



## ARTIGO DE REVISÃO

# Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge ☆,☆☆



Licia Pensabene <sup>a,\*</sup>, Silvia Salvatore <sup>b</sup>, Rossella Turco <sup>c</sup>, Flora Tarsitano <sup>a</sup>, Daniela Concolino <sup>a</sup>, Maria Elisabetta Baldassarre <sup>d</sup>, Osvaldo Borrelli <sup>e</sup>, Nikhil Thapar <sup>e</sup>, Yvan Vandenplas <sup>f</sup>, Annamaria Staiano <sup>c</sup> e Miguel Saps <sup>g</sup>

<sup>a</sup> University "Magna Graecia" of Catanzaro, Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, Catanzaro, Itália

<sup>b</sup> University of Insubria, Section of Pediatrics, Department of Medicine and Surgery, Varese, Itália

<sup>c</sup> University of Naples "Federico II", Section of Pediatrics, Department of Translational Medical Science, Nápoles, Itália

<sup>d</sup> Aldo Moro University of Bari, Department of Biomedical Science and Human Oncology, Bari, Itália

<sup>e</sup> Great Ormond Street Hospital for Children, Neurogastroenterology and Motility Unit, Department of Gastroenterology, Londres, Inglaterra

<sup>f</sup> Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, KidZ Health Castle, Bruxelas, Bélgica

<sup>g</sup> University of Miami, Holtz Children's Hospital, Miller School of Medicine, Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Miami, Estados Unidos

Recebido em 1 de março de 2019; aceito em 13 de março de 2019

### KEYWORDS

Functional abdominal pain disorders;  
Fermentable oligosaccharides;  
Disaccharides;  
Monosaccharides;  
Polyol diet;  
Children

### Abstract

**Objective:** This narrative review aimed to provide practitioners a synthesis of the current knowledge on the role of a low Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols diet in reducing symptoms associated with functional abdominal pain disorders in children. This review is focused on the pathophysiology, efficacy and criticism of low Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols diet in children.

**Sources:** Cochrane Database, Pubmed and Embase were searched using specific terms for Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols diet interventions and functional abdominal pain disorders.

**Summary of the findings:** In children, only one Randomized Control Trial and one open-label study reported positive results of low Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols diet; one Randomized Control Trial showed exacerbation of symptoms with fructans in children with Irritable Bowel Syndrome; no effect was found for the lactose-free diet whilst fructose-restricted diets were effective in 5/6 studies.

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.03.004>

☆ Como citar este artigo: Pensabene L, Salvatore S, Turco R, Tarsitano F, Concolino D, Baldassarre ME, et al. Low FODMAPs diet for functional abdominal pain disorders in children: critical review of current knowledge. J Pediatr (Rio J). 2019;95:642–56.

☆☆ Estudo vinculado a University Magna Graecia of Catanzaro, Department of Medical and Surgical Sciences, Catanzaro, Itália.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [pensabene@unicz.it](mailto:pensabene@unicz.it) (L. Pensabene).

**PALAVRAS-CHAVE**

Distúrbios de dor abdominal funcional; Oligossacarídeos fermentáveis; Dissacarídeos; Monossacarídeos; Dieta de polióis; Crianças

**Conclusions:** In children there are few trials evaluating low Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols in functional abdominal pain disorders, with encouraging data on the therapeutic efficacy particularly of fructose-restricted diet. Additional effort sare still needed to fill this research gap and clarify the most efficient way for tailoring dietary restrictions based on the patient's tolerance and/or identification of potential biomarkers of low Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols efficacy, to maintain nutritional adequacy and to simplify the adherence to diet by labeling Fermentable-Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols content in commercial products. © 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Dieta com baixo teor de FODMAPs para distúrbios de dor abdominal funcional em crianças: revisão crítica do conhecimento atual

**Resumo**

**Objetivo:** Nos últimos anos, foram feitos esforços consideráveis para esclarecer o papel da dieta com baixo teor de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs) para o tratamento de distúrbios gastrintestinais funcionais (DGIFs). Esta revisão narrativa teve como objetivo fornecer aos profissionais uma síntese do conhecimento atual sobre o papel de uma dieta com baixo teor de FODMAPs (BFM) na redução dos sintomas associados a distúrbios funcionais de dor abdominal (DFDA) em crianças. Esta revisão está focada na fisiopatologia, eficácia e crítica da dieta BFM em crianças.

**Fontes:** O banco de dados Cochrane, Pubmed e Embase foram pesquisados com o uso dos termos específicos para intervenções na dieta FODMAP e DFDA.

**Resumo dos achados:** Em crianças, apenas um estudo controlado randomizado e um estudo aberto relataram resultados positivos da dieta BFM; um estudo controlado randomizado mostrou exacerbação dos sintomas com frutanos em crianças com síndrome do intestino irritável; nenhum efeito foi encontrado para a dieta livre de lactose, enquanto dietas com restrição de frutose foram eficazes em 5/6 estudos.

**Conclusões:** Existem poucos estudos que avaliam BFM em DFDA em crianças, com dados encorajadores sobre a eficácia terapêutica, particularmente de dietas com restrição de frutose. Esforços adicionais ainda são necessários para preencher essa lacuna de pesquisa e esclarecer a maneira mais eficiente de adaptar as restrições dietéticas com base na tolerância do paciente e/ou identificação de biomarcadores potenciais de eficácia da BFM, para manter a adequação nutricional e simplificar a adesão à dieta, ao incluir informações sobre conteúdo de FODMAPs em rótulos de produtos comerciais.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introdução**

O papel da dieta aparece cada vez mais em diferentes doenças gastrointestinais, como distúrbios gastrointestinais (GI) funcionais (DGIFs), síndrome do intestino irritável (SII), constipação, doença diverticular e doença inflamatória intestinal.<sup>1</sup> DGIFs são distúrbios comuns caracterizados por sintomas GI crônicos ou recorrentes, que não são explicados por anormalidades bioquímicas ou estruturais.<sup>2</sup> A patogênese dos DGIFs permanece pouco compreendida, embora recentemente uma interação alterada complexa entre intestino e cérebro tenha sido defendida.<sup>3</sup> Na ausência de biomarcadores específicos, os DGIFs são classificados clinicamente de acordo com os critérios diagnósticos de Roma IV, baseados principalmente no histórico detalhado do paciente.<sup>4,5</sup> Em crianças, os DGIFs podem ser classificados em três categorias principais: distúrbios de náusea

e vômito, distúrbios de evacuação ou baseados em dor (como distúrbios funcionais da dor abdominal – DFDA). Os DFDA compreendem quatro distúrbios distintos: SII, dispepsia funcional, enxaqueca abdominal e dor abdominal funcional (DAF) – sem outra especificação (DAF-SOE). Isso significa que a DAF não se ajusta ao padrão diagnóstico específico de um dos três primeiros distúrbios.<sup>6</sup> A dispepsia funcional e a SII frequentemente ocorrem tanto em crianças como em adultos. A prevalência de SII varia de 10 a 25% dos adultos<sup>7</sup> e 0 a 45% das crianças, respectivamente.<sup>8,9</sup> A SII prejudica fortemente a qualidade de vida, a função social, a frequência escolar, a produtividade do trabalho e aumenta substancialmente os custos com saúde. Na patogênese dos DGIFs, diferentes mecanismos têm sido propostos e incluem: aumento da sensibilidade à dor ou hipersensibilidade visceral,<sup>10,11</sup> motilidade intestinal anormal,<sup>12</sup> supercrescimento bacteriano no

intestino delgado,<sup>13</sup> inflamação intestinal de baixo grau,<sup>14</sup> infecções,<sup>15-17</sup> fatores psicossociais,<sup>18</sup> eventos da primeira infância,<sup>19,20</sup> alergia à proteína do leite de vaca<sup>21,22</sup> e eixo intestino-cérebro desregulado.<sup>23,24</sup> A agregação familiar de DGIFs é comumente encontrada e pode ser secundária ao aprendizado social e fatores genéticos.<sup>25</sup> Foi descoberto recentemente que variantes gênicas que codificam dissacaridasas com atividade enzimática defeituosa ou reduzida predisõem à SII em um subgrupo de pacientes adultos.<sup>26</sup> O microbioma intestinal é também reconhecido como um ator fundamental nos DGIFs e a disbiose intestinal tem sido relatada em pacientes com SII em comparação com indivíduos saudáveis.<sup>27</sup> A diversidade microbiana pode levar ao aumento da permeabilidade intestinal, ativação imunológica da mucosa, motilidade intestinal alterada e hipersensibilidade visceral.<sup>27</sup> O conceito de uma relação estrita entre microbiota e imunidade, motilidade, sistema nervoso, estresse e comportamento resultou no termo conjunto "eixo microbioma-intestino-cérebro". Esse eixo emergiu como o responsável pelo controle e regulação das diferentes funções GI e neurológicas.<sup>28</sup> Nesse contexto, a importância dos eventos adversos precoces e da dieta é reconhecida há muito tempo. O período perinatal, com sua influência crucial na maturação do intestino e do cérebro, é um período crítico no qual diferentes determinantes podem predispor ao desenvolvimento de DGIFs.<sup>27</sup>

A maioria dos pacientes com DGIFs relata que seus sintomas GI estão genericamente ou especificamente relacionados à alimentação, embora evidências dessa relação sejam frequentemente difíceis de provar, particularmente em crianças.<sup>29-31</sup> Múltiplos mecanismos de interação e confusão podem estar envolvidos na percepção da "intolerância alimentar". Em pacientes com SII, os sintomas pós-prandiais podem ser desencadeados por superalimentação, resposta gastrocólica hiperativa, sensibilidade visceral,<sup>32,33</sup> disbiose, sinalização intestino-cérebro desordenada,<sup>34</sup> antecipação, alergias e má absorção. Na ausência de testes confiáveis de fácil acesso, fáceis de administrar, baseados em consultório, restrições dietéticas empíricas são frequentemente indicadas na ausência de intolerância comprovada, má absorção ou diagnóstico confirmado de alergias alimentares.<sup>35</sup>

Isso é relevante, pois mudanças na dieta podem interferir no metabolismo do indivíduo, na motilidade intestinal, nas secreções, na sensibilidade, na função de barreira, na microbiota intestinal<sup>36</sup> e na nutrição adequada. Como esperado, dada a heterogeneidade dos DGIFs, o paciente individual e os fatores subjacentes, nenhum tratamento isolado mostrou-se eficaz em todos os pacientes. Restrições dietéticas desnecessárias são uma preocupação especial em crianças em crescimento. Portanto, é de grande importância ter uma compreensão profunda das evidências por trás de cada recomendação alimentar dada às crianças, a fim de projetar planos de tratamento personalizados.

Nos últimos anos, tem havido grande interesse nos teores de oligossacarídeos fermentáveis, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAPs, do inglês *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) na dieta para o tratamento de DGIFs em adultos e crianças. A dieta com baixo teor de FODMAPs (BFM) restringe a ingestão de vários carboidratos fermentáveis, inclusive alimentos com frutanos (trigo e cebola),

galacto-oligossacarídeos (leguminosas, repolho), lactose (produtos lácteos), frutose em excesso de glicose (peras e maçãs) e polióis de açúcar, como sorbitol e manitol (frutas com caroço e adoçantes artificiais).<sup>18</sup> Um efeito promissor da dieta com baixo teor de FODMAP na redução de sintomas GI funcionais em pacientes adultos tem sido demonstrado,<sup>37</sup> mas há evidências limitadas em crianças.<sup>38</sup>

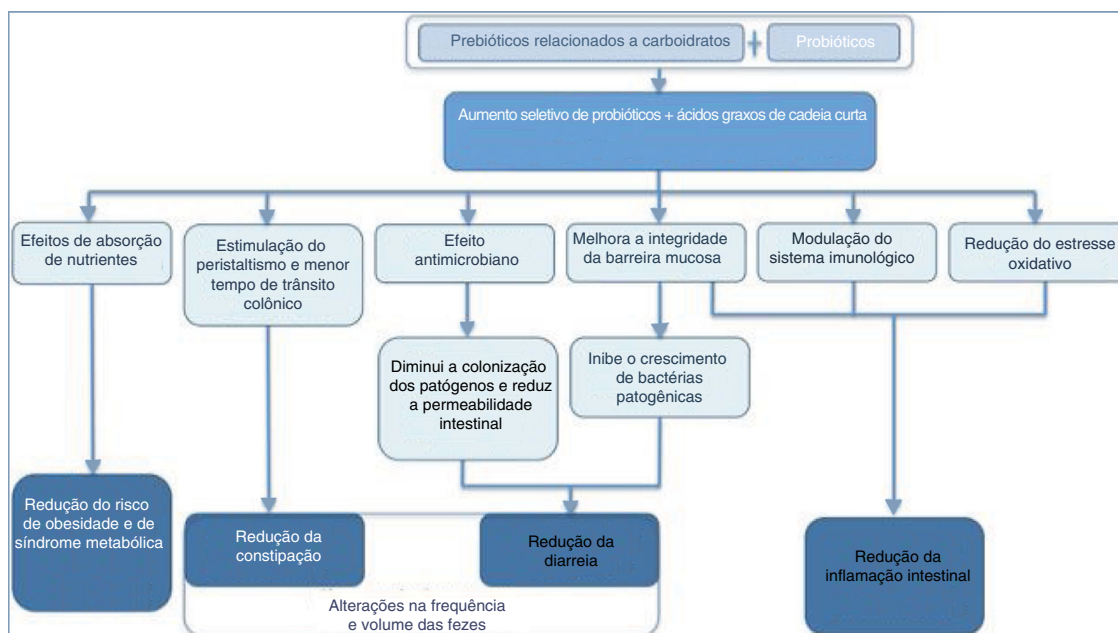
Esta revisão narrativa explora a literatura disponível sobre dietas com BFM e objetiva fornecer aos profissionais uma síntese crítica da fisiopatologia, mecanismo de ação, eficácia e limites para ajudar a identificar uma intervenção feita sob medida de dieta para DFDA em crianças.

## Métodos

Foi feita uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase e Cochrane Library, do início até agosto de 2018, com foco na dieta BFM em relação aos DFDA. Os seguintes termos foram usados: *FODMAP, FODMAPs, fermentable oligosaccharides, disaccharides and monosaccharides and polyols, fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates, lactose-free diet, fructose, fructans, sorbitol AND functional gastrointestinal disorders, OR functional abdominal pain, recurrent abdominal pain, irritable bowel syndrome, IBS*. Restringimos a pesquisa ao idioma inglês e a crianças (até 18 anos). Como o objetivo desta revisão não foi duplicar uma revisão sistemática recente sobre FODMAPs, mas rever criticamente a literatura disponível e fornecer aos médicos um resumo prático da DBF em crianças, expandimos nossa pesquisa e incluímos estudos prospectivos e retrospectivos, ensaios clínicos randomizados (ECRs), revisões e editoriais.

## FODMAPs

Durante os anos 1980 e 1990, os estudos clínicos focalizaram principalmente no papel da ingestão de lactose, frutose e sorbitol como fatores desencadeantes dos sintomas gastrintestinais, inclusive dor abdominal, desconforto, distensão abdominal e diarreia. Nos últimos anos, o foco mudou para a ingestão de fruto-oligossacarídeos (frutanos) (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS) como possíveis culpados da SII.<sup>39</sup> Agrupar todos esses carboidratos de cadeia curta fermentáveis e álcoois de açúcar levou à sigla FODMAPs. Absorção deficiente, atividade osmótica e fermentação rápida pelo microbioma luminal<sup>40</sup> podem resultar em produção excessiva de gás,<sup>41</sup> distensão luminal, fezes amolecidas e hipersensibilidade visceral, características consistentes com a SII. Além disso, o supercrescimento bacteriano do intestino delgado que pode ocorrer em alguns pacientes com SII pode aumentar o metabolismo desses carboidratos e a consequente produção de gás.<sup>39</sup> Os sintomas relacionados aos FODMAPs também podem derivar de alterações na microbiota e metabolismo do intestino, nas células endócrinas, na função imunológica e na barreira intestinal.<sup>42-45</sup> É interessante o fato de que uma dieta FODMAP não restritiva pode estar associada tanto com fezes amolecidas e atraso no trânsito intestinal, como com constipação, como acontece em indivíduos com microbiota produtora de metano.<sup>46,47</sup> Além disso, a ingestão dietética



**Figura 1** Mecanismo de ação dos prebióticos + probióticos relacionados a carboidratos e seus efeitos na saúde humana. Modificado de: Nath et al.<sup>48</sup> e Markowiak et al.<sup>49</sup>

de prebióticos relacionados a carboidratos (fibras) que interagem com probióticos intestinais pode ter efeitos benéficos sobre a saúde humana<sup>48,49</sup> (fig. 1).

A dieta BFM foi desenvolvida pela primeira vez em 1999 pelo Dr. Gibson e pelo Dr. Shepard na Monash University em Melbourne. Em 2005, os mesmos autores propuseram que uma dieta rica em FODMAPs poderia perpetuar sintomas gastrointestinais (funcionais) em pacientes com doença de Crohn.<sup>50</sup> Esse conceito logo foi extrapolado para pacientes com SII. Estudos iniciais mostraram os efeitos positivos da restrição da frutose e de frutanos de cadeia curta em adultos com má absorção de frutose. Além disso, a coingestão de frutose e glicose neutraliza o efeito prejudicial do excesso de frutose livre no intestino delgado de pacientes com SII com má absorção de frutose devido ao transporte combinado facilitado.<sup>51</sup> Desde então, vários estudos foram conduzidos e a dieta BFM é atualmente considerada uma abordagem dietética eficaz em adultos com SII,<sup>39</sup> particularmente quando os sintomas persistem apesar das mudanças de estilo de vida e outros aconselhamentos dietéticos.<sup>52</sup> Os FODMAPs estão presentes em alimentos com trigo, centeio, cevada, leguminosas, lentilhas, grão de bico, couve de Bruxelas, aspargos, alcachofras, beterraba, brócolis, repolho, erva-doce, cebola, alho, alho-poró, quiabo, ervilha, cebolinha, maçã, pêsego, caqui, melancia e pistache.<sup>53</sup> Uma lista de alimentos com baixo teor de FODMAPs é mostrado na [tabela 1](#).<sup>54-59</sup>

Um estudo em pacientes íleo-ostomizados esclareceu que a carga fermentável e o volume de líquido fornecido ao intestino grosso aumentam com FODMAPs.<sup>40</sup> A microbiota intestinal fermenta rapidamente os carboidratos, resulta em distensão luminal e dor abdominal em adultos com hipersensibilidade visceral. Um estudo cintilográfico demonstrou que a ingestão de frutose-sorbitol reduziu o tempo de trânsito orocecal em aproximadamente três horas em indivíduos saudáveis.<sup>60</sup> Outros estudos mostraram que os FODMAPs

podem alterar a composição da microbiota, diminuir a histamina urinária<sup>61</sup> e aumentar as citocinas pró-inflamatórias<sup>62</sup> e a nocicepção visceral.<sup>63</sup> Uma dieta rica em FODMAPs (RFM) aumentou as bactérias Gram-negativas fecais de ratos, elevou os lipopolissacarídeos, induziu a disfunção da barreira intestinal e a hipersensibilidade visceral.<sup>63</sup> Uma dieta BFM de quatro semanas foi capaz de reverter essas manifestações, melhorar os sintomas da SII e reduzir os níveis de lipopolissacarídeos fecais. A administração intracolônica de sobrenadante fecal de pacientes com SII em ratos causou hipersensibilidade visceral nos animais, não transferida se os pacientes estivessem em dieta BFM.<sup>63</sup>

## A dieta BFM: passos práticos

A dieta BFM pode ser implantada com duas abordagens diferentes: *bottom-up*, ou de baixo para cima e *top-down*, ou de cima para baixo.<sup>64</sup> A abordagem *bottom-up* é uma eliminação gradual progressiva de produtos individuais (ou grupos de produtos) da dieta até o alívio dos sintomas e permite especificar o limite de tolerância do paciente aos FODMAPs. Esse método é preferido em pacientes: (1) que ainda não foram diagnosticados com SII, mas apresentam sintomas sugestivos que afetam sua qualidade de vida; (2) quem já seguem outra dieta de eliminação; ou (3) que têm dificuldade de seguir uma dieta BFM completa.<sup>65</sup> A segunda abordagem, a *top-down*, mais comumente usada em estudos experimentais, requer redução ou eliminação transitória de todos os alimentos ricos em FODMAPs da dieta, é portanto muito mais restritiva. Subsequentemente, os produtos contendo FODMAPs são gradualmente reintroduzidos na dieta.<sup>65,66</sup>

Há três fases distintas na dieta BFM: eliminação, determinação das sensibilidades e personalização.<sup>36,67,68</sup> A maioria dos estudos conduzidos sobre a dieta BFM se

**Tabela 1** Lista de alimentos com baixo teor de FODMAPs

Nutrientes	Baixo teor de FODMAPs
Cereais	Produtos sem glúten <sup>a</sup> , arroz, massa feita de milho, tortilla chips, quinoa, aveia, farinha de milho, pão sovado, macarrão
Produtos lácteos	Produtos sem lactose, leite de arroz, leite de soja, sorvetes à base de água
Queijo	Queijos duros, cheddar, parmesão, muçarela, suíço, tofu firme, tempeh, brie, camembert
Frutas	Bananas, melão cantalupo, carambola, durião, melão, kiwi, laranja, maracujá, mamão, todos os frutos silvestres (framboesas, mirtilos, amoras, morangos) exceto amoras, tangelo, uva, toranja, todas as castanhas (exceto castanha de caju e pistache e menos de 10), amêndoas (mas menos de 10), macadâmia, azeitonas, sementes de abóbora, sementes de linho e de chia, coco, limão siciliano, limão Taiti, mamão papaia, ruibarbo
Vegetais	Brotos de bambu, <i>bok choy</i> , pimenta, aipo, cebolinha, <i>choko</i> , <i>choy sum</i> , milho, berinjela, feijão verde, brotos de feijão, alface, nabo, abóbora, acelga, tomate, batatas, cebolinha (parte verde apenas), óleo com infusão de alho, pimentão, acelga suíça, cenoura, espinafre, abobrinha, beterraba (não mais de quatro fatias), brócolis (não mais que 1/2 xícara)
Leguminosas	Abóbora enlatada, grão-de-bico enlatado, lentilhas enlatadas
Adoçantes	Néctar, xarope de milho dourado, xarope de bordo, glicose, sacarose (açúcar de mesa), aspartame, estévia, melaço, quaisquer edulcorantes que não contenham frutose e que não terminem em “-ol”
Referências	Khan et al., 2015 <sup>54</sup> ; Barrett, 2017 <sup>55</sup> ; Varney et al., 2017 <sup>56</sup> ; Monash University Low FODMAP Diet app., 2016 <sup>57</sup> ; Canadian Digestive Health Foundation, 2019 <sup>58</sup> ; Magge & Lembo, 2012 <sup>59</sup>

Observação: A composição dos FODMAPs é afetada por técnicas de processamento de alimentos. Processos que envolvem aquecimento e água podem reduzir o teor de FODMAPs solúveis em água (como os frutanos e GOS) e infiltrando o líquido circundante (leguminosas enlatadas têm teor mais baixo de FODMAPs, GOS, do que leguminosas cozidas). As porções também devem ser consideradas, porque uma ingestão excessiva pode aumentar o conteúdo de FODMAPs da dieta (ou seja, amêndoas e outras nozes, se em menor quantidade do que 10 unidades, são pobres em FODMAPs; bananas grandes têm maior teor de FODMAPs). Os produtos sem glúten têm baixo teor de FODMAPs, exceto se contiverem mel ou adoçantes à base de frutose ou polióis.

concentra na fase de eliminação, geralmente prescrita por duas a seis semanas, seguida pela avaliação da melhoria dos sintomas. Após completar a primeira fase da restrição de FODMAPs, se uma resposta terapêutica for alcançada, os pacientes devem passar por uma fase de reintrodução estruturada (idealmente com a ajuda de um nutricionista) para determinar o tipo e quantidade de FODMAPs que podem ser tolerados antes de sentir sintomas, cria-se assim uma dieta BFM personalizada.<sup>67</sup> Com essa abordagem, baseada em restrições dietéticas personalizadas demonstradas pela tolerância do paciente, é mais provável que a adequação nutricional seja mantida e as alterações da microbiota luminal podem ser parcialmente compensadas.<sup>69</sup>

Orientações sobre o conteúdo de FODMAPs está disponível em publicações científicas e leigas para muitos tipos de alimentos<sup>70</sup> e a maioria das informações e análises originais se na Austrália.<sup>71</sup> A discordância do conteúdo de FODMAPs nas listas de alimentos de outros países pode estar parcialmente relacionada à falta de orientação clara do conteúdo de FODMAPs em diferentes áreas geográficas.<sup>72</sup> Chumpitazi et al.<sup>70</sup> encontraram um conteúdo excessivo de FODMAPs em vários alimentos processados, antes considerados alimentos BFM, tais como produtos assados sem glúten e bebidas processadas. Além disso, no pão sem glúten fabricado na Austrália, o teor de frutose é, por vezes, mais elevado do que nos seus equivalentes sem glúten.<sup>73</sup> A avaliação adequada de FODMAPs e frutose e/ou frutanos pode ser útil para pacientes com tolerância diferente a diferentes carboidratos.<sup>74</sup> O desenvolvimento de tecnologias que permitam a redução de FODMAPs em alimentos processados também é recomendado.<sup>64</sup>

## Críticas à dieta com baixo teor de FODMAPs

Apesar da eficácia demonstrada da dieta BFM em um subgrupo de pacientes com SII, múltiplas preocupações têm sido levantadas.<sup>64,75</sup> Essas incluem: (1) a falta de ensaios randomizados, controlados por placebo e de alta qualidade em crianças<sup>76-78</sup>; (2) a complexidade e dificuldade de ensinar a dieta; (3) a falta de pontos de corte específicos para o conteúdo de FODMAPs; (4) a escassez de dados sobre segurança e eficácia em longo prazo e (5) seu efeito sobre a microbiota intestinal.<sup>79</sup>

Além do impacto na ingestão de nutrientes, a dieta BFM pode ter impactos psicossociais. Os pacientes relataram achar a dieta “muito difícil de seguir”<sup>80</sup> e um estudo com questionário relatou dificuldade de comer fora e viajar naqueles que seguem uma dieta com baixo teor de FODMAPs em longo prazo.<sup>81</sup>

Por outro lado, foram demonstrados os efeitos benéficos da dieta BFM sobre a qualidade de vida.<sup>82,83</sup> Apesar da complexidade percebida ao seguir uma dieta tão restritiva,<sup>83</sup> 57% dos pacientes relataram alívio adequado dos sintomas. De 90 pacientes incluídos em um estudo observacional prospectivo, 60% afirmaram que a dieta BFM era fácil de seguir.<sup>84</sup>

Em termos de segurança, as principais preocupações consideram possíveis deficiências nutricionais, particularmente durante a fase inicial de eliminação de alimentos ricos em FODMAPs.<sup>79</sup> A ingestão reduzida de grãos, frutas, vegetais e produtos lácteos pode restringir as escolhas dietéticas e pode resultar, especialmente em crianças em crescimento, em perda de peso, déficit de crescimento, risco de

deficiência de fibras e micronutrientes (principalmente ferro, cálcio, retinol, tiamina e riboflavina)<sup>83,85-87</sup> e distúrbios alimentares, como maus hábitos alimentares e aversões alimentares. No maior ECR sobre dietas BFM,<sup>79</sup> a ingestão de energia não foi diferente daqueles que seguiam uma dieta normal, a mudança no peso corporal foi mínima (média < 0,5 kg) e não foi diferente entre os dois grupos.<sup>83,85</sup> Por outro lado, dois outros ECRs de quatro semanas relataram redução na ingestão de energia no grupo BFM.<sup>44,86,87</sup> Além disso, alguns vegetais ricos em FODMAPs (por exemplo, couve-flor, cebola, alho) contêm antioxidantes naturais, tais como flavonoides, carotenoides e vitamina C; algumas frutas e amoras contêm ácido fenólico e antocianinas e o trigo é uma fonte importante de ácidos fenólicos.<sup>88,89</sup> No entanto, um recente estudo de acompanhamento não demonstrou inadequação nutricional após o período de reintrodução em pacientes com SII seguindo uma dieta “FODMAP adaptada”.<sup>69</sup> Além disso, os dois únicos estudos de longo prazo em pacientes com SII que seguiam uma dieta FODMAPs personalizada com reintrodução de FODMAPs de acordo com a tolerância dos pacientes descobriram que o cálcio,<sup>81,82</sup> o ferro e outros micronutrientes<sup>81</sup> não foram comprometidos em um período de 6-18 meses.

Dois ensaios clínicos randomizados em adultos com SII<sup>29,86</sup> e um pequeno estudo não controlado em pacientes com sintomas gastrointestinais induzidos por radiação<sup>80</sup> relataram reduções na ingestão de fibras durante a dieta BFM em comparação com a linha basal. A substituição inadequada de grãos, frutas e vegetais ricos em FODMAPs por substitutos adequados de BFM/alto teor de fibras poderia explicar esses achados. Além disso, outro grande ECR não encontrou diferença na ingestão de fibras ou macronutrientes após uma dieta BFM de quatro semanas em SII.<sup>85</sup> O impacto nutricional pode variar principalmente devido à oferta de opções alimentares e à integralidade das orientações nutricionais fornecidas.

Sobre a influência da dieta no microbioma intestinal, espécies consideradas benéficas para a saúde do hospedeiro, como as bifidobactérias e *Faecalibacterium prausnitzii*, estavam reduzidas em pacientes com SII que receberam uma dieta BFM, provavelmente como consequência da redução da ingestão de prebióticos.<sup>34</sup> A abundância de várias bactérias (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Actinobacteria* e *Bifidobacterium*) reapareceu após 10 dias de suplementação com FOS<sup>62</sup> e a diversidade de cepas não diminuiu com a restrição de FODMAPs em quatro estudos.<sup>61,87,90,91</sup> Além disso, Staudacher et al.<sup>83</sup> descobriram que a redução de *Bifidobacterium* induzida por uma dieta BFM foi neutralizada através de um preparado probiótico específico com bifidobactérias.

## Evidências para o uso de dietas BFM para o manejo de sintomas gastrointestinais em adultos

Uma recente revisão sistemática<sup>38</sup> descobriu que, em 12 dos 13 estudos em adultos, uma dieta com restrição de FODMAPs foi uma intervenção dietética eficaz para reduzir os sintomas da SII. No entanto, um ECR recente mostrou que embora a dieta BFM tenha reduzido os sintomas da SII, ela não foi melhor do que o aconselhamento dietético tradicional.<sup>44</sup>

Outro estudo descobriu que a proporção de indivíduos que relataram alívio adequado dos sintomas da SII-D em  $\geq 50\%$  durante as semanas 3 e 4 não diferiram significativamente daqueles que não receberam a dieta BFM.<sup>87</sup>

Em atletas com histórico autorrelatado de estresse gastrointestinal associado a exercício persistente, uma dieta BFM de curto prazo resulta em menos sintomas GI diários, em comparação com uma dieta com alto teor de FODMAPs.<sup>92</sup>

## Evidências para o uso de dietas BFM para gerenciar os DFDA em crianças

A busca na literatura pediátrica recuperou 156 registros e, de acordo com os critérios de inclusão selecionados, 24 registros foram incluídos nesta revisão (fig. S1).

## Evidências de dieta BFM abrangente em crianças com DFDA

O resumo dos estudos em crianças é mostrado na [tabela 2](#).

Em um estudo aberto,<sup>93</sup> feito em uma pequena amostra de oito crianças com SII, a gravidade da dor abdominal, a intensidade e a interferência com as atividades da vida diária foram significativamente reduzidas após uma semana de dieta BFM. Quatro das oito crianças tiveram uma redução de  $\geq 50\%$  na frequência de dor abdominal em comparação com a linha basal.<sup>93</sup> Em um estudo randomizado duplo-cego cruzado,<sup>90</sup> 33 crianças com SII foram randomizadas para receber uma dieta BFM (0,15 g/kg/dia, máximo de 9 g/dia de FODMAPs) ou uma dieta típica da infância americana (DTIA) com 0,7 g/kg/dia (máximo 50 g/dia) de FODMAPs por 48 horas. Após o período de *washout* de cinco dias, as crianças foram “cruzadas” para a outra dieta por mais 48 horas. Crianças que receberam uma dieta BFM relataram número significativamente menor de episódios diários de dor abdominal em comparação com crianças após DTIA. As crianças que apresentaram uma melhoria significativa na dieta BFM tinham um perfil distinto de microbiota, mostraram uma maior capacidade metabólica sacarolítica (por exemplo, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium prausnitzii*). Nenhuma diferença na diversidade  $\alpha$  (número de unidades taxonômicas operacionais, isto é, número de espécies) foi encontrada após uma dieta BFM de uma semana. Em um editorial subsequente,<sup>94</sup> os autores levantam a hipótese de que um tamanho de efeito maior poderia ter sido encontrado com um estudo mais longo que comparasse a BFM e a dieta típica da infância americana.

Um estudo recente em adultos com SII confirmou que os níveis pré-tratamento de marcadores de DNA microbiano intestinais selecionados (níveis mais elevados de *Bacteroides fragilis*, *Acinetobacter*, *Ruminiclostridium*, *Streptococcus* e *Eubacterium*) foram associados a maior probabilidade de responder à restrição de FODMAPs.<sup>95</sup>

Dois revisões recentes<sup>38,96</sup> destacaram os dados limitados disponíveis em crianças<sup>90,97</sup> e a necessidade de futuros estudos maiores e de alta qualidade para testar a eficácia da dieta BFM.

Um recente estudo cego pediátrico de prova de conceito, intervencionista e aberto<sup>98</sup> avaliou a eficácia de uma abordagem alternativa e inovadora. Neste estudo, 18 bebês

**Tabela 2** Características dos estudos pediátricos sobre FODMAPs incluídos na revisão

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenção	Duração da dieta	Medidas de desfecho e instrumentos	Resultados-chave
Chumpitazi et al., 2014 <sup>93</sup>	Estudo prospectivo aberto	Crianças de 7 a 17 anos (n = 8) com SII	Dieta com baixo teor de FODMAPs	7 dias	Frequência de episódios de dor; Instrumentos: diários de evacuações e de dor	Redução significativa ( $p < 0,05$ ) da frequência da dor, da intensidade da dor e da interferência relacionada à dor nas atividades. Redução de >50% na frequência de dor abdominal foi obtida com a BFD em quatro crianças (50%) identificadas como respondedoras
Chumpitazi et al., 2015 <sup>90</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, com período de <i>wash-out</i>	Crianças de 7 a 17 anos (n = 33) com SII	Baixo teor de FODMAPs vs. dieta DTIA	2 dias	Frequência de episódios de dor em crianças; Instrumentos: diário de evacuações e dor	16 crianças foram inicialmente tratadas com a dieta com baixo teor de FODMAPs, enquanto 17 começaram com a DTIA; crianças com baixo teor de FODMAPs relataram uma diminuição nos episódios diários de dor abdominal vs. crianças seguindo a DTIA [ $1,1 \pm 0,2$ (EPM) vs. $1,7 \pm 0,4$ episódios de dor por dia, respectivamente; $p < 0,05$ ].
Chumpitazi et al., 2018 <sup>108</sup>	Estudo duplo-cego, cruzado, controlado por placebo (maltodextrina) com <i>wash-out</i>	Crianças com média de idade de 12,4 +2,2 y (n = 23) e SII	Frutanos ou maltodextrina (0,5 g/kg; máximo, 19 g)	3 dias	Frequência de episódios de dor em crianças; Instrumentos: diários de dor e evacuações e diário alimentar	A dieta contendo frutanos foi associada com inchaço e flatulência significativamente mais graves e mais episódios médios de dor abdominal / dia (3,4 - 2,6) em comparação com a dieta com maltodextrina (2,4 - 1,7) ( $p < 0,01$ ). Dor abdominal mais frequente na dieta contendo frutanos foi relatada por 18 crianças (78,2%) e 12 (52,2%) qualificadas como sensíveis a frutanos (definida como um aumento de $\geq 30\%$ da frequência de dor abdominal após a ingestão de frutanos);
Däbritz et al., 2014 <sup>124</sup>	Estudo retrospectivo	Crianças de 3 a 18 anos com DAR (n = 206)	Dieta com restrição de lactose, frutose e/ou sorbitol	Mais de 12 meses em 55 pacientes [47%]	Melhoria dos sintomas; Instrumentos: questionário de acompanhamento	A má absorção de sorbitol foi diagnosticada em 109/146 (75%) crianças; 27/31 (87%) apresentaram melhoria com uma dieta com restrição ao sorbitol. 55/142 (39%) crianças apresentaram má absorção de frutose. O número de crianças que responderam especificamente a uma dieta com restrição de frutose é incerto, devido a vários pacientes nessa coorte terem sido submetidos a múltiplos testes positivos de carboidratos.
Dearlove et al., 1983 <sup>109</sup>	Estudo prospectivo	Crianças com idade > 3 anos com DAR (n = 39)	Dieta com restrição de lactose	2 semanas	Melhoria dos sintomas; Instrumentos: não especificados	Um terço das crianças relatou benefício da dieta isenta de lactose, mas nenhuma correlação foi encontrada com os resultados do teste de tolerância à lactose, estimativa do hidrogênio respiratório ou resposta aos testes de tolerância à lactose.

Tabela 2 (Continuação)

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenção	Duração da dieta	Medidas de desfecho e instrumentos	Resultados-chave
Escobar et al., 2014 <sup>131</sup>	Estudo retrospectivo	Crianças de 2 a 19 anos com DAR (n = 222)	Dieta com baixo teor de frutose	2 meses (não claramente especificado)	Melhoria dos sintomas; Instrumentos: escore na escala de dor	93/121 pacientes (76,9%) com positividade no BHT relataram resolução dos sintomas com uma dieta de baixo teor de frutose ( $p < 0,0001$ ) em comparação com 55/101 pacientes (54,4%) com BHT negativo para frutose ( $p = 0,37$ )
Gijsbers et al., 2012 <sup>122</sup>	Estudo prospectivo com teste de tolerância DCCP	Crianças de 4 a 16 anos com DAR (n = 220)	Dieta com baixo teor de lactose e/ou frutose	3 dias de teste de tolerância	Resolução de dor abdominal com eliminação, recorrência com teste de tolerância e desaparecimento com re-eliminação; Instrumentos: não especificados	A dor foi resolvida após a eliminação em 24 / 38 pacientes com má absorção de lactose e em 32 / 49 com má absorção de frutose. Um resultado positivo no teste de tolerância aberto com lactose e frutose foi relatado em 7 / 23 e 13 / 31 pacientes Teste de tolerância DCCP feito em 6 / 7 e 8 / 13 pacientes, foi negativo em todos, mas algumas crianças continuaram a relatar sintomas abdominais após a ingestão de leite ou frutose
Gomara et al., 2008 <sup>128</sup>	Estudo prospectivo	Crianças de 7 a 17 anos (n = 32) DGIFs	Dieta com baixo teor de frutose e sorbitol	2 semanas	Melhora nos sintomas GI; Instrumentos: não especificados	9 de 11 pacientes (81%) com resultados positivos no teste de frutose exalada relataram melhora quase imediata nos sintomas GI, mas houve uma redução significativa apenas para dor e inchaço abdominal ( $p < 0,05$ )
Gremse et al., 2003 <sup>111</sup>	Estudo randomizado, duplo-cego, cruzado	Crianças de 3 a 17 anos com DAR (n = 30)	Leite contendo lactose hidrolisada ou lactose	14 dias	Melhora nos sintomas GI; Instrumentos: registros diários	Um aumento significativo na dor abdominal foi experimentado pelos participantes do estudo durante o período de ingestão de lactose, quando comparado com o período sem lactose (escores totais 7,5 + 2,7 vs. 4,1 + 1,4, $p = 0,021$ )
Hammer et al., 2018 <sup>130</sup>	Estudo prospectivo	Crianças com histórico sugestivo de possível associação dos sintomas com ingestão de frutose (n = 82)	Teste de ar exalado com frutose com o uso de 1 g / kg de peso corporal até o máximo de 25 g	-	Gravidade dos sintomas clínicos. Instrumentos: questionário de sintomas	Um total de 33 crianças (40%) apresentava má absorção; a ingestão de frutose induziu sintomas em 31 (38%), mas somente 15 (46%) com má absorção foram sintomáticos; a má absorção de frutose não se correlacionou significativamente com os sintomas induzidos pela frutose; sintomas clínicos se correlacionaram apenas com sintomas experimentados durante o teste de ar exalado ( $p < 0,001$ , $r^2 = 0,21$ ), mas não com má absorção (NS)



Tabela 2 (Continuação)

Estudo	Metodologia	Participantes	Intervenção	Duração da dieta	Medidas de desfecho e instrumentos	Resultados-chave
Iacovou et al., 2018 <sup>98</sup>	Estudo intervencionista, cego e aberto	Mães com amamentação exclusiva e seus bebês entre 2 e 17 semanas que preencheram os critérios de Wessel para cólica infantil (n = 18)	Dieta materna com baixo teor de FODMAPs	7 dias	Duração do choro do bebê (minutos), Instrumentos: diário do dia-a-dia dos bebês	Durações de choro e agitação do bebê caíram 73 [301-223] min (n = 13; p = 0,007), bem como episódios de choro (p = 0,01) e durações de agitação (p = 0,011). Bebês "muito mais satisfeitos" foram relatados no fim do estudo por suas mães
Lebenthal et al., 1981 <sup>110</sup>	Estudo prospectivo	Crianças de 6 a 14 anos (n = 69) DAR	Dieta com baixo teor de lactose	12 meses	Melhora na DAR; Instrumentos: diário de sintomas	Os sintomas de RAP foram resolvidos em 40% de não-absorvedores de lactose, em 38,4% de absorvedores de lactose após 12 meses de dieta de eliminação e em 41,7% de absorvedores de lactose seguindo uma dieta regular
Wintermeyer et al., 2012 <sup>129</sup>	Estudo prospectivo	Crianças de 3 a 14 anos (n = 75) com DAR	Dieta com baixo teor de frutose e sorbitol	4 semanas	Melhoria da frequência e intensidade da dor abdominal; Instrumentos: questionário não padronizado	Foi relatada uma redução mediana da frequência semanal de dor, de uma média de 3,64 + 1,6 antes da dieta para uma média de 1,46 + 1,4 (p < 0,001) sob restrição de frutose A intensidade mediana da dor diminuiu de 6 (média de 5,83 + 2,0) antes da intervenção para 3 (média de 3,4 + 2,5; p < 0,001) com a dieta. Uma melhoria significativa da frequência diária de evacuações, náuseas, problemas de sono, dias escolares perdidos também foram relatados com a dieta
Wirth et al., 2014 <sup>97</sup>	Ensaio intervencionista prospectivo, cego e randomizado	103 crianças com DAR: 51 com dieta restrita (grupo A), 52 com dieta padrão (grupo B)	Dieta com restrição de frutose vs. dieta padrão	2 semanas	1. Intensidade da dor (medida pelo questionário) 2. Frequência de dor (como acima) 3. "escore de sintomas secundários" (SSS) criado a partir de 8 parâmetros (náuseas, vômitos, fadiga, distúrbios do sono, dor de cabeça, tontura, anorexia e uso de analgésicos).	Houve uma diminuição significativa no escore de dor (de uma média de 5,5 a 4) no grupo A e não houve alterações significativas no grupo B (5,3 a 5) duas semanas após a intervenção. A frequência de dor abdominal diminuiu em ambos os grupos, mas sem diferença significativa, enquanto o SSS melhorou apenas no grupo A, da mediana de 6 a 3,5

BHT, teste respiratório de hidrogênio expirado; DAR, dor abdominal recorrente; DBF, dieta com baixo teor de FODMAPs; DCCP, estudo duplo-cego controlado por placebo; DTIA, dieta típica da infância americana; SII, síndrome do intestino irritável.

nascidos a termo em amamentação exclusiva, entre 2-17 semanas, que preencheram critérios para cólica infantil e suas mães, foram recrutados para um estudo de intervenção dietética. As mães dos bebês receberam uma dieta BFM de sete dias e completaram o *Baby Day Diary* (Diário do Dia a Dia dos Bebês) nos dias 5-7 para avaliar os resultados do estudo clínico e usaram um cronômetro para medir a duração do sono, alimentação, choro, agitação e tempo acordado e satisfeito.

O conteúdo de FODMAPs no leite materno e amostras fecais infantis para pH foram analisados no início e no fim da intervenção dietética. A duração do choro diminuiu em 52 minutos em comparação com os valores basais [142 minutos] no fim do estudo dietético. Uma redução significativa na duração da agitação e no número de episódios de choro também foi relatada. A análise do teor de lactose do leite materno mostrou-se estável durante toda a intervenção. O pH das fezes dos bebês permaneceu inalterado em relação aos valores basais. Apesar da falta de evidências, muitas mães que amamentam tendem a praticar uma mudança na dieta como uma estratégia comum para aliviar os sintomas da cólica de seus filhos,<sup>99-102</sup> em alguns casos evitam alimentos produtores de gás (por exemplo, cebola, alho, repolho ou leguminosas).<sup>101,102</sup>

Dietas restritas, como a dieta LFM, tanto em mães que amamentam quanto em crianças em crescimento, precisam ser conduzidas e supervisionadas adequadamente, e após consulta com um nutricionista especializado, pois pode levar não apenas ao comprometimento da adequação nutricional, mas também ao desenvolvimento de maus comportamentos alimentares e fobias alimentares.

### Estudos relacionados a frutanos em crianças com DFDA

Os frutanos são FODMAPs comumente presentes na dieta habitual de adultos e crianças.<sup>103</sup> Os frutanos são ricos em ligações frutossil-frutose que chegam intactas ao intestino, uma vez que não podem ser hidrolisadas por enzimas humanas.<sup>103-105</sup> Esses oligossacarídeos sofrem fermentação colônica, aumentam a produção de gás e a distensão luminal subsequente que podem exacerbar os sintomas em indivíduos com SII.<sup>42,106</sup> No entanto, limitar os frutanos pode reduzir a ingestão de alimentos saudáveis (i.e. fibras) e bifidobactérias.<sup>104,107</sup>

Em um recente estudo cruzado duplo-cego, randomizado, controlado por placebo,<sup>108</sup> 23 crianças com SII completaram diários basais de dor abdominal e de evacuações por uma semana e diários alimentares de três dias. Escores de depressão, ansiedade e somatização foram medidos através de questionários validados. As crianças foram aleatoriamente designadas para receber refeições com ou frutanos ou maltodextrina (0,5 g/kg; máximo de 19 g) por 72 horas, seguido por um período de *washout* de pelo menos 10 dias.

A produção de hidrogênio e metano na respiração foi testada no início e durante cada período do estudo. Indivíduos sensíveis e não sensíveis a frutanos foram semelhantes nos sintomas basais e dieta, avaliação psicossocial, subtipo de SII e produção de gás. Houve um número significativamente maior de episódios diários de dor abdominal, inchaço mais grave e flatulência durante a dieta com frutanos em

comparação com a dieta com maltodextrina. A produção de hidrogênio (mas não de metano) foi significativamente maior durante o período de frutanos).

### Estudos relacionados à lactose em crianças com DFDA

Três ECRs sobre uma dieta com restrição de lactose foram concluídos<sup>109-111</sup> em crianças com DFDA,<sup>112</sup> bem como um maior número de ensaios observacionais ou não controlados.<sup>113-124</sup> A maioria dos estudos mais antigos foi feita com a terminologia antiga de dor abdominal recorrente (DAR). Dois dos três ECRs sobre dieta isenta de lactose feitos em crianças com DAR<sup>109,110</sup> foram avaliados através de uma Revisão Cochrane<sup>125</sup> e incluídos em uma revisão sistemática por Rutten et al.<sup>126</sup>

Lebenthal et al.<sup>110</sup> estudaram o efeito da intolerância à lactose em DAR através de um tratamento não controlado e um teste de tolerância controlado randomizado. Das 69 crianças com intolerância à lactose 38 receberam fórmula infantil com lactose ou sem lactose por seis semanas. A ingestão de lactose aumentou os sintomas em 48% das crianças com má absorção de lactose e 24% dos absorvedores de lactose. Das 69 crianças, 40 continuaram com dieta livre de lactose por 12 meses. Após 12 meses, a melhoria da dor abdominal foi semelhante nos dois grupos, independentemente de serem absorvedores ou portadores de má absorção de lactose (40% vs. 38%).

Em outro estudo duplo-cego com desenho cruzado, feito em 39 crianças com DAR,<sup>109</sup> as crianças foram orientadas a continuar com a dieta habitual nas duas primeiras semanas, enquanto na terceira e quarta semanas elas receberam uma dieta livre de lactose e durante a quinta e sexta semanas receberam aleatoriamente ou lactose (2 g/kg) ou um placebo com sabor similar. Relatou-se que um terço das crianças foi beneficiado pela dieta sem lactose, mas não houve correlação entre a melhoria e os resultados do teste sanguíneo de tolerância à lactose, teste do hidrogênio no ar expirado ou resposta clínica ao teste de tolerância à lactose.

Em 2003, Gremse et al.<sup>111</sup> fizeram um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado. Trinta crianças, entre três e 17 anos, com DAR e má digestão de lactose definida por um aumento > 10 ppm no teste respiratório de hidrogênio expirado, receberam leite com lactose-hidrolisada ou leite com lactose por duas semanas. Os escores de dor abdominal, inchaço, flatulência e diarreia foram semelhantes nos indivíduos que apresentaram aumento >10 ppm ou >20 ppm no teste respiratório de hidrogênio expirado após a ingestão de lactose. Devido aos resultados conflitantes dos estudos acima, outros ECRs prospectivos são necessários para esclarecer a eficácia de uma dieta com restrição de lactose em crianças com DGIFs-DA que apresentam má absorção de lactose,<sup>93</sup> ao passo que, de acordo com uma recente revisão sistemática,<sup>38</sup> as evidências atuais da literatura não encorajam o uso de dieta com restrição de lactose em todas as crianças com SII. Dados em estudos com adultos também são inconclusivos e ainda não está claro se a má absorção de lactose é parte dos sintomas da SII ou se as duas condições podem simplesmente coexistir em alguns pacientes.<sup>38</sup>

## Estudos relacionados à frutose em crianças com DFDA

A frutose é um monossacarídeo, do qual as crianças americanas consomem uma média de 54,7g/dia (representa aproximadamente 10% de sua ingestão calórica diária).<sup>127</sup> A frutose é dependente do transportador de glicose 5 (GLUT5) e do transportador de glicose 2 (GLUT2) para absorção passiva.<sup>112</sup> Um estudo prospectivo sobre o efeito da dieta com baixo teor de lactose e/ou frutose,<sup>116</sup> quatro estudos prospectivos sobre o efeito de uma dieta com baixo teor de frutose<sup>97,128,129</sup> ou ingestão de frutose<sup>130</sup> e dois estudos retrospectivos<sup>124,131</sup> sobre o efeito de uma dieta de baixo teor de frutose foram feitos em crianças (tabela 2).

Em um estudo prospectivo controlado,<sup>97</sup> 103 crianças com DGIFs-DA foram randomizadas para uma dieta com restrição de frutose (n = 51) ou grupo sem intervenção dietética (n = 52) por duas semanas. Menor intensidade de dor abdominal, mas não menor frequência, foi relatada pelas crianças que recebiam a dieta com restrição de frutose (independentemente do resultado do teste respiratório para frutose). Em um estudo observacional prospectivo,<sup>129</sup> 75 crianças com DGIFs-DA e teste respiratório positivo para frutose em uma dieta com restrição de frutose mostraram uma redução geral na frequência de dor abdominal e na gravidade da dor.<sup>129</sup> Gomara et al.<sup>128</sup> fizeram o teste respiratório para frutose com várias doses de frutose, inclusive 1g, 15g e 45g em 32 crianças com DGIFs-DA. Eles descobriram que 11 (34%) das 32 crianças estudadas apresentavam má absorção de frutose com as doses de 15 ou 45g. Após uma dieta com restrição de frutose de duas semanas, recomendada por nutricionista, nove das 11 crianças (82%) apresentaram uma melhoria significativa.<sup>128</sup>

Recentemente, um estudo de 82 crianças com distúrbios funcionais da dor abdominal cujo histórico era sugestivo de uma possível correlação com a ingestão de frutose revelou que apenas 40% delas apresentavam má absorção definida pelo aumento do hidrogênio exalado e apenas metade delas com má absorção eram sintomáticas. Os autores sugeriram que a hipersensibilidade visceral, em vez da má absorção em si, pode se correlacionar com os sintomas em alguns pacientes.<sup>130</sup> Escobar et al.<sup>131</sup> fizeram o teste respiratório para frutose com 1g/kg (até 25g) em 222 crianças com DGIFs-DA e descobriram que 121 de 222 crianças (55%) apresentavam má absorção de frutose e 93 (77%) delas melhoraram com uma dieta com baixo teor de frutose recomendada pela nutricionista.

Em um estudo retrospectivo,<sup>124</sup> 55/142 (39%) crianças apresentaram má absorção de frutose, identificada pelo teste respiratório para frutose, mas várias delas também apresentaram múltiplos testes positivos de carboidratos, o que tornou pouco clara a resposta à dieta. Em outro estudo<sup>122</sup> que envolveu 220 crianças com DAR, algumas crianças ainda se queixaram de sintomas abdominais quando ingeriam leite ou alimentos com frutose, apesar de um teste negativo de tolerância duplo-cego placebo-controlado, com lactose ou frutose (25% com leite e 48% com frutose respectivamente).

De maneira semelhante à lactose,<sup>38,132</sup> uma melhoria nos sintomas abdominais foi relatada na dieta com restrição de frutose, independentemente da presença ou ausência de má absorção de frutose.<sup>91,133,134</sup>

## Estudos relacionados ao sorbitol em crianças com DFDA

Nenhum estudo prospectivo com restrição apenas de sorbitol foi concluído em crianças com DGIFs-DA,<sup>110</sup> enquanto dois estudos prospectivos<sup>128,129</sup> avaliaram uma combinação de dieta com baixos teores de frutose e sorbitol (tabela 2).

Um relato de caso<sup>135</sup> descreveu uma menina de 15 anos com dor abdominal crônica, provavelmente devido à ingestão de sorbitol contido em goma de mascar sem açúcar, que melhorou com a eliminação da fonte de sorbitol. Em um estudo retrospectivo, Däbritz et al.<sup>124</sup> descobriram que 109/146 (75%) crianças com DAR submetidas a teste respiratório de hidrogênio exalado tinham má absorção de sorbitol e 27/31 (87%) que iniciaram uma dieta com restrição de sorbitol relataram melhoria dos sintomas.

## Discussão

Um efeito benéfico significativo de uma dieta BFM sobre os sintomas clínicos tem sido relatado por vários estudos em adultos com SII<sup>37,97</sup> enquanto em crianças há atualmente dados muito limitados e apenas um pequeno estudo duplo-cego randomizado. As evidências para apoiar uma mudança na dieta materna para o tratamento da cólica infantil também é fraca. Assim, mais pesquisas são necessárias antes que recomendações possam ser feitas para crianças.

Devido à complexidade de criar dietas BFM e os potenciais desequilíbrios nutricionais, a orientação de profissionais com experiência em manejo dietético é importante, particularmente em crianças, para garantir a adequação nutricional e o potencial de crescimento. Atualmente, é difícil prever quais pacientes se beneficiariam de uma dieta BFM devido à falta de um biomarcador específico e de uma relação entre os testes respiratórios e a melhoria dos sintomas. Quando os médicos consideraram a dieta BFM, eles devem estar cientes das limitações de curto e longo prazo, inclusive o impacto na qualidade de vida determinado por múltiplas restrições, as possíveis alterações na microbiota intestinal e a falta de conhecimento da eficácia relativa em crianças.

Atualmente, a reintrodução gradual do FODMAPs na dieta após a fase de eliminação é recomendada.<sup>82</sup> Essa abordagem permite uma dieta personalizada baseada na tolerância individual e evita a super-restrição com potenciais desequilíbrios nutricionais. A suplementação com probióticos específicos também pode restaurar a microbiota intestinal alterada pela dieta BFM.<sup>83</sup>

Aumentar o conhecimento sobre o teor de FODMAPs e melhorar a rotulagem e a análise dos alimentos são importantes<sup>70</sup> para os clínicos e nutricionistas elaborarem uma dieta BFM sob medida e facilitar a adesão à dieta.

Mais pesquisas são necessárias para identificar a melhor maneira de reintroduzir alimentos com FODMAPs e quais alimentos são responsáveis pelos sintomas de cada paciente.<sup>34</sup> Além disso, mais dados sobre adesão, eficácia e segurança em longo prazo também são necessários.

As evidências atuais não apoiam o uso de uma dieta com restrição de lactose em todas as crianças com SII. Mais trabalhos são necessários para elucidar o papel das dietas com restrição de frutanos e frutose exclusivamente para o tratamento de DFDA na população pediátrica.

Concluindo, uma dieta com baixo teor de FODMAPs é uma intervenção terapêutica dietética promissora em adultos com SII, mas a eficácia dessa abordagem em crianças com SII e DFDA ainda não está clara. Esforços adicionais ainda são necessários para esclarecer quais pacientes e com que tipo de restrição de FODMAPs seriam beneficiados para garantir a adequação nutricional, para facilitar o reconhecimento do teor de FODMAPs e para simplificar a adesão à dieta.

## Disponibilidade de dados e material

O compartilhamento de dados não se aplica a este artigo, já que nenhum conjunto de dados foi gerado ou analisado durante o estudo.

## Conflitos de interesse

S. Salvatore participou como consultor e/ou palestrante para Deca, IMS-Health, Danone, Nestlé, Menarini; Nikhil Thapar participou como membro do conselho consultivo e/ou palestrante da Nutricia, Danone. Yvan Vandenplas participou como investigador clínico e/ou membro do conselho consultivo e/ou consultor e/ou palestrante para Abbott Nutrition, Aspen, Biocodex, Danone, Nestlé Health Science, Nestlé Nutrition Institute, Nutricia, Mead Johnson Nutrition, Merck, Phacobel, Rontis, United Pharmaceuticals, Wyeth e Yakult. Annamaria Staiano participou como investigadora clínica e/ou membro do conselho consultivo e/ou consultora e/ou palestrante para DMG, Valeas, Angelini, Miltè, Danone, Nestlé, Sucampo, Menarini. Miguel Saps atuou como consultor científico para Forest, Quintiles, Ardelyx, IM HealthScience, QOL Medical e Sucampo. Mas nenhum dos fabricantes ou empresas acima mencionados teve qualquer participação ou envolvimento neste estudo.

## Apêndice. Material adicional

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.jpdp.2019.05.019](https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2019.05.019).

## Referências

1. Staudacher HM, Kurien M, Whelan K. Nutritional implications of dietary interventions for managing gastrointestinal disorders. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:105–11.
2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006;130:1377–90.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150:1262–79.
4. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016;150:1443–55.
5. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology.* 2016;150:1456–68.
6. Tarsitano F, Castelluzzo MA, Concolino D, Pensabene L. Functional abdominal pain. *Curr Pediatr Rep.* 2018;6:67–78.
7. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:71–80.

8. Boronat AC, Ferreira-Maia AP, Matijasevich A, Wang YP. Epidemiology of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3915–92.
9. Giannetti E, de'Angelis G, Turco R, Campanozzi A, Pensabene L, Salvatore S, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome in children: prevalence at diagnosis and at follow-up. *J Pediatr.* 2014;164:1099–110.
10. Bueno L, Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut.* 2002;51:i19–23.
11. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Selective dysfunction of mechanosensitive intestinal afferents in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1995;108:636–43.
12. Kellow JE, Eckersley GM, Jones M. Enteric and central contributions to intestinal dysmotility in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 1992;37:168–74.
13. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA.* 2004;292:852–8.
14. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Corinaldesi R. A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut.* 2002;51:i41–4.
15. Pensabene L, Talarico V, Concolino D, Ciliberto D, Campanozzi A, Gentile T, et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children: a multicenter prospective study. *J Pediatr.* 2015;166:903–7.
16. Saps M, Pensabene L, Turco R, Staiano A, Cupuro D, Di Lorenzo C. Rotavirus gastroenteritis: precursor of functional gastrointestinal disorders? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:580–3.
17. Saps M, Pensabene L, Di Martino L, Staiano A, Weschler J, Zheng X, et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr.* 2008;152:812–6.
18. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitchell CM, Cramer EM, Lowman BC, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and non patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1988;95:701–8.
19. Bonilla S, Saps M. Early life events predispose the onset of childhood functional gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78:82–91.
20. Turco R, Miele E, Russo M, Mastroianni R, Lavorgna A, Paludetto R, et al. Early-life factors associated with pediatric functional constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:307–12.
21. Saps M, Lu P, Bonilla S. Cow's-milk allergy is a risk factor for the development of FGIDs in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:166–9.
22. Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, Parisi F, Concolino D, Borrelli O, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients.* 2018;10:1716.
23. Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Can J Gastroenterol.* 1999;13:15a–7a.
24. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annu Rev Med.* 2011;62:381–96.
25. Buonavolontà R, Coccorullo P, Turco R, Boccia G, Greco L, Staiano A. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:500–5.
26. Henstrom M, Diekmann L, Bonfiglio F, Hadizadeh F, Kuech EM, von Köckritz-Blickwede M, et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut.* 2018;67:263–70.
27. Llanos-Chea A, Fasano A. Gluten and functional abdominal pain disorders. *Nutrients.* 2018;10:1491.

28. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014;146:1500–12.
29. Eswaran S, Tack J, Chey WD. Food: the forgotten factor in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011;40:141–62.
30. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27:36–47.
31. Bohn L, Storsrud S, Tornblom H, Bengtsson U, Simrén M. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:634–41.
32. Simrén M, Abrahamsson H, Björnsson ES. Exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with IBS. *Gut*. 2001;48:20–7.
33. Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Malagelada JR. Impaired small bowel gas propulsion in patients with bloating during intestinal lipid infusion. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1853–7.
34. Dolan R, Chey WD, Eswaran D. The role of diet in the management of irritable bowel syndrome: a focus on FODMAPs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:607–15.
35. Spencer M, Chey WD, Eswaran S. Dietary renaissance in IBS: has food replaced medications as a primary treatment strategy? *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014;12:424–40.
36. Oświęcimska J, Szymlak A, Roczniak W, Girczys-Poledniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*. 2017;62:17–30.
37. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55:897–906.
38. Newlove-Delgado TV, Martin AE, Abbott RA, Bethel A, Thompson-Coon J, Whear R, et al. Dietary interventions for recurrent abdominal pain in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD010972.
39. Zannini E, Arendt EK. Low FODMAPs and Gluten-free foods for irritable bowel syndrome treatment: lights and shadows. *Food Res Int*. 2018;110:33–41.
40. Barrett JS, Geary RB, Muir JG, Irving PM, Rose R, Rosella O, et al. Dietary poorly absorbed, shortchain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:874–82.
41. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, Shepherd SJ, Irving PM, Biesiekierski JR, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and genesis of symptoms in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1366–73.
42. Murray K, Wilkinson-Smith V, Hoad C, Costigan C, Cox E, Lam C, et al. Differential effects of FODMAPs (fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols) on small and large intestinal contents in healthy subjects shown by MRI. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:110–9.
43. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr J*. 2015;14:36.
44. Böhn L, Storsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Tornblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:1399–407.
45. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:487–95.
46. Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M. The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:837–41.
47. Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci*. 2003;48:86–92.
48. Nath A, Haktanirlar G, Varga Á, Molnár MA, Albert K, Galambos I, et al. Biological activities of lactose derived prebiotics and symbiotic with probiotics on gastrointestinal system. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54:18.
49. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. 2017;9:1021.
50. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought – western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1399–409.
51. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc*. 2006;106:1631–9.
52. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adults; diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. London: NICE; 2015.
53. Gibson PR, Shepherd SJ. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:657–66.
54. Khan MA, Nusrat S, Khan MI, Nawras A, Bielefeldt K. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: is it ready for prime time? *Dig Dis Sci*. 2015;60:1169–77.
55. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:8–10.
56. Varney J, Barrett J, Scarlata K, Catsos P, Gibson PR, Muir JG. FODMAPs: food composition, defining cutoff values and international application. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32:53–61.
57. Monash University Low FODMAP Diet app; 2016. Disponível em: <http://www.med.monash.edu.au/cecs/gastro/fodmap/iphone-app.html> [acesso 27.03.19].
58. Digestive Health Foundation. Disponível em: <http://www.CDHF.ca> [acesso 27.03.19].
59. Magge S, Lembo A. Low-FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2012;8:739–45.
60. Madsen JL, Linnet J, Rumessen JJ. Effect of non absorbed amounts of a fructose-sorbitol mixture on small intestinal transit in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 2006;51:147–53.
61. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017;66:1241–51.
62. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, Valeur J, Brokstad K, Hatlebakk JG, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29:4.
63. Zhou SY, Gilliland M 3rd, Wu X, Leelasinjaroen P, Zhang G, Zhou H, et al. FODMAP diet modulates visceral nociception by lipopolysaccharide-mediated intestinal inflammation and barrier dysfunction. *J Clin Invest*. 2018;128:267–80.
64. Boradyn KM, Przybyłowicz KE. Low FODMAP diet: a potential treatment of functional abdominal pain in children. *Perspect Public Health*. 2017;137:314–5.
65. Halmos EP. A low FODMAP diet in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31 Suppl. 1:5–14.
66. Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5:261–8.
67. Whelan K, Martin LD, Staudacher HM, Lomer MC. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence based review of FODMAP restriction,

- reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31:239–55.
68. Chey WD. Food: the main course to wellness and illness in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:366–71.
  69. Tuck C, Barrett J. Re-challenging FODMAPs: the low FODMAP diet phase two. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl. 1:5–11.
  70. Chumpitazi BP, Lim J, McMeans AR, Shulman RJ, Hamaker BR. Evaluation of FODMAP carbohydrates content in selected foods in the United States. *J Pediatr.* 2018;199:252–5.
  71. Muir JG, Rose R, Rosella O, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Measurement of short-chain carbohydrates in common Australian vegetables and fruits by high-performance liquid chromatography (HPLC). *J Agric Food Chem.* 2009;57:554–65.
  72. McMeans AR, King KL, Chumpitazi BP. Low FODMAP dietary food lists are often discordant. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:655–6.
  73. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, et al. Quantification of fructans, galactooligosaccharides and other shortchain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24:154–76.
  74. Muir JG, Gibson PR. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2013;9:450–2.
  75. Gibson PR, Burgell RE. Easing concerns about the low FODMAP diet in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153:886–7.
  76. Does a low FODMAP diet help IBS? *Drugs Ther Bull.* 2015;51:91–6.
  77. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1506–13.
  78. Yao CK, Gibson PR, Shepherd SJ. Design of clinical trials evaluating dietary interventions in patients with functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:748–58.
  79. Staudacher HM. Nutritional, microbiological and psychosocial implications of the low FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl. 1:16–9.
  80. Larsen T, Hausken T, Otteraaen YS, Hovdenak N, Mueller B, Lied GA. Does the low FODMAP diet improve symptoms of radiation-induced enteropathy? A pilot study. *Scand J Gastroenterol.* 2017;7:1–8.
  81. O’Keefe M, Jansen C, Martin L, Williams M, Seamark L, Staudacher HM, et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018;30:e13154.
  82. Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, Burton JP, Herbison P, Schultz K, et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4632–43.
  83. Staudacher HM, Lomer MC, Farquharson FM, Louis P, Fava F, Franciosi E, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores *Bifidobacterium* species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2017;153:936–47.
  84. de Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, Batman B, O’Brien LA, Leeper JA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013;67:895–903.
  85. Staudacher H, Ross FS, Briscoe ZM, Irving PM, Whelan K, Lomer MC. Advice from a dietitian regarding the low FODMAP diet broadly maintains nutrient intake and does not alter fibre intake. *Gut.* 2015;64:A143–4.
  86. Farida JP, Shah ED, Ball S, Chey WD, Eswaran SL. Micronutrient intake changes with the low FODMAP and mNICE diets. *Amer J Gastroenterol.* 2017;112:S247.
  87. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, Ball S, Jackson K. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified nice guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1824–32.
  88. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: many question marks for a catchy acronym. *Nutrients.* 2017;16:E292.
  89. Brewer MS. Natural antioxidants: sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2011;10:221–47.
  90. Chumpitazi BP, Cope JL, Hollister EB, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:418–27.
  91. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015;64:93–100.
  92. Lis DM, Stellingwerff T, Kitic CC, Fell JM, Ahuja KD. Low Fodmap: a preliminary strategy to reduce gastrointestinal distress in athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:116–23.
  93. Chumpitazi BP, Hollister EB, Oezguen N, Tsai CM, McMeans AR, Luna RA, et al. Gut microbiota influences low fermentable substrate diet efficacy in children with irritable bowel syndrome. *Gut Microb.* 2014;5:165–75.
  94. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Editorial: predicting response to a low FODMAP diet in children – authors’ reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:776.
  95. Valeur J, Småstuen MC, Knudsen T, Lied GA, Røseth AG. Exploring gut microbiota composition as an indicator of clinical response to dietary FODMAP restriction in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2018;63:429–36.
  96. Turco R, Salvatore S, Miele E, Romano C, Marseglia GL, Staiano A. Does a low FODMAPs diet reduce symptoms of functional abdominal pain disorders? A systematic review in adult and paediatric population, on behalf of Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44:53.
  97. Wirth S, Klodt C, Wintermeyer P, Berrang J, Hensel K, Langer T, et al. Positive or negative fructose breath test results do not predict response to fructose restricted diet in children with recurrent abdominal pain: results from a prospective randomized trial. *Klin Padiatr.* 2014;226:268–73.
  98. Iacovou M, Mulcahy EC, Truby H, Barrett JS, Gibson PR, Muir JG. Reducing the maternal dietary intake of indigestible and slowly absorbed short-chain carbohydrates is associated with improved infantile colic: a proof-of-concept study. *J Hum Nutr Diet.* 2018;31:256–65.
  99. Iacovou M. Adapting the low FODMAP diet to special populations: infants and children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32:43–5.
  100. Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J.* 2012;16:1319–31.
  101. Abdallah E, Elneim A. Dietary habits during the postpartum period among a sample of lactating women in Sudan. *J Nurs Health Sci.* 2014;3:1–6.
  102. Alouane L, Ghriissi A, Benkhalel I. Dietary habits of postpartum mothers during breastfeeding. *Ann Nutr Metab.* 2013;63:412.
  103. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP, Ahuja JK. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr.* 1999;129:1407S–11S.
  104. Roberfroid MB. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr.* 2007;137:2493S–502S.

105. Niness KR. Inulin and oligofructose: what are they? *J Nutr.* 1999;129:1402S–6S.
106. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, Gibson PR. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:765–71.
107. Carabin IG, Flamm WG. Evaluation of safety of inulin and oligofructose as dietary fiber. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1999;30:268–82.
108. Chumpitazi BP, McMeans AR, Vaughan A, Ali A, Orlando S, Elsaadi A, et al. Fructans exacerbate symptoms in a subset of children with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:219–25.
109. Dearlove J, Dearlove B, Pearl K, Primavesi R. Dietary lactose and the child with abdominal pain. *Br Med J.* 1983;286:1936102.
110. Lebenthal E, Rossi TM, Nord KS, Branski D. Recurrent abdominal pain and lactose absorption in children. *Pediatrics.* 1981;67:828–32.
111. Gremse DA, Greer AS, Vacik J, DiPalma JA. Abdominal pain associated with lactose ingestion in children with lactose intolerance. *Clin Pediatr.* 2003;42:341–5.
112. Chumpitazi BP, Shulman RJ. Dietary carbohydrates and childhood functional abdominal pain. *Ann Nutr Metab.* 2016;68 Suppl. 1:8–17.
113. Liebman WM. Recurrent abdominal pain in children: lactose and sucrose intolerance, a prospective study. *Pediatrics.* 1979;64:43–5.
114. Barr RG, Levine MD, Watkins JB. Recurrent abdominal pain of childhood due to lactose intolerance. *N Engl J Med.* 1979;300:1449–52.
115. Christensen MF. Recurrent abdominal pain and dietary fiber. *Am J Dis Child.* 1986;140:738–9.
116. Blumenthal I, Kelleher J, Littlewood JM. Recurrent abdominal pain and lactose intolerance in childhood. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:2013–4.
117. Wald A, Chandra R, Fisher SE, Gartner JC, Zitelli B. Lactose malabsorption in recurrent abdominal pain of childhood. *J Pediatr.* 1982;100:65–8.
118. Bhan MK, Arora NK, Ghai OP, Dhamija NK, Nayyar S, Fotedar A. Lactose and milk intolerance in recurrent abdominal pain of childhood. *Indian J Pediatr.* 1982;49:199–202.
119. Webster RB, DiPalma JA, Gremse DA. Lactose maldigestion and recurrent abdominal pain in children. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1506–10.
120. Ceriani R, Zuccato E, Fontana M, Zuin G, Ferrari L, Principi N, et al. Lactose malabsorption and recurrent abdominal pain in Italian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:852–7.
121. Gremse DA, Nguyenduc GH, Sacks AI, DiPalma JA. Irritable bowel syndrome and lactose maldigestion in recurrent abdominal pain in childhood. *South Med J.* 1999;92:778–81.
122. Gijsbers CF, Kneepkens CM, Buller HA. Lactose and fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: results of double-blinded testing. *Acta Paediatr.* 2012;101:e411–5.
123. Ockeloen LE, Deckers-Kocken JM. Short and long-term effects of a lactose-restricted diet and probiotics in children with chronic abdominal pain: a retrospective study. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18:81–4.
124. Däbritz J, Mühlbauer M, Domagk D, Voos N, Henneböhl G, Siemer ML, et al. Significance of hydrogen breath tests in children with suspected carbohydrate malabsorption. *BMC Pediatr.* 2014;14:59.
125. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;23:CD003019.
126. Rutten JM, Korterink JJ, Venmans LM, Benninga MA, Tabbers MM. Nonpharmacologic treatment of functional abdominal pain disorders: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:522–35.
127. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med.* 2008;10:160.
128. Gomara RE, Halata MS, Newman LJ, Bostwick HE, Berezin SH, Cukaj L, et al. Fructose intolerance in children presenting with abdominal pain. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:303–8.
129. Wintermeyer P, Baur M, Pilic D, Schmidt-Choudhury A, Zilbauer M, Wirth S. Fructose malabsorption in children with recurrent abdominal pain: positive effects of dietary treatment. *Klin Padiatr.* 2012;224:17–21.
130. Hammer V, Hammer K, Memaran N, Huber WD, Hammer K, Hammer J. Relationship between abdominal symptoms and fructose ingestion in children with chronic abdominal pain. *Dig Dis Sci.* 2018;63:1270–9.
131. Escobar MA Jr, Lustig D, Pflugeisen BM, Amoroso PJ, Sherif D, Saeed R, et al. Fructose intolerance/malabsorption and recurrent abdominal pain in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:498–501.
132. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006;118:1279–86.
133. Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics.* 2006;117:54–9.
134. Berg LK, Fagerli E, Martinussen M, Myhre AO, Florholmen J, Goll R. Effect of fructose-reduced diet in patients with irritable bowel syndrome, and its correlation to a standard fructose breath test. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:936–43.
135. Hyams JS. Chronic abdominal pain caused by sorbitol malabsorption. *J Pediatr.* 1982;100:772–3.