM, como diferentes antidepressivos, possuem efeito indireto na função do NMDAR, por meio da redução do glutamato dos ligantes NMDAR e aspartato, como por exemplo, a pregabalina, a qual reduz glutamato em regiões do cérebro relacionadas à dor (HARRIS et al., 2013).

2.4 GLUTAMATO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E NA FIBROMIALGIA

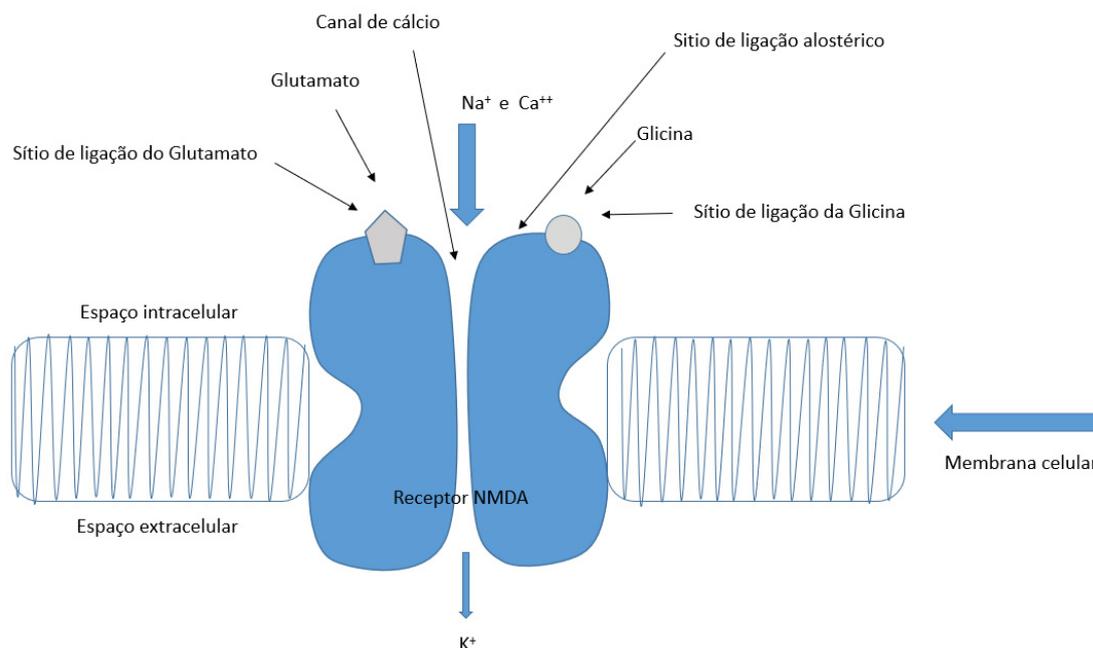
Comparado a outros neurotransmissores, o nível de glutamato no sistema nervoso central é extremamente alto, chegando a 5-10 mmol/kg, o que é 1000 vezes mais alto que neurotransmissores como serotonina, dopamina e noroepinefrina. A concentração extracelular de glutamato deve ser mantida abaixo do limite de ativação do receptor para garantir a despolarização (SHELDON; ROBINSON, 2008). Em condições fisiológicas normais, glutamato é liberado como um neurotransmissor na

fenda sináptica e inicia a propagação de potenciais de ação (MILADINOVIC; NASHED; SINGH, 2015). O sinal excitatório continua caso a ativação no receptor de glutamato continue também. Neste contexto, Toth e Lajtha (1981) demonstraram por meio de experimento com animais, que a administração prolongada de alguns aminoácidos, entre eles glutamato, aumentaram os níveis destes no plasma, assim como os níveis cerebrais. Olney, Labruyere e Gubareff (1980) também demonstraram que ratos desmamados ingeriram voluntariamente soluções aquosas com glutamato em volume suficiente para causar dano perceptível ao hipotálamo.

Atualmente, dois tipos de receptores de glutamato são conhecidos: os ionotrópicos, os quais contêm canais iônicos que quando ativados permitem a entrada de cátions (Ca^{2+}) que favorecem a despolarização do neurônio, e é composto pelo NMDA, AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico) e kainato, e os receptores metabotrópicos (mGluR), os quais agem através de segundos mensageiros via ativação da proteína C (SZEKELY; TOROK; MATE, 2002; BRESSAN; PILOWSKY, 2003). Esses receptores estão bem expressos no sistema nervoso central e periférico, e tem uma alta distribuição na via da dor (NEUGEBAUER, 2002; LARSSON, 2009).

A despolarização dos neurônios do corno dorsal, resultam na remoção de íons que realizam o bloqueio dos canais iônicos controlados por NMDA, como Mg^{2+} . Isto é seguido pela entrada de íons Ca^{2+} (FIGURA 2), e produção de óxido nítrico (NO) que se difunde para fora dos neurônios do corno dorsal (CODERRE; MELZACK, 1992; LUO; CIZKOVA, 1995). O NO promove a liberação exagerada de aminoácidos excitatórios, como glutamato e neuromoduladores, como a substância P, dos terminais aferentes pré-sinápticos e faz com que os neurônios do corno dorsal se tornem hiperexcitáveis (NEUGEBAUER et al., 1994; ASHMAWI; FREIRE, 2016). Desta forma, NO é chave no processamento nociceptivo (ZANFIRESCU et al., 2018) com implicações nos estados de dor aguda e crônica (TORIYABE MASAKI et al., 2004; CHEN et al., 2010). Em um estudo em ratos foi administrado glutamato livre, em forma de GMS, em uma dosagem de 300 mg / kg reduziu o limiar nociceptivo térmico (utilizado para avaliação analgésica), aumentou o comportamento nociceptivo e aumentou a concentração de metabólitos de NO (ZANFIRESCU et al., 2018).

FIGURA 2. RECEPTOR DE N-METIL-D-ASPARTATO ATIVADO (NMDAR) PERMITINDO ENTRADA DE Na^+ E Ca^{2+} E O EFLUXO DE POTÁSSIO.



Fonte: Adaptado de Littlejohn e Guymer, (2017). Quando o receptor está em repouso, íons de Mg^{2+} ficam ligados a um sítio dentro do canal iônico e impede o influxo de Ca^{2+} .

Pessoas com FM podem apresentar níveis elevados de glutamato no líquido cefalorraquidiano (PERES et al., 2004; SARCHIELLI et al., 2007a), sendo que estudos demonstram esta relação com níveis de dor. Níveis de glutamato na ínsula posterior foram maiores para pessoas com FM em relação aos controles, e os níveis de glutamato foram negativamente correlacionados com limiares de dor de pressão (HARRIS et al., 2009). Valdés e colaboradores (2010) analisaram mulheres com FM em comparação a participantes saudáveis e identificaram níveis elevados de glutamato no tálamo esquerdo, os quais estavam relacionados à sensação de fadiga e intensidade da dor. Em outro estudo, os autores identificaram um significativo aumento de glutamato no córtex cingulado posterior nos indivíduos com FM.

Desta forma, receptores NMDA apresentam atividade aumentada na FM (LITTLEJOHN; GUYMER, 2017), sugerindo que a redução da concentração glutamatérgica por atividade farmacológica poderia melhorar sintomas de pessoas com FM (FAYED et al., 2012). Antagonistas do receptor de NMDA demonstraram ser eficazes para o tratamento da dor profunda em pesquisa clínica e experimental, e em modelos experimentais de roedores com dor inflamatória e neuropática aguda (CAIRNS et al., 2003; CHEN et al., 2010; GANGADHARAN et al., 2011).

Além da abordagem farmacológica, é pertinente sugerir que concentrações de glutamato dietético possam interferir clinicamente na FM, considerando que os nutrientes podem atuar como mediadores de diversos mecanismos neuronais.

2.5 DIGESTÃO E ABSORÇÃO DO GLUTAMATO DIETÉTICO

O glutamato dietético, na forma de cadeias polipeptídicas, proveniente de fontes como carnes, ovos, leguminosas, entre outras fontes, é absorvido e metabolizado no intestino delgado, após a digestão proteolítica, sendo extensivamente metabolizado no intestino, (REEDS et al., 1996; WINDMUELLER; SPAETH, 1975; GRAHAM et al., 2000), e pequena, sua transferência do lúmen intestinal, para a circulação portal (JANECZKO et al., 2007; BLACHIER et al., 2009; TOMÉ, 2018). A taxa de absorção de glutamato na dieta é maior quando a glutamato é consumido em quantidades maiores que a dieta usual, e, na forma livre (GRAHAM et al., 2000; BURRIN; STOLL, 2009). Neste contexto, Janeczko e colaboradores (2007) encontraram aumento não somente na concentração portal de glutamato, como na concentração arterial, quando foram adicionadas altas concentrações de glutamato livre, na forma de GMS, na fórmula a base de leite fornecida aos suínos do estudo. Fernstrom e colaboradores (1996) encontraram que, após voluntários consumirem 12,7 gramas de GMS em jejum, as concentrações plasmáticas de glutamato aumentaram 11 vezes comparadas ao patamar inicial, retornando aos valores basais após 3 horas. O mesmo não ocorreu em outro dia do estudo, em que, após consumirem uma refeição hiperproteica (com aproximadamente 90 gramas de proteína), rica em glutamato na forma de cadeia polipeptídica, as concentrações plasmáticas de glutamato foram semelhantes aos valores basais durante as 4 horas analisadas, sem apresentar pico de concentração

Em condições normais, o glutamato proveniente da dieta não entra na BBB (HAWKINS et al., 2006), podendo atravessá-la apenas por transporte ativo, mantendo seus níveis controlados no cérebro (SMITH, 2000). Contudo, existem algumas áreas cerebrais que não contêm esta barreira, chamada região dos órgãos circumventriculares (CVO; HAWKINS, 2009; HAWKINS; VIÑA, 2016) as quais são vulneráveis a flutuações agudas na concentração de glutamato plasmático (de grande magnitude) (SMITH, 2000). Entre os CVO está a eminência mediana que se encontra na base do cérebro, logo acima da glândula pituitária (FERNSTROM, 2018). Em

humanos saudáveis, Fernstrom e colaboradores (1996), observaram que o consumo de GMS em altas quantidades não mudou as concentrações plasmáticas de hormônios da glândula pituitária, sugerindo que o GMS não penetrou no núcleo arqueado (hipotálamo) ou não estimulou a secreção hormonal diretamente na glândula pituitária. Este estudo indica que, pelo menos em indivíduos saudáveis, mesmo com aumento plasmático de glutamato, este não é capaz de atingir regiões cerebrais, por meio dos CVO.

Embora a BBB ajude a proteger a maior parte do cérebro de alterações no glutamato plasmático circulante, algumas situações clínicas tornam a BBB mais permeável, como por exemplo, àquelas associadas à dor crônica (SANTOS et al., 2014) estresse, dieta e alterações da microbiota intestinal (BRANISTE et al., 2014; KELLY et al., 2015; MAZZOLI; PESSIONE, 2016). Somado ao fato de que o glutamato na forma livre parece levar a um rápido aumento deste aminoácido no sangue comparado ao glutamato proveniente de refeições (STEGINK; FILER; BAKER, 1983; FERNSTROM et al., 1996), especula-se que, em pessoas com FM, o glutamato livre, em grandes quantidades, pode ser capaz de aumentar a atividade glutamatérgica, o qual desempenha um papel essencial na sensibilização central (HOLTON; NDEGE; CLAUW, 2018).

2.6 GLUTAMATO LIVRE

O glutamato livre está presente em diversos alimentos, como queijos maturados, queijo parmesão, tomate, cogumelos e alimentos contendo o aditivo GMS, um sal de sódio do ácido L-glutâmico, constituinte de proteínas reconhecido como realçador de sabor, amplamente utilizado no mundo todo (SKURRAY; PUCAR, 1988; YAMAGUCHI; NINOMIYA, 1998; YOSHIDA, 1998; KAITANO, 2013; CEBI et al., 2018).

A concentração de glutamato livre nos alimentos frescos varia de 6mg na abobrinha a 658mg nas nozes a cada 100 gramas do alimento. Já nos alimentos processados encontra-se valores de até 8000mg a cada 100 gramas de caldo de carne (SKURRAY; PUCAR, 1988). A União Europeia define um limite de adição de glutamato de 1000mg por 100 gramas de alimento (MORTENSEN et al., 2017).

O consumo de GMS é estimado em 0,3 a 1 grama por dia (GEHA et al., 2000), mas varia nas diferentes regiões do mundo, sendo o consumo médio de 0,5 gramas

de GMS ao dia para os americanos (ONAO LAPO et al., 2016) 0,3 a 0,5 gramas para os europeus, chegando a 1,2 a 1,7 gramas na Ásia (BEYREUTHER et al., 2007), 3 a 3,8 gramas na China e Taiwan (SHI et al., 2013) e uma média de 6 gramas na Tailândia (INSAWANG et al., 2012). Para a Autoridade de Segurança Alimentar Europeia (EFSA) o limite diário aceitável de glutamato é de 30mg por quilo de peso corporal (MORTENSEN et al., 2017). Ao considerarmos um indivíduo de 70kg o limite aceitável é de 2,1 gramas de GMS. No Brasil, não há limite de uso estabelecido como realçador de sabor.

Apesar do GMS estar entre as substâncias geralmente reconhecidas como seguras pelo FDA, alguns estudos demonstram grupos de pessoas que podem ser sensíveis a ingestão deste aditivo (POPULIN et al., 2007), sendo esta, associada à sintomas adversos como rigidez ou sensibilidade muscular, rubor ou sudorese, cefaleia, arritmias e taquicardia (SCHAUMBURG et al., 1969; YANG et al., 1997; GEHA et al., 2000). Um relatório da Federação das Sociedades Americanas para Biologia Experimental (FASEB) identificou que existem alguns indivíduos podem ser susceptíveis a altas doses de GMS (maiores que 3 gramas) (FASEB, 1995). A FASEB estabeleceu uma lista de sintomas que constitui a síndrome do complexo glutamato monossódico ou a síndrome do restaurante chinês: sensação de queimação na parte de trás do pescoço, antebraços e peito; pressão ou tensão facial; dor no peito; dor de cabeça; náusea; palpitações; dormência na parte de trás do pescoço irradiando para os braços e costas; formigamento, calor, fraqueza no rosto, têmporas, parte superior das costas, pescoço e braços; broncoespasmo (observado apenas em asmáticos); sonolência e fraqueza. Os indivíduos sensíveis relatam apenas um ou alguns dos sintomas e não todos.

Em 2003, a Autoridade Alimentar da Austrália e Nova Zelândia (FSANZ) concluiu que as evidências sugerem que a ingestão em grandes quantidades de GMS (≥ 3 gramas) pode ser responsável por causar sintomas semelhantes aos da síndrome do restaurante chinês em um pequeno subconjunto de pessoas. Contudo, esses sintomas parecem mais prováveis de ocorrer quando o GMS é ingerido com bebidas e sopas e não, quando concomitante à refeições (FSANZ, 2003; GEHA et al., 2000; OBAYASHI; NAGAMURA, 2016), com exceção de um estudo, em que, mesmo com a ingestão concomitante a alimentos, mulheres apresentaram maior incidência de dor de cabeça, o que não foi observado nos homens (OBAYASHI; NAGAMURA, 2016).

Em 2017, o Painel da EFSA publicou um parecer reavaliando a segurança do glutamato quando usado como aditivo alimentar. O painel concluiu que as doses associadas a efeitos adversos em humanos (MORTENSEN et al., 2017), são, para síndrome do restaurante chinês, maior do que 42,9 mg / kg de peso corporal por dia (WILLIAMS; WOESSNER, 2009) para dor de cabeça, maior do que 85,8 mg / kg de peso corporal por dia (OBAYASHI; NAGAMURA, 2016) para aumento da pressão arterial, maior do que 150 mg / kg de peso corporal por dia (BAAD-HANSEN et al., 2010) e também para o aumento de insulina, maior do que 143 mg / kg por dia (CHEVASSUS et al., 2002). O grupo de especialistas da EFSA derivou a ingestão diária aceita (IDA) como 30 mg / kg de peso corporal por dia. Contudo, ao analisar a exposição da população ao glutamato, as estimativas de exposição excederam não somente a IDA, como também doses associadas a efeitos adversos em humanos, para todos os grupos populacionais (MORTENSEN et al., 2017).

Como o glutamato monossódico é amplamente utilizado em temperos e molhos prontos, o cuidado com seu consumo na alimentação de pessoas sensíveis parece ser prudente. Soma-se a esta fonte alimentar, o glutamato livre presente em alimentos comumente consumidos, como tomate, batata e queijo parmesão, contribuindo para quantidade total de glutamato livre ingerido, o qual sugere-se estar relacionado a sintomas, em grupos específicos, como no caso do presente estudo, na FM.

2.7 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS RELACIONADAS AO GLUTAMATO NA DOR E NA FIBROMIALGIA

Alguns estudos randomizados, duplo-cego e controlados analisaram, em indivíduos saudáveis, a sensibilidade ao consumo de glutamato na forma livre com relação à desfechos como dor muscular, dor de cabeça e sensibilidade muscular, quando comparado com placebo (neste estudo, cloreto de sódio - NaCl). O estudo de Baad-hansen e colaboradores (2010) investigou o efeito do consumo de GMS em duas doses, 75mg/kg ou 150 mg/kg de GMS, consumidos na forma de refrigerante, assim como o placebo. Nenhuma dor ou sensibilidade muscular foi detectada, mas houve aumento significativo nos relatos de cefaleia e relatos de sensibilidade nos músculos pericranianos, após o tratamento com GMS. A pressão arterial sistólica foi

elevada na sessão de 150 mg/ kg de GMS comparação com a sessão de 75mg/kg e com placebo. Em outro estudo, a administração repetida de 150 mg/ kg /dia de GMS por 5 dias resultou em aumento dos relatos de dor de cabeça e sensibilidade muscular no masseter (SHIMADA et al., 2013). Em outro estudo do grupo, não foi observada sensibilidade muscular após o consumo de GMS, mas aumento estatisticamente significativo na pressão arterial sistólica e diastólica, bem como frequência significativamente maior de relatos de náusea e dor de cabeça (SHIMADA et al., 2015);

Em relação à dor crônica, estudo piloto conduzido por Holton; Ndege e Clauw (2018) em região do Quênia com alta prevalência de dor crônica, recrutou 30 participantes divididos em 4 grupos para intervenção: 1) apenas consumo adequado de água; 2) apenas tempero alternativo em substituição do tempero típico contendo GMS; 3) água e tempero alternativo; 4) paracetamol. O grupo 3, de água em conjunto com temperos alternativos e grupo 4, do paracetamol tiveram reduções significativas (pelo menos 30% da dor) após 2 semanas, com a maior porcentagem no grupo de água e temperos alternativos. O que o grupo hipotetiza é que a modulação dietética da ingestão de glutamato como um aminoácido livre (em oposição a estar ligado a outros aminoácidos, como por exemplo na carne) pode ser capaz de aumentar a sensibilização central, que ocorre na dor crônica generalizada, uma vez que glutamato desempenha um papel fundamental na neurotransmissão da dor.

Em relação à FM, três publicações foram identificadas. Smith e colaboradores (2001) descreveram em seu relato de caso, quatro pessoas diagnosticadas com FM por 2 a 17 anos e que tiveram resolução completa ou quase completa de seus sintomas, meses após tentativa de eliminação das suas dietas do GMS, ou do GMS mais aspartame, um adoçante dietético. Todas tiveram recorrência dos sintomas sempre que o GMS e ou o aspartame voltaram a ser ingeridos.

Vellisca e Latorre (2014) randomizaram um total de 72 indivíduos com FM, em dois grupos, descontinuação do GMS e aspartame (n = 36) ou lista de espera (n = 36). Os participantes foram solicitados a avaliar todas as manhãs a intensidade da dor, usando uma escala de classificação numérica de sete pontos. Neste estudo, os pesquisadores não encontraram diferença estatística quanto a melhora dos sintomas da FM entre o grupo com a dieta de eliminação e sem a dieta de eliminação.

Holton e colaboradores (2012), realizaram um estudo dividido em duas etapas. A primeira, consistia em dieta de 4 semanas, que excluiu glutamato livre

dietético, principalmente em forma de GMS, e aspartame, de 37 participantes, sendo que 31 deles (84%) relataram pelo menos 30% dos seus sintomas resolvidos, tornando-os elegíveis para avançar para os desafios. Estes participantes, seguiram para um desafio randomizado crossover duplo-cego controlado, de duas semanas, com GMS ou placebo durante 3 dias consecutivos a cada semana, com total de 30 participantes respondedores. O desafio com GMS, em comparação com o placebo, resultou no retorno significativo dos sintomas ($p < 0,02$); agravamento do impacto da FM, conforme determinado pelo FIQ ($p < 0,03$); e uma tendência não significativa para o agravamento da dor na FM com base escala visual analógica (EVA; $p < 0,07$). Os autores concluíram que o glutamato dietético e aspartame pareceram estar contribuindo para os sintomas da FM em alguns indivíduos, sendo que neste estudo, mesmo após o término da pesquisa, os participantes preferiram continuar com a dieta por sentirem-se melhor, com menos sintomas.

Desta forma, os relatos e estudos dos benefícios em pessoas com FM com a adesão de uma dieta restrita em glutamato livre, nos motiva a testar uma intervenção nutricional nestes indivíduos, com objetivo de reduzir consumo de glutamato na forma livre. Ainda, como na literatura todos os estudos de caso ou ensaios clínicos para retirada de glutamato livre foram associados a retirada de aspartame, especula-se a sensibilidade de algumas pessoas com FM a este composto.

2.8 ASPARTAME E FIBROMIALGIA

O aspartame é um adoçante não calórico, o qual possui dulçor 200 vezes maior que o do açúcar, sem apresentar residual amargo ou metálico (MAGNUSON et al., 2007), sendo metabolizado no trato gastrointestinal por esterases e peptidases, resultando em fenilalanina (50%), aspartato (40%) e uma molécula de metanol (10%) (STEGINK et al., 1983; ŠPANĚL et al., 2015).

O consumo de aspartame é referente àquele adicionado aos alimentos, uma vez que não ocorre naturalmente nos alimentos (MAGNUSON et al., 2007). É muito utilizado em refrigerantes diet, como adoçante de mesa, em misturas em pó, balas e produtos lácteos, dentre outros (KROGER; MEISTER; KAVA, 2006). De acordo com o Comitê Misto FAO/OMS de peritos no domínio dos aditivos alimentares (JECFA, 2016), a IDA é estabelecida por 0-40 mg/kg ao dia. O consumo diário de adoçantes artificiais por adultos é de aproximadamente 5,6% a 14,7% da IDA (BUTCHKO et al.,

2002). No Brasil, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 18, de 24 de março de 2008, o limite para alimentos varia entre 10 a 15 mg por 100 gramas ou 100 ml de alimento, de acordo com a categoria a qual pertence. Para gomas de mascar, o limite é de 120 mg/100g.

Apesar do consumo dentro do limite, e conseqüentemente, da segurança do uso deste adoçante, sugere-se a possível sensibilidade aumentada a alguns alimentos ou componentes alimentares, em indivíduos com FM. No estudo de Deuster e Jaffe (2005), 51 pessoas com FM realizaram testes de proliferação linfocitária para determinar sensibilidade alimentar, sendo as reações mais comuns a substâncias como glutamato monossódico (42,5% dos participantes), cafeína (37% dos participantes), corante alimentar (37% dos participantes), chocolate (37% dos participantes), camarão (37% dos participantes), laticínios (25% dos participantes) e aspartame (20% dos participantes). Após seis meses de um programa composto por dieta específica com retirada das substâncias que causaram reações e uso de suplementos, o grupo experimental reduziu 50% da dor, apresentou 70% menos depressão, 50% mais energia e 30% menos rigidez, enquanto o grupo controle relatou aumento na dor e depressão e níveis de rigidez e energia comparáveis aos níveis pré-programa. Em 2010, Ciappuccini e colaboradores, publicaram estudo de caso sobre duas pessoas com FM que tiveram melhora dos sintomas após retirada do aspartame das suas dietas, assim como observado no relato de Smith (2001).

Desta forma, o presente trabalho propôs-se a realizar uma intervenção nutricional com restrição não somente no consumo de glutamato livre, como também de aspartame, considerando fatores como a sensibilidade de indivíduos com FM (CIAPPUCCINI et al., 2010; DEUSTER; JAFFE, 2005; HOLTON et al., 2012), e, o fato de que este trabalho pretende realizar uma pesquisa com grupo controle e orientação nutricional detalhada, preenchendo limitações dos trabalhos existentes na literatura sobre a temática, os quais também excluíram aspartame (HOLTON et al., 2012; VELLISCA; LATORRE, 2014).

Além da intervenção específica, com restrição de glutamato livre e aspartame, pretende-se no grupo controle, trabalhar com uma orientação padrão baseada em alimentação saudável.

2.9 NUTRIÇÃO NA FIBROMIALGIA

Mais de 70% dos indivíduos com FM relatam que uma dieta saudável é importante no manejo da doença (MENGSHOEL; HAUGEN, 2001). Muitos acreditam que seus sintomas são afetados pela ingestão de alimentos, como no trabalho de Haugen e colaboradores (1991) em que 42% de pessoas com doenças reumáticas relataram exacerbação de sintomas como dor, rigidez e articulação inchado após a ingestão de certos alimentos, principalmente, carnes, café e vinho. Neste estudo, todos os grupos reumáticos, 119 indivíduos (64%) passaram por manipulação na dieta, e relataram diminuição da dor (47%), na rigidez (46%) e no edema articular (36%) com a intervenção nutricional. No trabalho de Nisenbaum e colaboradores (2003) os achados foram semelhantes em indivíduos com síndrome da fadiga crônica, em que 53% daqueles pesquisados fizeram modificações dietéticas para reduzir a fadiga. Além de alterações na dieta, também há dados de que dois terços dos indivíduos com FM usam suplementos nutricionais numa tentativa de controlar os sintomas (BENNETT et al., 2007).

Segundo Kurland e colaboradores (2006) até 81% dos indivíduos com FM também sofrem de Síndrome do Intestino Irritável (SII), um distúrbio intestinal, comparados a 24% de prevalência no grupo controle. A ocorrência FM em pessoas com SII varia de 26% a 65% (RIEDL et al., 2008), acima do encontrado da população em geral, 0,82% a 33% (QUIGLEY et al., 2015). Devido as evidências da relação da FM com distúrbios intestinais, como a SII, Roman e colaboradores (2018) realizaram uma revisão sistemática sobre o uso de probióticos (microrganismos vivos relacionados à saúde intestinal) em pessoas com FM, e encontraram diminuição da pontuação de ansiedade em um estudo analisado e diminuição dos biomarcadores inflamatórios, no outro estudo. Outros fatos que indicam que o sistema gastrointestinal é afetado em pessoas com FM podem incluir a hipersensibilidade a alimentos ou componentes alimentares (SLIM; CALANDRE; RICO-VILLADEMOROS, 2015).

Alguns estudos testaram dietas veganas ricas em antioxidantes e compostas principalmente de vegetais, frutas, sementes e nozes. Hanninen e colaboradores (2000) encontraram uma diminuição significativa na rigidez matinal auto referida e dor em repouso em comparação com controles, após 3 meses de dieta vegana. A dieta vegana também mostrou melhorias significativas na qualidade de vida, avaliada por meio de questionários como o FIQ e o SF-36, dor no ombro, flexibilidade e capacidade funcional, por meio do teste de caminhada de 6 minutos (DONALDSON; SPEIGHT; LOOMIS, 2001). Kaartinen e colaboradores (2000) demonstraram melhora da dor, da

qualidade do sono e da rigidez matinal, bem como diminuição do Índice de Massa Corporal (IMC) e colesterol sérico nos indivíduos em dieta vegana em comparação daqueles em dieta onívora.

A alta prevalência de obesidade na FM e a correlação positiva entre o índice de massa corporal e as dificuldades funcionais levaram à investigação dos efeitos da perda de peso (YUNUS; ARSLAN; ALDAG, 2002; NEUMANN et al., 2008) na FM. Uma revisão sistemática demonstrou que dieta hipocalórica, caracterizada pela ingestão de 1200 kcal/ dia distribuídos em 20% de proteína, 50% de carboidratos e 30% de gorduras, na forma de vegetais, frutas, cereais integrais e laticínios desnatados, melhorou a dor e aspectos funcionais dos indivíduos com FM (SILVA et al., 2019). Além da dieta vegana e hipocalórica, outra dieta que demonstrou benefícios nos sintomas da FM é a dieta pobre em FODMAPs (Oligo, Di e Monossacarídeos Fermentáveis, Álcoois e Polióis), caracterizada pela exclusão de todos os produtos lácteos; todos os cereais, com exceção do arroz; caju; todas as frutas, com exceção da banana, cítricas, abacaxi, frutas vermelhas, morangos e kiwi; todos os vegetais, com exceção da abóbora, couve, alface, tomate, cenoura e pepino (SILVA et al., 2019).

Estas evidências de que a modificação da dieta pode ter um papel na redução dos sintomas da FM, sendo uma opção de terapia complementar, com menos efeitos colaterais que a terapia padrão, como medicamentos, os quais inclusive não funcionam em todos os pacientes (LOGAN, 2003). Desta forma, hábitos alimentares, tipo de alimentação e nível nutricional da dieta têm papel importante na melhora sintomas de FM, juntamente a terapias farmacológicas (ARRANZ; CANELA; RAFECAS, 2012; BATISTA et al., 2016). Os indivíduos com FM devem buscar hábitos saudáveis e regulares em termos de alimentação. Deve-se reduzir o consumo de açúcar, sal, gordura e álcool e aumentar a ingestão de fibras, frutas, vegetais e líquidos (SIENA; MARRONE, 2009).

No Brasil, contamos com a segunda edição do Guia Alimentar da População Brasileira (BRASIL, 2014a) um documento oficial do Ministério da Saúde, visando recomendações para uma alimentação saudável e conseqüentemente prevenção de sobrepeso, obesidade e doenças crônicas não transmissíveis. No guia, algumas das recomendações são ter como base da alimentação, alimentos *in natura* ou minimamente processados como frutas, vegetais, leite, ovos, carnes, feijão e arroz; limitar o consumo de alimentos processados; evitar o consumo de ultra processados,

como os biscoitos recheados, salgadinho e refrigerantes; desenvolver, praticar e partilhar habilidades culinárias; organizar as compras e dedicar tempo para as refeições.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, do inglês, World Health Organization; WHO), em conjunto com a Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (do inglês, Food and Agriculture Administration; FAO) (FAO/WHO, 2004), frutas e vegetais são importantes componentes de uma dieta saudável e recomenda a ingestão de pelo menos 400 gramas desses alimentos ao dia. Frutas e vegetais conferem benefícios à saúde humana quando consumidos regularmente, devido compostos de suas composições, fibras, vitaminas, minerais e fitoquímicos, entre eles, compostos antioxidantes, fenólicos e carotenoides (YAHIA; GARCÍA-SOLÍS; CELIS, 2018). O feijão caracteriza-se excelente fonte proteica vegetal, além de possuir bom conteúdo de carboidratos, vitaminas (principalmente as do complexo B), minerais, como ferro, cálcio, magnésio, fósforo e zinco, fibras e compostos fenólicos com ação antioxidante, que podem reduzir a incidência de doenças (SILVA; ROCHA; BRAZACA, 2009). Outro alimento com propriedades antioxidantes é o azeite de oliva. Rus e colaboradores (2017) demonstraram que o uso de 50ml de azeite de oliva extravirgem pode proteger mulheres com FM contra o estresse oxidativo, além de melhorar a capacidade funcional e psicológica quando comparadas ao grupo controle, que recebeu óleo de oliva refinado, com teor reduzido de antioxidantes. Antioxidantes da dieta, como vitaminas (A, C e E), minerais (selênio e zinco), bem como compostos fenólicos atuam direta e indiretamente como sistema de defesa antioxidante (YAHIA; GARCÍA-SOLÍS; CELIS, 2018). Desta forma, frutas, verduras e feijão são considerados marcadores de consumo saudáveis pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BRASIL, 2014b). No presente estudo, além destes marcadores, também foi considerado como saudável o consumo de azeite de oliva. Entre os marcadores de padrão alimentar não saudável pelo IBGE (BRASIL, 2014b) estão o consumo regular de refrigerantes, de leite integral, de carnes com excesso de gordura (gordura aparente e frango com pele) e doces. Neste estudo, também foi considerado como não saudável o consumo de embutidos, os quais estão relacionados ao aumento do risco de doenças como diabetes tipo 2, doença cardiovascular e certos tipos de câncer (LARSSON; ORSINI, 2014).

Estudo espanhol associou o nível de consumo de grupos alimentares, dividido em baixo, moderado ou alto consumo, com pontuações de diferentes questionários

de saúde mental para FM. Os questionários avaliaram otimismo, depressão e saúde mental. O alto consumo de frutas e verduras e o consumo moderado de peixes foi positivamente associado à melhor saúde mental e otimismo, a um menor risco de depressão grave e inversamente associado aos níveis de depressão. Em contraste, consumo diário ou quase diário de carnes curadas e bebidas adoçadas foram associadas a resultados psicossociais menos favoráveis (RUIZ-CABELLO et al., 2017).

Considerando o exposto, há indicações que o cuidado nutricional pode melhorar a qualidade de vida em pessoas com dor crônica, destacando o papel da nutrição do atendimento multimodal daqueles com FM.

3 MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo, caracterizado como Ensaio Clínico Controlado Pareado, cego para as participantes, realizado no Ambulatório de FM e no Ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). As participantes foram abordadas antes das consultas de acompanhamento médico. O protocolo do primeiro encontro consistiu em preenchimento do FIQR, entrevista sobre dados socioeconômicos, Recordatório Alimentar 24 horas, Questionário de Frequência Alimentar específico de alimentos fonte de Glutamato livre e Aspartame (QFAGA), Questionário de Consumo Alimentar (QCA), além de aferição de peso e estatura. Após o pareamento dos grupos, foram realizadas orientações nutricionais (controle ou intervenção) para 4 semanas, quando o segundo encontro foi realizado, conforme FIGURA 3.

FIGURA 3. VISÃO GERAL DOS ENCONTROS PRESENCIAIS COM AS PARTICIPANTES.

Local	1ª Encontro	Pareamento (1º Encontro)	2º Encontro (após 4 semanas)
Ambulatório FM e Reumatologia do HC/UFPR	Convite para participação na pesquisa	 Orientação padrão	Preenchimento do FIQR
	Assinatura Termo de Consentimento Livre e Esclarecido		
	Preenchimento do FIQR		
	Preenchimento dados socioeconômicos		
	Entrevista Recordatório 24 horas	 Orientação intervenção	QFAGA
	QFAGA		
	QCA		
	Aferição peso e estatura		
			Aferição peso

Fonte: os autores

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO, AMOSTRA E CRITÉRIOS ÉTICOS

A amostra foi formada por mulheres que concordaram em participar da pesquisa, após a apresentação da proposta e desenho do estudo, no período de março a novembro de 2018. As participantes foram atendidas após consulta médica no Ambulatório de FM e no Ambulatório de Reumatologia Geral do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - HC/UFPR.

O cálculo amostral indicou a necessidade de 132 participantes:

- Erro α de 0,05
- Erro β de 0,95
- Tamanho de efeito de 0,7 desvio padrão (DP) ajustado com base na pontuação do FIQ, conforme descrito abaixo.

Este tamanho de efeito foi baseado em estudo para mesma população (BATISTA et al., 2016), em que o DP no FIQ foi de 19 pontos. Desta forma, um tamanho de efeito de 0,7 DP, indica aproximadamente 14 pontos no FIQ/ FIQR. Na prática clínica, uma redução de 14 pontos no FIQ já é considerada significativa (BENNETT et al., 2009).

Desta forma, após cálculo utilizando o software GPower 3.1.9.2 (Franz Faul, Universität Kiel, Alemanha) obteve-se que 55 participantes para cada grupo seria o

suficiente. Considerando uma perda de 20% da amostra, seria necessário um total de 132 participantes.

Foi obtido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) das participantes de acordo com a aprovação prévia do Comitê de Ética em Pesquisa (APÊNDICE 1).

3.2.1 Pareamento

Na consulta inicial foram solicitadas informações gerais das participantes, conforme o apêndice 2, preenchimento do FIQR, conforme anexo 1, questionário de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame, conforme apêndice 3, marcadores de consumo alimentar, apêndice 4, e recordatório alimentar 24 horas.

O pareamento foi realizado levando em consideração duas variáveis: ponto de corte de pontuação do FIQR e uso de gabapentina ou pregabalina. Para o ponto de corte do FIQR foi levado em consideração estudo prévio com participantes com FM deste mesmo local do presente estudo, ambulatório de FM do HC da UFPR. A pontuação média encontrada no FIQR, versão anterior do questionário utilizado nesta pesquisa, foi de 69,6 (DE MIRANDA et al., 2017). Em relação a segunda variável, o consumo de gabapentina ou pregabalina, é um importante ponto a se considerar devido hipótese etiológica para FM, uma vez que a sensibilização central e as possíveis alterações no cérebro de pessoas com FM parecem ser mecanismos da dor disfuncional da doença. Quanto aos medicamentos, de acordo com a bula dos fabricantes, supõe-se que a gabapentina atua modulando o trânsito das mensagens entre as células do sistema nervoso, reduzindo a atividade excitatória responsável pela dor; e a pregabalina, age regulando a transmissão de mensagens excitatórias entre as células nervosas. Desta forma, como estes medicamentos estão fortemente relacionados ao objeto de estudo desta intervenção, optou-se por homogeneizar a amostra quanto ao uso ou não de ambos.

Após entrevista com as participantes, verificou-se o uso de gabapentina ou pregabalina e a pontuação do FIQR se maior ou igual a 69,6 ou menor que 69,6. A primeira participante com pontuação maior ou igual a 69,6 usando gabapentina ou pregabalina foi selecionado para o grupo intervenção (GI), a segunda participante com tais características para o grupo controle (GC), a terceira para GI e assim

sucessivamente. O mesmo ocorreu com: participante com pontuação menor a 69,6 usando gabapentina ou pregabalina; participante com pontuação maior ou igual a 69,6 sem uso de gabapentina ou pregabalina e participante com pontuação menor a 69,6 sem uso de gabapentina ou pregabalina.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Participantes do sexo feminino com o diagnóstico de FM atendidas no ambulatório de FM e no ambulatório de Reumatologia do HC/UFPR; com idade entre 18 e 60 anos.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram adotados como critérios de exclusão gestantes e lactantes, aquelas que não sabiam ler ou escrever; com abuso de substâncias ilícitas e álcool, que iniciaram algum tratamento medicamento nas últimas 4 semanas e que possuíam algum transtorno psiquiátrico grave, limitante para participação na pesquisa, como esquizofrenia, psicoses ou transtornos cognitivos.

3.5 COLETA DE DADOS

Foram realizadas reuniões de treinamento com as colaboradoras para coleta de dados desta pesquisa (acadêmicas do programa de voluntariado acadêmico de Nutrição), nas quais todos questionários e perguntas descritos a seguir foram treinados entre as colaboradoras. Inclusive, testou-se qual a melhor ordem de disposição das perguntas relacionadas à consumo alimentar (QFAGA), intercalando fontes alimentares, a fim de minimizar qualquer subjetividade que as participantes pudessem ter com relação ao conceito de alimento saudável ou não saudável, para que pudessem responder a frequência de consumo dos alimentos espontaneamente.

3.5.1 Dados socioeconômicos

As participantes foram questionadas sobre estado civil, se solteiras, casadas ou em união estável, divorciadas ou viúvas; consumo de bebidas alcoólicas, se sim ou não; e frequência do consumo (quantas vezes na semana ou no mês); hábito de fumar, se sim ou não; prática de atividade física, se sim ou não, tipo da atividade, duração e frequência na semana, escolaridade (até qual nível, e em anos), renda (em reais) de toda família (todas contribuições) e número de moradores. Outras doenças e medicamentos também eram questionados para as participantes, além de serem informações verificadas no prontuário.

Para categorização de bebida alcoólica foi considerado como não consumo, quando a participante consumia bebida alcoólica no máximo até duas vezes no mês. Para renda, após soma do valor total de todas contribuições, divididas pelo número de moradores, obteve-se o a renda per capita e esta foi categorizada por 0,5 salários mínimos (SM), sendo o valor de 1 SM R\$954,00 - \$258 (valor em 2018; cotação utilizada de R\$3,70 para \$1).

Para atividade física foi levado em consideração o tipo da atividade, a duração e a frequência. A OMS (WHO, 2010) recomenda para adultos, com idade entre 18 e 64 anos, a fim de melhorar a aptidão cardiorrespiratória e muscular, a saúde óssea, reduzir o risco de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e depressão, pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbia de intensidade moderada ou pelo menos 75 minutos de atividade física aeróbia de intensidade vigorosa durante a semana ou uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa. Já as atividades de fortalecimento muscular devem ser realizadas envolvendo os principais grupos musculares em 2 ou mais dias na semana. Após análise das atividades praticadas as participantes eram classificadas como praticantes ou não de atividade física, como por exemplo, alguém que praticasse caminhada de 30 minutos de duração, duas vezes na semana, seria classificada como não praticante.

3.5.2 Avaliação antropométrica

Foram aferidos peso e estatura das participantes. Antes das tomadas das medidas, foi realizada a padronização por meio da verificação do coeficiente de variação intra e inter observadores em três medidas repetidas para cada variável a

ser coletada, por três avaliadores. A partir destes dados antropométricos, foi feito cálculo de IMC.

A aferição de peso foi realizada da seguinte maneira: sem sapatos e vestindo o mínimo de roupas, a participante foi posicionada no centro da plataforma, em posição ereta, sem tocar em nada, com o peso do corpo distribuído em ambos os pés mantidos juntos e os braços estendidos ao longo do corpo (GORDON, CHUMLEA, ROCHE, 1988). A leitura da medida foi feita quando o leitor ficou estabilizado (agulha do braço e o fiel da balança ficaram nivelados).

A altura foi obtida com a participante em pé, sem sapatos e sem adornos no cabelo, com os braços soltos e posicionados ao longo do corpo, palmas das mãos voltadas para as coxas, pernas retas, ombros relaxados e cabeça no plano horizontal, em linha reta na altura dos olhos. Foi solicitado à participante respirar profundamente, mantendo a posição ereta, e em seguida foi feita a leitura do estadiômetro da balança (GORDON, CHUMLEA, ROCHE, 1988).

O IMC foi encontrado a partir da equação: $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$ (WHO, 1995). A classificação foi feita com base nos pontos de corte propostos pela OMS para adultos, conforme QUADRO 01. O peso também foi aferido na consulta de retorno das participantes, além do IMC calculado.

QUADRO 1. CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL CONFORME IMC.

IMC kg/m ²	Classificação
<18,5	Magro
18,5 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade
35 – 39,9	Obesidade
≥40	Obesidade grave

Fonte: WHO, 1995.

3.5.3 Avaliação da Qualidade de Vida (QV)

Foi aplicado o FIQR (anexo 1) para todas participantes, antes e após intervenção nutricional (consulta inicial e final). FIQR é um instrumento validado para o português, contendo 21 itens divididos em 3 domínios: no primeiro domínio encontra-se a primeira pergunta com 9 itens relacionados a função física; a segunda

e a terceira pergunta compõem o segundo domínio, relacionado ao impacto da doença; e as últimas 10 perguntas compõem o terceiro domínio, relacionado à sintomas.

Todas as questões possuem 11 opções de resposta que variam entre 0 e 10, sendo 10, a resposta relacionada a pior função, pior impacto ou piores sintomas. Após a participante responder todas perguntas, são somadas todas as 9 respostas da primeira pergunta (domínio função), e dividir o resultado por 3, totalizando o máximo de 30 pontos. As 2 perguntas relacionadas a impacto devem ser somadas, totalizando o máximo de 20 pontos. As 10 perguntas relacionadas a sintomas devem ser somadas e divididas por 2, totalizando o máximo de 50 pontos. O escore total varia entre 0 e 100 pontos, sendo 100 a pior qualidade de vida (PAIVA et al., 2013).

3.5.4 Alimentos fonte de glutamato livre e aspartame

Para construção do QFAGA, foi necessário investigar alimentos fonte de glutamato na forma livre em duas etapas. Foi realizada pesquisa de literatura, de trabalhos que tivessem feito análise de glutamato livre tanto em alimentos *in natura*, quanto industrializados. Especificadamente, para alimentos industrializados, foram analisados todos produtos alimentícios de um supermercado regional de Curitiba, na modalidade *on-line*, a fim de identificar quais produtos continham glutamato monossódico, além daqueles que continham aspartame, nos ingredientes. A pesquisa dos produtos ocorreu durante os meses de setembro e outubro de 2017 e no total foram identificados 302 alimentos contendo glutamato monossódico ou aspartame. Estes alimentos foram agrupados em diferentes categorias, conforme resumido no QUADRO 2.

Além do levantamento do supermercado também foi realizado levantamento bibliográfico acerca do conteúdo de glutamato livre dos alimentos. Nestes artigos foram encontrados valores de glutamato livre tanto presente naturalmente nos alimentos, quanto na forma adicionada (SKURRAY; PUCAR, 1988; YOSHIDA, 1998; KAITANO, 2013; CEBI et al., 2018). A partir destas referências, identificou-se os alimentos que continham pelo menos 50 mg de glutamato livre, por medida caseira, ou seja, por medida habitual de consumo. Estes alimentos foram: barbecue, sal temperado, tomate, sopa industrializada, cogumelo, parmesão, batata, caldo de carne,

noz, molho de salada industrializado e refeição pronta (chinesa), conforme aparece na TABELA 2.

QUADRO 2. ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO MOSSÓDICO E ASPARTAME ENCONTRADOS EM UM SUPERMERCADO DE CURITIBA.

Temperos prontos (sabores diversos: carnes, aves, arroz, peixes, legumes)
Caldos prontos (carne, galinha, legumes, costela, bacon)
Comida congelada (hambúrguer, lasanha, mini chicken, pizza)
Salgadinhos com sabor, como batata, amendoim, biscoitos (diversos sabores: cebola e salsa, churrasco, frango, peito de peru, parmesão, presunto defumado, toque de limão, ervas finas, bacon)
Sopas prontas em pó; canjas prontas, creme de cebola, ervilha, galinha, legumes; mistura para sopa (caldinhos)
Mistura para pão de queijo, pão de queijo congelado
Carne, ave ou suíno embalados temperados/ comprados prontos temperados
Farofa pronta com sabor (sabor bacon, temperada)
Embutidos (salsicha, linguiça, linguiça calabresa, peito de peru, mortadela, presunto, salame)
Patês prontos (diversos sabores como atum, peito de peru, frango)
Produtos Diet/ Zero/ Sem açúcar (gelatina, chiclete, refrigerante, chá, pudim, pó para preparo de pudim, mousse)
Adoçantes com aspartame
Comida asiática pronta, yakissoba, molho xadrez, molho Shoyu, molho de soja
Molho de tomate pronto (diversos sabores); Extrato de tomate; tomate enlatado; sardinha em molho de tomate
Molho quatro queijos pronto, barbecue, ketchup
Molho para salada (diversos sabores: queijo, ervas, especiarias)

Fonte: os autores.

TABELA 2. QUANTIDADE DE GLUTAMATO LIVRE NOS ALIMENTOS *IN NATURA* E INDUSTRIALIZADOS A PARTIR DE LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

Alimento	Porção caseira (g)	L-glutamato (mg/100g)	Quantidade proporcional (mg/porção caseira)
Barbecue	30,0	200	60,0
Sal temperado	0,6	9860	61,6
Tomate	40,0	292	116,8
Sopa industrializada	68,0	200	136,0
Cogumelo	80,0	192	153,6
Parmesão	30,0	516	154,8
Batata	90,0	180	162,0
Caldo de carne	2,4	6827	162,1
Noz	30,0	658	197,4
Molho de salada industrializado	4,0	5570	222,8
Refeição pronta (chinesa)	200,0	1243	2486,0

Fonte: adaptado de Skurray e Pucar, 1988; Yoshida, 1998; Kaitano, 2013; Cebi et al., 2018.

Além dos alimentos encontrados na literatura, citados na TABELA 2, e daqueles advindos do levantamento do supermercado, levou-se em consideração, para elaboração do QFAGA, todos os derivados do tomate, como molho de tomate

caseiro, extrato de tomate e tomate enlatado. Também foi adicionado no QFAGA todas preparações típicas com molho shoyu como yakissoba e molho xadrez. No caso de a participante consumir pão de queijo caseiro, foi questionado o modo de preparo, devido o queijo parmesão ser fonte de glutamato livre, sendo que, o pão de queijo comprado pronto, congelado ou mistura pronta já estavam contemplados na lista de alimentos com GMS, do supermercado. Um item de destaque foram as refeições fora de casa, também adicionadas no QFAGA, pois não é sabido se a comida leva algum ingrediente não permitido.

Após compilação de todos os alimentos contendo glutamato livre e aspartame, o QFAGA foi estruturado como um questionário de frequência alimentar qualitativo. Para efeito de cálculo, a fim de acompanhar a adesão a dieta, foi criado um escore que variou de 0 (nunca ou menos de uma vez no mês), 1 (uma a três vezes no mês), 2 (uma vez na semana), 3 (duas a quatro vezes na semana), 4 (cinco a seis vezes na semana), 5 (uma vez por dia), 6 (duas a três vezes por dia) até 7 (mais de três vezes por dia). A soma dos pontos assinalados resultou no escore do QFAGA. Este questionário foi aplicado na entrevista inicial com as participantes e após as quatro semanas de intervenção, na consulta de retorno, além de ter sido utilizado para o monitoramento de consumo do grupo intervenção.

3.5.5 Avaliação de consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar contou com uso de outras duas ferramentas, o QCA e um Recordatório Alimentar 24 horas, os quais serviram para orientar a intervenção às participantes, sejam do GC ou GI. Estas avaliações também serviram para definir pontos de controle para o acompanhamento da orientação e para analisar o consumo alimentar das participantes.

3.5.5.1 Questionário de Consumo Alimentar

Uma das ferramentas utilizadas para coleta de dados de consumo alimentar foi o QCA, desenvolvido pelos autores, baseado no questionário da Política Nacional de Saúde (PNS; BRASIL, 2014b). O questionário é composto por 40 perguntas para avaliar a frequência da ingestão de um ou alguns componentes alimentares, sendo

algumas perguntas de frequência alimentar semanal, por exemplo: “*Em quantos dias da semana, costuma comer verdura ou legume cozido, como couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha?*” em que o participante poderia responder o número de dias na semana ou a opção “*nunca ou menos de uma vez na semana*”, além de outras com frequência diária, como: “*Em geral, quantas vezes por dia come verdura ou legume cozido?*” em que o participante poderia responder uma, duas ou a opção três ou mais vezes por dia.

O questionário da PNS (BRASIL, 2014b) leva em conta marcadores de consumo alimentar saudável e não saudável. O QCA utilizado neste trabalho levou em conta não somente estas perguntas, como a adição de outras consideradas importantes para os pesquisadores, a fim de orientar a intervenção nutricional (APÊNDICE 4). São considerados marcadores saudáveis de alimentação o consumo recomendado de frutas, legumes e verduras (ao menos cinco vezes ao dia) e o consumo regular de feijão (em cinco ou mais dias da semana). Dentre os marcadores de padrão alimentar não saudável estão o consumo regular (em cinco dias ou mais na semana) de refrigerantes, de leite integral, de carnes com excesso de gordura (gordura aparente e frango com pele), consumo de sal, doces, como bolos, tortas, chocolates, balas, biscoitos ou bolachas doces (BRASIL, 2014b).

O QCA foi aplicado na entrevista inicial com as participantes para guiar a orientação nutricional, a qual levou em conta a resposta das participantes para marcadores de consumo, saudáveis e não saudáveis. O objetivo foi deixar a orientação mais próxima do recomendado para uma alimentação saudável, considerando a realidade de cada participante.

3.5.5.2 Recordatório 24 horas

O Recordatório 24 horas é um instrumento para avaliação do consumo alimentar no qual pergunta-se às participantes tudo que elas comeram e beberam no dia anterior. O método utilizado para entrevista foi o método do múltiplo passo do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, o qual consiste em 5 etapas: perguntar lista de alimentos consumida no dia anterior; foco em 9 categorias, bebidas não alcoólicas, bebidas alcoólicas, doces, petiscos, aperitivos salgados, frutas, vegetais, queijos, pães e qualquer outro alimento; perguntar o horário das refeições e pedir para a participante nomear a ocasião; perguntar informações detalhadas como

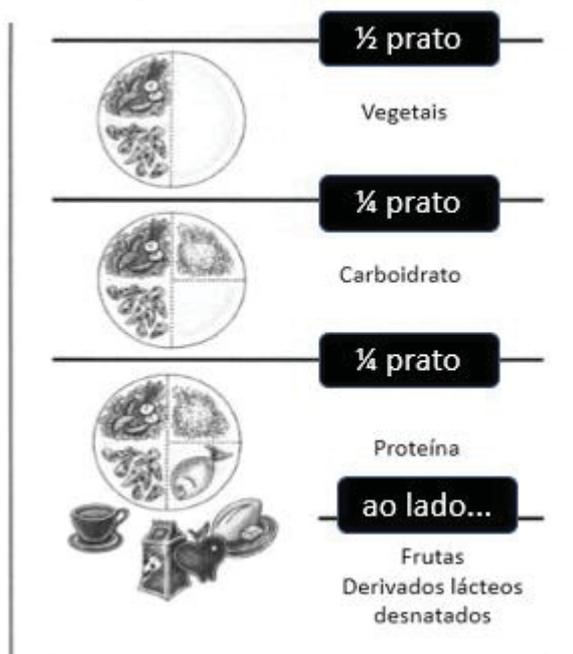
quantidade e local de refeição; tentar uma última vez que a participante lembre algum alimento que possa ter esquecido, encorajar que reporte mesmo as pequenas porções (MOSHFEHGH et al., 2008).

O Recordatório 24 horas foi aplicado na entrevista inicial com as participantes para guiar a orientação nutricional. Assim como no QCA, o objetivo foi deixar a orientação mais próxima da realidade de cada participante.

3.5.6 Orientação Controle

A orientação nutricional controle foi baseada no Guia Alimentar da População Brasileira (BRASIL, 2014a). Para esta orientação, a ingestão habitual da participante foi avaliada por meio do Recordatório Alimentar 24 horas e do QCA. Para a orientação foi utilizado o modelo do prato, um método visual onde um prato serve como gráfico em formato de pizza, onde são descritas as proporções dos grupos de alimentos. O modelo oferece uma abordagem simples, versátil, permitindo ser adaptada para uma variedade de alimentos (CAMELON et al., 1998), conforme pode ser observado na FIGURA 4.

FIGURA 4. DISTRIBUIÇÃO DOS ALIMENTOS NO MODELO DO PRATO.



Fonte: adaptado de CAMELON et al., 1998.

Os pontos que foram trabalhados nas orientações foram, o incentivo ao consumo de frutas, verduras, a redução do consumo de frituras, doces, gorduras, e bebidas açucaradas. O objetivo desta orientação ter sido por meio de avaliação individual foi para que fosse possível as adaptações nas dietas serem as mais próximas possíveis da alimentação usual dos participantes, a fim de aumentar a adesão, diminuir outras variáveis da dieta e tornar a participação agradável. Todos participantes da pesquisa receberam orientação nutricional baseadas no Guia Alimentar para a População Brasileira (BRASIL, 2014a). O modelo do prato foi adaptado (APÊNDICE 5) e entregue a todas participantes da pesquisa com orientações nutricionais individualizadas para cada participante.

3.5.7 Orientação intervenção

As participantes do grupo intervenção receberam uma cópia impressa com a lista detalhada de alimentos e produtos fonte de glutamato livre e aspartame (APÊNDICE 6), e com as sugestões de substituições que foram aconselhadas durante a orientação nutricional. Para cada item que as participantes sinalizaram consumo, foi orientado uma alternativa, conforme alguns exemplos abaixo.

Duas principais fontes de glutamato monossódico são os temperos prontos e os caldos industrializados. Desta forma, as participantes do grupo intervenção receberam amostra de tempero natural, além de receitas, conforme APÊNDICE 7.

Em relação às participantes que realizam refeições fora do domicílio, foi feito a orientação quanto aos alimentos que podem conter GMS devido uso de temperos prontos industrializados, como por exemplo, feijão, carnes de panela, lasanhas, tortas, farofas. Desta forma, o ideal quando a refeição fosse feita fora de casa, seria o consumo de saladas *in natura*, legumes no vapor, carnes grelhadas, arroz, leguminosas em forma de salada.

Outro exemplo é para aquelas que utilizavam molho de tomate. Foi feito a sugestão de utilizar temperos naturais com colorau (colorífico/ urucum) para dar a cor avermelhada as preparações.

3.5.8 Orientações gerais e acompanhamento

As orientações dadas às participantes foram realizadas para um período de 4 semanas, período considerado suficiente para intervenção nutricional (HOLTON et al, 2012). Após este período as participantes voltaram para a consulta de retorno.

O acompanhamento da adesão às orientações foi feito pelo telefone ou aplicativo de mensagem de celular, semanalmente para as participantes do GI e na segunda semana, para as participantes do GC. No contato para GI, as participantes eram questionadas sobre o consumo de alimentos fonte e glutamato livre e aspartame. Primeiro, eram questionadas sobre os alimentos que já haviam respondido na entrevista inicial que consumiam. Depois era questionado se estavam com a lista entregue de todos alimentos a serem evitados e se haviam consumido algum alimento desta lista. Destaca-se aqui que a equipe de colaboradores realizou uma série de treinamentos para que estas perguntas parecessem o mais natural possível e as participantes se sentissem à vontade para responder as perguntas, informado caso algum alimento fosse consumido. O mesmo treinamento foi realizado com as ligações para o GC, sendo que neste grupo a diferença foi que os itens questionados eram referentes à orientação controle.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

Para verificar a característica da distribuição das variáveis quantitativas foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para verificar homogeneidade nos dois grupos no momento pré-intervenção, foi aplicado teste de qui-quadrado quando as variáveis eram qualitativas. Para as variáveis quantitativas, no caso de terem assumido distribuição paramétrica, foi realizado teste t de amostras independentes. No caso de terem assumido distribuição não paramétrica, foi realizado teste de Mann Whitney. Para avaliação do impacto no FIQR, seus domínios e dor, pós intervenção, foi utilizado teste de Mann Whitney. Para avaliação do impacto das orientações nutricionais no QFAGA, pós intervenção, foi utilizado teste t de amostras independentes para análise entre grupos, e teste t pareado para análise intragrupos, comparando o momento pré e pós-intervenção.

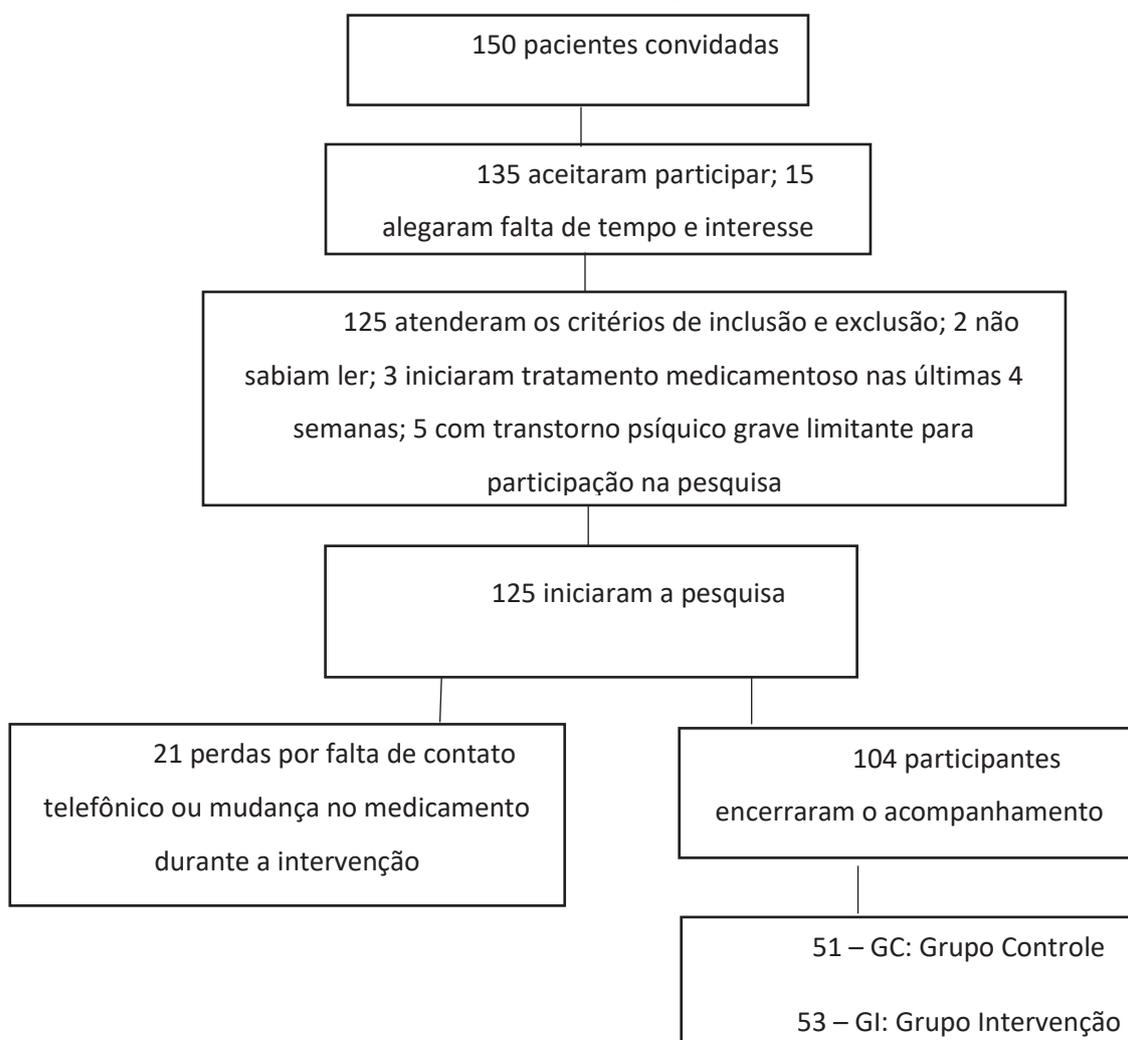
A análise ajustada, considerando variáveis quantitativas que possam interferir na variável dependente (FIQR), foi realizada por meio de regressão linear até que somente as variáveis associadas ao resultado do FIQR estivessem presentes ($p < 0,05$).

As análises foram realizadas no programa IBM® SPSS® Statistics 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

4 RESULTADOS

No total, cento e cinquenta mulheres do ambulatório de FM e Reumatologia do HC/UFPR foram convidadas para participar da pesquisa; sendo que cento e quatro mulheres encerraram o acompanhamento, conforme detalhes na FIGURA 5. O cálculo com este número final de participantes indica poder de amostra de 0,94.

FIGURA 5. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DA AMOSTRA.



Fonte: os autores.

A TABELA 3 mostra as características dos GI e GC pré-intervenção. Foi considerado para semelhança entre os grupos, $p \geq 0,05$. Os grupos foram iguais no momento pré-intervenção demonstrando que o pareamento foi adequado. A mediana de idade encontrada no presente estudo, foi de 55 (31-60) anos no GC e 53 (37-60) anos no GI. A maioria da amostra era casada (57% no GC e 66% no GI) e estudaram, em ambos grupos, por oito anos. A renda per capita média foi aproximadamente 88% de um SM no GC e de 119% de um SM no GI. Com relação à ocupação e local profissional das participantes, 60% do GC e 59% do GI ficavam em casa, variando a ocupação entre donas de casa (maior parte), desempregadas ou afastadas e aposentadas.

A maioria das participantes não realizava atividade física, 61% participantes do GC e 58% das participantes do GI, baseado na classificação da OMS (WHO, 2010) a qual foi utilizada neste estudo. Ao analisar a prática da atividade física independente da duração e frequência, as atividades mais realizadas foram a caminhada ao ar livre ou em esteira, por 45% das participantes no GC e 60% no GI. A maior parte das participantes não fumavam (86% no GC e 87% no GI), nem consumiam bebidas alcoólicas (92% em ambos grupos).

As comorbidades mais presentes foram a hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, transtorno depressivo e osteoartrite.

Destaca-se que ao analisar a média de IMC de ambos grupos, encontrou-se como estado nutricional mais prevalente a obesidade, sendo que três participantes do GC (6%) e quatro participantes do GI (7,5%) estavam classificadas como obesidade grave. Apenas oito participantes do GC (16%) e cinco participantes do GI (9%) estavam classificadas com peso adequado.

TABELA 3. DADOS PRÉ-INTERVENÇÃO NO GRUPO CONTROLE E NO GRUPO INTERVENÇÃO.
(continua)

Variável	GC (n=51)	GI (n=53)	Valor de p
Idade (anos)	55 (31-60)	53 (37-60)	0,174**
Estado civil:			0,455***
<i>Solteiras</i>	8(16)	8 (15)	
<i>Casadas</i>	29 (57)	35 (66)	
<i>Divorciadas</i>	14 (27)	9 (17)	
<i>Viúvas</i>		1 (2)	
Profissão/ local de trabalho:			0,165***
<i>Do lar</i>	16 (31)	11 (21)	
<i>Trabalho em casa</i> (<i>costureira, vendedora autônoma</i>)	2 (4)	6 (11)	
<i>Fora de casa (auxiliar de serviços gerais, zeladora, diarista, entre outras)</i>	21 (41)	21 (40)	
<i>Aposentada</i>	9 (18)	6 (11)	
<i>Afastada ou desempregada</i>	3 (6)	9 (17)	
IMC	30,5 (±6,1)	31,1 (±5,5)	0,566*
Consumo de bebida alcoólica:			0,955***
<i>Não</i>	47 (92)	49 (92)	
<i>Sim</i>	4 (8)	4 (8)	
Tabagismo:			0,938***
<i>Não</i>	44 (86)	46 (87)	
<i>Sim</i>	7 (14)	7 (13)	
Atividade física			0,812***
<i>Não</i>	31 (61)	31 (58)	
<i>Sim</i>	20 (39)	22 (42)	
Escolaridade (anos)	8 (1-15)	8 (0-16)	0,436***
Escolaridade:			0,635***
<i>0 a 4 anos</i>	13 (24)	15 (28)	
<i>5 a 8 anos</i>	14 (27)	11 (21)	
<i>9 a 11 anos</i>	20 (39)	19 (36)	
<i>≥ 12 anos</i>	19 (8)	8 (15)	
Renda per capita	839,8 ±574,9)	1133,6 (±972,9)	0,086*

Variável	GC (n=51)	GI (n=53)	(continuação) Valor de p
Renda familiar:			0,584***
< que 1 SM	12 (24)	9 (17)	
1 a 3 SM:	30 (59)	29(55)	
3 a 6 SM:	7 (14)	8 (15)	
>que 6 SM:	2 (4)	7 (13)	
Gabapentina			0,575***
<i>Não</i>	29 (57)	33 (62)	
<i>Sim</i>	22 (43)	20 (38)	
Pregabalina			0,135***
<i>Não</i>	42 (82)	37 (70)	
<i>Sim</i>	9 (18)	16 (30)	
Comorbidades:			
Síndrome do Tunel do carpo			0,308***
<i>Não</i>	36 (71)	42 (84)	
<i>Sim</i>	15 (29)	8 (16)	
Transtorno depressivo			0,103***
<i>Não</i>	32 (63)	41 (77)	
<i>Sim</i>	19 (37)	12 (23)	
Osteoartrite			0,227***
<i>Não</i>	40 (78)	36 (68)	
<i>Sim</i>	11 (22)	17 (32)	
Osteoporose			0,961***
<i>Não</i>	48 (94)	50 (94)	
<i>Sim</i>	3 (6)	3 (6)	
Artrite reumatóide			0,289***
<i>Não</i>	48 (94)	52 (98)	
<i>Sim</i>	3 (6)	1 (2)	
Hipertensão arterial sistêmica			0,819***
<i>Não</i>	30 (59)	30 (57)	
<i>Sim</i>	21 (41)	23 (43)	
Diabetes			0,725***
<i>Não</i>	42 (82)	45 (85)	
<i>Sim</i>	9 (18)	8 (15)	
Dislipidemia			0,230***
<i>Não</i>	33 (65)	40 (75)	
<i>Sim</i>	18 (35)	13 (25)	

Variável	GC (n=51)	GI (n=53)	(conclusão) Valor de p
Hipotireoidismo			0,121***
<i>Não</i>	43 (84)	38 (72)	
<i>Sim</i>	8 (16)	15 (28)	
Migrânea			0,466***
<i>Não</i>	45 (88)	49 (92)	
<i>Sim</i>	6 (12)	4 (8)	
QFAGA	21,5 (±11,4)	20,3 (±8,6)	0,518*
FIQR	80 (28-100)	77,5 (24,3 – 97,3)	0,295**
FIQR Impacto	22,6 (5,6 -30)	21,3 (2,3-29,6)	0,443**
FIQR Funcional	17 (2-20)	17 (0-20)	0,483**
FIQR Sintomas	41,5 (14-50)	39,5 (10,5-50)	0,255**
Dor	8 (3-10)	8 (2-10)	0,359**

Fonte: os autores. GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; grupo intervenção; n: número de participantes do grupo; IMC: Índice de Massa Corporal; SM: salário mínimo; QFAGA: Questionário de consumo de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame; FIQR: Questionário de impacto da FM – pontuação de 0 a 100; Domínios do FIQR: Impacto: pontuação de 0 a 30; domínio funcional: pontuação de 0 a 20; domínio sintomas: pontuação de 0 a 50. Dor: pergunta do domínio de sintomas do FIQR, com pontuação de 0 – 10. * O resultado desta variável foi expresso em média e desvio padrão, e realizado teste t. ** Os resultados destas variáveis foram expressos em mediana e valor máximo e mínimo, e realizado Mann Whitney *** Os resultados destas variáveis foram expressos por frequência absoluta e relativa, e realizado teste de Qui-quadrado

4.1 IMPACTO DA INTERVENÇÃO NO GC E GI

A pontuação do FIQR no momento pré-intervenção demonstrou alto impacto com mediana de 80 (28-100), no GC e mediana de 77,5 (24,3-97,3) no GI. Após a intervenção, houve diferença na qualidade de vida das participantes, medida pelo FIQR, com 78,8 pontos (8,6-96,5) no GC, e 66,3 pontos (19,1-98,6) no GI, ou seja, uma diferença de 12,5 pontos; $p=0,027$ (TABELA 4), sugerindo que a intervenção nutricional foi efetiva. Os domínios impacto e funcional também apresentaram diferença significativa, o que não foi observado no domínio de sintomas. Contudo, para dor, houve diferença significativa para o grupo intervenção, com $p=0,05$, com diferença entre os grupos de 22% para GI com relação à GC.

TABELA 4. EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL SOBRE PARÂMETROS DE DOR E QUALIDADE DE VIDA EM MULHERES COM FM.

Variável	GC (n=51)	GI (n=53)	Valor de p
FIQR	78,8 (8,6-96,5)	66,3 (19,1-98,6)	0,027**
FIQR Impacto	22,3 (2,6-30)	19,3 (2,6-28,6)	0,028**
FIQR Funcional	16 (0-20)	14 (0-20)	0,009**
FIQR Sintomas	40(6-50)	34,5(10,5-50)	0,095**
Dor	9 (0-10)	7 (0-10)	0,05**
QFAGA	17,9 (\pm 10,7)	3,6 (\pm 2,8)	<0,001*
IMC	30,3 (\pm 5,9)	30,8 (\pm 5,5)	0,656*

Fonte: os autores. GC: grupo controle; GI: grupo intervenção; n: número de participantes do grupo; FIQR: Questionário de impacto da FM– pontuação de 0 a 100; Domínios do FIQR: Impacto: pontuação de 0 a 30; domínio funcional: pontuação de 0 a 20; domínio sintomas: pontuação de 0 a 50. Dor: pergunta do domínio de sintomas do FIQR, com pontuação de 0 – 10. QFAGA: Questionário de Frequência Alimentar específico para Glutamato livre e aspartame. IMC: Índice de Massa Corporal * O resultado desta variável foi expresso em média e desvio padrão, e realizado teste t. ** Os resultados destas variáveis foram expressos em mediana e valor máximo e mínimo, e realizado Mann Whitney.

Quando o modelo da regressão linear foi controlado para pontuação do QFAGA, idade, escolaridade e renda, 11,4% e 5,4% dos resultados do GC e GI, respectivamente, podem ser explicados por uma das covariáveis, as quais podem ter interferido no resultado da intervenção, apesar da correlação ter sido fraca em ambos grupos (COHEN, 1988). No GC, a escolaridade foi a variável preditora para FIQR, com correlação negativa, ou seja, quanto menor a escolaridade ($p=0,007$; beta padronizado = $-0,4666$), maior a pontuação do FIQR. No GI, a renda ($p=0,022$; beta padronizado = $-0,358$) foi a variável preditora, também com correlação negativa, indicando que quanto menor a renda maior a pontuação do FIQR.

No retorno após 4 semanas, não houve alteração do IMC entre os grupos ($p=0,656$) (TABELA 04). O consumo de alimentos fontes de glutamato livre e aspartame apresentou diferença ($p<0,001$) entre os grupos, indicando que intervenção foi efetiva (TABELA 4). Os participantes de ambos os grupos diminuíram o consumo de alimentos fontes de glutamato livre e aspartame, sendo esta redução mais expressiva entre o GI cuja pontuação reduziu para 3,6 (\pm 2,8) pontos ($p<0,001$), enquanto o GC diminuiu para 17,9 pontos (\pm 10,7) ($p=0,07$), (TABELA 5).

TABELA 5. AVALIAÇÃO DO EFEITO DA INTERVENÇÃO NUTRICIONAL INTRA-GRUPOS NO CONSUMO DE ALIMENTOS FONTE DE GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME

Variável	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Valor de p
QFAGA Controle	21,5 (±11,4)	17,9 (±10,7)	0,007*
QFAGA Intervenção	20,3 (±8,6)	3,6 (±2,8)	<0,001*

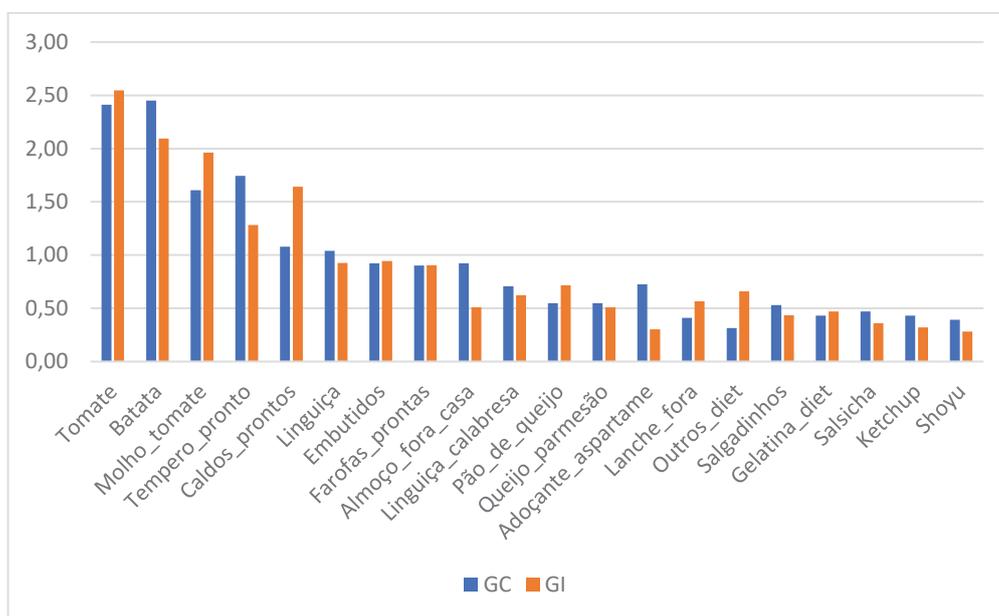
Fonte: os autores. QFAGA: Questionário de Frequência Alimentar específico para Glutamato livre e aspartame *O resultado desta variável foi expresso em média e desvio padrão, e realizado teste t pareado.

4.2 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

4.2.1 Consumo de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame

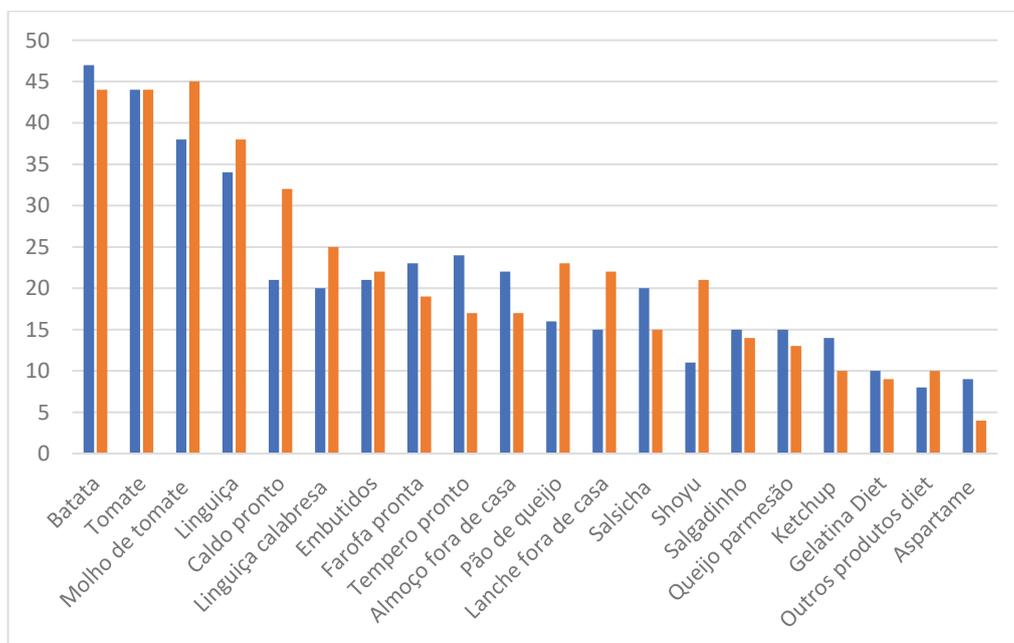
Os vinte alimentos contendo glutamato livre mais consumidos pelas participantes, antes da intervenção, foram analisados com base na média do escore do QFAGA para cada um dos itens e estão na FIGURA 06. Destacam-se entre os mais consumidos tomate e molho de tomate, batata, temperos e caldos prontos. Produtos diet contendo aspartame, assim como o próprio aspartame, como adoçante, foram os menos consumidos nesta análise. Patês, molho quatro queijos, sardinha em molho de tomate, carnes embaladas já temperadas, sardinha, sopas em pó, cogumelos, comida asiática e alimentos congelados, como pizza, *nuggets*, hambúrguer, tiveram pouco consumo relatado entre as participantes e não foram adicionados na FIGURA 06. A FIGURA 07 demonstra o número de participantes de ambos grupos que consome cada um dos vinte alimentos contendo glutamato livre e aspartame mais consumidos.

FIGURA 6. ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME MAIS CONSUMIDOS EM AMBOS GRUPOS, ANTES DA INTERVENÇÃO.



Fonte: os autores. Escore médio do QFAGA para cada um dos vinte alimentos mais consumidos pelas participantes de ambos grupos. Azul: GC; Laranja: GI.

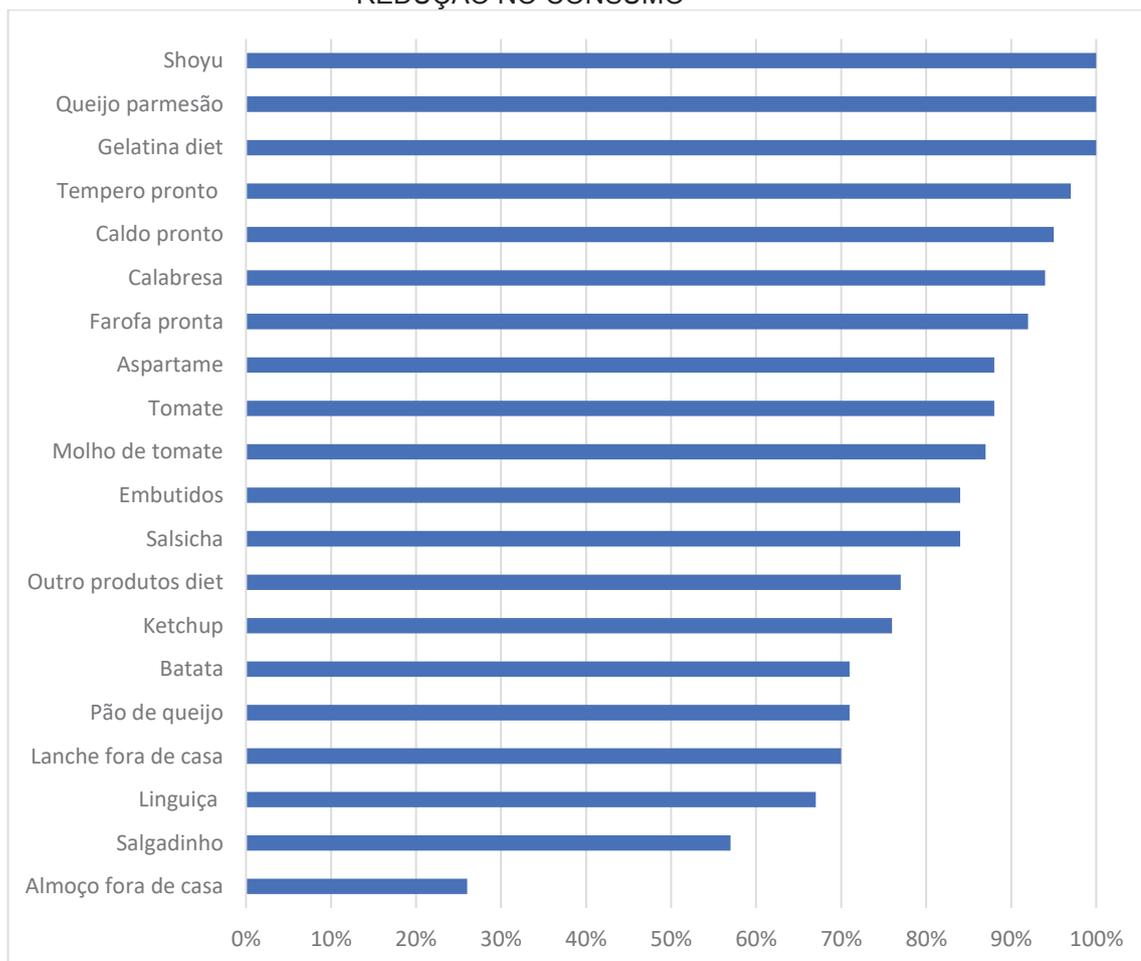
FIGURA 7. NÚMERO DE PARTICIPANTES DE AMBOS GRUPOS QUE CONSOMEM OS VINTE ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME MAIS CONSUMIDOS



Fonte: os autores. Número de participantes que consomem os vinte alimentos, contendo glutamato livre e aspartame, mais consumidos. Azul: GC; Laranja: GI.

Os alimentos contendo glutamato livre e aspartame mais consumidos no momento pré-intervenção, e que, sofreram maior redução no consumo, no GI, estão descritos na FIGURA 08. Shoyu, queijo parmesão e gelatina diet foram completamente evitados durante a intervenção, com 100% de redução, seguido do tempero pronto (97% de redução) e do caldo pronto (95% de redução). Almoçar fora de casa foi o item com maior dificuldade a seguir, sendo este item com menor redução após a intervenção (26% de redução). Os alimentos que tiveram menor redução no consumo após a intervenção foram salgadinhos (57% de redução), linguiça (67%), lanches fora de casa (70%), pão de queijo (70%) e batata (71%), demonstrando estes os alimentos com maior dificuldade para evitar na dieta.

FIGURA 8. ALIMENTOS CONTENDO GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME MAIS CONSUMIDOS NO MOMENTO PRÉ-INTERVENÇÃO (NO GRUPO INTERVENÇÃO) E QUE SOFRERAM MAIOR REDUÇÃO NO CONSUMO



Fonte: os autores. Os números referentes à redução do consumo estão demonstrados em porcentagem.

4.2.2 Questionário de Consumo Alimentar

A TABELA 06 demonstra as características do consumo alimentar das participantes quanto aos marcadores de consumo saudável e não saudável. Nenhuma participante declarou seguir uma dieta vegetariana ou vegana. Apenas uma participante declarou seguir dieta específica para FM, mas acabou sendo excluída da pesquisa por começar uma terapia alternativa durante a intervenção. Uma participante com síndrome do intestino irritável declarou seguir dieta para esta condição com restrição de lactose.

TABELA 6. CONSUMO ALIMENTAR DE ACORDO COM MARCADORES DE CONSUMO SAUDÁVEL E NÃO SAUDÁVEL DAS PARTICIPANTES DE FM.

Marcadores de consumo alimentar regular*	GC (n=51) Número de participantes/ frequência relativa	GI (n= 53) Número de participantes/ frequência relativa	Valor de p
Saudável:			
<i>Frutas, verduras e legumes** (IBGE, 2014)</i>	12 (24)	9 (17)	0,406
<i>Feijão (IBGE, 2014)</i>	26 (51)	29 (55)	0,703
<i>Azeite de oliva (RUS et al., 2017)</i>	20 (39)	25 (47)	0,413
Não saudável			
<i>Refrigerante (IBGE, 2014)</i>	7 (14)	12 (23)	0,162
<i>Leite integral (IBGE, 2014)</i>	23 (45)	25 (47)	0,832
<i>Carne com excesso de gordura (gordura aparente e frango com pele)*** (IBGE, 2014)</i>	17 (33)	18 (34)	0,946
<i>Embutidos, bacon (LARSSON; ORSINI, 2014)</i>	3 (6) 9 (18)	4 (8) 10 (19)	0,735 0,872
<i>Alimentos doces (bolo, torta, chocolate, bala, biscoito ou bolacha doce (IBGE, 2014)</i>			

Fonte: os autores. * para consumo regular considera-se 5 dias ou mais na semana; ** para consumo regular de frutas, verduras e legumes, considera-se pelo menos 5 porções por dia, sendo no mínimo: verdura e legumes (2 vezes ou mais ao dia) e fruta ou suco de fruta natural (1 vez ou mais ao dia); *** para carnes com excesso de gordura não foi utilizado o critério de consumo regular, somente o consumo. Os resultados destas variáveis foram expressos por frequência absoluta e relativa, e realizado teste de Qui-quadrado

Questionadas sobre uso de suplementos, 13 participantes do GC e 15 do GI relataram fazer uso ($p=0,747$), sendo o suplemento mais utilizado a vitamina D e cálcio.

5 DISCUSSÃO

A idade média encontrada neste estudo, foi semelhante aos dados do EpiFibro (Estudo Epidemiológico Brasileiro de FM), criado para estudar indivíduos brasileiros com FM, em que a média foi de 51,8 anos ($\pm 11,5$ anos) (MARTINEZ et al., 2017). A média de idade encontrada neste estudo vem ao encontro de outros que demonstraram maior prevalência da FM em pessoas com mais de 50 anos (LINDELL et al., 2000; ABLIN; NEUMANN; BUSKILA, 2008; BRANCO et al., 2010; WOLFE et al., 2014).

Aspectos como renda familiar, ocupação e escolaridade têm sido apresentados como variáveis que exercem impacto sobre a qualidade de vida de pacientes com FM (HERNÁNDEZ-PETRO; CARDONA-ARIAS, 2015). A renda *per capita* encontrada nesta amostra, tanto no GC quanto no GI, ficou abaixo da renda domiciliar *per capita* do estado do Paraná, R\$1607 (\$434,3 com a cotação utilizada de R\$3,70 para \$1) segundo dados do IBGE (2018). No caso da amostra estudada, a maioria das participantes de ambos grupos eram donas de casa, aposentadas, trabalhavam em casa, estavam afastadas ou desempregadas. A capacidade de trabalho em pessoas com FM é afetada pela dor, fadiga, fraqueza e dificuldades de memória e concentração (WHITE et al., 1999). Ao comparar a produtividade do trabalho entre trabalhadores com FM e trabalhadores sem condição de dor musculoesquelética, a perda de produtividade foi significativamente maior em trabalhadores com FM do que em trabalhadores livres de dor (MCDONALD; DIBONAVENTURA; ULLMAN, 2011) chegando a 30% (FITZCHARLES et al., 2016) e 35% de incapacidade no trabalho (WOLFE et al., 2014). Na amostra de Liedberg e Henriksson (2002), 23% relatou que a FM era responsável por não trabalharem.

A faixa de escolaridade pode dificultar as oportunidades no mercado de trabalho destas mulheres e conseqüentemente suas rendas, as quais podem interferir nos sintomas da FM. Na amostra de 287 mulheres com FM, 52% estavam sem emprego, sendo que estas mulheres relataram significativamente mais dor, mais fadiga e pior estado funcional do que aquelas que estavam empregadas (REISINE et

al, 2003), assim como no trabalho de Liedberg e Björk (2014). O trabalho é considerado pelas mulheres como muito valioso e parte fundamental das suas identidades (HENRIKSSON, 1994; LIEDBERG; HENRIKSSON, 2002) revelando um importante aspecto psicossocial.

Além disso, tem sido demonstrado que a presença de múltiplas comorbidades também exercem impacto sobre a qualidade de vida (FORTIN et al., 2004) bem como a obesidade (GOTA; KAOUK; WILKE, 2015). Dados da PNS, específicos do estado do Paraná, para mulheres acima de 18 anos, revelam taxas de comorbidades abaixo dos resultados encontrados neste estudo, em que 22,9% refere diagnóstico médico de hipertensão arterial, 14,6% de dislipidemia e 6,5% de diabetes (BRASIL, 2014b). Dados do VIGITEL para mulheres residentes em Curitiba, registrou diagnóstico de hipertensão arterial, de 25,1% e de diabetes, de 9,9% também abaixo dos resultados deste estudo, enquanto para dislipidemia, 25,5% das mulheres registraram diagnóstico, valor semelhante ao encontrado. Os achados do presente estudo, comparados aos dados da literatura da população de Curitiba e Paraná, vem ao encontro do encontrado por Walitt e colaboradores (2015), em que compararam população com e sem FM. Na população sem FM, 29,7% da amostra apresentou hipertensão, enquanto no grupo com FM, 54,2%. Para diabetes, a diferença proporcional entre os grupos foi ainda mais considerável, 8,4% na população sem FM e 23,3% nos indivíduos com FM. No trabalho de Bilge e colaboradores (2018), as doenças cardiovasculares e endócrinas foram as comorbidades mais comuns associadas à FM, 30,5% tinha HAS, 17,3% diabetes, 12,8% hipotireoidismo.

Os dados de hipotireoidismo desta amostra vêm ao encontro de outro estudo publicado há mais de 10 anos, no mesmo ambulatório, em que 17% das mulheres apresentavam hipotireoidismo, acima da população em geral, que apresentava 10% (GÓES et al., 2008). As mulheres com hipotireoidismo relataram grande proporção de sintomas de ansiedade (13,3%), depressão (53,3%) e fadiga (33,3%). Os autores pontuam que o hipotireoidismo está classicamente associado a sintomas característicos da FM, como as dores musculares, fraqueza muscular, distúrbios do humor, como ansiedade, depressão e alterações cognitivas. Estudo espanhol alerta a diferença na taxa de hipotireoidismo da população em geral, para com FM, 3,8% e 9,1%, respectivamente (RAMOS, 2017).

Uma pesquisa brasileira encontrou resultados semelhantes ao do presente estudo para depressão, com 40,5% dos participantes apresentando o transtorno, e

ainda, 15,9% com transtorno de ansiedade (SANTOS et al., 2011). Recente meta-análise demonstrou prevalência pontual de transtorno depressivo, em pessoas FM, de 25% e uma prevalência ao longo da vida de 65% (LØGE-HAGEN et al., 2019). Quando comparado estudo com grupo com e sem FM, a diferença para depressão é mais que quatro vezes maior no grupo com FM, com diferenças de 14,2% para 62,7% (WALITT et al., 2015). Os escores de ansiedade e depressão foram maiores, mais que o dobro, em pessoas com FM quando comparado a controles saudáveis, sugerindo que o apoio psiquiátrico deve ser fornecido aos indivíduos com FM, incluindo cuidado biológico, social e psicológico (UÇAR et al, 2015).

Manzano e colaboradores (2017) encontraram que mulheres com FM apresentaram maior circunferência da cintura e percentual de gordura do que controles, e, portanto, possuem maior risco de doenças cardiovasculares e, para acidente vascular encefálico (TSENG et al., 2016). Não possuímos dados de gordura corporal, mas o excesso de peso ou obesidade encontrado nesta amostra está bem acima do encontrado na PNS, em 2013, na região sul, que foi 68% de excesso de peso para mulheres entre 35 e 64 anos (BRASIL, 2014b), o que poderia explicar em partes a maior taxa de comorbidades entre as participantes deste estudo.

De fato, o IMC desta amostra chamou atenção. Encontramos na literatura a prevalência de sobrepeso ou obesidade nas pessoas com FM entre 61 a 92% (YUNUS; ARSLAN; ALDAG, 2002; NEUMANN et al., 2008; OKIFUJI; BRADSHAW; OLSON, 2009; KOÇYIĞIT; OKYAY, 2018). Em uma pesquisa no mesmo Hospital em que foi conduzido o presente estudo, HC/UFPR, os autores identificaram que a prevalência de FM em indivíduos com obesidade mórbida foi extremamente alta, 34% pelos critérios diagnósticos de 1990 e de 45% pelos de 2011 (DIAS et al., 2017).

Paiva e colaboradores (2017) encontraram que pessoas com FM com sobrepeso ou obesas possuem níveis de leptina, hormônio anorexígeno, menores que pessoas controle com sobrepeso ou obesas, apesar de não terem encontrado correlação da leptina com parâmetros clínicos da FM. O sono não reparador pode ser uma das explicações para o excesso de peso e obesidade, pois esta é uma característica clínica chave da FM e tem sido associada com obesidade (WATENPAUGH, 2009). Esta, por sua vez, pode interferir na duração e na qualidade do sono (ALGUL et al., 2009; ST-ONGE et al., 2010) e aumentar a chance de outras lesões musculoesqueléticas geradoras de dor (PAIVA, 2010). Uma outra explicação é que a FM está fortemente associada à depressão, que parece estar correlacionada

com a obesidade (KOÇYIĞIT; OKYAY, 2018; GADALLA, 2009). Desta forma, alguns estudos têm demonstrado que a perda de peso pode ser benéfica para os sintomas e QV na FM (SHAPIRO; ANDERSON; DANOFF-BURG, 2005; SENNA et al., 2012). O baixo nível de atividade também pode ser uma das explicações para o excesso de peso e obesidade (URSINI; NATY; GREMBIALE, 2011), sendo que a maioria das mulheres desta amostra não praticavam atividade física. Pessoas com FM costumam ter intolerância à atividade física e tendem a ter um estilo de vida sedentário, o que aumenta os riscos de morbidade adicional (PARK et al., 2015; RAFTERY et al., 2009).

Desta forma, o exercício físico é uma parte importante do manejo da FM, melhora a saúde geral e os riscos associados a outras condições crônicas (ROOKS et al., 2007). Taylor e colaboradores (2019) encontraram que 76% dos indivíduos com FM haviam tentado caminhada, sendo esta, a atividade mais praticada. As intervenções com exercícios aeróbicos pareceram melhorar a QV relacionada a saúde, diminuir a intensidade e a rigidez da dor, melhorar a função física e a função cardiorrespiratória em adultos com FM (BIDONDE et al., 2017), além de ser uma intervenção com poucos eventos adversos (GENEEN et al., 2017).

Após 4 semanas de estudo, o efeito da orientação nutricional sobre o impacto da FM, entre as participantes do GI, foi evidente quando comparado ao GC. Tomando como base o estudo de Bennett e colaboradores (2009) com 2228 participantes, em que a alteração de 14% na pontuação total do FIQ e seus domínios foi considerada clinicamente relevante, destaca-se uma importante margem de melhora no FIQR no GI do presente estudo, comparada ao GC, assim como relevante melhora para o sintoma de dor. Em estudo semelhante ao presente trabalho, a fim de avaliar a intervenção nutricional com retirada do GMS e aspartame da dieta (VELLISCA; LATORRE, 2014), não houve diferença estatística entre os grupos controle e intervenção, após 3 meses de intervenção. Neste caso, no entanto, outro instrumento de avaliação foi utilizado, a escala de 7 pontos para dor, diferente da escala de FIQR aqui utilizada.

Destaca-se escassez de estudos de intervenção alimentar para melhora da qualidade de vida em FM na literatura, especialmente estudos controlados que restringem a ingestão de fontes de glutamato livre e aspartame. Foi o caso do estudo de Holton e colaboradores (2012), em que, em uma primeira etapa do trabalho, os pesquisadores avaliaram a intervenção nutricional com retirada do GMS e aspartame da dieta, sem constituir grupo controle, e encontraram diferença na pontuação do FIQ

de 22,2 pontos ($\pm 20,6$), aproximadamente 39%, após 4 semanas de intervenção ($<0,0001$), resultado superior ao encontrado no presente estudo. Para dor, avaliaram a escala visual analógica e encontraram 40,6% de diferença, após as 4 semanas de intervenção.

No presente estudo, a pontuação média do FIQR foi elevada em todos os domínios avaliados, sendo a pontuação total mais elevada que o banco de dados brasileiro, EpiFibro, o qual apontou média de 68 ± 17 pontos (MARTINEZ et al., 2017). Pessoas com FM com pontuação acima de 59 pontos são considerados como tendo um grave impacto da doença na qualidade de vida (BENNETT et al., 2009). No estudo de Holton e colaboradores (2012), a pontuação do FIQ antes da intervenção configurava como moderado impacto da doença, diferente da presente pesquisa, em que as participantes apresentaram um alto impacto da doença, o que pode estar relacionado a um efeito incapacitante da doença, até mais importante do que diversas outras enfermidades crônicas (KAPLAN; SCHMIDT; CRONAN, 2000). Desta forma, podemos observar resultados no FIQR mais semelhantes ao presente estudo, em outra intervenção nutricional, com abordagem de dieta FODMAP, em que os participantes foram classificados no momento pré-intervenção, com pontuação no FIQR de alto impacto, e a intervenção nutricional reduziu significativamente o FIQR em 13,5 pontos (21,9%) (MARUM et al., 2016).

Outras abordagens de intervenção nutricional na FM demonstram resultados clinicamente relevantes, como outros dois estudos, de moderado impacto no FIQ/FIQR inicial, como o estudo com dieta hipocalórica (SENNA et al., 2012) em que os escores do FIQ diminuíram 10,5 pontos (18,5%), após 5 meses de intervenção, e estudo com dieta vegana (DONALDSON; SPEIGHT; LOOMIS, 2001), em que houve redução significativa, de 32,4 pontos (46,3%) no FIQR, após 7 meses de intervenção. Desta forma, apesar de existirem diferentes abordagens nutricionais propostas para melhorar a qualidade de vida na FM, a maioria conseguiu resultados positivos na melhora do FIQ ou FIQR.

Outro ponto relevante sobre o grupo intervenção, é que a orientação dada se mostrou aplicável na prática clínica, já que as participantes aderiram de forma satisfatória a intervenção. Não tivemos nenhum caso relatado da participante desistir por achar a intervenção difícil, apesar de não sabermos se este foi o motivo daquelas que perdemos o contato. Nas ligações pelo telefone ou contato pelo aplicativo de mensagens, houve questionamentos interessantes, como por exemplo, se a

substituição de um ingrediente estava correta ou se a eliminação de determinado alimento era necessária ou não. Estudos indicam que algumas intervenções podem ser muito diferentes da dieta habitual dos participantes e desta forma, difícil para os mesmos seguirem e/ou motivo para que os mesmos queiram voltar à sua dieta habitual após a intervenção, mesmo ela trazendo efeitos positivos para os sintomas de determinadas doenças durante a intervenção (HANNINEN et al., 2000; HOLTON; KINDLER, 2009).

Por mais que o objetivo deste trabalho tenha sido reduzir os alimentos específicos no GI, a diferença na pontuação do QFAGA no GC também foi significativa. Uma explicação é que a orientação padrão foi realizada baseada no Guia Alimentar para população Brasileira (BRASIL, 2014a), o qual estimula limitar o consumo de alimentos processados e ultra processados. Conseqüentemente, o GC também recebeu uma orientação que estimulava o consumo de alimentos mais naturais, em detrimento de alimentos que muitas vezes poderiam conter glutamato monossódico ou aspartame, por serem industrializados.

Em relação as características qualitativas do consumo alimentar deste estudo, um dado que chama atenção é quanto ao baixo consumo regular de frutas, verduras e legumes, quase metade ao encontrado em dados da PNS (BRASIL, 2014b), para mulheres, no Paraná (42,4%), mesmo estado da presente amostra. Dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL; BRASIL, 2017) indicam um consumo ainda mais divergente do encontrado nesta amostra, para mulheres, residentes em Curitiba (54,2%) (BRASIL, 2017), mesma cidade da maioria das participantes da presente amostra. O consumo regular de feijão, outro marcador saudável da alimentação, foi acima do encontrado pelo VIGITEL para mulheres em Curitiba, cujo consumo regular foi encontrado em 40,3% das residentes. Por outro lado, dados da PNS 2013, para mulheres, no estado do Paraná, registraram média de consumo regular para feijão de 71,6%, bem acima dos dados deste estudo.

O consumo de azeite de oliva no presente estudo foi bem menor do que o encontrado em estudo espanhol (RUIZ-CABELLO et al., 2017). O azeite de oliva tem demonstrado ser eficaz contra o estresse oxidativo associado a várias doenças e pode melhorar a capacidade funcional e psicológica relacionada à saúde de mulheres com FM (RUS et al., 2017). No estudo Miranda e colaboradores (2017) que teve como objetivo investigar o consumo de antioxidantes de mulheres com ou sem FM,

encontraram que o consumo de vitaminas antioxidantes e selênio foi significativamente menor no grupo de mulheres com FM. Em contrapartida, alimentos ricos em polifenóis associaram-se a menor número de *tender points* e melhor qualidade de vida, sugerindo a importância da proteção antioxidante dos compostos bioativos na alimentação dos indivíduos com FM.

O consumo regular de refrigerante, um marcador de consumo alimentar não saudável, foi semelhante ao encontrado nos dados da PNS e do VIGITEL, sendo na PNS, 24,7%, para mulheres, no Paraná, e, no VIGITEL, 13,8%, para mulheres em Curitiba. Em contrapartida, o consumo de embutidos e bacon, outro marcador não saudável, foi baixo. Em estudo espanhol, o consumo diário ou quase diário de carnes curadas foi associado a níveis mais altos de depressão e o consumo diário ou quase diário de bebidas adoçadas, como refrigerantes, foi associado a menores níveis de otimismo (RUIZ-CABELLO et al., 2017). No estudo de Ruiz-Cabello e colaboradores (2016) o consumo de moderado a alto de doces foi maior que o dobro do encontrado neste estudo, 54,8%, e esteve relacionado a maiores pontuações para depressão e menores, para otimismo.

O presente estudo possui limitações. O instrumento utilizado para avaliar o consumo de glutamato livre e aspartame não é um instrumento validado. Além disso, houve redução do consumo de alimentos fonte de glutamato livre e aspartame no GC, o que pode ser explicado pela orientação padrão, baseada no Guia Alimentar para População Brasileira, coincidir em partes, com a orientação específica, como no que diz respeito ao consumo de alimentos *in natura*, e estes por sua vez, terem também relação com QV. Ainda, no presente trabalho, quando o modelo foi controlado para idade, escolaridade, renda e consumo de glutamato livre e aspartame, não foi possível demonstrar a relação linear entre este último e FIQR. Destaca-se, no entanto, que, a variável QFAGA, referente ao consumo de glutamato livre e aspartame, apresentou heterocedasticidade, ou seja, a resposta do grupo intervenção foi heterogênea. Assim, não foi possível confirmar se o consumo de glutamato livre e aspartame, a renda, a idade e a escolaridade poderiam interferir sobre o FIQR ou se outras covariáveis não analisadas exerceram efeito sobre a qualidade de vida destas participantes.

Os pontos fortes deste estudo são o número de participantes (cento e quatro) uma vez que, do conhecimento destes autores, é o maior estudo com eliminação de glutamato livre e aspartame. Outro ponto é o estudo ter sido pareado com GC, uma vez que as publicações que mostraram resultado positivo para intervenção nutricional

com retirada do glutamato livre e aspartame não possuíam GC ou eram relatos de caso. Este estudo também realizou levantamento de alimentos com glutamato livre, baseado nos estudos da literatura que haviam dosado glutamato livre de alimentos (*in natura* e/ou industrializados) e complementou com levantamento de alimentos com glutamato monossódico presentes em um supermercado da cidade de Curitiba. Destaca-se também a individualidade das orientações. O Recordatório alimentar de 24 horas, foi feito em conjunto com o QCA e QFAGA, permitindo uma avaliação do consumo alimentar das participantes com detalhes importantes para esta individualização das orientações. Tendo em vista que o GI seguiria uma dieta de eliminação de alguns alimentos, trabalhar a substituição destes alimentos levando em consideração a realidade, preferências e possibilidades de cada pessoa foi considerado muito importante para adesão da intervenção proposta. Um ponto importante foi o controle realizado durante a intervenção com todos participantes, e o treinamento realizado para que este contato não influenciasse a resposta das participantes. O aplicativo de mensagem de celular mostrou-se alternativa acessível para este acompanhamento, tendo sido utilizado tanto quanto as ligações. Apenas uma participante pediu que o contato fosse feito por *e-mail*.

Desta forma, apesar de existirem diferentes abordagens nutricionais como intervenções propostas para melhorar a QV na FM, e que todas, incluindo o presente estudo, possuem suas limitações, a maioria conseguiu resultados positivos na melhora do FIQ ou FIQR, destacando a importância de associar a nutrição aos tratamentos propostos para FM, sendo a estratégia multimodal, a melhor abordagem terapêutica na FM.

6 CONCLUSÕES

As mulheres com FM que receberam orientação de intervenção com restrição do glutamato livre e aspartame reduziram significativamente a pontuação no FIQR comparadas àquelas que receberam orientação nutricional padrão, indicando uma possível melhora na QV. Contudo, não foi demonstrado associação entre FIQR e o consumo destes componentes dietéticos, no modelo de regressão linear utilizado, indicando que, apesar da orientação nutricional ter impactado positivamente no FIQR, ainda são necessários mais estudos para indicar a relação entre a restrição de glutamato livre e aspartame da dieta e a melhora da QV em pessoas com FM. Sugere-se ainda, novos estudos para avaliar a relação da alimentação de pessoas com FM e o impacto da doença, como a avaliação de marcadores saudáveis e não saudáveis da alimentação.

REFERÊNCIAS

- ABLE, S. L. et al. Variations in the management of fibromyalgia by physician specialty: rheumatology versus primary care. **Pragmatic and Observational Research**, v. 7, p. 11–20, 2016.
- ABLIN, J. N.; BUSKILA, D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. **Best Practice and Research: Clinical Rheumatology**, v. 29, n. 1, p. 20–28, 2015.
- ABLIN, J.; NEUMANN, L.; BUSKILA, D. Pathogenesis of fibromyalgia - A review. **Joint Bone Spine**, v. 75, n. 3, p. 273–279, 2008.
- ALGUL, A. et al. Evaluation of General Psychopathology, Subjective Sleep Quality, and Health-Related Quality of Life in Patients with Obesity. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, v. 39, n. 3, p. 297–312, 2009.
- ALVES, J. E. D. O. et al. Mecanismos Fisiopatológicos Da Nocicepção E Bases Da Analgesia Perioperatória Em Pequenos Animais. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 8, n. 1, p. 56, 2017.
- ARNOLD, L. M. et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. **Journal of Pain**, v. 20, n.6, p. 611-628, 2019.
- ARRANZ, L. I.; CANELA, M. Á.; RAFECAS, M. Dietary aspects in fibromyalgia patients: Results of a survey on food awareness, allergies, and nutritional supplementation. **Rheumatology International**, v. 32, n. 9, p. 2615–2621, 2012.
- ASHMAWI, H.; FREIRE, G. Peripheral and central sensitization. **Rev Dor. São Paulo**, v. 17, n. Suppl 1, p. S31-4, 2016.
- BAAD-HANSEN, L. et al. Effect of systemic monosodium glutamate (MSG) on headache and pericranial muscle sensitivity. **Cephalalgia**, v. 30, n. 1, p. 68–76, 2010.
- BATISTA, E. D. et al. Avaliação da ingestão alimentar e qualidade de vida de mulheres com fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 2, p. 105–110, 2016.
- BENNETT, R. M. et al. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 8, p. 1–11, 2007.
- BENNETT, R. M. et al. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 6, p. 1304–1311, 2009.
- BEYREUTHER, K. et al. Consensus meeting: Monosodium glutamate - An update. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 61, n. 3, p. 304–313, 2007.
- BIDONDE, J. et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia (Cochrane review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2014.
- BIDONDE, J. et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia (Review)

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 6, 2017.

BILGE, U. et al. Prevalence of comorbid diseases in patients with fibromyalgia: A retrospective cross-sectional study. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 68, n. 5, p. 729–732, 2018.

BLACHIER, F. et al. Metabolism and functions of L-glutamate in the epithelial cells of the small and large intestines. **Am J Clin Nutr**, v. 90, p. 814–821, 2009.

BOOMERSHINE, C. S.; CROFFORD, L. J. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 5, n. 4, p. 191–199, 2009.

BRANCO, J. C. et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 39, n. 6, p. 448–453, 2010.

BRANISTE, V. et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. **Science translational medicine**, v. 19, n. 6, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - VIGITEL 2016**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRESSAN, R. A.; PILOWSKY, L. S. Hipótese glutamatérgica da esquizofrenia. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 25, n. 3, p. 177–83, 2003.

BRIDGESTOCK, C.; RAE, C. P. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. **Anaesthesia & Intensive Care Medicine**, v. 14, n. 11, p. 480–483, 2013.

BROSSEAU, L. et al. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Aerobic Fitness Exercises in the Management of Fibromyalgia: Part 1. **Physical Therapy**, v. 88, n. 7, p. 857–871, 2008a.

BROSSEAU, L. et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2 (Provisional abstract). **Physical Therapy**, v. 88, n. 7, p. 873–886, 2008b.

BURRIN, D.; STOLL, B. Metabolic fate and function of dietary glutamate in the gut. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 3, p. 850S-856S, 2009.

BUSCH, A. J. et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. **Cochrane Database Syst Rev.**, n. 12, p. 1–115, 2013.

BUSKILA, D. et al. **Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians** *Family Practice*, 1997.

BUTCHKO, H. et al. Aspartame : review of safety . **Regul Toxicol Pharmacol.** 2002, v. 35, n. 2, p. S1-93, 2002.

CAIRNS, B. E. et al. Activation of Peripheral NMDA Receptors Contributes to Human Pain and Rat Afferent Discharges Evoked by Injection of Glutamate into the Masseter Muscle. **Journal of Neurophysiology**, v. 90, p. 2098–2105, 2003.

CAMELON, K. M. et al. The Plate Model: a visual method of teaching meal planning. DAIS Project Group. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 98, n. 10, p. 1155–1158, 1998.

CEBI, N. et al. A survey of free glutamic acid in foods using a robust LC–MS/MS method. **Food Chemistry**, v. 248, n. December 2017, p. 8–13, 2018.

CHEN, Z. et al. Public Access NIH Public Access. **PLoS ONE**, v. 149, n. 1, p. 100–106, 2010.

CHEVASSUS, H. et al. Effects of oral monosodium (L)-glutamate on insulin secretion and glucose tolerance in healthy volunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, n. 6, p. 641–643, 2002.

CHOY, E. H. et al. Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 10, p. 2330–2334, 2009.

CIAPPUCCINI, R. et al. Aspartame-induced fibromyalgia, an unusual but curable cause of chronic pain. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 28, n. 6 SUPPL. 63, p. 131–133, 2010.

CLAUW, D. J. M. Fibromyalgia: Update on Mechanisms and Management. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 13, n. 2, p. 102–109, 2007.

CODERRE, T.; MELZACK, R. The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. **The Journal of Neuroscience**, v. 12, n. 9, p. 3671–3675, 1992.

COOK, D. B. et al. Functional Imaging of Pain in Patients with Primary Fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 2, p. 364–378, 2004.

DE MIRANDA, R. C. et al. Polyphenol-rich foods alleviate pain and ameliorate quality of life in fibromyalgic women. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 87, n. 1–2, p. 66–74, 2017.

DEUSTER, P. A.; JAFFE, R. M. A Novel Treatment for Fibromyalgia Improves Clinical

Outcomes in a Community-Based Study. **Journal of Musculoskeletal Pain**, v. 6, n. 2, p. 133–149, 2005.

DIAS, D. N. G. et al. Prevalence of fibromyalgia in patients treated at the bariatric surgery outpatient clinic of Hospital de Clínicas do Paraná - Curitiba. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 57, n. 5, p. 425–430, 2017.

DONALDSON, M. S.; SPEIGHT, N.; LOOMIS, S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: An observational study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, 2001.

FAO/WHO. Workshop on Fruit and Vegetables for Health. **Fruit and vegetables for health: Report of a Joint FAO/WHO Workshop, 1-3 September, Kobe, Japan: 2004.**

FASEB. Executive Summary from the Report: Analysis of Adverse Reactions to Monosodium Glutamate (MSG). **The Journal of Nutrition**, v.125, n.11, p. 2891S–2906.

FAYED, N. et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: A controlled study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 126, n. 2, p. 115–125, 2012.

FERNSTROM, J. D. et al. Short-term neuroendocrine effects of a large oral dose of monosodium glutamate in fasting male subjects. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 81, n. 1, p. 184–191, 1996.

FERNSTROM, J. D. Monosodium Glutamate in the Diet Does Not Raise Brain Glutamate Concentrations or Disrupt Brain Functions. v. 73, n. suppl 5, p. 43–52, 2018.

FITZCHARLES, M.-A. et al. 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome: Executive Summary. **Pain Research and Management**, v. 18, n. 3, p. 119–126, 2013.

FITZCHARLES, M. A. et al. Disability in fibromyalgia associates with symptom severity and occupation characteristics. **Journal of Rheumatology**, v. 43, n. 5, p. 931–936, 2016.

FITZCHARLES, M. A.; BOULOS, P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: Analysis of referrals. **Rheumatology**, v. 42, n. 2, p. 263–267, 2003.

FLECK, M. P. D. A. et al. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação psicológica da Organização Mundial de Saúde (WHOQOL-100). **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 2, p. 198–205, 1999.

FORTIN, M. et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: A systematic review. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 2, 2004.

FSANZ. MONOSODIUM GLUTAMATE A Safety Assessment TECHNICAL REPORT SERIES Nº 20. **Review Literature And Arts Of The Americas**, n. 20, p. 1–36, 2003.

GADALLA, T.M. Association of obesity with mood and anxiety disorders in the adult general population. **Chronic Diseases in Canada**, v. 30, n. 1, p. 29–36, 2009.

GANGADHARAN, V. et al. Peripheral calcium-permeable AMPA receptors regulate chronic inflammatory pain in mice. **Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 4, p. 1608–1623, 2011.

GEHA, R. S. et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, multiple-challenge evaluation of reported reactions to monosodium glutamate. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, n. 5, p. 973–980, 2000.

GENEEN, L. J. et al. Physical activity and exercise for chronic pain in adults. **Journal of Sociology**, n. 1, p. 135–139, 2017.

GÓES, S. M. et al. Prevalência de Hipotireoidismo em pacientes com fibromialgia. **Fisioterapia em Movimento**, v. 21, n. 2, p. 125–133, 2008.

GOTA, C. E.; KAOUK, S.; WILKE, W. S. Fibromyalgia and obesity: The association between body mass index and disability, depression, history of abuse, medications, and comorbidities. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 21, n. 6, p. 289–295, 2015.

GRACEY, R. H. et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 5, p. 1333–1343, 2002.

GRAHAM, T. E. et al. Glutamate ingestion: the plasma and muscle free amino acid pools of resting humans. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 278, n. 1, p. E83–E89, 2000.

GRUNDY, D. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. **Gastroenterology**, v. 130, n. 5, p. 1391–1411, 2006.

HANNINEN, O. et al. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. **Toxicology**, v. 155, n. 1–3, p. 45–53, 2000.

HARRIS, R. E. et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. **Arthritis and Rheumatism**, v. 58, n. 3, p. 903–907, 2008.

HARRIS, R. E. et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 10, p. 3146–3152, 2009.

HARRIS, R. E. et al. Pregabalin Rectifies Aberrant Brain Chemistry, Connectivity, and Functional Response in Chronic Pain Patients. **Anesthesiology**, v. 119, n. 6, p. 1453–1464, 2013.

HAUGEN, M. et al. Diet and disease symptoms in rheumatic diseases - Results of a questionnaire based survey. **Clinical Rheumatology**, v. 10, n. 4, p. 401–407, 1991.

HAWKINS, R. A. et al. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. **The Journal of nutrition**, v. 136, n. 1 Suppl, p. 218S–26S, 2006.

HAWKINS, R. A. The blood-brain barrier and glutamate. **Am J Clin Nutr.** v.90, n.3, p.867S–874S, 2009.

HAWKINS, R.; VIÑA, J. How Glutamate Is Managed by the Blood–Brain Barrier. **Biology**, v. 5, n. 4, p. 37, 2016.

HENRIKSSON, C. M. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. **Scand J Rheumatol**, v. 23, n. 1, p. 36–41, 1994.

HERNÁNDEZ-PETRO, A. M.; CARDONA-ARIAS, J. A. Efecto de la fibromialgia sobre el estado de salud y la calidad de vida relacionada con la salud, 2004-2014. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 22, n. 2, p. 110–118, 2015.

HEYMANN, R. E. et al. Heymann RE - Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. **Bras Rheumatol.** 2010. v. 50, n. 1, p. 61–66, 2010.

HEYMANN, R. E. et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. S 2, p. 467–476, 2017.

HIGGS, J. B. Fibromyalgia in Primary Care. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 2, p. 325–341, 2018.

HOLTON, K. et al. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 30, n. 6 Suppl 74, p. 10–17, 2012.

HOLTON, K. F.; KINDLER, L. L. Potential Dietary Links to Central Sensitization in Fibromyalgia: Past Reports and Future Directions. **Rheum Dis Clin North Am.** v. 35, p. 409–420, 2009.

HOLTON, K. F.; NDEGE, P. K.; CLAUW, D. J. Dietary correlates of chronic widespread pain in Meru, Kenya. **Nutrition**, v. 53, p. 14–19, 2018.

IANNUCELLI, C. et al. Pain modulation in patients with fibromyalgia undergoing acupuncture treatment is associated with fluctuations in serum neuropeptide Y levels. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 81–85, 2017.

INSAWANG, T. et al. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population. **Nutrition and Metabolism**, v. 9, n. June 2014, 2012.

JANECZKO, M. J. et al. Extensive gut metabolism limits the intestinal absorption of excessive supplemental dietary glutamate loads in infant pigs. **The Journal of nutrition**, v. 137, n. 11, p. 2384–90, 2007.

JECFA. Joint FAO/WHO. **Expert Committee on Food Additives Compendium Of Food Additive Specifications.** Rome: 2016

JOUSTRA, M. L. et al. Physical Activity and Sleep in Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome: Associations with Symptom Severity in the General Population Cohort LifeLines. **Pain Research and Management**, v. 2018, p. 1–8, 2018.

KAARTINEN, K. et al. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 29, n. 5, p. 308–313, 2000.

KAITANO, T. E. **Food Additives: Flavors and Flavor Enhancers**. Elsevier Ltd. v. 2, 2013

KAPLAN, R.; SCHMIDT, S.; CRONAN, T. Quality of well being in patients with fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 27, n. 3, p. 785–789, 2000.

KELLY, J. R. et al. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 9, n. October, p. 392, 2015.

KOÇYIĞIT, B. F.; OKYAY, R. A. The relationship between body mass index and pain, disease activity, depression and anxiety in women with fibromyalgia. **PeerJ**, v. 6, p. e4917, 2018.

KONDOH, T.; MALLICK, H. N.; TORII, K. Activation of the gut-brain axis by dietary glutamate and physiologic. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 3, p. 832–837, 2009.

KROGER, M.; MEISTER, K.; KAVA, R. Low-calorie Sweeteners and Other Sugar Substitutes: A Review of the Safety Issues. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 5, n. 2, p. 35–47, 2006.

KURLAND, J. E. et al. Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 3, p. 454–460, 2006.

LARSON, A. A. et al. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: Implications for nitric oxide pathways. **Pain**, v. 87, n. 2, p. 201–211, 2000.

LARSSON, M. Ionotropic glutamate receptors in spinal nociceptive processing. **Molecular Neurobiology**, v. 40, n. 3, p. 260–288, 2009.

LARSSON, S. C.; ORSINI, N. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: A meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 179, n. 3, p. 282–289, 2014.

LI, S. F. et al. Antihyperalgesic effect of 5-HT₇ receptor activation on the midbrain periaqueductal gray in a rat model of neuropathic pain. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 127, n. 7, p. 49–55, 2014.

LIEDBERG, G. M.; BJÖRK, M. Symptoms of subordinated importance in fibromyalgia when differentiating working from non-working women. **Work**, v. 48, n. 2, p. 155–164,

2014.

LIEDBERG, G. M.; HENRIKSSON, C. M. Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia: An interview study. **Arthritis & Rheumatism**, v. 47, n. 3, p. 266–274, 2002.

LINDELL, L. et al. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 18, n. 3, p. 149–53, 2000.

LITTLEJOHN, G.; GUYMER, E. Modulation of NMDA Receptor Activity in Fibromyalgia. **Biomedicines**, v. 5, n. 4, p. 15, 2017.

LOGAN, A. C. Dietary Modifications and Fibromyalgia. **Complementary health practice review**, v. 8, n. 3, p. 234–245, 2003.

LØGE-HAGEN, J. S. et al. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, n. November 2018, p. 1098–1105, 2019.

LUO, Z.; CIZKOVA, D. The Role of Nitric Oxide in Inflammation. **Curr Rev Pain**, v. 4, n. 6, p. 459–66, 1995.

MACFARLANE, G. J. et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 318–328, 2017.

MAGNUSON, B. A. et al. Aspartame: A safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 37, n. 8, p. 629–727, 2007.

MANZANO, P. ACOSTA et al. Do women with fibromyalgia present higher cardiovascular disease risk profile than healthy women? The al-ándalus project. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35, n. November, p. 61–67, 2017.

MARTINEZ, J. E. et al. EpiFibro (Brazilian Fibromyalgia Registry): data on the ACR classification and diagnostic preliminary criteria fulfillment and the follow-up evaluation. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 2, p. 129–133, 2017.

MARUM, A. P. et al. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. **Scandinavian Journal of Pain**, v. 13, p. 166–172, 2016.

MAZZOLI, R.; PESSIONE, E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. **Frontiers in microbiology**, v. 7, n. November, p. 1934, 2016.

MCDONALD, M.; DIBONAVENTURA, M. DACOSTA; ULLMAN, S. Musculoskeletal Pain in the Workforce. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 53, n. 7, p. 765–770, 2011.

MCDOWELL, C. P.; COOK, D. B.; HERRING, M. P. The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 9, p. 1868–1876, 2017.

MEEUS, M.; NIJS, J. Central sensitization: A biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 26, n. 4, p. 465–473, 2007.

MENGSHOEL, A. M.; HAUGEN, M. Health status in fibromyalgia - A followup study. **Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 9, p. 2085–2089, 2001.

MILADINOVIC, T.; NASHED, M. G.; SINGH, G. Overview of glutamatergic dysregulation in central pathologies. **Biomolecules**, v. 5, n. 4, p. 3112–3141, 2015.

MORTENSEN, A. et al. Re-evaluation of glutamic acid (E 620), sodium glutamate (E 621), potassium glutamate (E 622), calcium glutamate (E 623), ammonium glutamate (E 624) and magnesium glutamate (E 625) as food additives. **EFSA Journal**, v. 15, n. 7, 2017.

MOSHFEGH, A. et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, p. 324–332, 2008.

MURGA, I.; GUILLEN, V.; LAFUENTE, J. V. Cambios en la resonancia magnética cerebral asociados al síndrome de fibromialgia. **Medicina Clinica**, v. 148, n. 11, p. 511–516, 2017.

NEUGEBAUER, V. et al. The involvement of substance P and neurokinin-1 receptors in the responses of rat dorsal horn neurons to noxious but not to innocuous mechanical stimuli applied to the knee joint. **Brain Research**, v. 666, n. 2, p. 207–215, 1994.

NEUGEBAUER, V. Metabotropic glutamate receptors – important modulators of nociception and pain behavior. **Pain**, v. 98, n. 1, p. 1–8, 2002.

NEUMANN, L. et al. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. **Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 12, p. 1543–1547, 2008.

NIJS, J.; VAN HOUDENHOVE, B.; OOSTENDORP, R. A. B. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. **Manual Therapy**, v. 15, n. 2, p. 135–141, 2010.

NISENBAUM, R. et al. A population-based study of the clinical course of chronic fatigue syndrome. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 1, p. 1–9, 2003.

OBAYASHI, Y.; NAGAMURA, Y. Does monosodium glutamate really cause headache? : a systematic review of human studies. **Journal of Headache and Pain**, v. 17, n. 1, p. 0–6, 2016.

OKIFUJI, A.; BRADSHAW, D. H.; OLSON, C. Evaluating obesity in fibromyalgia: Neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. **Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 4, p. 475–478, 2009.

OLNEY, J. W.; LABRUYERE, J.; DE GUBAREFF, T. Brain damage in mice from voluntary ingestion of glutamate and aspartate. **Neurobehavioral toxicology**, v. 2, n. 2, p. 125–9, 1980.

ONALAPO, O. J et al. Changes in Spontaneous Working-memory, Memory-recall and Approach-avoidance following “Low Dose” Monosodium Glutamate in Mice. **AIMS Neuroscience**, v. 3, n. 3, p. 317–337, 2016.

OZA, M. J. et al. **Fibromyalgia Syndrome: Role of Obesity and Nutrients**. [s.l.] Elsevier Inc., 2017.

PAIVA, E. S. et al. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): A validation study. **Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 8, p. 1199–1206, 2013.

PARK, D.-J. et al. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. **Chonnam Medical Journal**, v. 51, n. 2, p. 58, 2015.

PERES, M. F. P. et al. Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine. **Cephalalgia**, v. 24, n. 9, p. 735–739, 2004.

PETZKE, F. et al. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: Effects of stimulus type and mode of presentation. **Pain**, v. 105, n. 3, p. 403–413, 2003.

POPULIN, T. et al. A survey on the presence of free glutamic acid in foodstuffs, with and without added monosodium glutamate. **Food Chemistry**, v. 104, n. 4, p. 1712–1717, 2007.

PYKE, T. L.; OSMOTHERLY, P. G.; BAINES, S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms. **Clinical Journal of Pain**, v. 33, n. 10, p. 944–954, 2017.

QUEIROZ, L. P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia topical collection on fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 17, n. 8, 2013.

QUIGLEY, E. et al. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines Síndrome do intestino irritável: uma Perspectiva Mundial. **World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines**, 2015.

RAFTERY, G. et al. Are fibromyalgia patients as inactive as they say they are? **Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 6, p. 711–714, 2009.

RAMOS, R. J. R. Características epidemiológicas de los pacientes evaluados en la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades de Madrid. **Medicina de Familia. SEMERGEN**, v. 43, n. 1, p. 28–33, 2017.

REEDS, P. J. et al. Enteral glutamate is almost completely metabolized in first pass by the gastrointestinal tract of infant pigs. **The American journal of physiology**, v. 270, n. 3 Pt 1, p. E413-8, 1996.

REISINE, S. et al. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? **Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 9, p. 2045–2053, 2003.

REZENDE, M. et al. EpiFibro - um banco de dados nacional sobre a síndrome da fibromialgia - análise inicial de 500 mulheres brazilian journal of rheumatology. **Revista Brasileira de Reumatologia (Impresso)**, v. 53, p. 382–387, 2013.

RIBEIRO, R. P. D. C. et al. Prescribed versus preferred intensity resistance exercise in fibromyalgia pain. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. AUG, p. 1–8, 2018.

RIEDL, A. et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 64, n. 6, p. 573–582, 2008.

ROMAN, P. et al. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. **Beneficial Microbes**, v. 9, n. 4, p. 603–611, 2018.

ROOKS, DANIEL S et al. Group Exercise, Education, and Combination Self-management in Women With Fibromyalgia. **arch intern med**, v. 167, n. 20, p. 2192–2200, 2007.

RUIZ-CABELLO, P. et al. Association of Dietary Habits with Psychosocial Outcomes in Women with Fibromyalgia: The al-Ándalus Project. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 117, n. 3, p. 422- 432.e1, 2017.

RUS, A. et al. Extra Virgin Olive Oil Improves Oxidative Stress, Functional Capacity, and Health-Related Psychological Status in Patients With Fibromyalgia: A Preliminary Study. **Biological Research for Nursing**, v. 19, n. 1, p. 106–115, 2017.

RUSSELL, I. J. et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. **Arthritis & Rheumatism**, v. 37, n. 11, p. 1593–1601, 1994.

SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ, B. et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. **Mitochondrion**, v. 21, p. 69–75, 2015.

SANTOS, D. DE M. et al. The association of major depressive episode and personality traits in patients with fibromyalgia. **Clinics**, v. 66, n. 6, p. 973–978, 2011.

SANTOS, M. F. et al. The role of the blood brain barrier in the development and treatment of migraine and other pain disorders. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, n. October, p. 1–14, 2014.

SARCHIELLI, P. et al. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. **Current Pain and Headache Reports**, v. 11, n. 5, p. 343–351, 2007.

SAWADDIRUK, P. et al. Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 38, p. 13–22, 2017.

SBR. Comissão de Dor, Fibromialgia e Outras Síndromes Dolorosas de Partes Moles. **Fibromialgia: Cartilha para pacientes**. 2011

SCHAUMBURG, H. H. et al. Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese restaurant syndrome. **Science**, v. 163, n. 3869, p. 826–828, 1969.

SENNÁ, É. R. et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Brazil: A Study Using the COPCORD Approach. **J Rheumatol**, v. 31, n. 3, p. 594–7, 2004.

SENNÁ, M. K. et al. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 11, p. 1591–1597, 2012.

SHAPIRO, J. R.; ANDERSON, D. A.; DANOFF-BURG, S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 59, n. 5, p. 275–282, 2005.

SHELDON, A. L.; ROBINSON, M. B. Diseases and Potential Opportunities for Intervention. **Pediatrics**, v. 51, n. 215, p. 333–355, 2008.

SHI, Z. et al. Association between monosodium glutamate intake and sleep-disordered breathing among Chinese adults with normal body weight. **Nutrition**, v. 29, n. 3, p. 508–513, 2013.

SHIMADA, A. et al. Headache and mechanical sensitization of human pericranial muscles after repeated intake of monosodium glutamate (MSG): Official Journal of the Italian Society for the Study of Headaches Official Journal of the Italian Society for the Study of Headaches. **The Journal of Headache and Pain**, v. 14, p. 1–2, 2013.

SHIMADA, A. et al. Differential effects of repetitive oral administration of monosodium glutamate on interstitial glutamate concentration and muscle pain sensitivity. **Nutrition**, v. 31, n. 2, p. 315–323, 2015.

SIENA, L. R.; MARRONE, L. A INFLUÊNCIA DA ALIMENTAÇÃO NA REDUÇÃO OU NO. **TERRA E CULTURA**, n. 48–49, p. 13–19, 2009.

SILVA, A. R. et al. Dietary interventions in Fibromyalgia: a systematic review. **Annals of medicine**, v. 0, n. 0, p. 1–29, 2019.

SILVA, A.; ROCHA, L.; BRAZACA, S. CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, DIGESTIBILIDADE PROTÉICA E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE FEIJÃO COMUM (PHASEOLUS VULGARIS L.). **Alim. Nutr**, v. 20, n. 4, p. 591–598, 2009.

SKURRAY, G. R.; PUCAR, N. L-Glutamic Acid Content of Fresh and Processed Foods. **Food Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 177–180, 1988.

SLIM, M.; CALANDRE, E. P.; RICO-VILLADEMOROS, F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. **Rheumatology International**, v. 35, n. 3, p. 433–444, 2015.

SMITH, J. D. et al. Relief of fibromyalgia symptoms following discontinuation of dietary excitotoxins. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 35, n. 6, p. 702–706, 2001.

SMITH, Q. R. Transport of Glutamate and Other Amino Acids at the Blood-Brain Barrier. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 4S, p. 1016S-1022S, 2000.

SOSA-REINA, M. D. et al. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **BioMed Research International**, v. 2017, p. 1–14, 2017.

ŠPANĚL, P. et al. Increase of methanol in exhaled breath quantified by SIFT-MS following aspartame ingestion. **Journal of Breath Research**, v. 9, n. 4, p. 26582819, 2015.

SRINIVASAN, S. et al. The Problematic Nature of Fibromyalgia Diagnosis in the Community. **ACR Open Rheumatology**, v. 1, n. 1, p. 43–51, 2019.

ST-ONGE, M. P. et al. Gender differences in the association between sleep duration and body composition: The CARDIA study. **International Journal of Endocrinology**, v. 2010, n. Nhanes I, 2010.

STAUD, R. Abnormal Pain Modulation in Patients with Spatially Distributed Chronic Pain: Fibromyalgia. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 35, n. 2, p. 263–274, 2009.

STAUD, R. Cytokine and Immune System Abnormalities in Fibromyalgia and Other Central Sensitivity Syndromes. **Current Rheumatology Reviews**, v. 11, n. 2, p. 109–115, 2015.

STEEDS, C. E. The anatomy and physiology of pain. **Surgery (Oxford)**, v. 27, n. 12, p. 507–511, 2009.

STEGINK, L. D.; FILER, L. J.; BAKER, G. L. Plasma amino acid concentrations in normal adults fed meals with added monosodium L-glutamate and aspartame. **Journal of Nutrition**, v. 113, n. 9, p. 1851–1860, 1983.

SZEKELY, J.; TOROK, K.; MATE, G. The Role of Ionotropic Glutamate Receptors in Nociception with Special Regard to the AMPA Binding Sites. **Current Pharmaceutical Design**, v. 8, p. 887–912, 2002.

TEIXEIRA, M. J. Fisiopatologia da nocicepção e da supressão da dor. **Jornal Brasileiro de Oclusão, ATM e Dor Orofacial**, v. 1, n. 4, p. 205, 2001.

THOMPSON, F. et al. The National Cancer Institute's Dietary Assessment Primer: A Resource for Diet Research. **J Acad Nutr Diet.**, v. 115, n. 12, p. 1986–1995, 2015.

TOMÉ, D. The roles of dietary glutamate in the intestine. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 73, n. Suppl 5, p. 15–20, 2018.

TORIYABE MASAKI, M. D. et al. Contribution of Interaction between Nitric Oxide and Cyclooxygenases to the Production of Prostaglandins in Carrageenan-induced Inflammation. **Anesthesiology**, v. 101, n. 4, p. 983–990, 2004.

TOTH, E.; LAJTHA, A. Elevation of cerebral levels of nonessential amino acids in vivo by administration of large doses. **Neurochemical Research**, v. 6, n. 12, p. 1309–1317, 1981.

TREEDE, R. et al. Chronic pain as a symptom or a disease. **International Association for the Study of Pain**, v. 160, n. 1, 2019.

TSENG, C.-H. et al. Increased Risk of Stroke in Patients With Fibromyalgia. **Medicine**, v. 95, n. 8, p. e2860, 2016.

UCAR, M. et al. Analysing Biological Rhythms in Fibromyalgia Syndrome. **West Indian Medical Journal**, v. 64, n. 3, 2015.

URSINI, F.; NATY, S.; GREMBIALE, R. D. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. **Rheumatology International**, v. 31, n. 11, p. 1403–1408, 2011.

VALDÉS, M. et al. Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: A magnetic resonance spectroscopy study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 6, p. 1829–1836, 2010.

VELLISCA, M. Y.; LATORRE, J. I. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. **Rheumatology International**, v. 34, n. 7, p. 1011–1013, 2014.

WALITT, B. et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. 1–16, 2015.

WATENPAUGH, D. E. The role of sleep dysfunction in physical inactivity and its relationship to obesity. **Current Sports Medicine Reports**, v. 8, n. 6, p. 331–338, 2009.

WHITE, K. P. et al. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: The London fibromyalgia epidemiology study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 42, n. 1, p. 76–83, 1999.

WHO. **Global Recommendations on Physical Activity for Health**. 2010

WHO. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1995.

WILLIAMS, A. N.; WOESSNER, K. M. Monosodium glutamate “allergy”: Menace or myth? **Clinical and Experimental Allergy**, v. 39, n. 5, p. 640–646, 2009.

WINDMUELLER, H. G.; SPAETH, A. E. Intestinal metabolism of glutamine and glutamate from the lumen as compared to glutamine from blood. **Archives of**

Biochemistry and Biophysics, v. 171, n. 2, p. 662–672, 1975.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. **Arthritis and rheumatism**, v. 33, n. 2, p. 160–72, 1990.

WOLFE, F. et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. **Arthritis Care and Research**, v. 62, n. 5, p. 600–610, 2010.

WOLFE, F. et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 38, n. 6, p. 1113–1122, 2011.

WOLFE, F. et al. Social security work disability and its predictors in patients with fibromyalgia. **Arthritis Care and Research**, v. 66, n. 9, p. 1354–1363, 2014.

WOLFE, F. et al. Comparison of Physician-Based and Patient-Based Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 5, p. 652–659, 2016a.

WOLFE, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 46, n. 3, p. 319–329, 2016b.

WOOD, P. B.; HOLMAN, A. J. An elephant among us: The role of dopamine in the pathophysiology of fibromyalgia. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 2, p. 221–224, 2009.

YAHIA, E. M.; GARCÍA-SOLÍS, P.; CELIS, M. E. M. **Contribution of Fruits and Vegetables to Human Nutrition and Health**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018.

YAMAGUCHI, S.; NINOMIYA, K. What is umami? **Food Reviews International**, v. 14, n. 2–3, p. 123–138, 1998.

YANG, W. et al. The monosodium glutamate symptom complex. **J Allergy Clin Immunol**, v. 99, p. 757–627, 1997.

YOSHIDA, Y. Umami taste and traditional seasonings. **Food Reviews International**, v. 14, n. 2–3, p. 213–246, 1998.

YUNUS, M.; ARSLAN, S.; ALDAG, J. Relationship between body mass index and hypertension. **Scand J Rheumatol**, v. 31, p. 27–31, 2002.

YUNUS, M. B. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 6, p. 339–356, 2007.

YUNUS, M. B. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 37, n. 6, p. 339–352, 2008.

ZANFIRESCU, A. et al. Chronic Monosodium Glutamate Administration Induced Hyperalgesia in Mice. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2018.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Nós, Profa. Dra. Regina Maria Vilela, professora da Universidade Federal do Paraná e Mestranda Hellin dos Santos, do Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Paraná, Dr. Eduardo Paiva, reumatologista responsável pelo atendimento no ambulatório de FM, estamos convidando (a Senhora, você, atendido no ambulatório de FM) a participar de um estudo intitulado “INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA REDUÇÃO DE DOR EM PACIENTES COM FM”. O objetivo desta pesquisa é verificar se orientações dietéticas específicas ajudam na redução de dor e consequente melhoria da Qualidade de Vida de pessoas com FM. Caso você participe da pesquisa, será necessário autorizar a análise das informações que estão no seu prontuário médico como: nome, sua idade, exames em geral, incluindo exames de sangue. Além disso, será necessário o preenchimento de questionários com questões de natureza íntima (como por exemplo, “Por causa da FM, quantos dias você faltou ao trabalho?”; “Com que frequência você consegue cozinhar?”). Para tanto, a Sra./você receberá o atendimento do pesquisador no ambulatório de FM em três momentos, esta abordagem inicial, a primeira consulta, seguida da segunda consulta, pelo menos após um mês (período da intervenção nutricional). Esta participação é voluntária. É possível que a Sra./você sinta-se desconfortável ao responder os questionários de natureza íntima, podendo então não os responder.

Caso seja necessário, a Sra./ você permite a ida dos pesquisadores até o seu domicílio ou local de trabalho para consulta? () Sim, eu autorizo () Não, não autorizo

Os benefícios esperados com a participação na pesquisa são: contribuir para uma vida mais saudável do ponto de vista nutricional, recebendo uma orientação dietética padrão; receber uma orientação específica para FM e ajudar nas pesquisas científicas que procuram desenvolver protocolos para melhora da dor e Qualidade de Vida do paciente com FM. Nem sempre você será diretamente beneficiado com o resultado da pesquisa, mas poderá contribuir para o avanço científico.

Os pesquisadores Prof. Dra. Regina Maria Vilela (41-991115454), professora da Universidade Federal do Paraná e Mestranda Hellin dos Santos (48-999086504), do Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Paraná, Dr. Eduardo Paiva (41-33607852), reumatologista responsável pelo atendimento no ambulatório de FM e no grupo Fibrocúritiba, responsáveis por este estudo, podem ser contatados pelos telefones indicados acima para esclarecer eventuais dúvidas que a Sra. possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo.

O endereço do ambulatório ou do grupo Fibrocúritiba é: rua General Carneiro, 181 - Alto da Glória, Curitiba - PR, 80060-900. O ambulatório de FM acontece nas terças-feiras pela manhã e sextas-feiras pela tarde, no SAM 6, anexo B, do Hospital de Clínicas – HC, da UFPR. O encontro do grupo Fibrocúritiba acontece uma vez ao mês nos sábados pela manhã, também no anexo B do HC/UFPR.

Se a Sra./você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone (41) 3360-

1041. O CEP é um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A Sra./ você poderá receber uma orientação dietética padrão, que é a mais utilizada pelos nutricionistas ou a mesma dieta padrão com algumas orientações específicas diferentes da primeira. Este estudo é cego, significa que você não saberá de qual grupo está participando. Caso a dieta específica apresentar bons resultados e a Sra./você tenha sido parte do grupo da dieta padrão, após o final da pesquisa, você também receberá a dieta específica. Neste caso, nós entraremos em contato para oferecer-lhe a dieta testada. A sua participação neste estudo é voluntária e se você não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam o termo de consentimento livre e esclarecido assinado. A desistência não interferirá nos seus direitos com relação ao seu tratamento na instituição.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médico, mestrando, orientador de mestrado, nutricionista residente, nutricionista, acadêmico de nutrição). No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa (como os questionários impressos), não são de sua responsabilidade e pela sua participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro. Sua participação nas consultas é voluntária.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu, _____ li esse termo de consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

(Nome e Assinatura do participante da pesquisa ou responsável legal)

(Local e data)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome e assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Local e data)

APÊNDICE 2 – QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

Nome Completo: _____ Idade: _____

Data de nascimento: _____ - Estado civil: _____

E-mail: _____

Endereço Completo:

Permite visita no domicílio? () sim () não - Telefone Residencial: _____

Profissão: _____ - Local de trabalho: _____

Celular: _____ *Whatsapp*: _____

Próxima consulta no HC: ____/____/____

Consulta de outras especialidades: ____/____/____ Qual? _____

Consulta de outras especialidades: ____/____/____ Qual? _____

Peso: _____ Altura: _____

Fuma? () sim

Bebida alcoólica: () sim

() não

() não

Frequência:

Frequência:

Atividade Física: () sim

() não

Tipo de atividade:

Frequência:

Escolaridade: _____

Renda: _____ Número de moradores: _____

*SM = salário mínimo - valor em 2018: R\$954,00

Uso de medicamentos (incluir anti-inflamatórios e analgésicos também):

Outras doenças:

Quantas vezes você consome os seguintes alimentos? Marque com um X.	+ de 3 vezes por dia	2 a 3 vezes por dia	1 vez por dia	5-6 vezes por semana	2-4 vezes por semana	1 vez por semana	1-3 vezes por mês	Nunca ou menos de 1 vez/mês	Observações
Batata – preparações feitas com batata									
Almoço fora de casa (anotar o que costuma almoçar ou onde)									
Jantar fora de casa (anotar o que costuma jantar ou onde)									
Lanche salgado fora de casa (anotar o que costuma lanchar ou onde)									
Barbecue									
Carne, ave ou suíno comprados temperados									
Molho de tomate pronto (diversos sabores); Extrato de tomate; tomate enlatado									
Molho para salada (diversos sabores: queijo, ervas, especiarias)									
Pão de queijo (pó para preparo ou congelado)									

Fonte: Desenvolvido pelos autores.

APÊNDICE 4 – QUESTIONÁRIO DE CONSUMO ALIMENTAR

Nome: _____ Data: _____

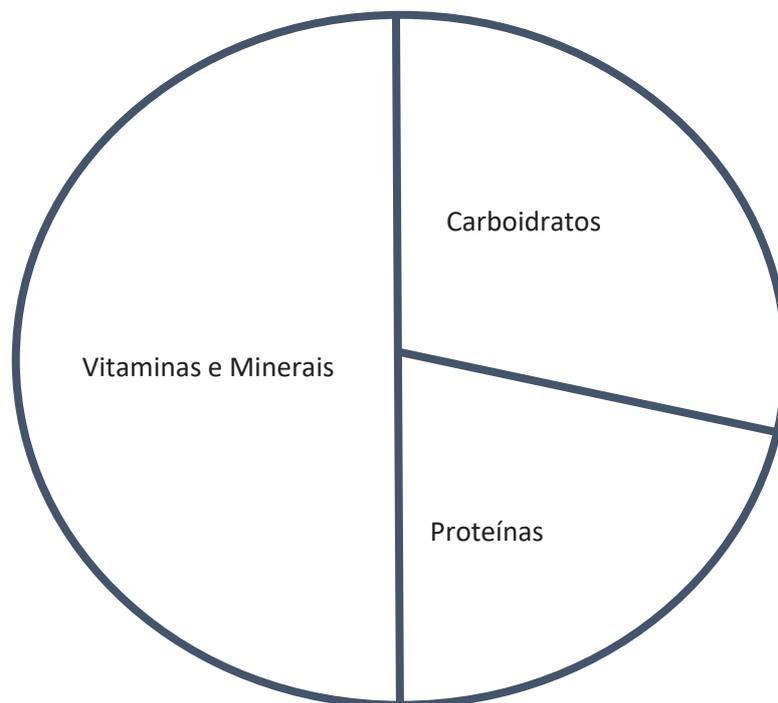
1. Em quantos dias da semana costuma comer feijão?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
2. Em quantos dias da semana, costuma comer salada de verdura ou legume cru?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
3. Em geral, quantas vezes por dia come salada de verdura ou legume cru?
 () uma vez por dia (almoço ou jantar)
 () duas vezes por dia (almoço e jantar)
 () mais de três vezes por dia
4. Em quantos dias da semana, costuma comer verdura ou legume cozido, como couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha? (sem contar batata, mandioca ou inhame)
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
5. Em geral, quantas vezes por dia come verdura ou legume cozido?
 () uma vez por dia (almoço ou jantar)
 () duas vezes por dia (almoço e jantar)
 () mais de três vezes por dia

6. Em quantos dias da semana costuma comer carne vermelha (boi, porco, cabrito)?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
7. Quando come carne vermelha, costuma:
 () Tirar o excesso de gordura visível () Comer com a gordura
8. Em quantos dias da semana costuma comer frango/galinha?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
9. Quando come frango/galinha, costuma:
 () Tirar a pele () Comer com a pele
10. Em quantos dias da semana costuma comer peixe?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
11. Em quantos dias da semana costuma comer ovos?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
12. Em geral, quantas vezes por dia come ovos?
 () uma vez por dia (almoço ou jantar)
 () duas vezes por dia (almoço e jantar)
 () mais de três vezes por dia
13. Quando come ovos, costuma consumi-los como?
 () frito
 () omelete
 () ovos mexidos
 () cozido

14. Em quantos dias da semana costuma tomar suco de frutas natural?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana () 3 copos ou mais
15. Em geral, quantos copos por dia toma de suco de frutas natural?
 () 1 copo () Normal
 () 2 copos () Diet/ Light/ Zero
 () 3 copos ou mais () Ambos
16. Em quantos dias da semana costuma comer frutas?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana () 3 copos ou mais
17. Em geral, quantas vezes por dia come frutas?
 () uma vez por dia () Normal
 () duas vezes por dia () Diet/ Light/ Zero
 () mais de três vezes por dia () Ambos
18. Em quantos dias da semana costuma tomar refrigerante (ou suco artificial)?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana () 3 copos ou mais
19. Em geral, quantas vezes por dia toma refrigerante (ou suco artificial)?
 () uma vez por dia () Normal
 () duas vezes por dia () Diet/ Light/ Zero
 () mais de três vezes por dia () Ambos
20. Em geral, quantos copos por dia toma de suco de refrigerante ou suco artificial?
 () 1 copo () Normal
 () 2 copos () Diet/ Light/ Zero
 () mais de três vezes por dia () Ambos
21. Que tipo de refrigerante ou suco artificial costuma tomar?
 () Normal () Diet/ Light/ Zero
 () Ambos
22. Em quantos dias da semana costuma tomar leite? (não vale leite de soja)
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana () 3 copos ou mais
23. Em geral, quantas vezes por dia toma leite?
 () uma vez por dia () Normal
 () duas vezes por dia () Diet/ Light/ Zero
 () mais de três vezes por dia () Ambos
24. Quando toma leite, que tipo de leite costuma tomar?
 () Integral () Desnatado/ Semidesnatado
 () Ambos
25. Em quantos dias da semana come alimentos doces, tais como pedaços de bolo ou torta, doces, chocolates, balas, biscoitos ou bolachas doces?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana () 3 copos ou mais
26. Em geral, quantas vezes por dia consome alimentos doces?
 () uma vez por dia () Normal
 () duas vezes por dia () Diet/ Light/ Zero
 () mais de três vezes por dia () Ambos

27. Em quantos dias da semana substitui a refeição do almoço ou jantar por sanduíches, cachorro-quente, salgados (assados ou fritos) ou pizzas?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
28. Em quantos dias da semana consome embutidos (presunto, peito de peru, mortadela, salsicha (vina) calabresa, linguiça, salame)?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
29. Em geral, quantas vezes por dia consome embutidos?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () mais de três vezes por dia
30. Em quantos dias da semana consome bacon?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
31. Em geral, quantas vezes por dia consome bacon?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () mais de três vezes por dia
32. Em quantos dias da semana consome azeite de oliva?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
33. Em geral, quantas vezes por dia consome azeite de oliva?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () mais de três vezes por dia
34. Em quantos dias da semana consome pão, bolo, biscoitos (doces ou salgados) panqueca e macarrão?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
35. Em geral, quantas vezes por dia consome pão, bolo, biscoitos (doces ou salgados) panqueca e macarrão?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () três vezes por dia
 () quatro vezes por dia ou mais
36. Em geral, quantas dias da semana consome arroz ou polenta?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
37. Em geral, quantas vezes por dia consome arroz ou polenta?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () três vezes por dia ou mais
38. Em quantos dias da semana come batata, batata-doce, mandioca ou inhame?
 _____ dias () nunca ou menos de uma vez na semana
39. Em geral, quantas vezes por dia consome contar batata, batata-doce, mandioca ou inhame?
 () uma vez por dia
 () duas vezes por dia
 () três vezes por dia ou mais

Fonte: Desenvolvido pelos autores, adaptado de PNS, 2013. IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 – Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. 2014

APÊNDICE 5 – MODELO DO PRATO UTILIZADO PARA ORIENTAÇÃO PADRÃO

Fonte: adaptado de CAMELON et al., 1998

APÊNDICE 6 – LISTA DE ALIMENTOS FONTE GLUTAMATO LIVRE E ASPARTAME

Alimentos a serem evitados durante as 4 semanas de intervenção da Pesquisa em FM:

Temperos prontos (sabores diversos: carnes, aves, arroz, peixes, legumes) – refeições feitas com temperos prontos
Comida congelada (hambúrguer, lasanha, mini chicken, pizza)
Sardinha em molho de tomate
Salgadinhos com sabor, como batata, amendoim, biscoitos (diversos sabores: cebola e salsa, churrasco, frango, peito de peru, parmesão, presunto defumado, toque de limão, ervas finas, bacon)
Sopas prontas em pó; canjas prontas, creme de cebola, ervilha, galinha, legumes; mistura para sopa (caldinhos)
Mistura para pão de queijo, pão de queijo congelado
Caldos prontos (carne, galinha, legumes, costela, bacon) - refeições feitas com caldos prontos
Carne, ave ou suíno embalados temperados/ comprados prontos temperados
Farofa pronta com sabor (sabor bacon, temperada)
Embutidos (salsicha, linguiça, linguiça calabresa, peito de peru, mortadela, presunto, salame)
Patês prontos (diversos sabores como atum, peito de peru, frango)
Produtos Diet/ Zero/ Sem açúcar (gelatina, chiclete, refrigerante, chá, pudim, pó para preparo de pudim, mousse)
Adoçantes com aspartame
Comida asiática pronta, yakissoba, molho xadrez
Molho Shoyu, molho de soja
Molho de tomate pronto (diversos sabores); Extrato de tomate; tomate enlatado
Molho quatro queijos pronto, barbecue, ketchup
Molho para salada (diversos sabores: queijo, ervas, especiarias)
Preparações feitas fora de casa: carnes, molhos, tortas, lasanha e tudo que possa ir tempero pronto como salgados fritos e assados, feijão
Tomate e preparações
Cogumelo e preparações
Queijo parmesão
Batata inglesa em qualquer forma de preparo
Noz

- ➔ Em relação aos industrializados, consultar o rótulo: não consumir produtos com GLUTAMATO MONOSSÓDICO ou REALÇADOR DE SABOR GLUTAMATO MONOSSÓDICO. Também não consumir produtos diet com ASPARTAME.
- ➔ Dê preferência às refeições em casa ou levar a refeição de casa, mas se almoçar ou jantar fora de casa, atentar para refeições que possam levar tempero pronto, como as citadas no quadro acima, molho de tomate, embutidos, etc. No restaurante, preferir as saladas e legumes sem molho, carnes grelhadas, arroz simples (sem temperos). Se possível, questionar sobre o uso de amaciante nas carnes.

APÊNDICE 7 – RECEITAS DE TEMPEROS NATURAIS

Carnes Suína, Bovina ou Frango:

- 2 Colheres (de sopa) de Alecrim desidratado,
- 2 Colheres (de sopa) de Cebolinha desidratada,
- 2 Colheres (de sopa) de Cebola desidratada,
- 2 Colheres (de sopa) de Alho desidratado,
- 2 Colheres (de sopa) de Salsa desidratada,
- 1 Colher (de sopa) de Cúrcuma (açafão da terra)



Além da amostra e da respectiva receita acima, foram entregues outras opções de receitas para as participantes:

Tempero "Vermelho" para Carnes



Tempero para Carnes

- 2 Colheres (de sopa) de Coloral,
- 2 Colheres (de sopa) de Alho desidratado,
- 2 Colheres (de sopa) de Cebola desidratada,
- 2 Colheres (de sopa) de Salsa desidratada,
- 1 Colher (de sopa) de Orégano,
- 4 folhas de Louro.



Tempero Caseiro ideal para carnes brancas

Tempero "Verde" para Aves

- 3 Colheres (de sopa) de Coentro desidratado,
- 1 Colher (de sopa) de Coloral,
- 1 Colher (de sopa) de Páprica doce,
- 1 Colher (de sopa) de Cebola desidratada,
- 1 Colher (de sobremesa) de Semente de Cominho.



Tempero para legumes

Tempero "Amarelo" para Legumes

- 2 Colheres (de sopa) de Cúrcuma (açafão da terra),
- 2 Colheres (de sopa) de Salsa desidratada,
- 2 Colheres (de sopa) de Cebola desidratada,
- 2 Colheres (de sopa) de Alho desidratado,
- 1 Colher (de sopa) de Pimenta do Reino.



Tempero Caseiro para Feijão

Tempero "Marrom" para Feijão

- 2 Colheres (de sopa) de Alho Desidratado,
- 2 Colheres (de sopa) de Coloral,
- 8 Folhas de Louro,
- 2 Colheres (de sopa) de Cebola desidratada.

Como preparar: misturar todos os ingredientes e bater no liquidificador. Em seguida, armazenar em um pote, em ambiente seco e protegido da luz.

Fonte: as receitas e as fotos foram retiradas do site: acasaencantada.com.br e testadas pelos autores.

Grau de depressão/ tristeza	0=nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10=deprimido/ triste
Avalie de 0 a 10 o grau de depressão											

Problemas de memória	0 = nenhum problema	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 = totalmente fraca
Avalie de 0 a 10 o nível de memória											

Grau de ansiedade	0=nenhuma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 = muito ansioso
Avalie de 0 a 10 o nível de ansiedade											

Grau de dolorimento à palpação	0=nenhum dolorimento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 = muito dolorido
Avalie de 0 a 10 o nível de sensibilidade											

Grau de equilíbrio	0=sem desequilíbrio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10= desequilíbrio grave
Avalie de 0 a 10 o nível de equilíbrio											

Sensibilidade ao ambiente	0 = nada	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10= totalmente sensível
Avalie de 0 a 10 o nível de sensibilidade, levando em consideração, ruídos altos, luzes fortes, cheiros ou frio											

Fonte: PAIVA, E. S.; HEYMANN, R. E.; REZENDE, M. C. et al. A Brazilian Portuguese version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): a validation study. Clin Rheumatol, v. 32, n. 8, p. 1199-206, Aug 2013.