



Efeitos de diferentes intervenções dietéticas na artrite reumatoide

Effects of different dietary interventions on rheumatoid arthritis

Efectos de diferentes intervenciones dietéticas sobre la artritis reumatoide

Tatiane Silva Florêncio¹, Flávia Veronezi Manfredi¹, Paula Pens Alves¹, Dayane Pêdra Batista de Faria¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão da literatura a fim de entender os efeitos das intervenções dietéticas na artrite reumatoide. **Métodos:** Revisão da literatura dos últimos 10 anos, de acordo com as recomendações PRISMA (Preference Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) por meio de busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, através dos descritores em saúde rheumatoid arthritis AND diet e artrite reumatoide AND dieta, sendo selecionados por ensaios clínicos com adultos e/ou idosos. **Resultados:** Os estudos demonstraram que pacientes com artrite reumatoide que consumiram dieta mediterrânea ou dieta com alimentos fontes de nutrientes com propriedades anti-inflamatórias e/ou antioxidantes, assim como suplementos alimentares, apresentaram melhora nos índices de atividade da doença como DAS-28 (Disease Activity Score), nos marcadores inflamatórios como PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de homossedimentação) e anti-CCP (peptídeo citrulinado anticíclico), e na qualidade de vida. **Considerações finais:** Intervenções dietéticas e suplementação nutricional podem contribuir para a melhoria do quadro clínico e a qualidade de vida de pacientes com AR. Contudo, estudos adicionais tornam-se necessários.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Dieta, Dieta mediterrânea, Inflamação, Terapia nutricional.

ABSTRACT

Objective: To carry out a literature review in order to understand the effects of dietary interventions on rheumatoid arthritis. **Methods:** Literature review from the last 10 years, in accordance with PRISMA (Preference Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) recommendations through electronic search in the PubMed, Lilacs and SciELO databases, using the health descriptors rheumatoid arthritis AND diet and rheumatoid arthritis AND diet, being selected through clinical trials with adults and/or elderly people. **Results:** Studies have shown that patients with rheumatoid arthritis who consumed a Mediterranean diet or a diet containing foods that are sources of nutrients with anti-inflammatory and/or antioxidant properties, as well as dietary supplements, showed an improvement in disease activity indexes such as DAS-28 (Disease Activity Score), inflammatory markers such as CRP (C-reactive protein), ESR (homosedimentation rate) and anti-CCP (anticyclic citrullinated peptide), and quality of life. **Final considerations:** Dietary interventions and nutritional supplementation can contribute to improving the clinical condition and quality of life of patients with RA. However, additional studies are necessary.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Diet, Mediterranean diet, Inflammation, Nutritional therapy.

¹ Centro Universitário Anhanguera de São Paulo – Unidade Santo André, Santo André - SP.

RESUMEN

Objetivo: Realizar una revisión de la literatura para comprender los efectos de las intervenciones dietéticas en la artritis reumatoide. **Métodos:** Revisión de la literatura de los últimos 10 años, de acuerdo con las recomendaciones PRISMA (Preference Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) mediante búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Lilacs y SciELO, utilizando los descriptores de salud reumatoide artritis AND dieta y artritis reumatoide AND dieta, siendo seleccionados a través de ensayos clínicos con adultos y/o personas mayores. **Resultados:** Los estudios han demostrado que los pacientes con artritis reumatoide que consumieron una dieta mediterránea o una dieta que contiene alimentos que son fuentes de nutrientes con propiedades antiinflamatorias y/o antioxidantes, así como suplementos dietéticos, mostraron una mejora en los índices de actividad de la enfermedad como DAS-28 (Disease Activity Score), marcadores inflamatorios como PCR (proteína C reactiva), VSG (tasa de homosedimentación) y anti-CCP (péptido citrulinado anticíclico) y calidad de vida. **Consideraciones finales:** Las intervenciones dietéticas y la suplementación nutricional pueden contribuir a mejorar la condición clínica y la calidad de vida de los pacientes con AR. Sin embargo, son necesarios estudios adicionales.

Palabras clave: Artritis reumatoide, Dieta, Dieta mediterránea, Inflamación, Terapia nutricional.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune crônica caracterizada por danos progressivos nas articulações, incapacidade, produção de autoanticorpos e características sistêmicas, resultando, em última instância, em incapacidade grave e mortalidade prematura (MOTA LMH, et al., 2012).

A etiologia da AR ainda é desconhecida, no entanto, alguns estudos (CUTOLO M, et al., 2022; CASSOTTA M, et al., 2021) demonstram a influência de fatores genéticos e ambientais, incluindo o tabagismo e a alimentação, em sua patogênese.

Estima-se que a prevalência de AR afeta de 0,5 e 1,0% da população adulta nos países desenvolvidos, apresentando uma incidência anual de 5 a 50 casos a cada 100.00 pessoas (SINGH JA, et al., 2011). Na América Latina, existem poucos estudos sobre a prevalência de AR. No México, estudo realizado por Peláez-Ballestas I, et al. (2011) apontou prevalência geral de 1,6% com maior frequência entre as mulheres.

Já no Brasil, um estudo realizado em Minas Gerais por Chermont GC, et al. (2008) revelou prevalência de 0,46% na população estudada. O manejo da AR consiste em uma abordagem multimodal. A terapia farmacológica consiste em medicamentos antirreumáticos modificadores da doença, tanto sintéticos convencionais quanto biológicos, além de terapia anti-inflamatória com anti-inflamatórios não esteroides ou glicocorticoides (SMOLEN JS, et al., 2018).

Uma das ferramentas, amplamente utilizada na prática clínica para o acompanhamento do paciente com AR é o questionário Disease Activity Score, que consiste em perguntas com objetivo de mensurar o índice de atividade da AR através do número de juntas dolorosas e edemaciadas, sendo 28 articulações. Alguns marcadores inflamatórios, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), podem ser correlacionados ao DAS-28. Com base nessa avaliação, é obtida uma pontuação que pode ser classificada em remissão da doença, atividade leve, atividade moderada ou atividade alta (MEDEIROS MM, et al., 2015).

É importante ressaltar a necessidade de acompanhamento contínuo por equipe multiprofissional, composta por médico reumatologista, nutricionista, fisioterapeuta, farmacêutico, enfermeiro, entre outros para a adequado manejo da saúde do paciente (GENEL F, et al., 2020).

Recentemente, tem aumentado o interesse no papel da dieta na AR, em relação ao desenvolvimento e a evolução da doença (GOIA C, et al., 2020). A qualidade da dieta pode representar tanto risco de doenças quanto fator de proteção, com base nas propriedades de alimentos específicos.

Escolhas dietéticas específicas podem induzir efeitos pró-inflamatórios (por exemplo, carne vermelha, sal, ingestão calórica excessiva). Por outro lado, algumas opções alimentares, como peixes ricos em lipídeos, fruta e outros, podem ter efeitos anti-inflamatórios (OLIVIERO F, et al., 2015).

Atualmente, não existem diretrizes dietéticas específicas para a AR, e em alguns países, como o Brasil, recomenda-se que os pacientes com AR adotem uma alimentação equilibrada (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2011).

Diante da necessidade de monitoramento constante dos pacientes com artrite reumatoide, e considerando os desafios enfrentados por muitos indivíduos para manter a doença em remissão, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão de literatura dos últimos 10 anos, a fim de entender os efeitos das intervenções dietéticas na artrite reumatoide.

MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura apoiada na recomendação PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis) (MOTHER D, et al., 2009). Os estudos foram selecionados por meio de busca eletrônica nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO.

A pesquisa foi realizada nos idiomas português, inglês e espanhol, no período de dezembro de 2023 a janeiro de 2024, por dois revisores simultaneamente (T.S.F e D.P.B.F), de forma independente. Os descritores utilizados nas bases de dados foram: “artrite reumatoide”; “dieta” e suas variáveis na língua inglesa: “rheumatoid arthritis”; “diet”; e na língua espanhola: “artrita reumatoide”; “dieta”.

Entre os descritores empregados foram utilizados o operador booleano AND. A seleção dos descritores, bem como as variáveis nos diferentes idiomas, foi realizada com auxílio da plataforma Descritores em Ciência da Saúde.

Os critérios de elegibilidade dos artigos foram: 1) artigos originais, 2) publicados nos últimos 10 anos, 3) redigidos nos idiomas português, inglês e espanhol, 3) realizados em seres humanos, 4) conduzidos com adultos e/ou idosos, 5) com conteúdo relativo a intervenções alimentares e resultados laboratoriais e/ou clínicos e/ou radiológicos e/ou sintomas de AR e/ou índices de remissão de AR.

Não foram incluídos artigos de revisão, comunicação breve, cartas e editoriais. Os artigos, selecionados após a leitura dos títulos, foram avaliados com base nos resumos.

Seguindo os critérios de inclusão previamente estabelecidos, foram considerados adequados para a leitura na íntegra e avaliação dos métodos e resultados. Foram realizadas buscas manuais nas referências de todos os estudos selecionados pelos avaliadores.

RESULTADOS

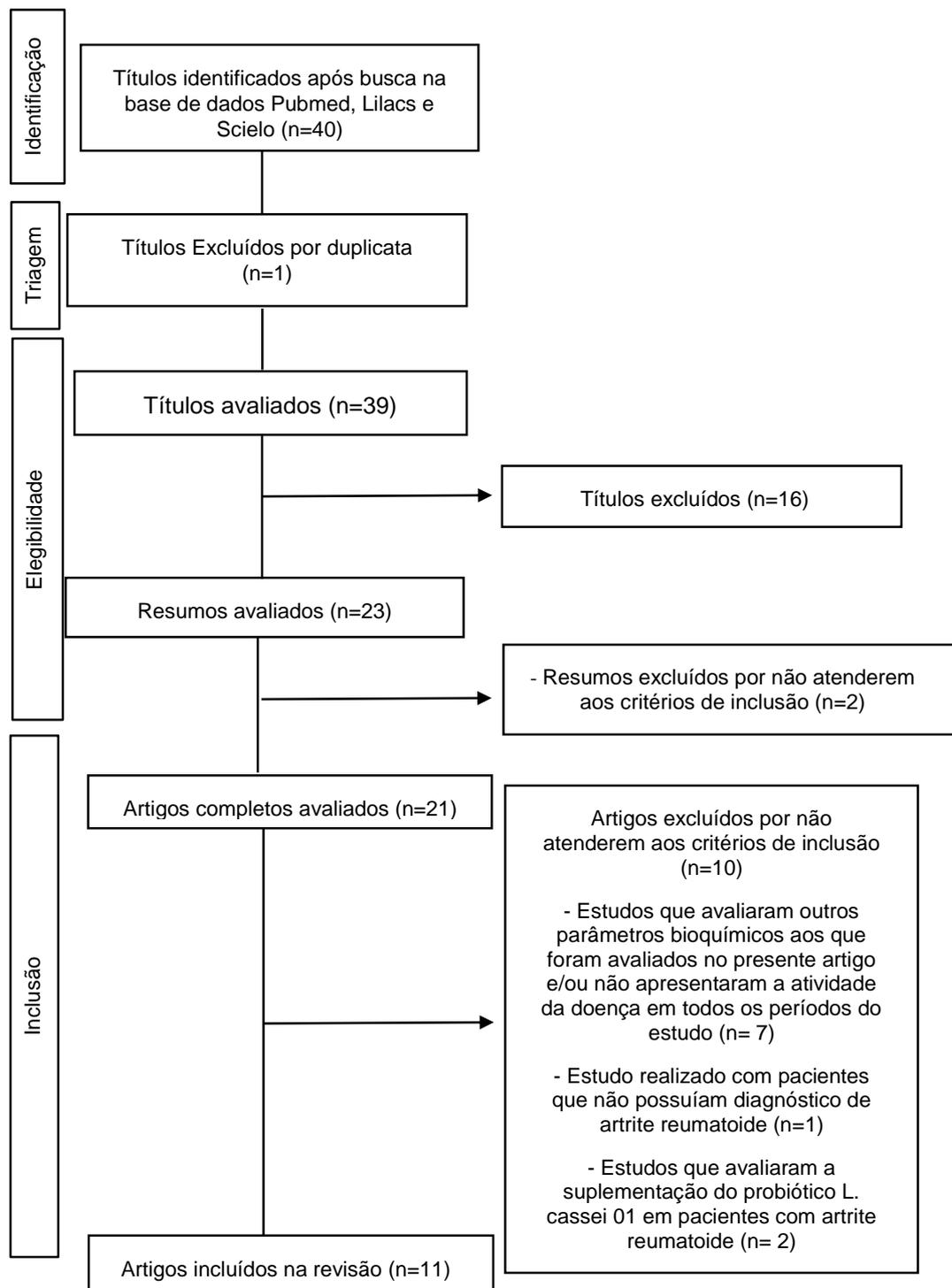
Artigos incluídos na revisão

No levantamento inicial sobre AR e dieta, foram identificados 40 artigos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, foram selecionados para leitura na íntegra 21 artigos, dos quais 11 foram incluídos no estudo. (SHISHAVAN NG, et al., 2016; GARNER S, et al., 2018; LINDQVIST HM, et al., 2018; THIMÓTEO NSB, et al., 2019; VADELL AKE, et al., 2020; TURESSON WADELL A, et al., 2021; HULANDER E, et al., 2021; GUAGNANO MT, et al. 2021; WALRABENSTEIN W, et al., 2023; GHASEMINASAB-PARIZI M, et al., 2022; PAPANDREOU P, et al., 2023). A **Figura 1** apresenta o fluxograma para seleção dos artigos do estudo.

A origem dos estudos foram: Irã (SHISHAVAN NG, et al., 2016; GHASEMINASAB-PARIZI M, et al. 2022), Canadá (GARNER S, et al., 2018), Suécia (LINDQVIST HM, et al., 2018; VADELL AKE, et al., 2020; TURESSON WADELL A, et al., 2021; HULANDER E, et al., 2021), Brasil (THIMÓTEO NSB, et al., 2019), Itália (GUAGNANO MT, et al., 2021), Holanda (WALRABENSTEIN W, et al., 2023), Grécia (PAPANDREOU P, et al., 2023).

Com relação às populações de estudo, observou-se tamanho amostral com variação entre 23 e 193 adultos com diagnóstico de artrite reumatoide, com idades entre 18-71 anos. O delineamento dos estudos selecionados incluiu 5 ensaios clínicos randomizados controlados, 2 ensaios clínicos randomizados cruzados simples cego, 3 ensaios clínicos randomizados controlados e cruzados, 1 ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo.

Figura 1 - Fluxograma para seleção dos artigos incluídos no estudo segundo PRISMA.



Fonte: Florêncio TS, et al., 2024.

Quadro 1 - Resumo dos estudos incluídos na revisão.

Autores/ ano/local	N- sexo (idade)- grupos do estudo	Desenho do estudo	Objetivos	Duração da intervenção	Resultados
Shishavan NG, et al., 2016. Tabriz, Iran.	58, mulheres (20 a 50 anos); 28 mulheres com artrite reumatoide (suplementadas com vitamina K - 1 comprimido mastigável por dia contendo 10mg de filoquinona); 30 controles com artrite reumatoide (suplementadas com placebo semelhante a vitamina k-1 na aparência, preparado para este estudo).	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Examinar os efeitos da vitamina K1 (filoquinona) no biomarcador de destruição articular e anticorpos em pacientes com artrite reumatoide.	8 semanas.	<p>- Os parâmetros bioquímicos no grupo suplementado com vitamina K e no grupo controle, no início e no fim do tratamento, foram respectivamente: níveis séricos de metaloproteinase de matriz-3 (MMP-3): 34,93±9,94 e 31,3±11,23 (p=0,198); 33,3±11,71 e 32,2±12,61 (p=0,415), fator reumatoide: 19,0 (10,5-60,5) e 47,0 (13,75) (p=0,215); 16,0 (9,0-57,5) e 41,0 (13,70) (p=0,829). Avaliação no grupo suplementado com vitamina K mostrou diminuição no fator reumatoide, estatisticamente significante comparado ao valor inicial do mesmo grupo (p=0,041).</p> <p>- A DAS-28, também diminuiu significativamente no grupo suplementado com vitamina K (12,56%, PD 0,041) sem alteração significativa entre os dois grupos.</p>
Garner S, et al., 2018. Calgary, Canadá.	23, inicialmente 23 mulheres e 5 homens (45-29 anos); 13 pacientes com artrite reumatoide com diagnóstico < 1 ano (aconselhamento sobre nutrição e exercícios físicos); 10 controles com artrite reumatoide com diagnóstico < 1 ano (atendimento padrão).	Ensaio clínico randomizado controlado.	Avaliar o efeito de uma breve intervenção de aconselhamento individualizado sobre atividade física e ingestão alimentar, em comparação com o tratamento padrão.	24 semanas.	<p>- Média da diferença de alteração nos índices bioquímicos no grupo intervenção e no grupo controle, após 24 semanas de tratamento, foram respectivamente: PCR:1,7 (4,4) e -2,21 (26,6) (p=0,067), VHS: -0,69 (8,1) e -11,6 (19,9) (p=0,152). - Alteração média da diferença nos índices de atividade da doença ao longo de 24 semanas, no grupo intervenção e no grupo controle, foi respectivamente: DAS28: -1,31 (1,52) e -2,63 (2,31) (p=0,142), contagem de articulações inchadas (28 articulações): -3,5 (4,7) e -11,4 (9,5) (p=0,033), contagem das articulações sensíveis: -2,6 (4,4) e -12,8 (7,8) (p=0,003), duração de rigidez matinal (min): -119,4 (186,4) e -45,5 (173,9) (p=0,339).</p>
Lindqvist HM, et al., 2018. Västra Götaland, Suécia.	23, mulheres (25-65 anos); 20 pacientes com artrite reumatoide - atividade moderada a alta (dieta com substituição de uma refeição por 75 g de mexilhão azul); 19 controles com artrite reumatoide - atividade moderada a alta (dieta com substituição de uma refeição por 75 g de carne).	Estudo randomizado, controlado e cruzado.	Avaliar se uma dieta rica em mexilhões azuis, além do tratamento médico convencional, poderia reduzir a atividade da doença em pacientes com AR estabelecida.	11 semanas.	<p>- Houve uma diminuição estatisticamente significante na DAS-28 durante o período de dieta com mexilhão azul em relação ao grupo controle (p=0,017), entretanto, não foi observada diferença estatisticamente significante entre as medidas no final dos dois períodos de dieta (p=0,200). - Após 11 semanas de intervenção, o grupo com dieta de exclusão, em comparação com o grupo controle, apresentou uma diminuição estatisticamente significativa DAS-28-PCR (p=0,048) e na saúde global VAS (p=0,041). Além disso, foi observado menos articulações sensíveis (p=0,075) e menor PCR (p=0,106) no grupo intervenção, porém sem diferença estatisticamente significantes. - O grupo que consumiu a dieta de mexilhão azul apresentou um maior número de respondedores moderados e bons, de acordo com os critérios da EULAR (Liga Europeia Contra o Reumatismo), em comparação com o grupo controle (p = 0,036).</p>

<p>Thimóteo NSB, et al., 2019.</p> <p>Paraná, Brasil.</p>	<p>38, mulheres (50,5 – 55 anos); 20 mulheres com artrite reumatoide (ingestão dieta habitual + ingestão de suco de cranberry (500ml/dia) com baixo teor calórico); 18 controles com artrite reumatoide (ingestão de dieta habitual).</p>	<p>Estudo prospectivo.</p>	<p>Avaliar os efeitos do consumo de suco de cranberry (<i>Vaccinium macrocarpon</i>) sobre os biomarcadores inflamatórios e a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>- Os parâmetros bioquímicos no grupo que ingeriu suco de <i>cranberry</i> e no grupo controle, no início e no fim da intervenção, foi respectivamente: PCR (mg/L): 3,10 (1,45-8,60) e 2,85 (0,85-10,65) ($p>0,050$); 5,55 (1,50-9,10) e 3,95 (1,90-10,50) ($p>0,050$); fator reumatoide: 7,55 (4,2-44,95) e 7 (3,65-59,4) ($p>0,050$); 19,7 (13,5-49,3) e 32,25 (4,1-54,9) ($p>0,050$); peptídeo citrulinado anticíclico (Anti-CCP): 1,55 (0,55-86,1) e 0,9 (0,5-75,95) ($p=0,034$); 6 (1,5-34,3) e 5,55 (0,8-20,8) ($p>0,050$), VHS: 18,5 (6-32,45) e 22 (5-33) ($p>0,050$); 32,5 (12-40) e 20 (15-42) ($p>0,050$). - Diferença na atividade da doença entre o grupo que ingeriu suco de <i>cranberry</i> e o grupo controle, no início e no fim da intervenção, foi respectivamente: 3,48 (2,68-4,65) e 2,99 (2,18-3,58) ($p=0,048$); 3,59 (3,19-5,23) e 3,52 (2,90-4,57) ($p>0,050$).</p>
<p>Vadell AKE, et al., 2020.</p> <p>Gotemburgo, Suécia.</p>	<p>50, avaliou-se 36 mulheres e 11 homens (média de 61 anos); 43 pacientes com artrite reumatoide- atividade moderada (dieta anti-inflamatória); 42 controles com artrite reumatoide-atividade moderada (dieta semelhante à ingestão alimentar geral na Suécia).</p>	<p>Estudo cruzado simples cego.</p>	<p>Avaliar se uma dieta anti-inflamatória, rica em ácidos graxos ômega 3, fibras alimentares e probióticos reduz a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide.</p>	<p>10 semanas.</p>	<p>- DAS28-VHS no início do estudo e após 10 semanas, no período de intervenção e no período de controle, foi respectivamente: 3,39 (2,66–4,41] e 3,05 (2,41–3,79) ($p=0,012$); 3,42 [2,86–4,46] e 3,27 (2,76–4,31) ($p=0,649$), sendo a diferença entre os períodos estatisticamente significativa ($p=0,040$). -Estimativa de diferença na atividade da doença entre o período de intervenção e o período de controle, foi respectivamente: DAS28-VHS: – 0,369 (–0,628–0,111) e – 0,080 (–0,335–0,174) ($p=0,116$), sem articulações sensíveis no final do período: 33,2 (16,1-56,2) e 27,1 (12,7-48,7) ($p=0,572$), articulações inchadas: 48,6 (23,8-74,1) e 37,3 (16,2-64,5) ($p=0,383$), DAS28-PCR: – 0,455 (–0,698, –0,212) e – 0,222 (–0,461–0,017) ($p=0,169$), VHS: – 0,051 (–0,347–0,245) e 0,210 (–0,081–0,501) ($p=0,194$).</p>
<p>Turesson Wadell A, et al., 2021.</p> <p>Gotemburgo, na Suécia.</p>	<p>47, 36 mulheres e 11 homens (mediana de 62,8 anos); 22 pacientes com artrite reumatoide com diagnóstico ≥ 2 anos (dieta anti-inflamatória, denominada de dieta de fibras); 25 controles com artrite reumatoide com diagnóstico ≥ 2 anos (dieta semelhante a ingestão alimentar sueca, denominada de dieta de proteínas).</p>	<p>Estudo randomizado, controlado e cruzado.</p>	<p>Investigar possíveis efeitos da dieta anti-inflamatória na artrite reumatoide na capacidade funcional e outros aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde.</p>	<p>10 semanas.</p>	<p>- Não houve diferença estatisticamente significativa entre o período da dieta anti-inflamatória e o período da dieta controle para o questionário de avaliação de saúde (HAQ-DI) na análise principal (média: -0,041, IC 95%: -0,162, 0,081, $p = 0,503$), entretanto, ao excluir os participantes com alterações de tratamento farmacológico, a diferença entre os períodos de dieta, favorecendo a intervenção, tornou-se muito maior (média: -0,135, IC 95%: -0,270, 0,001, $p = 0,051$). - A funcionalidade física (SF36) melhorou durante o período da dieta do grupo intervenção em comparação com o período da dieta do grupo controle (média: 5,392, IC 95%: -0,520, 11,304, $p = 0,073$), porém sem diferença estatisticamente significativa. - Houve uma melhora significativa na funcionalidade física (SF-36) durante o período da dieta do grupo intervenção (média: 5,791, EP: 2,120, IC 95%: 1,576, 10,005). -Média de mudança dos índices de atividade da doença do grupo intervenção</p>

					em comparação com o grupo controle, foi respectivamente: escala Visual Analógica Rigidez matinal (mm): -1,200 (-6,822- 4,421) e 1,718 (-6,174-9,610) (p=0,666), rigidez matinal (min): -0,354 (-10,314-9,607) e 3,748 (-10,233-17,730) (p=0,595).
Hulander E, et al., 2021. Gotemburgo, Suécia.	50, 39 mulheres e 11 homens (mediana de 63 anos); 26 pacientes com artrite reumatoide com diagnóstico \geq 2 anos (dieta anti-inflamatória); 24 controles com artrite reumatoide com diagnóstico \geq 2 anos (dieta semelhante a dieta do ocidente).	Estudo randomizado, controlado e cruzado.	O objetivo foi avaliar os efeitos da manipulação dietética sobre a inflamação em pacientes com AR.	10 semanas.	- Não houve efeitos da dieta sobre a PCR (P = 0,125) ou VHS (p = 0,059) em nenhum dos grupos. - Nos pacientes (n=29) com alta adesão da dieta (>80%), as alterações na VHS durante o período da dieta de intervenção tiveram uma diminuição estatisticamente significativa em comparação com as alterações no período de dieta controle (média: -5,490; IC 95%: -10,310, -0,669; p = 0,027). - Durante o período da dieta de intervenção, houve concentrações séricas reduzidas nos ligantes de quimiocinas: CXCL1 (média: -0,268; IC 95%: -0,452, -0,084; p= 0,006), CXCL5 (média: -0,278; IC 95%: -0,530, -0,026 p = 0,031), CXCL6 (média: -0,251; IC 95%: -0,433, 0,069; p = 0,009) e membro da superfamília do ligante do fator de necrose tumoral 14 (TNFSF14) (média: -0,139; 95 % IC: -0,275, -0,002; p = 0,047) em comparação com mudanças dentro do período da dieta controle.
Guagnano MT, et al., 2021. Chieti, Itália.	28, mulheres (média de 52,23 anos); 15 pacientes com artrite reumatoide com dieta de exclusão de carne (exceto peixe), glúten e lactose (e todos os produtos lácteos); 13 controles com dieta balanceada.	Ensaio clínico randomizado controlado.	Avaliar o efeito de uma dieta de exclusão de carne (exceto peixe), glúten e lactose (excluindo todos os produtos lácteos e alimentos que os contenham) em pacientes com AR de longa data e bem controlada, em comparação com uma dieta balanceada de controle, incluindo os alimentos da dieta de exclusão.	12 semanas.	- No recrutamento e após 12 semanas de intervenção, os parâmetros bioquímicos no grupo em dieta de exclusão em comparação ao controle, foram respectivamente: proteína C reativa: 0,7 (0,5-0,9) e 0,5 (0,4-0,5) (p=0,032); 0,6 (0,4-0,7) e 0,5 (0,4-0,55) (p=0,306) e velocidade de hemossedimentação (VHS): 21 (18-25) e 21 (18-24) (p=0,735) 16 (13-20,5) e 22 (18-25) (p=0,069). - O grupo com dieta de exclusão em comparação ao grupo controle, apresentou uma diminuição estatisticamente significativa na percepção da dor (p<0,001). - Não se observou diferença estatisticamente significativa na pontuação de atividade da doença em 28 articulações (DAS28) antes e depois de qualquer dieta.
Walrabenstein W, et al., 2023. Amsterdã, Holanda.	77, 71 mulheres e 6 homens (52,8 - 56,4 anos); 40 pacientes com artrite reumatoide - atividade da doença baixa a moderada (dieta baseada em alimentos integrais e vegetais, atividade física e controle do	Estudo clínico randomizado controlado.	Determinar o efeito de um programa de estilo de vida multidisciplinar em pacientes com AR com atividade da doença baixa a moderada.	16 semanas.	- Após 16 semanas de intervenção o grupo que recebeu dieta baseada em alimentos integrais e vegetais, atividade física e controle do estresse apresentou uma diminuição estatisticamente significativa na atividade da doença em 28 articulações (DAS28) em relação ao grupo controle (IC 95% 0,41, 1,29; p<0,0001), além disso observou-se menor valor de PCR (-1,3 mg/l), porém sem diferença estatisticamente significativa.

	estresse); 37 controles com artrite reumatoide - atividade da doença baixa a moderada (cuidados habituais).				
Ghaseminasab-Parizi M, et al., 2022. Xiraz, Irã.	102, 8 homens e 94 mulheres (18-71 anos); 32 pacientes com artrite reumatoide com diagnóstico \geq 6 meses (ingestão de 30 g/dia de linhaça torrada e moída mais dieta anti-inflamatória - grupo AIF); 35 pacientes com artrite reumatoide com diagnóstico \geq 6 meses (ingestão de 30 g/dia de linhaça torrada e moída mais dieta regular - grupo RF); 35 controles com artrite reumatoide com diagnóstico \geq 6 meses (ingestão de 30g/dia de trigo torrado e moído mais dieta regular - grupo RW).	Ensaio clínico randomizado.	Examinar o efeito da semente de linhaça com e sem dieta anti-inflamatória na atividade da doença, incapacidade, dor e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide. Um grupo de intervenção com dieta anti-inflamatória mais semente de linhaça foi incluído para verificar se tal tratamento proporciona proteção adicional em relação à semente de linhaça isoladamente.	12 semanas.	- Os índices bioquímicos no grupo AIF, no grupo RF e no grupo RW, no início e no final da intervenção, foi respectivamente: PCR (mg/L): $20,4 \pm 19,3$ e $17,2 \pm 23,2$ ($p=0,517$), $14,1 \pm 10,4$ e $13,3 \pm 9,7$ ($p=0,712$), $18,0 \pm 20,2$ e $14,5 \pm 10,3$ ($p=0,234$), VHS (mm/h): $23,8 \pm 23,1$ e $23,7 \pm 23,5$ ($p=0,976$), $25,0 \pm 11,4$ e $20,3 \pm 8,4$ ($p=0,018$), $20,2 \pm 14,6$ e $15,5 \pm 9,8$ ($p=0,025$). - Alteração da diferença na atividade da doença no início e no final da intervenção, no grupo AIF, no grupo RF e no grupo RW, foi respectivamente: DAS28-VHS: $3,61 \pm 1,20$ e $3,13 \pm 0,97$ ($p=0,057$), $3,80 \pm 1,13$ e $2,93 \pm 1,04$ ($p=0,001$), $2,63 \pm 0,86$ e $2,87 \pm 1,09$ ($p=0,110$), pontuação de dor (questionário de avaliação em saúde - HAQ) (mm escala visual analógica): $50,6 \pm 25,3$ e $31,5 \pm 25,0$ ($p=0,001$), $64,7 \pm 25,3$ e $36,7 \pm 25,4$ ($p<0,001$), $46,7 \pm 23,9$ e $42,6 \pm 26,3$ ($p=0,297$), rigidez matinal (min): $16,45 \pm 28,54$ e $4,26 \pm 8,02$ ($p=0,020$), $40,75 \pm 67,37$ e $13,41 \pm 26,20$ ($p=0,028$), $22,88 \pm 37,01$ e $15,21 \pm 23,56$ ($p=0,134$).
Papandreou P, et al., 2023. Atenas, Grécia.	40, mulheres (média de 34,03 anos); 20 mulheres com artrite reumatoide em remissão (dieta isocalórica, personalizada de acordo com os princípios da dieta do mediterrâneo e atividade física); 20 controles com artrite reumatoide em remissão (cuidados habituais - conselhos dietéticos genéricos e incentivo a prática de atividade física).	Ensaio clínico randomizado, cego.	Avaliar o efeito de um plano de dieta do mediterrâneo isocalórico personalizado com a promoção de atividade física versus cuidados habituais, em mulheres com diagnóstico de AR.	12 semanas.	- No grupo intervenção e no grupo controle, a média nos valores de proteína C reativa (PCR) no início e no fim do tratamento, foram respectivamente: $0,71 \pm 0,11$ e $0,72 \pm 0,11$ ($p=0,408$); $0,77 \pm 0,12$ e $0,75 \pm 0,11$ ($p=0,36$). - A pontuação de DAS28 no grupo intervenção e no grupo controle, no início e no fim do tratamento, foi, respectivamente: $2,83 \pm 0,19$ e $2,71 \pm 0,14$ ($p<0,001$); $2,81 \pm 0,20$ e $2,80 \pm 0,17$ ($p=0,804$).

Fonte: Florêncio TS, et al., 2024.

A duração das intervenções variou de 8 a 24 semanas. Dentre os estudos, dois investigaram os efeitos da dieta anti-inflamatória (TURESSON WADELL A, et al., 2021; VADELL AKE, et al., 2020; HULANDER E, et al., 2021), um avaliou os impactos de uma dieta isocalórica, personalizada de acordo com os princípios da dieta do mediterrâneo e atividade física (PAPANDREOU P, et al., 2023), um investigou uma abordagem alimentar fundamentada em alimentos integrais e vegetais, atividade física e controle do estresse (WALRABENSTEIN W, et al., 2023), um avaliou os efeitos do aconselhamento sobre nutrição e exercícios (GARNER S, et al., 2018), um prescreveu uma dieta isenta de carne (exceto peixe), glúten e lactose (além de todos os produtos lácteos) (GUAGNANO MT, et al., 2021), um avaliou uma dieta com 75 g de mexilhão azul (LINDQVIST HM, et al., 2018), um avaliou 500 mL/dia de suco de cranberry com a dieta habitual (THIMÓTEO NSB, et al., 2019). Alguns estudos avaliaram os efeitos de suplementos, sendo 30 g/dia de linhaça torrada e moída (GHASEMINASAB-PARIZI M, et al., 2022) e vitamina K (10 mg de filoquinona) (SHISHAVAN NG, et al., 2016). Os resultados são apresentados no **Quadro 1**.

Desfechos dos estudos

Com relação aos estudos que avaliaram os efeitos da dieta anti-inflamatória (VADELL AKE, et al. 2020; TURESSON WADELL A, et al., 2021; HULANDER E, et al., 2021), observou-se uma diminuição estatisticamente significativa no DAS28-VHS (VADELL AKE, et al., 2020) e na funcionalidade física (TURESSON WADELL A, et al., 2021) após o período de intervenção no grupo com dieta anti-inflamatória.

No estudo de Hulander E, et al. (2021), os pacientes com alta adesão da dieta (>80%) apresentaram uma diminuição estatisticamente significativa nos valores de VHS durante o período com dieta anti-inflamatória, em comparação com as alterações no período com dieta controle (dieta semelhante à consumida no ocidente). Além disso, no período com dieta anti-inflamatória, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa nas concentrações séricas dos ligantes de quimiocinas (CXCL1, CXCL5, CXCL6) e membros da superfamília do ligante do fator de necrose tumoral 14 (TNFSF14), em comparação com as mudanças no período com dieta controle. No estudo realizado na Grécia por Papandreou P, et al. (2023), que adotou uma abordagem com uma dieta isocalórica, personalizada de acordo com os princípios da dieta do mediterrâneo e atividade física, foi observado uma redução estatisticamente significativa no DAS-28 após 12 semanas de intervenção.

Outro estudo realizado na Holanda (WALRABENSTEIN W, et al., 2023) investigou uma abordagem alimentar fundamentada em alimentos integrais e vegetais, atividade física e controle do estresse. Este estudo encontrou resultados similares ao estudo grego, após 16 semanas de intervenção. Garner S, et al. (2018) avaliou os efeitos do aconselhamento sobre nutrição e exercícios. Os autores observaram que o grupo que recebeu aconselhamentos com nutricionista e fisioterapeuta apresentou uma redução estatisticamente significativa na contagem de articulações inchadas e na contagem de articulações sensíveis em relação ao grupo que recebeu atendimento padrão. Na Itália, um estudo conduzido por Guagnano MT, et al. (2021) utilizou uma dieta isenta de carne (exceto peixe), glúten e lactose (além de todos os produtos lácteos) e comparou com grupo com dieta balanceada (incluindo os alimentos da dieta de exclusão).

Ao final de 12 semanas, os marcadores inflamatórios da artrite reumatoide não foram sensíveis a nenhuma das dietas. Com relação à avaliação das articulações edemaciadas e dolorosas, o grupo com dieta de exclusão, em comparação ao grupo controle, apresentou uma diminuição estatisticamente significativa na percepção da dor. Lindqvist HM, et al. (2018) na Suécia, conduziu um estudo utilizando uma dieta com substituição de uma refeição por 75 g de mexilhão azul e comparou com um grupo controle (substituição de uma refeição por 75 g de carne). Os autores observaram que ao final de 11 semanas, o grupo que consumiu uma dieta com mexilhão azul apresentou redução estatisticamente significativa nos sintomas da doença (DAS28-PCR) e melhora na percepção da saúde.

No Brasil, um estudo conduzido por Thimóteo NSB, et al. (2019) utilizou 500 mL/dia de suco de cranberry e comparou com grupo com dieta habitual. Após 90 dias de intervenção, observou-se que o grupo que consumiu cranberry apresentou uma diminuição estatisticamente significativa nos valores de DAS-28 e anti-CCP em comparação ao grupo controle.

Com relação aos estudos conduzidos com o uso de suplementos, Ghaseminasab-Parizi M, et al. (2022), utilizou 30 g de linhaça torrada e moída. Os pacientes foram alocados em três grupos: AIF: 30 g/dia de linhaça e dieta anti-inflamatória, RF: 30 g/dia de linhaça e dieta regular e RW (controle): 30 g/dia de trigo e dieta regular. Observou-se que a suplementação com linhaça diminuiu significativamente o DAS28 no grupo RF em comparação ao grupo controle.

A intensidade da dor, a rigidez matinal e a sensação de doença diminuíram significativamente nos grupos AIF e RF. Além disso, observou-se que as medidas de incapacidade e qualidade de vida (HAQ) melhoraram em todos os três grupos, com maior extensão nos grupos AIF e RF em comparação ao grupo controle. Outro estudo realizado no Irã por Shishavan NG, et al. (2016) utilizou suplementação com vitamina K (10 mg de filoquinona) e comparou com um grupo que recebeu placebo. Ao final de 8 semanas, observou-se redução estatisticamente significativa no fator reumatoide no grupo suplementado com vitamina K em comparação ao grupo controle. Além disso, o DAS-28, também diminuiu significativamente no grupo que consumiu vitamina K, sem alteração significativa entre os dois grupos.

DISCUSSÃO

Este estudo teve por objetivo revisar a literatura científica dos últimos 10 anos sobre os efeitos das intervenções dietéticas e da suplementação na artrite reumatoide. Nesse contexto, é importante destacar que os estudos elegíveis para inclusão nesta revisão eram muito heterogêneos em relação ao tamanho amostral, idade e sexo dos participantes, com prevalência do sexo feminino. Além disso, observou-se uma grande diversidade nos desenhos dos estudos e na forma como as variáveis foram quantificadas. Apesar da heterogeneidade dos estudos incluídos nessa revisão, algumas conclusões importantes podem ser extraídas.

Os ensaios que envolveram dieta anti-inflamatória (TURESSON WADELL A, et al., 2021; VADELL AKE, et al., 2020; HULANDER E, et al., 2021; PAPANDREOU P, et al., 2023; WALRABENSTEIN W, et al., 2023) caracterizados por uma abundância de grãos integrais, aveia, leguminosas, frutas (principalmente as de cor vermelha), hortaliças, salmão, laticínios com baixo teor de gordura, ovos, oleaginosas (principalmente nozes), azeite-extravirgem e baixo consumo de carne vermelha e doces, demonstraram melhorias modestas nos marcadores de inflamação e na dor nos pacientes com AR estável e atividade moderada.

Uma revisão sistemática publicada recentemente sobre o efeito das dietas anti-inflamatórias na dor em pacientes com AR mostrou que os pacientes que receberam esse tipo de dieta apresentaram melhora expressiva na dor. Entretanto, os índices de PCR e VHS não apresentaram diferença significativas (SCHÖNENBERGER KA et al., 2021). A dieta do mediterrâneo é conhecida pelos seus benefícios anti-inflamatórios e antioxidantes. Alguns estudos evidenciam que o EPA (ácido eicosapentaenoico) e o DHA (ácido docosahexaenoico) presentes neste tipo de dieta, promovem o aumento desses componentes nas membranas celulares, substituindo o ácido araquidônico (AA) na bicamada fosfolipídica das células do sistema imunológico.

Essa substituição resulta na redução a propensão pró-inflamatória das células. Assim, o EPA e o DHA atuam como substratos para a síntese de mediadores pró-resolução, com papel essencial nos mecanismos de recuperação da homeostase após a inflamação (ISHIDA S, et al., 2009). Em uma meta-análise realizada em 2018, com ensaios clínicos randomizados, observou-se que os ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa (EPA e DHA) têm potencial para aliviar os sintomas da AR, conforme evidenciado pela redução da rigidez matinal, contagem de articulações sensíveis, dor, questionário de avaliação de saúde, VHS e concentrações de leucotrieno B₄, bem como melhor força de preensão (GIOXARI A, et al., 2018). Além disso, uma parte das fibras alimentares presentes nessas dietas não é digerida no intestino delgado, sendo fermentada pela microbiota do cólon, produzindo vários metabólitos microbianos que possuem efeitos promotores da saúde. Por exemplo, os ácidos graxos de cadeia curta têm sido associados a melhorias em relação à disbiose intestinal e à regulação de biomarcadores inflamatórios, como PCR, TNF- α (Tumour Necrosis Factor alpha) e IL-6 (Interleucina-6), que são potentes desencadeadores da atividade da doença AR (HÄGER J, et al., 2019).

Outro benefício apresentado pelas dietas anti-inflamatórias é com relação à diminuição nas concentrações de CXCL1, CXCL5, CXCL6 e TNFSF14. As quimiocinas exercem efeitos de atração quimioatraentes de neutrófilos no local da lesão, infecção ou inflamação (HOU SM, et al., 2020). Em condições fisiológicas normais os níveis de CXCL1 são extremamente baixos e aumentam consideravelmente em condições inflamatórias. A expressão de CXCL1 parece estar elevada em pacientes com AR (BORZI RM, et al., 1999). Pesquisas evidenciaram que o CXCL1 contribui para a entrada de neutrófilos na articulação na AR (KOCH AE, et al., 1995) e induz hipertrofia e apoptose de condrócitos (OLIVOTTO E, et al., 2007).

Outro estudo observou aumento nas concentrações circulantes de CXCL5 em pacientes com AR em comparação com controles saudáveis (KOCH AE, et al., 1994). Já o TNFSF14 é uma proteína indutora de osteoclastos, desempenhando um papel na promoção da progressão da destruição óssea na AR (ISHIDA S, et al., 2009). Outro estudo (GHASEMINASAB-PARIZI M, et al., 2022) incluído nessa revisão avaliou o efeito da suplementação de linhaça na AR. Os autores observaram uma atenuação na atividade da doença em pacientes com AR, possivelmente pelos mesmos mecanismos descritos acima.

Segundo Nikiphorou E, et al. (2018), pacientes com AR e presença de sobrepeso e obesidade apresentam DAS-28 mais elevado em comparação com pacientes com peso normal ou sobrepeso. Sendo assim, a prática de atividade física por parte dos pacientes com AR, sob orientação de profissional habilitado, pode contribuir para o controle do estresse, assim como para a prevenção e controle da lesão articular, resultando em prevenção da perda dos movimentos, na melhora da dor e da qualidade de vida (MOTA LMH, et al., 2012).

Portanto, a adoção de uma dieta baseada na dieta do mediterrâneo, aliada à prática de atividade física pode ser uma abordagem promissora para o manejo dos sintomas da AR e para a manutenção de um peso corporal e composição corporal saudáveis (MOTA LHM, et al., 2012). Estudo sobre exclusão de carne (exceto peixe), glúten e lactose (além de todos os produtos lácteos) (GUAGNANO MT, et al., 2021) evidenciou melhora na atividade da AR, com diminuição na concentração de PCR e na percepção da dor. Possivelmente, carne vermelha ou mesmo ingestão excessiva de alimentos

podem atuar como gatilhos em indivíduos geneticamente suscetíveis, levando ao desenvolvimento de AR. O processo inflamatório resultante abrange uma cascata de eventos e inclui a produção de citocinas e quimiocinas pelas células do tecido articular, levando a danos nas articulações e inflamação aumentada pela PCR (PHILIPOU E e NIKIPHOROU E, 2018). Em contrapartida, dieta com peixes, frutas, vegetais, oleaginosas, grãos integrais e leite e derivados desnatados contribuem para a redução da inflamação (DEMORUELLE MK, et al., 2014). Atualmente, há escassez de estudos que avaliaram dietas de exclusão de alimentos e/ou de grupos alimentares na artrite reumatoide.

Acredita-se que a exclusão de alimentos que desencadeiam uma resposta alérgica ou inflamatória pode contribuir para a redução da inflamação, alterando a população da microbiota intestinal. Além disso, sugere-se que uma resposta inflamatória crônica, induzida pela disbiose intestinal, pode contribuir criticamente para o desenvolvimento de doenças reumáticas (MOHAMMED AT, et al., 2017). Outro estudo (LINDQVIST HM, et al., 2018) que avaliou o consumo de 75 g de mexilhão azul reduziu os sintomas da doença em mulheres com AR e melhorou a percepção da saúde. O mexilhão azul é um alimento rico em selênio, iodo, B12, ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 (AGPI-n3), além de outros componentes bioativos.

Atualmente, não existe evidência sólida de que os ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 marinhos exercem efeitos analgésicos além dos efeitos anti-inflamatórios, mas alguns estudos sugerem que os AGPI-n3 marinhos suprimem diretamente a dor, embora os mecanismos ainda não sejam totalmente compreendidos (LOURDUDOSS C, et al., 2018).

Estudo que avaliou o consumo de 500 mL/dia de suco de *cranberry* (THIMÓTEO NSB, et al., 2019) mostrou diminuição na atividade da doença com diminuição nos valores de DAS28 e anti-CCP. Estudos anteriores demonstraram que os anticorpos anti-CCP são os anticorpos clinicamente mais importantes dirigidos contra antígenos do sistema da *filagrina-citrulina*, que são específicos para a AR, pois aparecem precocemente durante a evolução da enfermidade e são bastante úteis para auxiliar no diagnóstico da doença (THIMÓTEO NSB, et al., 2019). Há evidências de que a quercetina, um flavonoide presente em grandes quantidades nos

cranberries, é um potente regulador negativo da via do fator nuclear (NF)-kB (NIJVELDT RJ, et al., 2001). Além disso, foi demonstrado que a quercetina inibe as atividades da ciclooxigenase e da lipoxigenase (NIJVELDT RJ, et al., 2001).

Estas enzimas são liberadas após a estimulação do ácido araquidônico, que é o iniciador de uma resposta inflamatória geral. Além disso, foi demonstrado que o resveratrol, um polifenol também presente no suco de cranberry, diminui a expressão de genes inflamatórios relevantes para doenças cardiovasculares, modulando as vias NF-kB e JAK STAT3 em células cultivadas (NIJVELDT RJ, et al., 2001; MCKAY DL e BLUMBERG JB, 2007).

Outro estudo (SHISHAVAN NG, et al., 2016) que avaliou a suplementação de vitamina K nos pacientes com AR, evidenciou que o grupo suplementado com vitamina K apresentou diminuição no fator reumatoide, mas não foi capaz de alterar a destruição articular e o estado imunológico nos pacientes com AR. Esses achados demonstram que o papel da vitamina K nas cascatas inflamatórias e, conseqüentemente, nos níveis séricos de enzimas proteolíticas como a MMP-3 ainda necessitam de maiores investigações

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sendo assim, nosso estudo evidenciou que intervenções dietéticas e suplementação podem ser utilizadas no manejo da artrite reumatoide, proporcionando melhorias nos sintomas, redução da inflamação e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Também é importante destacar a necessidade do acompanhamento contínuo dos pacientes com AR, por profissionais habilitados, levando em consideração as particularidades de cada caso. Além disso, a heterogeneidade dos estudos ressalta a importância de mais pesquisas nessa área.

REFERÊNCIAS

1. BORZI RM, et al. Flow cytometric analysis of intracellular chemokines in chondrocytes in vivo: constitutive expression and enhancement in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *FEBS Lett.* 1999; 455(3): 238–42.
2. CASSOTTA M, et al. Nutrition and Rheumatoid Arthritis in the 'Omics' Era. *Nutrients.* 2021; 13(3): 763.
3. CHERMONT GC, et al. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26(1): 24-31.
4. CUTOLO M e NIKIPHOROU E. Nutrition and Diet in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients.* 2022; 14 (4): 888.
5. DEMORUELLE MK, et al. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26 (1): 64–7.
6. GARNER S, et al. Personalized diet and exercise recommendations in early rheumatoid arthritis: A feasibility trial. *Musculoskeletal Care.* 2018; 16(1): 167-172.
7. GENEL F, et al. Health effects of a low-inflammatory diet in adults with arthritis: A systematic review and meta-analysis. *J. Nutr. Sci.* 2020; 9: 37.
8. GHASEMINASAB-PARIZI M, et al. The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid arthritis, a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2022; 61(3): 1377-1389.
9. GIOIA C, et al. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients.* 2020; 12(5): 1456.
10. GIOXARI A, et al. Intake of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018; 45: 14-124.
11. GUAGNANO MT, et al. Improvement of Inflammation and Pain after Three Months' Exclusion Diet in Rheumatoid Arthritis Patients. *Nutrients.* 2021; 13(10): 3535.
12. HÄGER J, et al. The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2392.
13. HOU SM, et al. CXCL1 contributes to IL-6 expression in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by CXCR2, c-Raf, MAPK, and AP-1 pathway. *Arthritis Res Ther.* 2020; 22(1): 251.

14. HULANDER E, et al. Proposed Anti-Inflammatory Diet Reduces Inflammation in Compliant, Weight-Stable Patients with Rheumatoid Arthritis in a Randomized Controlled Crossover Trial. *J Nutr.* 2021;1 51(12): 3856–3864.
15. ISHIDA S, et al. The interaction of monocytes with rheumatoid synovial cells is a key step in LIGHT-mediated inflammatory bone destruction. *Immunology.* 2009; 128(12): 315–24.
16. KOCH AE, et al. Epithelial neutrophil activating peptide-78: a novel chemotactic cytokine for neutrophils in arthritis. *J Clin Invest.* 1994; 94(3): 1012–8.
17. KOCH AE, et al. Growth-related gene product alpha. A chemotactic cytokine for neutrophils in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1995; 155(7): 3660–6.
18. LINDQVIST HM, et al. Influence of Blue Mussel (*Mytilus edulis*) Intake on Disease Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: The MIRA Randomized Cross-Over Dietary Intervention. *Nutrients.* 2018; 10(4): 481.
19. LOURDUDOSS C, et al. Dietary intake of polyunsaturated fatty acids and pain in spite of inflammatory control among methotrexate treated early rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018; 70(2): 205-2012.
20. MCKAY DL e BLUMBERG JB. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors. *Nutr Rev.* 2007; 65(11): 490–502.
21. MEDEIROS MM das C, et al. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55 (6): 477-484.
22. MOHAMMED AT, et al. The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(12): 2697–2707.
23. MOHER D, et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *BMJ.* 2009; 339: 2535.
24. MOTA LMH, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012; 52(2): 135-174.
25. NIJVELDT RJ, et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74 (4): 418.
26. NIKIPHOROU E, et al. The association of obesity with disease activity, functional ability and quality of life in early rheumatoid arthritis: Data from the Early Rheumatoid Arthritis Study/Early Rheumatoid Arthritis Network UK prospective cohorts. *Rheumatology (Oxford).* 2018; 57(7): 1194–1202.
27. OLIVIERO F, et al. How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Med. Wkly.* 2015; 145: 14190.
28. OLIVOTTO E, et al. Chondrocyte hypertrophy and apoptosis induced by GRO α require three-dimensional interaction with the extracellular matrix and a co-receptor role of chondroitin sulfate and are associated with the mitochondrial splicing variant of cathepsin B. *J Cell Physiol.* 2007; 210(2): 417–27.
29. PAPANDREOU P, et al. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2023; 15(3): 676.
30. PELÁEZ-BALLESTAS I, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011; 86: 3-8.
31. PHILIPPOU E e NIKIPHOROU E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(11): 1074–1077.
32. SCHÖNENBERGER KA, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021;13(12): 4221.
33. SHISHAVAN NG, et al. Effects of Vitamin K on Matrix Metalloproteinase-3 and Rheumatoid Factor in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Nutr.* 2016; 35(5): 392-8.
34. SINGH JA, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 16(2): CD008794.

35. SMOLEN JS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018; 4: 18001 2018.
36. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Cartilha para pacientes: Artrite reumatoide. São Paulo: Comissão de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2011. Cartilha (20 p.). [Acesso em: 17 jan. 2023]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>.
37. THIMÓTEO NSB, et al. Cranberry juice decreases disease activity in women with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2019; 60: 112-117.
38. TURESSON WADELL A, et al. Effects on health-related quality of life in the randomized, controlled crossover trial ADIRA (Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis). *PLoS One*. 2021; 16(10): 0258716.
39. Vadell AKE, et al. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr*. 2020; 111(6): 1203-1213.
40. WALRABENSTEIN W, et al. A multidisciplinary lifestyle program for rheumatoid arthritis: the 'Plants for Joints' randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62(8): 2683-2691.