

Abordagens Nutricionais no Controlo da Artrite Reumatoide *Nutritional Approaches in the Management of Rheumatoid Arthritis*

Sílvia Alexandra Baptista da Silva Loureiro

ORIENTADO POR: MESTRE CRISTINA PAULA BARBOSA ARTEIRO ROMERO ANTELO

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2025



Resumo

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória e crônica caracterizada por sinovite proliferativa de padrão simétrico, que pode evoluir para destruição da cartilagem articular, erosão óssea e deformidade articular irreversível. A sua prevalência na população ocidental é estimada entre 0,5% e 1%, sendo mais frequente no sexo feminino, com uma razão de 2-3:1. O tratamento baseia-se numa abordagem precoce e agressiva, através de fármacos com o objetivo de alcançar remissão ou baixar a atividade da doença, prevenindo a progressão estrutural e preservando a funcionalidade articular. A alimentação é uma área de interesse para os doentes com AR, na procura de melhoria sintomática. Evidências sugerem que os ácidos gordos polinsaturados ómega-3 exercem efeito na diminuição da atividade inflamatória. Da mesma forma, os padrões alimentares ricos em compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, como a dieta mediterrânica, vegetariana e vegana, demonstraram um efeito benéfico na redução da inflamação sistémica. O jejum intermitente tem sido associado a melhorias sintomáticas transitórias, embora é necessário validar estes efeitos a longo prazo. Dietas de eliminação e dietas elementares evidenciaram respostas altamente individualizadas e os estudos são limitados. No que respeita à suplementação de vitaminas e minerais, a administração de vitamina D deve ser considerada em doentes com défice documentado e o ácido fólico é recomendado para prevenir os efeitos adversos do metotrexato. O uso de polifenóis, especiarias e probióticos permanece controverso, não existindo, até à data, evidência científica robusta que suporte a sua recomendação sistemática na artrite reumatoide.

Palavras-Chave

Artrite Reumatoide; Ácidos gordos polinsaturados; Dieta; Inflamação; Abordagens
Nutricionais

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by symmetrical proliferative synovitis, which can progress to cartilage destruction, bone erosion, and irreversible joint deformity. Its prevalence in the Western population is estimated to be between 0.5% and 1%, being more frequent in females, with a ratio of 2-3:1. The treatment is based on an early and aggressive approach using pharmacological agents with the goal of achieving remission or reducing disease activity, preventing structural progression, and preserving joint functionality. Nutrition is an area of interest for RA patients seeking symptomatic improvement. Evidence suggests that omega-3 polyunsaturated fatty acids exert an effect in reducing inflammatory activity. Likewise, dietary patterns rich in bioactive compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, such as the Mediterranean, vegetarian, and vegan diets, have shown beneficial effects in reducing systemic inflammation. Intermittent fasting has been associated with transient symptomatic improvements, although its long-term effects require validation. Elimination diets and elemental diets have demonstrated highly individualized responses, with limited studies available. Regarding vitamin and mineral supplementation, vitamin D administration should be considered in patients with documented deficiency, and folic acid is recommended to prevent the adverse effects of methotrexate. The use of polyphenols, spices, and probiotics remains controversial, as there is currently no robust scientific evidence supporting their systematic recommendation in rheumatoid arthritis.

Keywords

Rheumatoid Arthritis; Polyunsaturated Fatty Acids; Diet; Inflammation; Nutritional Approaches.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AA - Ácido araquidónico

ACPA - anticorpos anti-proteínas citrulinadas

AGPI - Ácidos gordos polinsaturados

AINEs - Anti-inflamatórios não-esteroides

AR - Artrite Reumatoide

DHA - Ácido docosahexaenóico

DM - Dieta Mediterrânica

DMARDs - Medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença

EPA - Ácido eicosapentaenóico

FDA - *Food and Drug Administration*

FR - Fator reumatoide

IL-1 β - Interleucina1- β

IL-6 - Interleucina-6

LTB $_4$ - Leucotrieno B $_4$

n-3 - Ácidos gordos ómega-3

n-6 - Ácidos gordos ómega-6

PCR - Proteína C Reativa

ROS - Radicais livres de oxigénio

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

Sumário

Resumo e Palavras-Chave	I
Abstract and Keywords	III
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	V
Introdução	1
Objetivos	3
Metodologia	3
Suplementação com vitaminas e minerais, polifenóis, especiarias e probióticos.	6
Padrões Alimentares	10
Análise Crítica.....	13
Conclusão.....	15
Referências.....	16

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória e crónica, caracterizada por uma sinovite proliferativa de padrão simétrico, que pode evoluir para destruição progressiva da cartilagem articular, erosão óssea mediada por osteoclastos e deformidade articular irreversível, resultando em perda funcional significativa^(1, 2). Para além do envolvimento articular, a AR pode apresentar manifestações sistémicas, incluindo nódulos reumatoides, vasculite, doença pulmonar intersticial, anemia inflamatória e um risco cardiovascular acrescido, associado a um estado pró-inflamatório persistente^(1, 3). A patogénese da AR envolve a ativação desregulada do sistema imunitário inato e adaptativo, com infiltração da membrana sinovial por linfócitos T, linfócitos B e macrófagos, levando à produção de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e os anticorpos anti-proteínas citrulinadas (ACPA). A libertação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 β (IL-1 β), promove a proliferação sinovial, angiogénese aberrante, ativação osteoclástica e degradação da matriz cartilágnea, contribuindo para a destruição articular progressiva⁽²⁾. Clinicamente, a AR manifesta-se por poliartrite simétrica, predominantemente das pequenas e médias articulações, associada a rigidez matinal prolongada, fadiga, astenia e envolvimento extra-articular variável⁽⁴⁾.

A prevalência da AR na população ocidental é estimada entre 0,5% e 1%, sendo mais frequente no sexo feminino, com uma razão de 2-3:1⁽⁵⁾. Em Portugal, a prevalência varia entre 0,8% a 1,5%, sendo mais comum em mulheres, especialmente mulheres pós-menopáusicas⁽⁶⁾.

O tratamento para a AR assenta na terapêutica farmacológica de longa duração, com o objetivo de retardar a progressão da doença, controlar os sintomas e preservar a capacidade funcional do doente. Os medicamentos mais comumente prescritos incluem anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), corticosteroides e medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs), cuja ação visa reduzir a dor, tumefação e a inflamação articular^(2, 7). Contudo, em muitos casos, a resposta ao tratamento é insatisfatória, persistindo sintomas incapacitantes, tais como dor e fadiga^(8, 9). Além disso, a terapêutica utilizada associa-se frequentemente a efeitos adversos significativos, como resistência à insulina e aumento de peso, o que por sua vez potencia o risco de doenças cardiovasculares e morbilidade global^(4, 10). Não obstante, estas estratégias terapêuticas raramente asseguram um controlo completo da doença e algumas terapêuticas farmacológicas comportam ainda risco de perda de massa óssea e hemorragia gastrointestinal⁽¹¹⁾.

A nutrição tem um papel modificável fundamental na abordagem das doenças crónicas, havendo um corpo crescente de evidência que demonstra que alterações qualitativas da alimentação estão diretamente associadas a benefícios para a saúde. A alimentação é uma área de interesse para os doentes com AR, na procura de melhoria sintomática. Contudo, o impacto de diferentes abordagens nutricionais na AR continua a ser motivo de controvérsia e incerteza na literatura disponível. Apesar do número crescente de ensaios clínicos que exploram diversas estratégias nutricionais, persistem lacunas no estabelecimento de recomendações e diretrizes nutricionais específicas baseadas em evidência robusta para esta população^(7, 12).

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo analisar o impacto da alimentação no controlo da AR, destacando o papel dos nutrientes e dos padrões alimentares na modulação da inflamação, na progressão da doença e na mitigação dos efeitos adversos associados à terapêutica farmacológica.

Metodologia

Esta revisão temática foi conduzida, através de uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. Os termos de pesquisa utilizados foram: (“rheumatoid arthritis” AND “polyunsaturated fatty acids”); (“rheumatoid arthritis” AND antioxidants) (“rheumatoid arthritis”) AND (nutrition OR “dietary interventions”) AND (management OR treatment); (“rheumatoid arthritis” AND “nutritional approaches”); (“rheumatoid arthritis” AND “dietary interventions”); (“rheumatoid arthritis” AND “diet”); (“rheumatoid arthritis” AND “inflammation”); (“rheumatoid arthritis” AND “diet” AND “inflammation”).

Foram incluídas revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados publicados nos últimos 5 anos, redigidos em inglês. Os critérios de inclusão foram estudos conduzidos em seres humanos adultos (idade ≥ 19 anos), sendo excluídos os estudos em modelos animais.

Os títulos e resumos dos estudos potencialmente relevantes foram analisados. Nos casos em que o resumo não fornecia informação suficiente para a decisão de inclusão ou exclusão, procedeu-se à leitura integral do artigo.

Foram identificados 241 artigos, dos quais 195 artigos foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão. Por fim, foram selecionados 28 artigos para análise.

Suplementação com Ácidos Gordos Polinsaturados ómega-3

Os ácidos gordos polinsaturados (AGPI) ómega -3 (n-3) têm demonstrado efeitos benéficos na AR. O ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosahexaenóico (DHA), principais AGPI n-3, são precursores de mediadores anti-inflamatórios que modulam a resposta imunitária, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , a IL-1 e a IL-6, que desempenham um papel central na fisiopatologia da AR^(7, 8). Por oposição, os ácidos gordos ómega-6 (n-6), incluindo o ácido araquidónico (AA), possuem um perfil pró-inflamatório⁽¹³⁾. AA é o precursor dos eicosanoides, que são mediadores da inflamação, sendo que a sua quantidade nas membranas celulares influencia diretamente a intensidade da resposta inflamatória. Uma menor disponibilidade de AA resulta na produção reduzida de eicosanoides pró-inflamatórios⁽⁸⁾. A proporção ideal de AGPI n-6:n-3 na alimentação situa-se entre 1-4:1; contudo, a dieta ocidental contemporânea apresenta um rácio consideravelmente mais elevado (10-20:1), favorecendo a síntese de mediadores inflamatórios⁽¹³⁾. A ingestão insuficiente de EPA nas sociedades ocidentais contribui para a acumulação de AA, perpetuando um estado pró-inflamatório. Segundo Dourado et al., maiores ingestões de EPA aumentam a presença AGPI n-3 nas membranas celulares, substituindo o AA na bicamada fosfolipídica das células do sistema imunitário⁽¹⁴⁾. O EPA atua também como inibidor competitivo da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase, enzimas fundamentais para a biossíntese dos eicosanoides⁽⁸⁾. Isto reduz a propensão pró-inflamatória das células, e o EPA atua como substrato para a síntese de mediadores pró-resolução, com um papel essencial nos mecanismos de recuperação da homeostase após a inflamação⁽¹⁴⁾. Uma revisão sistemática feita por Daien et al., que integrou 26 estudos e um total de 1.014 doentes com AR submetidos a suplementação com

AGPI n-3, reportaram melhorias significativas na rigidez matinal, contagem de articulações sensíveis e inchadas, taxa de hemossedimentação e escala visual de dor^(14, 15). Verificou-se também uma diminuição significativa dos níveis de leucotrieno B4 (LTB4), que é um mediador lipídico inflamatório com papel relevante na ativação e recrutamento de leucócitos para as zonas inflamadas. A formação excessiva de LTB4 leva a uma resposta inflamatória exacerbada, induzindo inflamação crônica em doenças como a AR. Outros resultados também apontam que houve uma diminuição do uso de AINEs, sem existir agravamento da atividade da doença⁽¹⁴⁾. A duração da suplementação parece desempenhar um papel crítico nos seus efeitos clínicos. A maioria dos estudos avaliou períodos entre três e seis meses, com análises realizadas ao fim de um mês não revelando benefícios significativos, sugerindo que a suplementação deve ser mantida por um mínimo de três meses para obter efeitos terapêuticos mensuráveis. Relativamente à dose, a grande maioria dos estudos (25 de 29) utilizou doses iguais ou superiores a 2g/dia. Os dados sobre suplementação inferior a 2 g/dia são limitados, abrangendo apenas um pequeno número de doentes (n=224)⁽¹⁵⁾. Além disso, embora os estudos sejam ainda escassos e objeto de debate, uma meta-análise feita por Rizos et al. sugere que a suplementação com AGPI n-3 pode ter um efeito protetor na redução do risco de eventos cardiovasculares, mas apenas para doses $\geq$ 2g/dia⁽¹⁶⁾. Quanto à origem dos AGPI n-3, a literatura científica incide predominantemente sobre fontes de origem animal, nomeadamente óleo de peixe, uma vez que 23 dos 31 estudos incluídos na meta-análise analisaram suplementação com EPA e DHA provenientes de fontes marinhas⁽¹⁵⁾. Apesar de todos os dados que suportam os efeitos positivos dos AGPI n-3 na AR, a heterogeneidade em relação à dosagem e à duração da intervenção, bem como a

utilização de diferentes componentes como placebo, representam limitações para estes estudos. Uma dosagem de AGPI n-3 de pelo menos 3g/dia durante pelo menos 12 semanas parece ser necessária para obter melhorias significativas nos sintomas articulares na AR⁽¹⁴⁾.

Suplementação com Vitaminas e Minerais, Polifenóis, Especiarias e Probióticos

Os antioxidantes, presentes em diversos alimentos, desempenham um papel fundamental como sequestradores de radicais livres, exercendo múltiplos efeitos biológicos relevantes. Estes incluem a inibição da proliferação de células tumorais, a modulação da absorção do colesterol, efeitos anti-inflamatórios e a regulação de reações redox^(1, 13). Na AR, verifica-se um estado de stress oxidativo, caracterizado pelo aumento da formação de espécies reativas de oxigénio - ROS, peroxidação lipídica, danos no ADN e diminuição da atividade dos sistemas antioxidantes protetores⁽¹³⁾. As ROS são espécies químicas altamente reativas e transitórias, capazes de induzir lesões celulares em proteínas e lípidos, particularmente nos tecidos articulares, exacerbando o processo inflamatório da AR⁽¹⁷⁾. A ativação de células fagocíticas, como macrófagos e neutrófilos, contribui para o aumento da produção de ROS nos doentes com AR, promovendo a progressão da doença⁽¹⁸⁾. A suplementação com antioxidantes pode, assim, desempenhar um papel relevante no controlo da inflamação crónica e na proteção de tecidos articulares, nomeadamente cartilagens e ossos. Vários micronutrientes têm sido estudados pelo seu impacto na inflamação, na saúde articular e na redução da sintomatologia da AR. Algumas vitaminas e minerais possuem propriedades antioxidantes e podem contribuir para a modulação do stress oxidativo e da resposta inflamatória⁽¹⁹⁾. Foram conduzidos treze ensaios clínicos randomizados em doentes com AR, abrangendo oito estudos sobre vitamina D, dois

sobre vitamina E, dois sobre ácido fólico (vitamina B9) e um sobre vitamina K. Contudo, as meta-análises e ensaios disponíveis não demonstraram um efeito significativo da suplementação com vitamina K, ácido fólico, vitamina D ou vitamina E na melhoria dos sintomas articulares. Da mesma forma, um estudo preliminar em 15 doentes sugeriu um efeito benéfico da suplementação com selênio, mas as suas conclusões foram refutadas por investigações subsequentes em amostras de maior dimensão. Além disso, dois estudos de pequena escala não encontraram qualquer benefício clínico na suplementação de zinco em doentes com AR. Assim, à luz da evidência atual, não existe fundamento para a prescrição de vitamina D, E, ácido fólico ou K, bem como de selênio ou zinco, para alívio da sintomatologia articular^(15, 20). No entanto, a vitamina D pode desempenhar um papel relevante na AR em contexto de deficiência. Um estudo de Buondonno et al. demonstrou que doentes com AR e níveis séricos reduzidos de 25-hidroxivitamina D apresentavam maior atividade inflamatória persistente, quando comparados com aqueles em remissão ou com baixa atividade da doença. Adicionalmente, os doentes com níveis deficitários de vitamina D tinham, em média, uma maior duração da doença, embora não tenha sido observada uma correlação estatisticamente significativa entre a duração da doença e a concentração de vitamina D. A suplementação com vitamina D nestes doentes resultou numa melhoria significativa dos parâmetros de atividade da doença, em concordância com os achados de Chandrashekara e Patted, que também avaliaram os efeitos da suplementação com esta vitamina⁽²¹⁾. Assim, embora não existam evidências sólidas que suportem a sua utilização para controlo sintomático da AR, a suplementação de vitamina D mantém-se essencial em casos de deficiência^(15, 21). Do mesmo modo, a administração de ácido fólico em doentes sob terapêutica

com metotrexato é amplamente recomendada e não está sujeita a contestação científica⁽¹⁵⁾. O ácido fólico, apesar de não possuir efeito direto sobre a AR, é essencial para prevenir e atenuar os efeitos adversos do metotrexato, fármaco de primeira linha no tratamento da doença. O metotrexato é um análogo estrutural do ácido fólico e atua como um antagonista do folato, inibindo a enzima dihidrofolato redutase, prejudicando a reciclagem de folato. Isto origina a que doentes com AR e tratados com metotrexato, apresentem níveis de folato diminuídos, afetando a síntese de nucleotídeos e a replicação celular. A suplementação com ácido fólico reduz significativamente estes efeitos adversos e deve ser sempre considerada nos doentes sob este esquema terapêutico⁽²⁰⁾. A AR está frequentemente associada à anemia, com estudos a indicarem que entre 30% e 60% dos doentes apresentam algum grau de anemia ao longo da evolução da doença. O défice de ferro pode ser atribuído a perdas sanguíneas secundárias ao uso de fármacos, como os AINEs e corticosteroides, que aumentam o risco de úlceras gástricas e hemorragia gastrointestinal. No entanto, até à data, não existe evidência robusta que suporte a suplementação com ferro em doentes com AR, sendo a decisão de suplementação determinada pela avaliação prévia⁽²²⁾.

Em relação aos polifenóis, por serem antioxidantes e anti-inflamatórios, podem ajudar a reduzir a inflamação e o stress oxidativo associados à AR⁽³⁾. Uma revisão sistemática feita por Nelson et al. analisou intervenções com polifenóis, que duraram dois a três meses e incluíram: 1.200mg/d de ácido α -lipólico, 500mg/d de quercetina, 1g/dia de resveratrol e 100mg/d de ubiquinona; com amostras entre 50 a 100 doentes por estudo, predominantemente mulheres. Os resultados evidenciaram não existir qualquer efeito do ácido α -lipólico; no entanto, sob a quercetina, resveratrol e ubiquinona encontraram melhorias significativas. No

entanto, são necessárias amostras maiores e ensaios clínicos randomizados para fornecer evidência de alta qualidade, para suportar a utilização de polifenóis na AR⁽²³⁾.

Uma revisão sistemática da literatura feita por Letarouilly et al. evidenciaram potenciais efeitos benéficos das especiarias na sintomatologia articular em doentes com AR⁽²⁴⁾. Entre os compostos estudados, destacam-se: o açafrão (um estudo, 66 doentes, 100 mg/dia)^(15, 25), a canela (um estudo, 36 doentes, 2g/dia)⁽¹⁵⁾, o alho (um estudo, 70 doentes, 1g de pó≈2,5 g de alho fresco/dia)^(15, 17), o gengibre (um estudo, 63 doentes, 1,5g de pó/dia) e a sesamina (um estudo, 44 doentes, 200 mg/dia)⁽¹⁵⁾. Contudo, apesar de os resultados destes estudos serem promissores, os dados disponíveis são ainda demasiado preliminares para recomendar a utilização destas especiarias ou suplementos na prática clínica. Além disso, não está esclarecido se as especiarias consumidas na alimentação, em doses típicas e após cozedura, possuem os mesmos efeitos que os extratos encapsulados testados nos estudos clínicos^(15, 24).

Os probióticos são definidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro”⁽¹³⁾. A administração de probióticos impacta a composição e funcionalidade da microbiota intestinal. Os probióticos têm efeitos imunomoduladores não só através da modulação direta do sistema imunitário, mas também através da regulação da permeabilidade intestinal. Os doentes com AR apresentam frequentemente disbiose intestinal, ou seja, um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal. Isto ocorre devido a vários fatores, incluindo o uso de medicamentos; dietas ricas em gorduras e pobres em fibras; a disfunção do sistema imunológico na AR pode afetar a

regulação da microbiota intestinal, favorecendo o crescimento de bactérias pró-inflamatórias; a inflamação sistêmica, que caracteriza esta doença, pode tornar a barreira intestinal mais permeável, reforçando a disbiose⁽¹⁴⁾. Os probióticos emergem como uma potencial abordagem adjuvante à terapêutica convencional^(14, 26). Segundo Daien et al., seis ensaios clínicos randomizados foram realizados sobre probióticos, sendo que três estudos encontraram efeitos benéficos nos sintomas articulares e três não encontraram efeitos significativos. Entre os estudos positivos, um utilizou estirpes de *Lactobacillus casei* durante oito semanas e os outros dois usaram *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* também durante oito semanas⁽¹⁵⁾. Uma revisão recente de Oliviero et al. salientou que o efeito da suplementação de probióticos na AR parece ser específico da espécie e da estirpe⁽¹⁴⁾. Uma revisão sistemática feita por Sanches et al. avaliaram treze estudos, incluindo 344 doentes com AR, e reportaram que a suplementação com probióticos pode diminuir a atividade da AR, com a redução moderada nos níveis da PCR. Contudo, a falta de evidência científica e a heterogeneidade dos estudos, pois são utilizadas diferentes estirpes probióticas, não permite retirar conclusões sólidas acerca da eficácia dos probióticos na AR, nem recomendar a sua prescrição sistemática^(15, 26).

Padrões Alimentares

Os doentes com AR frequentemente procuram modificar a sua alimentação como estratégia para gerir os sintomas e melhorar a sua qualidade de vida⁽²⁷⁾. Segundo o ensaio clínico randomizado, feito por Raad et al., entre 33% e 75% dos doentes acreditam que a dieta influencia a gravidade da doença e aproximadamente 50% já experimentaram alterações na dieta na tentativa de aliviar os sintomas⁽²⁸⁾.

A Dieta Mediterrânea (DM) é o padrão alimentar mais estudado na AR e aquele que reúne maior suporte científico. Caracteriza-se pelo consumo abundante de produtos vegetais, como cereais integrais, frutos, hortícolas, leguminosas e azeite, associado a um consumo moderado de aves, laticínios e ovos, e uma ingestão reduzida de carnes vermelhas e alimentos processados. Este padrão alimentar apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e cardioprotetoras^(13, 21). Segundo a revisão sistemática feita por Philippou et al., que avaliaram o impacto da DM na AR, demonstraram melhorias em parâmetros subjetivos, como a avaliação global do doente, a intensidade da dor e a rigidez matinal, assim como em indicadores funcionais, incluindo a mobilidade e a vitalidade. Assim como, também reportaram redução da inflamação sistémica, nomeadamente através da diminuição dos níveis de PCR, ainda que este achado não tenha sido universalmente consistente. Globalmente, os benefícios da DM foram mais evidentes em doentes com AR estável e atividade moderada da doença. Esta mesma revisão sistemática analisou a combinação da DM com a suplementação de AGPI n-3, sugerindo que esta abordagem pode reduzir a inflamação e o risco de comorbilidades, nomeadamente doenças cardiovasculares, diminuindo assim futuras complicações associadas à AR. No entanto, os estudos disponíveis são limitados e são necessários ensaios adicionais para reforçar estas conclusões⁽²¹⁾.

As dietas de eliminação, nas quais se excluem produtos lácteos, glúten, ovos, soja, oleaginosas, tomate, batata, açúcares, e café, entre outros, segundo Gunes-Bayir et al., demonstraram melhorias na sintomatologia articular e em biomarcadores inflamatórios, como a velocidade de hemossedimentação, PCR, TNF- α e IL-1 β . Além disso, a remoção de alimentos alergénicos pode resultar numa melhoria

clínica temporária em doentes com AR. No entanto, o retorno à alimentação habitual leva ao reaparecimento dos sintomas, sugerindo que a doença pode estar, em alguns casos, associada a reações a antigénios alimentares específicos. Reconhece-se que a falta de dados científicos, estudos controlados e a variabilidade individual na resposta a diferentes alimentos impossibilitam a definição de recomendações nutricionais uniformes para todos os doentes⁽¹⁹⁾.

As dietas elementares ou peptídicas, compostas por aminoácidos, lípidos, hidratos de carbono, vitaminas e minerais, segundo a revisão sistemática feita por Philippou et al., demonstraram redução transitória da dor e da rigidez matinal, sem impacto nos marcadores inflamatórios. No entanto, os estudos que testaram estas dietas são poucos, limitados, de baixa qualidade, de curta duração e com elevadas taxas de abandono, não suportando a sua recomendação sistemática⁽²¹⁾.

A dieta vegan é um tipo de dieta baseada em hortícolas que elimina qualquer alimento de origem animal. Em contraste, a dieta vegetariana remove carne e peixe, mas é incluído produtos lácteos e ovos⁽¹³⁾. Neste sentido, estas dietas podem predispor a défices nutricionais (ex.: proteínas, vitamina D, vitamina B12, AGPI n-3), tornando essencial um acompanhamento nutricional adequado^(13, 29).

Segundo a revisão sistemática feita por Philippou et al., as dietas vegetarianas e veganas demonstraram melhorias tanto em parâmetros subjetivos (ex.: rigidez matinal) como objetivos (ex.: redução da PCR). Os benefícios poderão estar relacionados com o consumo elevado de hortícolas, frutos, fibras alimentares e antioxidantes, contribuindo para a manutenção homeostasia da microbiota intestinal e diminuição da inflamação⁽²¹⁾.

Segundo Gunes-Bayir et al, a restrição energética (redução da ingestão energética em 500-800 kcal/dia) e o jejum intermitente mostraram potenciais benefícios na

AR, embora os estudos sejam raros. Diferentes protocolos de jejum intermitente foram estudados, incluindo: Jejum 16:8 (período alimentar restrito a 8 horas/dia); Jejum 5:2 (ingestão reduzida a 500 kcal em dois dias da semana); Jejum alternado (dias de jejum intercalados com dias de alimentação habitual); Jejum prolongado (≥ 7 dias seguidos de uma dieta vegetariana). Estudos preliminares sugerem que o jejum pode reduzir a dor e melhorar a função articular, sendo que os benefícios se mantêm até 6 meses quando seguido de uma dieta baseada em vegetais. No entanto, são necessários mais estudos para validar estes efeitos a longo prazo em doentes com AR⁽¹⁹⁾.

Análise Crítica

Dada a complexidade da AR e a necessidade de estratégias terapêuticas complementares ao tratamento farmacológico, a investigação sobre abordagens nutricionais na gestão da AR revela-se um tema de grande relevância. Apesar do crescente interesse na influência da alimentação na AR, vários desafios metodológicos limitam a robustez dos estudos nesta área. Entre os principais fatores a considerar destacam-se: Heterogeneidade das amostras - a variabilidade entre os participantes dos estudos (idade, sexo, gravidade da AR, hábitos alimentares prévios, estilo de vida, medicação concomitante e comorbilidades) dificulta a obtenção de resultados consistentes. A resposta às intervenções nutricionais pode diferir significativamente entre indivíduos, tornando difícil estabelecer uma relação causal direta entre alimentação e evolução da AR; Dificuldade em controlar todas as variáveis alimentares - nos ensaios clínicos em nutrição, é desafiante garantir que os participantes cumprem integralmente a dieta prescrita e não consomem outros alimentos que possam influenciar os resultados. Adicionalmente, fatores como qualidade dos alimentos, frequência das

refeições e interações entre nutrientes podem interferir na análise e dificultar a determinação do verdadeiro impacto de uma intervenção dietética específica. Uma das constatações é que os doentes com AR apresentam normalmente alterações do estado nutricional que pode ser comprometido devido a fatores como: a inflamação crónica, efeitos adversos dos medicamentos e alterações no metabolismo. Estes fatores poderão originar um quadro de desnutrição e sarcopenia (devido ao catabolismo proteico), assim como obesidade (uso de corticoides e à menor mobilidade) e outras comorbilidades (aumento do risco de doenças cardiovasculares). Um acompanhamento nutricional adequado pode ajudar no controlo da inflamação e na prevenção de complicações. Algumas intervenções nutricionais demonstraram benefícios significativos na modulação da atividade da doença, nomeadamente a suplementação com AGPI n-3 em doses entre 2 a 3g/dia, que se associou a uma redução da atividade inflamatória. No entanto, estes doentes devem ser incentivados a aumentar as fontes alimentares de AGPI n-3, nomeadamente pela adoção da DM, que apresenta um perfil anti-inflamatório reconhecido. As dietas vegetarianas e veganas também demonstraram potenciais efeitos benéficos na AR, uma vez que são ricas em fibras alimentares, antioxidantes e compostos anti-inflamatórios, provenientes do consumo elevado de frutas, hortícolas, cereais integrais, oleaginosas e sementes. Da mesma forma, restrições calóricas e dietas de jejum intermitente evidenciaram benefícios em doentes com AR; contudo, são necessários mais estudos para validar estes efeitos a longo prazo. Os dados relativos às dietas de eliminação, elementares ou peptídicas sugerem que as respostas são altamente individualizadas e as limitações metodológicas dos estudos conferem pouca credibilidade. Por outro lado, a suplementação com vitaminas ou minerais deverá

ser implementada apenas em casos de deficiência documentada, particularmente a vitamina D e o ácido fólico para prevenir os efeitos adversos do metotrexato. Quanto à utilização de polifenóis, especiarias e probióticos, a ausência de dados robustos e a inconsistência dos resultados não permitem, até ao momento, recomendar a sua utilização como estratégia terapêutica na prática clínica.

Conclusão

Em suma, a presente revisão temática, "Abordagens Nutricionais no Controlo da Artrite Reumatoide", representa um contributo relevante para a compreensão do impacto da alimentação na gestão desta doença. Contudo, apesar dos avanços na investigação, é essencial considerar a individualização das estratégias nutricionais, reconhecendo que as necessidades variam entre doentes.

Além disso, a necessidade de ensaios clínicos robustos e de longa duração é fundamental para reforçar a evidência e permitir a formulação de recomendações práticas mais detalhadas. Ainda assim, a crescente ênfase na nutrição como complemento ao tratamento convencional constitui um passo significativo para uma abordagem mais holística e multidisciplinar na gestão da AR.

Esta revisão sublinha ainda a importância da integração do nutricionista na equipa multidisciplinar responsável pelo acompanhamento do doente com AR, complementando a abordagem farmacológica e alinhando-se com as diretrizes mais recentes da prática clínica.

Referências

1. Djordjevic K, Milojevic Samanovic A, Veselinovic M, Zivkovic V, Mikhaylovsky V, Mikerova M, et al. Oxidative Stress Mediated Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants* (Basel). 2023;12(11).
2. Raslan MA, Raslan SA, Shehata EM, Mahmoud AS, Sabri NA, Alzahrani KJ, et al. Different modalities to manage rheumatoid arthritis: an A to Z story. *Future Sci OA*. 2024;10(1):FSO968.
3. Zeng L, Yu G, Yang K, Li J, Hao W, Chen H. The Efficacy of Antioxidative Stress Therapy on Oxidative Stress Levels in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3302886.
4. Jannas-Vela S, Candia AA, Penailillo L, Barrios-Troncoso P, Zapata-Urzua J, Rey-Puente J, et al. Role of specialized pro-resolving mediators on inflammation, cardiometabolic health, disease progression, and quality of life after omega-3 PUFA supplementation and aerobic exercise training in individuals with rheumatoid arthritis: a randomized 16-week, placebo-controlled interventional trial. *F1000Res*. 2023;12:942.
5. Papandreou P, Gioxari A, Daskalou E, Grammatikopoulou MG, Skouroliahou M, Bogdanos DP. 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).
6. Artrite Reumatoide - Sociedade Portuguesa de Reumatologia [Website]. [Citado em: 2022 Sep 6]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>.
7. Raad T, Griffin A, George ES, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Dietary Interventions with or without Omega-3 Supplementation for the Management of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(10).
8. Schonenberger KA, Schupfer AC, Gloy VL, Hasler P, Stanga Z, Kaegi-Braun N, et al. Effect of Anti-Inflammatory Diets on Pain in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;13(12).
9. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjertsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet In Rheumatoid Arthritis (ADIRA)-a randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1203-13.
10. Yudoh K, Matsuno H, Nakazawa F, Yonezawa T, Kimura T. Reduced expression of the regulatory CD4+ T cell subset is related to Th1/Th2 balance and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):617-27.
11. Wagenaar CA, van de Put M, Bisschops M, Walrabenstein W, de Jonge CS, Herrema H, et al. The Effect of Dietary Interventions on Chronic Inflammatory Diseases in Relation to the Microbiome: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13(9).
12. Sigaux J, Mathieu S, Nguyen Y, Sanchez P, Letarouilly JG, Soubrier M, et al. Impact of type and dose of oral polyunsaturated fatty acid supplementation on disease activity in inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):100.
13. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020;12(5).

14. Dourado E, Ferro M, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2020;12(11).
15. Daïen C, Czernichow S, Letarouilly JG, Nguyen Y, Sanchez P, Sigaux J, et al. Dietary recommendations of the French Society for Rheumatology for patients with chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022;89(2):105319.
16. Rizos EC, Markozannes G, Tsapas A, Mantzoros CS, Ntzani EE. Omega-3 supplementation and cardiovascular disease: formulation-based systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Heart*. 2021;107(2):150-8.
17. Moosavian SP, Paknahad Z, Habibagahi Z. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, evaluating the garlic supplement effects on some serum biomarkers of oxidative stress, and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract*. 2020;74(7):e13498.
18. Pourhabibi-Zarandi F, Rafrat M, Zayeni H, Asghari-Jafarabadi M, Ebrahimi AA. The efficacy of curcumin supplementation on serum total antioxidant capacity, malondialdehyde, and disease activity in women with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2024;38(7):3552-63.
19. Gunes-Bayir A, Mendes B, Dadak A. The Integral Role of Diets Including Natural Products to Manage Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5373-88.
20. Nguyen Y, Sigaux J, Letarouilly JG, Sanchez P, Czernichow S, Flipo RM, et al. Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;13(1).
21. Philippou E, Petersson SD, Rodomar C, Nikiphorou E. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutr Rev*. 2021;79(4):410-28.
22. Tański W, Chabowski M, Jankowska-Polańska B, Jankowska EA. Iron metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(12):4325-35.
23. Nelson J, Sjoblom H, Gjertsson I, Ulven SM, Lindqvist HM, Barebring L. Do Interventions with Diet or Dietary Supplements Reduce the Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020;12(10).
24. Letarouilly J-G, Sanchez P, Nguyen Y, Sigaux J, Czernichow S, Flipo R-M, et al. Efficacy of Spice Supplementation in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3800.
25. Hamidi Z, Aryaeian N, Abolghasemi J, Shirani F, Hadidi M, Fallah S, et al. The effect of saffron supplement on clinical outcomes and metabolic profiles in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020;34(7):1650-8.
26. Sanchez P, Letarouilly JG, Nguyen Y, Sigaux J, Barnette T, Czernichow S, et al. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(2).
27. Bustamante MF, Agustín-Perez M, Cedola F, Coras R, Narasimhan R, Golshan S, et al. Design of an anti-inflammatory diet (ITIS diet) for patients with rheumatoid arthritis. *Contemp Clin Trials Commun*. 2020;17:100524.

28. Raad T, George E, Griffin A, Larkin L, Fraser A, Kennedy N, et al. Effects of a telehealth-delivered Mediterranean diet intervention in adults with Rheumatoid Arthritis (MEDRA): a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024;25(1):631.
29. Lederer AK, Maul-Pavicic A, Hannibal L, Hettich M, Steinborn C, Gründemann C, et al. Vegan diet reduces neutrophils, monocytes and platelets related to branched-chain amino acids - A randomized, controlled trial. *Clin Nutr.* 2020;39(11):3241-50.

