



Ana Carolina Pombinho de Araújo

Dieta Mediterrânica e Ácidos Gordos Ómega-3: Que Papel na Artrite Reumatóide?

Dissertação de Mestrado

Nutrição Clínica

Coimbra, 2014

UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FACULDADE DE MEDICINA

***DIETA MEDITERRÂNICA E ÁCIDOS GORDOS ÓMEGA-3:
QUE PAPEL NA ARTRITE REUMATÓIDE?***

MESTRADO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

Ana Carolina Pombinho de Araújo

Orientação

Professora Doutora Lélita da Conceição dos Santos

Co-Orientação

Professora Doutora Maria Francisca Moraes-Fontes

Coimbra, 2014

A Faculdade de Medicina de Coimbra não aceita qualquer responsabilidade em relação à doutrina e à forma desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

Para a realização deste trabalho e desta dissertação várias pessoas deram o seu contributo. A todas elas, o meu agradecimento.

À Professora Doutora Maria Francisca Moraes-Fontes, obrigada por todas as sugestões, discussões, correcções, e orientações. Obrigada pela disponibilidade, confiança e entusiasmo, constantes ao longo de todo o trabalho.

À Professora Doutora Lèlita Santos, obrigada pela sugestão do tema, da metodologia e pela orientação.

Ao Serviço de Medicina 2 do Hospital de Curry Cabral, Lisboa, concretamente ao seu antigo director, Dr. Manuel Vaz Riscado, e ao actual director do serviço e coordenador da Unidade de Doenças Autoimunes (UDAI), Dr. Nuno Riso, obrigada por me abrirem as portas às doenças autoimunes e à nossa unidade. Obrigada por me permitirem realizá-lo na nossa unidade. Uma palavra de agradecimento a todos os colegas (passado e presente) da UDAI, pela colaboração no contacto com os doentes que participaram no estudo. Obrigada a todos os colegas do hospital que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste projecto.

Agradeço também a Alejandro Sanz, da CPH Pharma, pela disponibilidade para se reunir comigo e contribuir para a concretização deste trabalho.

Aos meus Avós, por todo o carinho, sempre e para sempre.

Aos meus Pais, obrigada por acreditarem sempre em mim, por me incentivarem sempre a continuar e por estarem sempre disponíveis para mim.

À minha irmã, Inês, pelo apoio incondicional.

Ao meu marido, Nuno, obrigada.

ÍNDICE

RESUMO	v
ABSTRACT	vi
PALAVRAS CHAVE	vii
INTRODUÇÃO	1
a) Artrite Reumatóide	1
i) Considerações epidemiológicas	1
ii) Considerações Clínicas	3
iii) Fisiopatologia da Artrite Reumatóide	5
iv) Critérios de Diagnóstico e de Classificação de Artrite Reumatóide	19
v) Marcadores de Fase Aguda na Artrite Reumatóide	23
vi) Actividade da Doença na Artrite Reumatóide	27
vii) Tratamento da Artrite Reumatóide	32
b) Dieta e Artrite Reumatóide.....	33
i) Dieta Mediterrânica	38
ii) Ácidos Gordos Ómega-3.....	41
MATERIAIS E MÉTODOS	45
RESULTADOS.....	49
a) Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada.....	49
i) Características demográficas	52
ii) Duração, terapêutica e actividade da doença no início do estudo.....	53
iii) Adesão à dieta mediterrânica	58
b) Resultados das intervenções estudadas	60
i) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica nos parâmetros inflamatórios.....	60
ii) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica no estado global de saúde (medido pela escala visual analógica)	61
iii) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica no índice de actividade articular e nas contagens de articulações dolorosas e tumefactas	62
iv) Análises de subgrupos de doentes de acordo com a terapia em curso	64
DISCUSSÃO.....	67
CONCLUSÃO	75
CONFLITO DE INTERESSES.....	76
BIBLIOGRAFIA.....	77

ANEXOS.....	I
Anexo I - Critérios de diagnóstico e classificação de artrite reumatóide.....	II
Anexo II - Actividade da doença na artrite reumatóide	IX
Anexo III - Consentimento informado	X
Anexo IV - Questionário de frequência alimentar semiquantitativo	XII
Anexo V - Texto de informação do estudo	XX
Anexo VI - Lista de alimentos ricos em ácidos gordos ômega-3	XXI
Anexo VII - Escala de Dieta Mediterrânea.....	XXIII

RESUMO

Objectivo: avaliar o impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica em parâmetros clínicos e laboratoriais num grupo de doentes com artrite reumatóide.

Desenho: Ensaio prospectivo, aleatorizado e controlado numa amostra de 37 doentes com artrite reumatóide, distribuídos por suplementação com ácidos gordos ómega-3 (n=11), dieta mediterrânica (n=8) e grupo controlo (n=15), durante 6 meses. Foi avaliado o número de articulações dolorosas e tumefactas, o estado global de saúde (avaliado pela escala visual analógica), a velocidade de sedimentação, a proteína C reactiva e foi calculado o índice de actividade de doença DAS-28 (com velocidade de sedimentação), antes e após a intervenção. Utilizaram-se os testes de Wilcoxon e Kruskal-Wallis para análise estatística dos resultados obtidos.

Resultados: Verificou-se uma diminuição significativa da velocidade de sedimentação após 6 meses de suplementação com ácidos gordos ómega-3. Os restantes parâmetros avaliados não revelaram diferenças significativas ao final dos 6 meses, independentemente do grupo de estudo e da terapêutica em curso para a artrite reumatóide. Contudo, verificou-se uma tendência para a redução do DAS-28 e do estado global de saúde avaliado pela escala visual analógica.

Conclusão: A suplementação com ácidos gordos ómega-3 provocou uma diminuição da velocidade de sedimentação ao final de 6 meses. A dieta mediterrânica não demonstrou alteração nos parâmetros avaliados. Observou-se uma tendência para a redução do DAS-28 nos doentes suplementados com ómega-3, levantando-se a necessidade de continuar a estudar este tipo de suplemento como parte da terapêutica da artrite reumatóide, idealmente com amostras de maiores dimensões.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effect of omega-3 fatty acids supplements and mediterranean diet in clinical and laboratory measures in a cohort of patients with rheumatoid arthritis.

Study Design: Prospective, randomized and controlled trial in a sample of 37 patients with rheumatoid arthritis, assigned for omega-3 fatty acids supplements (n=11), mediterranean diet (n=8) and control group (n=15), during a 6 month period. The measures evaluated were number of tender and swollen joints, global health status (evaluated by the visual analogue scale), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and the disease activity score DAS-28 was obtained before and after the intervention. The statistical analysis of the results obtained was performed by means of the Wilcoxon and Kruskal-Wallis tests.

Results: A significant reduction in the erythrocyte sedimentation rate was noted after 6 months of omega-3 fatty acids supplements. There was no significant variation in the remaining measures after 6 months, independently of the study group and the ongoing therapy for rheumatoid arthritis. However, a trend towards a reduction in DAS-28 and global health status measured by the visual analogue scale was noted.

Conclusion: Omega-3 fatty acids supplements were associated with a reduction in the erythrocyte sedimentation rate after 6 months. The mediterranean diet had no impact in the measures evaluated. A trend towards a reduction in DAS-28 was observed in the group supplemented with omega-3 fatty acids, underscoring the need for further studies of these supplements as part of rheumatoid arthritis therapy, ideally, with bigger study samples.

PALAVRAS CHAVE

Ácidos gordos polinsaturados, ômega-3, artrite reumatóide, dieta mediterrânea.

INTRODUÇÃO

a) Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica que se caracteriza pela destruição das articulações sinoviais, cursando com dor e edema articular, progredindo com incapacidade crescente e mortalidade precoce.[1]

i) Considerações epidemiológicas

Sobre a incidência e a prevalência da AR, a revisão de vários trabalhos mostrou um gradiente norte-sul, com uma incidência mais elevada nos países da Europa de Norte (29/100.000 habitantes) e América do Norte (38/100.000 habitantes) do que nos países do sul da Europa (16,5/100.000 habitantes).[2] Dentro das populações com maior prevalência de AR há também grupos de subpopulações com uma prevalência particularmente elevada de AR, nomeadamente os índios Pima (5,3%) e os índios Chippewa (6,8%).[3]

Em 2005, a prevalência da AR era estimada em 0,5 a 1,1% nos países do Norte da Europa e América do Norte, 0,3 a 0,7% nos países do Sul da Europa, e 0,1 a 0,5% nos países em vias de desenvolvimento.[4] A prevalência de AR nos países em vias desenvolvimento (3,5/1.000 habitantes) é semelhante à dos países do sul da Europa (3,3/1.000 habitantes).[2]

Alamanos et al. tentaram oferecer algumas explicações para o gradiente norte-sul observado. Uma das explicações oferecida e debatida em vários trabalhos (também discutida neste trabalho) é o papel protector do azeite, do consumo de peixe e da dieta mediterrânica, quer no desenvolvimento da AR quer na severidade da mesma. Por este motivo, o papel da dieta, concretamente da dieta mediterrânica e dos ácidos gordos ómega-3, será discutido em pormenor ao longo desta dissertação. Uma outra explicação, que diz respeito à prevalência da

Dieta Mediterrânica e Ácidos Gordos Ómega 3: Que Papel na Artrite Reumatóide?

AR nos países em vias de desenvolvimentos prende-se com o pior acesso aos cuidados de saúde, bem como a uma muito provável subestimativa da real prevalência da AR.[2]

Os dados disponíveis sobre a população portuguesa apontam para uma prevalência de 0,8% e uma incidência de 2 a 4 novos casos por cada 10.000 habitantes/ano.[5]

ii) Considerações Clínicas

Em relação às manifestações clínicas da AR, a idade média de aparecimento estima-se nos 50 anos, havendo no entanto populações em que a idade média de aparecimento da doença é menor.[2, 6] É muito mais frequente em mulheres do que em homens, estimando-se que afecte um homem por cada três mulheres afectadas.[7]

Em termos de manifestações clínicas propriamente ditas, a artrite reumatóide caracteriza-se, tradicionalmente, pela inflamação, simétrica, de articulações sinoviais – preferencialmente as pequenas articulações das mãos (interfalângicas proximais, metacarpofalângicas) e punhos (apesar de também poder afectar outras articulações sinoviais, como cotovelos, ombros, joelhos, tibiotársias, metatarsofalângicas) – com rigidez matinal associada; é também referida a presença de nódulos reumatóides e, em termos laboratoriais, a positividade para factor reumatóide e anticorpos anti-peptídios citrulinados. Radiograficamente, o *ex-libris* da AR são as erosões ósseas.[8]

Contudo, a AR também pode cursar com manifestações extra-articulares. As manifestações extra-articulares definidas como tal são as seguintes: pericardite, pleurisia, vasculite cutânea, síndrome de Felty (esplenomegália com neutropenia), neuropatia, manifestações oftalmológicas (esclerite, episclerite, vasculite retiniana), glomerulonefrite, amiloidose, queratoconjuntivite seca, xerostomia, síndrome de Sjögren secundário, fibrose pulmonar, bronquiolite obliterante pneumonia em organização (*BOOP*), mielopatia cervical, nódulos reumatóides subcutâneos e noutras localizações, vasculite de outros órgãos.[9] As manifestações extra-articulares mais frequentemente encontradas são a serosite (concretamente a pleurisia) e a vasculite cutânea.[10] O aparecimento de manifestações extra-articulares está associado a alguns factores preditores, nomeadamente: sexo masculino, presença de genes associados à AR (HLA-DRB1*04), positividade para factor reumatóide e

anticorpos anti-nucleares, tabagismo.[9] O aparecimento destas manifestações de AR não parece estar relacionado com a duração da AR propriamente dita.[10] A presença manifestações extra-articulares de AR pode cursar com pior prognóstico, estando associada a maior mortalidade (em comparação com os doentes com AR sem manifestações extra-articulares e com a população geral).[10, 11]

iii) Fisiopatologia da Artrite Reumatóide

A fisiopatologia da AR é uma área do conhecimento vasta, complexa, que envolve vários aspectos: genéticos, epigenéticos, e imunológicos. Descrevem-se nesta secção os principais factores genéticos e epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da AR, assim como as alterações do sistema imunológico que culminam na AR e as principais citocinas envolvidas nesse processo.

O Papel dos Genes

Em termos fisiopatológicos, começa-se a perceber o papel dos genes como factor de susceptibilidade no desenvolvimento da AR. A principal associação genética conhecida para a AR é dos alelos do locus HLA (*human leukocyte antigen*)-DRB1, localizado no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3). Este gene codifica as moléculas do complexo major de histocompatibilidade de classe II (MHC-II), responsáveis pela apresentação de antígenos aos linfócitos T helper CD4+.[12] Os alelos associados à AR codificam uma sequência de aminoácidos conservada, localizada no sulco do heterodímero final da molécula MHC-II, genericamente designada por epitopo comum (*shared epitope* em inglês).[13] Os alelos com este epitopo comum têm uma relação dose-efeito com a susceptibilidade e gravidade da doença, sendo muito superior nos homozigóticos em relação aos heterozigóticos; também algumas combinações de heterozigotos compostos apresentam um risco muito superior de desenvolvimento de AR.[14] Estima-se que o locus HLA-DRB1 contribua com pouco mais de um terço (37%) do risco genético da AR.[15]

De entre os loci que não estão associados ao HLA, estão já descritos vários genes com papel na susceptibilidade genética para a AR, nomeadamente: gene PTPN22, localizado no cromossoma 1p13 [16] – mutação *missense* com ganho de função, R620W, que confere

aumento da regulação da sinalização do receptor dos linfócitos T durante a selecção de linfócitos que decorre no timo, permitindo o escape à eliminação clonal de linfócitos T específicos de autoantígenos, com consequente aumento da predisposição para fenómenos autoimunes; gene TNFAI3 [17], localizado no braço longo do cromossoma 6 (6q23), cuja proteína tem um efeito regulador negativo sobre o factor de transcrição nuclear NF-κB (habitualmente envolvido nas vias de sinalização de inflamação); genes do factor-1 associado ao factor de necrose tumoral (TRAF-1) e fracção C5 do complemento (TRAF 1-C5) [18], codificado pelo cromossoma 9 (9q33-34), com efeitos na propagação da inflamação; gene STAT-4 [19], codificado pelo cromossoma 2, que desvia o fenótipo das células CD4+ durante a maturação; gene CTLA-4 [20], localizado em 2q33, envolvido na atenuação da activação de linfócitos T. Há também um sexto gene que se tem vindo a estudar como factor de susceptibilidade genética para o desenvolvimento de AR: o gene PADI-4 [21], localizado em 1p36.13, cujo produto participa na citrulinização dos resíduos de arginina, contribuindo para a formação de peptídeos citrulinados, alvo estabelecido de auto-anticorpos específicos da AR.

A Epigenética e os Factores Ambientais

Os genes HLA associados à AR, em conjunto com o gene PTPN22 contribuem com cerca de 50% do peso da genética para a susceptibilidade à AR. Assim, como explicar os restantes 50%? Vários autores sugerem, para além de pequenos contributos de outros genes de susceptibilidade, um papel para as interações entre os genes e o meio ambiente – ou seja, um papel para as alterações epigenéticas (alterações hereditárias da expressão génica sem alteração da sequência nucleotídica).[22] As alterações epigenéticas decorrem ou da metilação da cromatina ou de modificações pós-traducionais das histonas ou outras proteínas associadas à cromatina – adição de grupos metil, acetil, fosforil ou de moléculas de ubiquitina. Os

factores externos que se pensa estarem associados às alterações epigenéticas são tabaco, poluição, nutrição, infecção, envelhecimento.[22] O papel da dieta no desenvolvimento e na severidade da AR será discutido adiante.

Karlson et al., num estudo retrospectivo em que avaliaram a associação entre hábitos tabágicos e risco de AR, concluíram que a duração do hábito tabágico (superior a 20 anos) está associada a um aumento discreto do risco de AR nas mulheres. Concretamente, os autores encontraram um aumento de 39% no risco de as mulheres desenvolverem AR, valor que aumentava para 49% para AR seropositiva.[23]

Também Klareskog et al. (*Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis Study Group – grupo EIRA*), publicaram os resultados de um estudo caso-controlo sobre AR de instalação recente. Neste trabalho, os autores identificaram o tabagismo como um factor de risco ambiental para a AR com anticorpos anti-peptídeos citrulinados (anti-CCP). Também identificaram a presença de epitopo comum como factor de risco genético para a AR com anticorpos anti-CCP. Um outro achado deste trabalho foi a associação do tabagismo com o aumento de proteínas citrulinadas nos lavados bronco-alveolares dos doentes estudados. Estes autores concluíram que o tabagismo, como factor de risco ambiental, associado ao epitopo comum, pode desencadear reacções imunológicas, específicas da AR, às proteínas citrulinadas.[24]

Num trabalho um pouco mais recente (2007), Hye-Soon Lee et al. não conseguiram confirmar os resultados do grupo *EIRA*, ou seja, não encontraram evidência de uma interacção major entre ambiente (tabagismo) e genes (epitopo comum) na formação de anticorpos anti-CCP, em três coortes norte americanas.[25]

Em relação aos agentes infecciosos, há trabalhos que tentam demonstrar uma associação entre infecção e AR, nomeadamente, com o vírus Epstein-Barr (EBV). JG Saal et al. identificam a

infecção por este vírus como um factor de risco ambiental para o desenvolvimento de AR, sobretudo nos doentes com os genes HLA-DRB1 associados à AR (nomeadamente epitopo comum).[26]

Antes de se descrever em mais pormenor as várias interações celulares e moleculares que se pensa culminarem na artrite reumatóide, segue-se uma breve revisão dos dois tipos de resposta imune, inata e adaptativa.

Imunidade Inata

Em relação à imunidade inata, esta corresponde a um componente menos específico da resposta imune. Constitui a primeira linha de defesa do organismo contra uma infecção.

Vários constituintes, muitos dos quais já estão presentes antes do insulto, formam um mecanismo de defesa contra a doença que não é específico de um patogénio em particular mas antes reconhece moléculas associadas a patogénios frequentes. Este tipo de resposta imune é composto por quatro tipos de barreiras – anatómica, fisiológica, fagocítica e inflamatória.

As barreiras anatómicas são a pele e as mucosas. Entre os mecanismos de barreira fisiológica encontram-se a temperatura corporal, o pH ácido do estômago e mediadores químicos endógenos (lisozima, interferão, complemento, *toll-like receptors*, colectinas). A barreira fagocítica é constituída pelas células com esta capacidade – monócitos, neutrófilos e macrófagos. A barreira inflamatória é constituída pela resposta inflamatória: em resposta a um estímulo agressor há vasodilatação com aumento da permeabilidade capilar e exsudação de líquido extracelular (vascular) rico em proteínas, com influxo de células fagocíticas para a área afectada.[27]

Imunidade Adaptativa

A imunidade adaptativa caracteriza-se pela especificidade da resposta em relação ao estímulo (antigénio), diversidade, memória imunológica e reconhecimento de *self* e não-*self*. Os principais agentes deste tipo de resposta são os linfócitos e os anticorpos, assim como outras moléculas produzidas pelos linfócitos. A resposta da imunidade adaptativa é mais demorada que a do sistema imune inato, sobretudo num primeiro contacto do organismo com o estímulo agressor em causa.

Assim, a imunidade adaptativa permite o reconhecimento e eliminação selectiva de agentes microbianos/estranhos ao organismo. As células envolvidas neste tipo de resposta são os linfócitos B, linfócitos T e células apresentadoras de antigénios.

Os linfócitos B são produzidos e completam a sua maturação na medula óssea. Cada um expressa um receptor membranar específico (anticorpo) para um único antigénio. Quando um linfócito B é activado pelo antigénio correspondente replica-se, originando dois grupos de células: células B de memória e plasmócitos (células B efectoras).

Os linfócitos T são produzidos na medula óssea mas o processo de maturação ocorre no timo. Resultante desse processo maturativo, o linfócito T passa a expressar uma molécula ligadora de antigénios, única – o receptor da célula T. Esse tipo de receptor só reconhece antigénios se estes estiverem ligados a proteínas da membrana celular (moléculas do complexo major de histocompatibilidade – MHC). Após a ligação de um complexo antigénio-molécula MHC ao linfócito T há proliferação da célula T, com produção de células T memória e células T efectoras. Neste segundo grupo englobam-se as células T *helper* (T_H) e as células T citotóxicas (T_C).

A activação de células T_H por um complexo antigénio-molécula MHC-II leva à diferenciação da célula T numa célula efectora, produtora de várias citocinas que vão activar linfócitos B,

células T_C , macrófagos e outras células. As células T_C que reconhecem complexos antígeno-molécula MHC-I, sob influência das citocinas resultantes da activação das células T_H , proliferam e diferenciam-se em células efectoras – os linfócitos T citotóxicos, células com actividade citotóxica (eliminam células que exprimem antígenos, como as células infectadas por vírus, células tumorais, células de alo-enxertos).

As células apresentadoras de antígenos (macrófagos, linfócitos B, células dendríticas) exprimem moléculas MHC-II e fornecem um sinal co-estimulador para a activação de células T_H . [27]

Patogénese da Artrite Reumatóide

Existe também um maior conhecimento sobre o processo inflamatório inerente à sinovite. A sinovite, *ex libris* da AR, cursa com o influxo e/ou a activação local de várias células envolvidas no processo inflamatório, nomeadamente: linfócitos T e B, plasmócitos, células dendríticas, macrófagos e mastócitos; e angiogénese, evoluindo para hiperplasia sinovial, com formação de vilosidades. A angiogénese é o processo chave para a formação e manutenção do *pannus*, uma vez que a invasão da cartilagem e do osso é um processo que requer vascularização. O *pannus*, rico em osteoclastos, contribui para a destruição óssea, enquanto as enzimas libertadas pelos neutrófilos, sinoviócitos e condrócitos contribuem para a destruição cartilágnea. [28]

Ao nível celular, o primeiro passo na patogénese da AR deve-se à activação do sistema imune inato, com a activação de células dendríticas e demais células apresentadoras de antígenos por material exógeno e antígenos endógenos. Estas células apresentadoras de antígenos vão também estimular células T através da produção de citocinas como o factor de necrose tumoral alfa (TNF α) e a interleucina-12 (IL-12). As células dendríticas e restantes células

apresentadoras de antígenos apresentam antígenos associados à artrite às células T, que, por sua vez, levam à infiltração da sinovial por células T CD4⁺. Estas segregam IL-2 e interferão γ (IFN- γ) – figura 1 (A).[28]

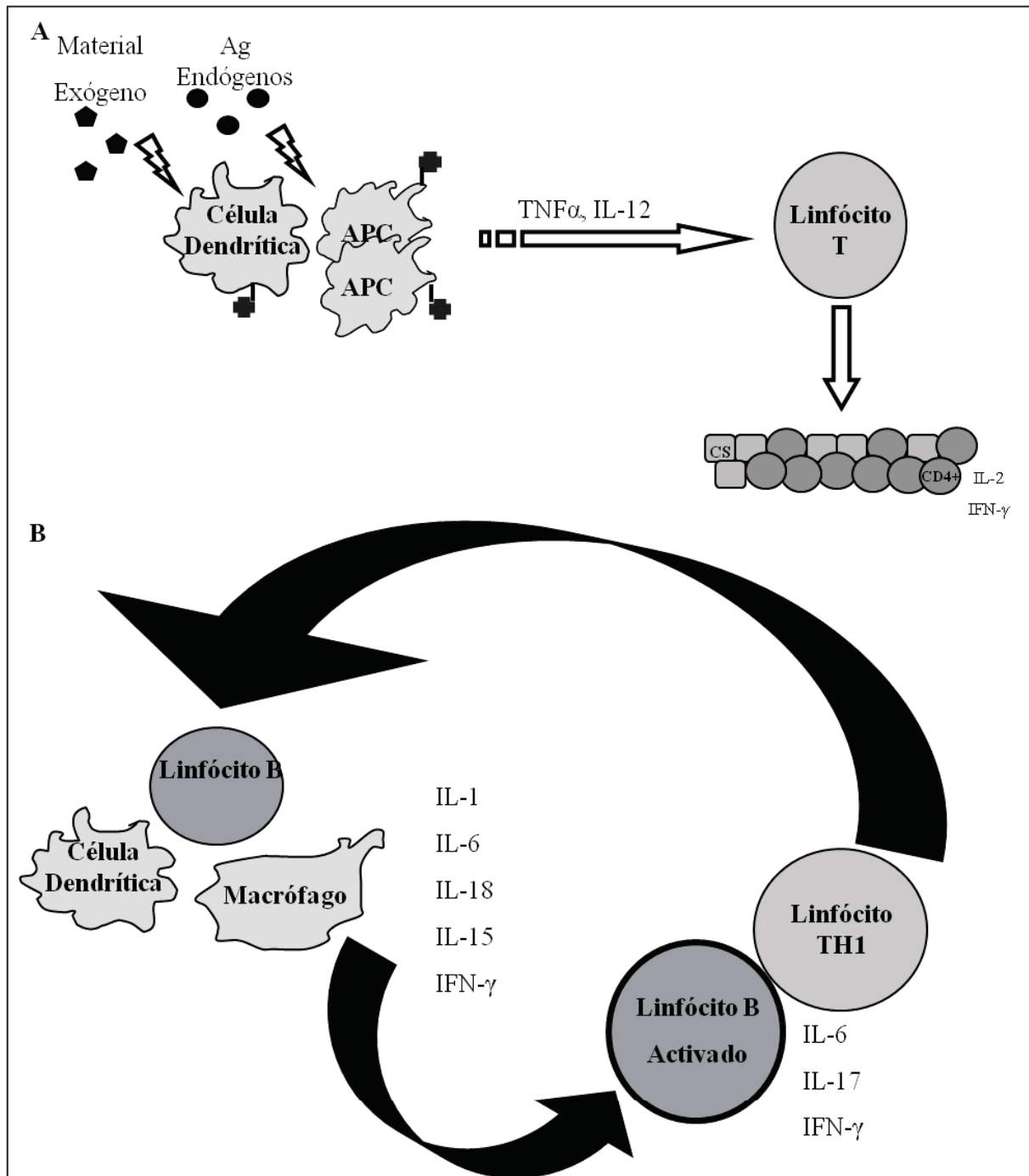


Figura 1 – Patogénese da AR. A: activação do sistema imune inato por material exógeno e antígenos endógenos, com estimulação de linfócitos T; apresentação de antígenos aos linfócitos T; infiltração da sinovial por linfócitos T CD4+. B: activação de linfócitos B e linfócitos TH1 por células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. APC, célula apresentadora de antígenos; CS, célula sinovial; IL, interleucina; IFN, interferão.

Em conjunto com as outras células envolvidas no processo patogénico – linfócitos B activados (produtores de anticorpos e auto-anticorpos, e de citocinas) e macrófagos – as células dendríticas produzem citocinas e quimiocinas (IL-1, IL-6, IL-18, IL-15, IFN- γ) que vão activar outras células (células T_{H1}, linfócitos B), com mais produção de citocinas inflamatórias (nomeadamente IL-6, que vai estimular os linfócitos B, e IL-17 e IFN- γ) e também, por mecanismo de retrocontrolo, estimulação contínua dos linfócitos T, macrófagos e linfócitos B, perpetuando assim a resposta inflamatória – figura 1 (B).[28]

Ainda dentro da resposta inata associada ao desenvolvimento da AR, há *toll-like receptors* (TLR), que são moléculas membranares que reconhecem padrões moleculares associados a patogénios (PAMPs) como o lipopolissacarídeo, o peptidoglicano, ácidos nucleicos bacterianos e virais, que são expressos na articulação reumatóide e contribuem para a activação de fibroblastos sinoviais.[29]

Em relação aos alelos HLA-DR associados à AR, sabe-se que estes podem apresentar peptídeos relacionados com a artrite. Estes peptídeos (endógenos) levam à estimulação e expansão de células T específicas para auto-antígenos nas articulações e gânglios linfáticos.[28]

A produção de auto-anticorpos leva à formação de complexos imunes, também eles estimuladores da produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , por exemplo). Ao nível da sinovial, há um aumento substancial no número de sinoviócitos, também eles produtores de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas pró-inflamatórias e metaloproteases da matriz (excretadas para o líquido sinovial), contribuindo para a destruição da cartilagem e do osso.[28]

No fundo, estas reacções e interacções celulares resultam de um processo de auto-imunidade.

A auto-imunidade, com a produção de auto-anticorpos, é outra característica da AR que a

distingue de outras formas de doença articular (inflamatória ou degenerativa), nomeadamente a artrite psoriática, a artrite reactiva, a osteoartrose. É conhecida a produção de auto-anticorpos na AR, induzida por antigénios endógenos. Os anticorpos mais conhecidos, e frequentemente utilizados na prática clínica, são o factor reumatóide (anticorpo do tipo imunoglobulina M) e os anticorpos contra peptídeos citrulinados presentes na membrana sinovial de doentes com AR (vulgarmente conhecidos por anticorpos anti-CCP).[30]

Em relação às citocinas pró-inflamatórias envolvidas, a IL-1, IL-6 e o TNF α merecem particular destaque por serem alvos terapêuticos.

As citocinas pró-inflamatórias envolvidas na AR contribuem diretamente para algumas manifestações sistémicas da AR: elevação das proteínas de fase aguda, anemia, doença cardiovascular, osteoporose, fadiga, depressão.[28]

Interleucina-1

A IL-1 é uma citocina com um largo espectro de efeitos no organismo, nomeadamente inflamatórios, metabólicos, fisiológicos, hematopoiéticos e imunológicos. De facto, a IL-1 tem sido apontada como uma das citocinas envolvidas na resposta inflamatória, contribuindo para a febre, neutrofilia, aumento dos níveis circulantes de factores de crescimento hematopoiéticos e IL-6, aumento da síntese hepática de proteínas de fase aguda e diminuição da síntese de albumina, libertação da hormona ACTH, diminuição da sideremia e zincémia. A IL-1 também provoca hipotensão e leucopenia.[31] Concretizando, a IL-1 contribui para a activação das células T e B, por vezes em sinergia com outras citocinas como a IL-6, sono, anorexia, activação de células endoteliais, neutrofilia e infiltração dos tecidos por neutrófilos, aumento da expressão de moléculas de adesão, desgranulação de eosinófilos, inibição da actividade miocárdica, choque, metabolização de aminoácidos, expressão dos genes

codificadores de cicloxigenase e lipoxigenase, síntese de colagénio e colagenases, hiperlipidémia. Parte dos efeitos da IL-1 deve-se à sua acção estimuladora ou supressora da expressão de vários genes, nomeadamente os genes de várias citocinas (IL1, IL-2, IL-6), factores de crescimento hematopoiéticos, proteínas do complemento, enzimas envolvidas no metabolismo de espécies reactivas de oxigénio, oncogenes, proteína G, entre outros; em termos de supressão da expressão génica salienta-se a inibição da expressão dos genes da albumina, aldosterona, tiroglobulina, prepro-insulina, citocromo p450.[32]

Em relação aos efeitos articulares da IL-1, esta está associada a alterações celulares e destrutivas da artrite: produção de colagenases pelas células sinoviais, aumento da síntese de metaloproteinases e proteinoglicanases pelos condrócitos,

A sua produção está a cargo de diversas células do organismo: monócitos, macrófagos, neutrófilos, células da microglia do sistema nervoso central, fibroblastos, células sinoviais, células dendríticas, queratinócitos, células dos epitélios intestinal, gengival, cervical, linfócitos T e B do sangue periférico, células *natural killer* (NK), células da placenta.[32] Em termos de produção de IL-1, há estudos que apontam para um papel das prostaglandinas, nomeadamente a prostaglandina E, na redução da transcrição da molécula de mRNA codificadora da IL-1.[32] Subsequentemente, descobriu-se que a inibição da enzima ciclo-oxigenase, bloqueia esse efeito, aumentando a transcrição do mRNA e, conseqüentemente, a produção de IL-1.

Por outro lado, há estudos que demonstram que a inibição inespecífica do metabolismo do ácido araquidónico (ou seja, inibição da via catalizada pela lipoxigenase), bloqueia a síntese de IL-1. Há um estudo que demonstra que a ingestão de ácido eicosopentanóico (EPA) diminui a síntese de IL-1 *ex vivo*. Os autores do trabalho defendem que este efeito se deve à competição do ácido eicosopentanóico (ácido gordo ómega-3) com os ácidos gordos ómega-6,

desviando as vias de metabolismo do ácido araquidónico a leucotrienos para outros produtos.[33]

Estímulos à produção de IL-1 mais específicos são a endotoxina, bactérias Gram positivas com os estafilococos e os estreptococos, proteínas do complemento, trombina, sais biliares, metabolitos dos androgénios, outras citocinas.

Factor de Necrose Tumoral α

O TNF α , descoberto em 1975 por Carswell et al., é uma citocina pró-inflamatória. A primeira actividade descrita para esta citocina, foi a capacidade de induzir necrose de células tumorais (daí o nome), em modelos murinos de sarcoma tratados com endotoxina.[34] Contudo, só foi isolada em 1984/85, por Aggarwal et al..[35, 36] Posteriormente, constatou-se que esta citocina tinha múltiplos efeitos no organismo, nomeadamente inflamatórios, apoptóticos, proliferativos, angiogénicos, de invasão do endotélio vascular e metastização, e morfogenéticos. A sua produção está a cargo de macrófagos, linfócitos T e B e células NK.[37]

Sabe-se atualmente que o TNF α é um dos membros da superfamília do factor de necrose tumoral – conjunto de ligandos e receptores com diversos efeitos no organismo e que partilham sequências homólogas de DNA.[37]

Uma das principais vias de sinalização e actuação do TNF α é através da activação do factor de transcrição nuclear NF- κ B, que por sua vez vai levar à produção de proteínas como a IL-6, citocinas, enzimas como a cicloxigenase-2 (COX-2) e a lipoxigenase-5 (LOX-5).[37]

O TNF α também contribui para a síntese hepática de proteínas de fase aguda, activação de linfócitos T e B, proliferação de fibroblastos, activação de células sinoviais e endoteliais, indução da síntese de IL-1, IL-6 e do próprio TNF α .

O TNF α , em conjunto com a IL-1 e IL-6, vai também alterar o funcionamento de outros tecidos: tecido adiposo, tecido músculo-esquelético, fígado e endotélio. Os efeitos no funcionamento destes tecidos contribuem para outras alterações metabólicas e funcionais que se têm vindo a constatar na AR: insulinoresistência, dislipidémia, aumento do stress oxidativo, disfunção endotelial.[28]

Interleucina-6

A IL-6 é uma molécula peptídica, cujo gene está localizado no braço curto do cromossoma 7 (7p21). É produzida por diversas células, nomeadamente linfócitos T e B, fibroblastos, células endoteliais, monócitos, queratinócitos, células mesangiais e células tumorais. O receptor da IL-6 está distribuído por várias células. Esta citocina tem múltiplos efeitos. Entre eles contam-se a produção de anticorpos, a activação e proliferação de linfócitos T, a diferenciação de linfócitos T citotóxicos a partir de timócitos, indução da produção de IL-2 e expressão do seu receptor (IL-2R), formação de blastos multilinhagem, progressão do ciclo celular (concretamente a transição do estado G₀ para o estado G₁ nas células tronco hematopoiéticas), diferenciação de macrófagos e megacariócitos, indução de síntese de proteínas de fase aguda e inibição de síntese de proteínas como a albumina.[38]

Na realidade, a IL-6 é a principal citocina a influenciar a síntese de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, hepcidina, proteína sérica amiloide A, haptoglobina, fibrinogénio), apesar do TNF α , da IL-1, IFN- γ e outras também contribuírem para a produção desses marcadores de inflamação. Concretizando, a IL-6 actua ao nível dos hepatócitos, levando à

alteração da síntese proteica, com aumento da produção das proteínas referidas em situações de inflamação, motivo pelo qual têm a designação de proteínas de fase aguda.[28]

A doença cardiovascular é uma das principais manifestações sistêmicas da AR. As citocinas pró-inflamatórias são das principais envolvidas na sua patogénese, através dos efeitos no tecido adiposo e endotélio, bem como no perfil lipídico associado à maior expressão destas citocinas (baixo colesterol HDL, elevação de triglicédeos e de partículas de colesterol LDL pequenas e densas).[28]

A anemia na AR (segunda manifestação sistémica mais frequente na AR) deve-se à elevação da IL-6, que leva ao aumento da produção de hepcidina pelos hepatócitos, com os efeitos conhecidos na absorção intestinal de ferro e na libertação de ferro dos macrófagos, e consequente diminuição da siderémia.[28]

iv) Critérios de Diagnóstico e de Classificação de Artrite Reumatóide

A classificação diagnóstica da AR tem evoluído ao longo de várias décadas.

Em 1956, um grupo de trabalho da *American Rheumatism Association* (ARA) propôs um conjunto de onze critérios de diagnóstico de AR (Anexo I, tabela 1). Este conjunto de critérios permitia classificar a existência de AR como definitiva ou provável, consoante o doente apresentasse pelo menos cinco critérios e sintomas articulares com seis ou mais semanas de evolução, ou pelo menos três critérios com quatro ou mais semanas de sintomas articulares. Este grupo criou ainda uma terceira categoria: AR possível (Anexo I, tabela 2), com critérios de classificação diferentes. Para qualquer um dos tipos possíveis de AR, havia um conjunto de dezanove critérios de exclusão (Anexo I, tabela 3), bastando a existência de um deles para excluir AR.[39]

Depois, em 1958, o mesmo grupo publicou uma revisão desses critérios de diagnóstico, criando uma nova categoria diagnóstica: a AR clássica. Os onze critérios de diagnóstico eram os mesmos mas para um doente se encaixar nesta categoria, tinha que apresentar pelo menos sete dos onze critérios durante um mínimo de seis semanas. Esta revisão também introduziu uma alteração no tempo de manifestação de sintomas articulares na AR provável: em vez de um mínimo de três semanas, o doente tinha que apresentar três critérios de diagnóstico durante pelo menos seis semanas. Na AR possível também se introduziu o critério de duração dos sinais e sintomas articulares, concretamente, um mínimo de três semanas. Em relação aos critérios de exclusão de AR, para além dos dezanove definidos em 1956, a ARA definiu um vigésimo critério de exclusão, a agamaglobulinémia.[40]

Os critérios definidos em 1956 e revistos em 1958 estiveram em vigor durante cerca de três décadas. Durante este período, a evolução da ciência e tecnologia permitiu a definição e

identificação de outros grupos de doenças articulares, como as espondilartrites, a doença de Lyme, a polimialgia reumática, as artropatias de deposição.[8]

Assim, em 1987, a *American Rheumatism Association* publicou uma revisão dos critérios de classificação da AR. Estes novos critérios, criados a partir da análise de 262 doentes com AR e 262 doentes controlo com outras doenças reumatológicas que não a AR, são os seguintes:

- 1) Rigidez matinal articular e periarticular com pelo menos 1 hora de duração até à melhoria máxima;
- 2) Tumefacção dos tecidos moles periarticulares (artrite) de 3 ou mais áreas articulares, observado por um médico;
- 3) Tumefacção (artrite) das articulações interfalângicas proximais, metacarpofalângicas ou dos punhos;
- 4) Tumefacção (artrite) simétrica;
- 5) Nódulos reumatóides;
- 6) Presença de factor reumatóide;
- 7) Erosões e/ou osteopenia periarticular na radiografia das mãos e/ou punhos.[8]

Os critérios 1 a 4 têm que estar presentes durante pelo menos 6 semanas e a existência de AR é definida pela presença de pelo menos quatro critérios. Esta revisão excluiu a terminologia “clássica”, “definitiva”, “provável” e “possível”. Também eliminou os critérios de exclusão. De acordo com os autores, estes novos critérios de classificação da AR apresentam uma sensibilidade de 91 a 94% e uma especificidade de 89% para a AR, em comparação com controlos sem AR. Uma diferença importante entre os critérios de 1987 e os de 1956 é a ausência de tantos critérios que requeiram colheita de amostras por técnicas invasivas. Outra

diferença muito significativa é o facto de serem critérios de classificação e não de diagnóstico, possibilitando a sua utilização em ensaios clínicos.[1]

Recentemente, em 2010, um grupo de trabalho da *European League Against Rheumatism* (EULAR) e *American College of Rheumatology* (ACR) criaram um novo conjunto de critérios de classificação de AR, com o objectivo de aumentar a sensibilidade na identificação de doença precoce. Os critérios propostos, para doentes com pelo menos uma articulação com sinovite (clínica), não explicada por outra patologia, estão descritos na tabela 4 do anexo I.[1]

O envolvimento articular refere-se a qualquer articulação dolorosa ou tumefacta no exame objectivo, podendo haver confirmação imagiológica da sinovite; excluem-se as articulações interfalângicas distais, primeiras carpometacárpicas e primeiras metatarsofalângicas da avaliação. Definem-se como grandes articulações os ombros, os cotovelos, as ancas, os joelhos e as tibiotársicas, e como pequenas articulações as metacarpofalângicas, as interfalângicas proximais, a segunda a quinta metatarsofalângicas, a interfalângica do primeiro dedo das mão, e punhos. Em relação aos valores fracamente positivos de FR e anti-CCP, definiu-se que este termo corresponde a valores superiores ao limite superior do normal mas inferior a três vezes esse mesmo valor, em unidades internacionais e para o laboratório e teste utilizado; o termo fortemente positivo definiu-se como valores de teste superiores a três vezes o limite superior do normal, em unidades internacionais e para o laboratório e teste utilizado. Quando apenas se tem um resultado qualitativo para o FR (positivo ou negativo), considera-se que o resultado “positivo” é fracamente positivo. A classificação dos valores de proteína C reactiva e velocidade de sedimentação como normal ou anormal é feita com base nos valores definidos pelo laboratório utilizado. A duração dos sintomas refere-se à duração, reportada pelo doente, dos sinais e sintomas de sinovite (como a dor e tumefacção) das articulações clinicamente envolvidas na altura da avaliação clínica, independentemente dos

tratamentos efectuados ou em curso. Estes novos critérios de classificação da AR estão ainda abertos à apreciação na prática clínica e em diferentes cenários.[1]

v) Marcadores de Fase Aguda na Artrite Reumatóide

Uma vez que a AR é uma doença inflamatória, crónica, são utilizados marcadores séricos de inflamação para a sua avaliação e seguimento. Os marcadores séricos de inflamação utilizados são a velocidade de sedimentação eritrocitária e a proteína C reactiva.

A medição da velocidade de sedimentação (VS) constitui um teste laboratorial simples e barato para se avaliar a inflamação, ou resposta de fase aguda.[41] Descrita inicialmente por Westergren em 1921, consiste na medição da velocidade de sedimentação gravitacional de eritrócitos anticoagulados em uma hora, a partir de um tubo calibrado, com diâmetro e comprimento definidos e colocado em posição vertical. Baseia-se nos seguintes princípios: os eritrócitos possuem carga eléctrica negativa e, em condições normais, repelem-se; proteínas de grandes dimensões e carga eléctrica positiva, como o fibrinogénio, estão aumentadas na resposta de fase aguda; a presença destas grandes proteínas de carga positiva favorece a formação de *roleaux* (pilhas) de eritrócitos, aumentando a velocidade de sedimentação eritrocitária.[42]

A VS é influenciada pelo tamanho e forma dos eritrócitos, pela composição do plasma e pela volémia; aumenta com a idade. Outros factores que influenciam o valor da VS são o sexo (valores mais altos nos indivíduos do sexo feminino), gravidez, temperatura, fármacos (salicilatos, esteroides), tabagismo, proteinémia sérica.[42]

As principais desvantagens da VS prendem-se com a morosidade da técnica de medição (são necessários 60 minutos para se ter o resultado), o largo espectro de resultados normais, sensibilidade e especificidade moderadas. Outra desvantagem importante da VS, enquanto marcador de inflamação aguda, é o facto de ter um período de latência de 24 a 48 horas em relação ao início do processo inflamatório, o mesmo acontecendo quando há resolução da inflamação (período de latência elevado até normalizar).[43] A principal vantagem, é tratar-se de uma técnica barata.[42]

Por se tratar de um marcador de inflamação, a VS é atualmente utilizada para avaliação e seguimento de diversas patologias, nomeadamente: artrite reumatoide e outras condições de natureza autoimune, arterite temporal e polimialgia reumática, mieloma múltiplo e outras paraproteinémias, doença coronária, cancro da próstata.[41]

A utilização da VS na avaliação da artrite reumatóide tem várias décadas, quer para diagnóstico quer para monitorização desta doença. Já em 1956 era utilizada na classificação de doentes com artrite reumatóide possível.[39] Os novos critérios de classificação, publicados em 2010, também consideram a VS como um critério importante para a classificação diagnóstica da AR.[1]

Em relação à monitorização da doença, o índice de actividade de doença DAS utiliza o valor da VS como um factor contribuinte para a quantificação da actividade de doença, sendo hoje em dia utilizada quer na prática clínica quer em ensaios clínicos. Contudo, a criação de índices clínicos de actividade de doença, como o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), tem questionado a necessidade de avaliação deste parâmetro na prática clínica, uma vez que este índice de actividade de doença permite avaliá-la apenas com recurso a contagens de articulações tumefactas e dolorosas, avaliação do estado global de saúde pelo doente e médico avaliador (em escala visual analógica).[44]

Por sua vez, a proteína C reactiva (PCR), é uma proteína de produção hepática em fase aguda, assim designada porque reage com um polissacarídeo C da parede celular dos pneumococos. Como já foi referido, a sua síntese em contexto de resposta inflamatória é estimulada pela IL-6. Esta proteína apresenta uma taxa de eliminação constante e, portanto, o valor sérico de PCR traduz apenas a sua produção. Em relação à resposta inflamatória, a PCR actua como agente de opsonização para bactérias, parasitas e complexos imunes, activando a via clássica do complemento. Difere da VS em vários aspectos, nomeadamente, menor tempo de latência na fase aguda (o valor sérico, vulgo a produção da PCR, começa a aumentar cerca de 6 a 10

horas após início da resposta inflamatória, e aumenta várias centenas de vezes nas primeiras 24 a 48 horas de inflamação activa), e rápida normalização com a resolução da resposta inflamatória e restauração da função dos tecidos. Também ao contrário da VS, o valor sérico da PCR não depende do género do doente, da idade, não é alterado nem pela gravidez nem pela temperatura, assim como não se altera com a utilização de fármacos ou com a existência de anemia ou alterações morfológicas dos eritrócitos. Apresenta um espectro estreito de valores considerados normais (valor normal é inferior a 10 mg/L), elevada sensibilidade e especificidade; a sua determinação laboratorial é mais rápida que a da VS, apenas sendo necessário menos de 20 minutos para a sua determinação. Contudo, a determinação da PCR é uma técnica laboratorial mais cara.[42]

É utilizada como teste de rastreio e para monitorizar diferentes grupos de patologias, como as doenças inflamatórias, doenças infecciosas, doenças trombóticas (enfarte agudo do miocárdio, trombose venosa profunda).[45]

A PCR constitui actualmente um factor preditivo de doença coronária, apesar de não substituir os factores de risco cardiovascular tradicionais, como a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia ou o tabagismo.[46]

Em suma, a PCR é um marcador de fase aguda que reage muito rapidamente a um processo inflamatório agudo, especialmente de natureza infecciosa, mas também de natureza puramente inflamatória, como uma doença autoimune, e rapidamente normaliza quando há resolução do processo inflamatório subjacente. Não é tão sensível a variações com a idade e gravidez como a VS.

Na monitorização da AR, é utilizada como parte de índices compostos de actividade de doença, estando, tal como a VS, indicada quer para a prática clínica quer para ensaios clínicos. Tal como a VS, a principal limitação na monitorização da actividade da doença na AR na prática clínica, é a indisponibilidade imediata na avaliação do doente, por necessitar de

uma colheita de sangue e processamento laboratorial para se ter um resultado que possa ser utilizado em consulta.

vi) Actividade da Doença na Artrite Reumatóide

A medição da actividade da AR tem sido alvo de discussão nas últimas décadas. Inicialmente, a actividade era avaliada pelos médicos assistentes com base na combinação de vários factores – clínicos, laboratoriais e radiológicos. Uma vez que não estava definido nenhum instrumento que quantificasse a actividade, o resultado final da ponderação dos vários factores avaliados variava muito de médico para médico.[47] Para além deste problema, até 1990, o único instrumento para avaliação da (ausência) de atividade eram os critérios preliminares de remissão da *American Rheumatism Association*. Este conjunto de critérios engloba seis parâmetros (Anexo II, tabela 5), dos quais pelo menos 5 têm que ser cumpridos durante um período mínimo de 2 meses consecutivos para se poder classificar o doente como estando em remissão (ausência de atividade de doença).[48]

Contudo, este instrumento apenas distingue a ausência de atividade da sua presença, não a quantificando. Assim, em 1990 foi criado um índice de actividade de doença, também composto por vários parâmetros, com diferentes ponderações, com o objectivo de medir a actividade da doença numa escala numérica e contínua. A este índice de actividade foi dado o nome de *Disease Activity Score* ou *DAS*, na sua forma abreviada. Este índice permite avaliar e comparar a actividade de doença quer na prática clínica quer em ensaios clínicos e, por conseguinte, permite avaliar a eficácia de diferentes terapêuticas na redução da actividade da doença e na obtenção de remissão.[49]

O estudo que levou ao desenvolvimento desta medida de actividade de doença foi realizado num grupo de 113 doentes holandeses com AR, de acordo com os critérios do *American Rheumatism Association* de 1987, com menos de um ano de evolução de doença. Para identificar quais os parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos mais apropriados à construção do DAS e por ser parte da vigilância habitual da AR na unidade clínica envolvida,

os doentes foram submetidos a avaliações seriadas (cada quatro semanas) do número de articulações dolorosas, número de articulações tumefactas, índice articular de Ritchie¹[50], duração da rigidez matinal em minutos, duração da fadiga em horas após o levante, dor (escala visual analógica de 0 a 10 cm), estado global de saúde (escala visual analógica de 0 a 10 cm), força de preensão em mmHg, peso corporal, velocidade de sedimentação (mm na primeira hora), hemoglobina (d/L), contagem de leucócitos ($10^9/L$), proteínas totais, albumina, globulinas α_1 , globulinas α_2 , globulinas β , globulinas γ , proteína C reactiva, factor reumatóide, albuminúria e glicosúria. Com periodicidade trimestral, avaliaram-se os níveis séricos de creatinina, fosfatase alcalina, anticorpos anti-nucleares (ANA), imunoglobulinas A, G, M. Os doentes estudados foram também submetidos ao doseamento semestral da siderémia e capacidade total de fixação do ferro, bem como radiografias das mãos e pés, questionário de bem-estar funcional e psicossocial e avaliação da produção lacrimal por teste de Schirmer. Os doentes foram ainda divididos em dois grupos: um grupo com baixa actividade de doença e outro com elevada actividade, de acordo com critérios clínicos e terapêuticos.[51]

Para avaliação da actividade da doença, os autores desse estudo tomaram como ponto de partida a opinião dos reumatologistas assistentes. Assim, a decisão de iniciar ou parar

¹ O índice articular de Ritchie é um índice de dor articular em que são consideradas as seguintes articulações: têmporo-mandibulares, coluna cervical, esterno-clavicular, acrómio-clavicular, ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais, ancas, joelhos, tornozelos, talo-calcaneanas, mesotársicas e metatársicas, num total de vinte e seis unidades articulares. Tenta-se despertar dor pressionando firmemente as articulações mencionadas (com excepção das articulações da coluna cervical, ancas, talo-calcaneanas, e mesotársicas, em que se tenta despertar dor com a mobilização passiva das mesmas). A dor despertada é graduada de 0 (sem dor) a 3 (queixa de dor com estremece e fuga), em que o grau 1 representa queixa de dor e o grau 2 queixa de dor e estremece com a pesquisa de dor. A pontuação final deste índice está compreendida entre 0 e 78.[49]

DMARDs foi utilizada como critério de actividade de doença, ou seja, considerou-se que havia elevada actividade de doença nos doentes que iniciaram DMARD, ou que terminaram DMARD por falta de eficácia; definiu-se que havia baixa actividade de doença nos doentes que suspenderam o DMARD por remissão da AR, ou nos doentes em que não houve alteração do DMARD durante pelo menos um ano, ou nos doentes que não iniciaram DMARD durante pelo menos um ano.[51]

Após uma refinada análise da evolução de todas as medições e sua correlação com a actividade de doença (baixa ou elevada), concluiu-se que os parâmetros que melhor reflectiam a actividade de doença eram os seguintes: índice articular de Ritchie, número de articulações tumefactas, velocidade de sedimentação e estado global de saúde. Estes quatro parâmetros englobam quatro tipos de variáveis: clínica e semi-objectiva (índice articular de Ritchie), clínica e objectiva (número de articulações tumefactas), laboratorial (VS) e subjetiva (estado global de saúde).[51]

A fórmula de cálculo do DAS que se obteve foi a seguinte:

$$\text{DAS} = 0,5398\sqrt{\text{IAR}} + 0,06465\text{AT} + 0,330\ln(\text{VS}) + 0,00722\text{EVA-GH},$$

em que IAR é o índice articular de Ritchie, AT é o número de articulações tumefactas e EVA-GH é o estado global de saúde. Nesta fórmula, atribuiu-se maior peso ao índice articular de Ritchie e ao número de articulações tumefactas, refletindo o papel destes parâmetros nos processos de decisão clínica.[51]

Mais tarde, em 1995, Prevoo e colegas publicaram um trabalho em que refinaram o índice DAS para incluir apenas a avaliação de 28 articulações (interfalângicas proximais das mãos – 8; interfalângicas dos primeiros dedos das mãos – 2; metacarpofalângicas – 10; punhos – 2; cotovelos – 2; ombros – 2; joelhos – 2), criando uma versão modificada do DAS, o DAS-28.

Esta nova versão, na qual são avaliadas apenas 28 articulações, quer em termos de dor quer em termos de edema, facilita a aplicação do índice de atividade quer na prática clínica quer em ensaios clínicos.[52]

A fórmula obtida para o cálculo do DAS-28 é a seguinte:

$$\text{DAS-28} = 0,56 \times \sqrt{(28\text{AD})} + 0,28 \times \sqrt{(28\text{AT})} + 0,7 \times \ln(\text{VS}) + 0,14 \times \text{EVA-GH},$$

onde AD identifica as articulações dolorosas, AT as articulações tumefactas e EVA-GH o estado global de saúde avaliado pelo doente (numa escala visual analógica de 0 a 100).[49, 53]

A pontuação do DAS-28 varia entre 0 e 9,4.[53]

Um ano mais tarde, em 1996, Prevoo e colegas conseguiram estabelecer a relação entre o índice DAS e os critérios preliminares de remissão da *American Rheumatism Association*. [53]

Em termos de interpretação do DAS e do DAS-28, considera-se que uma alteração superior a 1,2 é significativa (duas vezes a medida de erro). Em relação aos valores de *cut-off*, estabeleceram-se os seguintes limites para o DAS: DAS < 1,6 é indicador de remissão; 1,6 ≤ DAS < 2,4 é indicador de baixa actividade de doença; 2,4 ≤ DAS ≤ 3,7 é indicador de actividade moderada; DAS > 3,7 é indicador de elevada actividade de doença. Quanto ao DAS-28, os valores encontrados são os seguintes: DAS-28 < 2,6 é indicador de remissão; 2,6 ≤ DAS-28 < 3,2 é indicador de baixa actividade de doença; 3,2 ≤ DAS -28 ≤ 5,1 é indicador de actividade moderada; DAS-28 > 5,1 é indicador de elevada actividade de doença.[49]

Também em 1996 a EULAR publicou os seus critérios de resposta à terapêutica. Estes critérios de resposta podem ser definidos pela variação do DAS e do DAS-28.

Cingindo-nos ao DAS-28, a EULAR classifica a resposta à terapêutica como *boa* se a diminuição no DAS-28 for maior ou igual a 1,2, moderada se for inferior a 1,2 mas superior a 0,6, e ausência de resposta se a diminuição do DAS-28 for inferior a 0,6. Mais, se a

diminuição do DAS-28 estiver entre 0,6 e 1,2 mas o valor numérico for inferior a 5,1, considera-se que a resposta à terapêutica é moderada. Por outro lado, para a mesma variação de DAS-28, se o valor do índice for superior a 5,1, considera-se não ter havido resposta à terapêutica. Uma boa resposta à terapêutica, de acordo com os critérios EULAR, implica sempre um valor de DAS-28 $\leq 3,2$. [49, 53, 54]

vii) Tratamento da Artrite Reumatóide

O tratamento da AR baseia-se, principalmente, na utilização de fármacos modificadores de doença (DMARD) – sintéticos, como o metotrexato, a leflunomida, a sulfassalazina, a hidroxicloroquina e os sais de ouro, e biológicos, como os anticorpos monoclonais anti-TNF α , anti-IL-6 e anti-célula B – mas também na utilização de glucocorticoides e anti-inflamatórios não esteróides. Os fármacos utilizados têm como alvos as células e as citocinas do sistema imune envolvidas na fisiopatologia da AR.

Um trabalho recente aponta para custos totais (médios) da AR que ultrapassam os 10.000€ por doente por ano, na Europa e também em Portugal, com custos globais estimados em 45 biliões de euros/ano (2006) na Europa, e 745 milhões de euros/ano em Portugal.[55] Neste contexto, qualquer terapêutica ou medida adjuvante que contribua para o tratamento da AR, e que melhore os gastos e custos relacionados com perda de função, deverá ser investigada.

De entre as medidas não farmacológicas que podem ser utilizadas como adjuvantes no tratamento da AR [54], a dieta é uma das mais estudadas. Por esse motivo, o papel da dieta será revisto neste trabalho.

b) Dieta e Artrite Reumatóide

Como para tantas outras patologias, há várias décadas que se discute o papel da dieta quer na fisiopatologia [56-59] quer no tratamento da AR.[60-62]

Em relação à fisiopatologia da AR, e tal como já referido, os factores genéticos não esgotam, por si só, os factores de risco para o desenvolvimento da AR. Para além do tabaco, há outros factores ambientais e relacionados com o estilo de vida que devem ser considerados factores de risco para o desenvolvimento da AR. A dieta é um desses factores (tabela 1).[56, 57]

Começando pela fisiopatologia, são vários os alimentos e nutrientes estudados, nomeadamente as frutas, vegetais e antioxidantes (vitaminas C e E, selénio, beta-carotenos), a carne vermelha e seus derivados, peixes e óleos de peixe, azeite, álcool, café e chá. Pattison et al. encontraram associação entre o baixo consumo de vitamina C (2003), consumo elevado de carne vermelha e seus derivados (2004) e risco aumentado de poliartrite.[57, 63] Por outro lado, E. Benito-Garcia et al. (2006), tentaram reproduzir os resultados do grupo de Pattison, mas no estudo prospectivo que desenvolveram não conseguiram encontrar a mesma associação entre proteínas, carne, ferro e risco de AR.[59]

Outros autores encontraram uma associação entre consumos mais elevados de álcool [64, 65] e chá [66] e risco reduzido de AR, e consumos mais elevados de café e maior risco de desenvolver AR.[67]

Também o peixe e os óleos de peixe foram apontados com factores protectores para o desenvolvimento de AR.[68, 69]

Outro nutriente aparentemente associado a um menor risco de desenvolver AR é a vitamina D. O consumo elevado de vitamina D parece estar inversamente associado ao risco de desenvolver AR.[70]

Tabela 1 – Alimentos protectores e alimentos facilitadores do desenvolvimento de AR

Alimentos protectores do desenvolvimento de AR
<ul style="list-style-type: none">• Álcool• Chá• Peixe• Óleos de peixe• Vitamina D
Alimentos facilitadores para o desenvolvimento de AR
<ul style="list-style-type: none">• Carne vermelha• Café• Vitamina C (baixo consumo)

No que diz respeito ao papel da alimentação no tratamento da AR, foram investigados diferentes tipos de manipulação da dieta como terapia adjuvante na AR, nomeadamente a dieta mediterrânea, dieta rica em ácidos gordos polinsaturados ómega 3, dietas elementares, dietas vegetarianas (com e sem jejum prévio), dietas de exclusão, e suplementação com anti-oxidantes (tabela 2).

Tabela 2 – Alimentos e padrões alimentares com eventual papel terapêutico na AR

- Dieta mediterrânica
- Dieta rica em ácidos gordos ómega-3
- Dietas elementares
- Dietas vegetarianas
- Dietas de exclusão
- Micronutrientes
 - Ácido fólico
 - Cálcio
 - Vitamina D
 - Flúor
 - Vitamina E

São vários os mecanismos que tentam explicar os benefícios dos diferentes tipos de dieta na AR. Um deles é a alteração da proporção de ácidos gordos, nomeadamente de ácido araquidónico e ácido eicosopentanóico (conseguida com a diminuição da ingestão de alimentos ricos em ácidos gordos ómega-6). Outro mecanismo é o efeito da dieta nas citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, que num estudo se verificou ter diminuído após 7 dias de jejum.[60] Um outro mecanismo é a alteração da flora intestinal em consequência da dieta do doente e a quebra da barreira intestinal, com activação de uma resposta inflamatória sistémica ou de uma resposta alérgica.[60]

Também a hipótese da alergia alimentar (resposta imune a antígenos dos alimentos ou à flora bacteriana do intestino) como fenómeno agravante da AR foi estudada ao longo dos anos. Os

mecanismos propostos para o agravamento da actividade da doença são o aumento da resposta humoral e da produção de imunoglobulinas em resposta a vários antigénios dos alimentos nos doentes com AR, assim como a libertação de mediadores vasoactivos (histamina, serotonina).[71]

Deepa Bari et al. (1988) publicaram um trabalho sobre o efeito da restrição dietética na actividade da AR.[72] Neste estudo, um total de 14 doentes cumpriu a dieta proposta [dieta I – isocalórica composta por frutas, vegetais, açúcar e óleo refinado; seguida da adição de leguminosas (dieta II); posteriormente, adição ou de trigo e derivados (dieta IIIA), ou de arroz e seus derivados (dieta IIIB); após estas variações, foram ainda adicionados lacticínios (dieta IV) e ovos, carne e peixe (dieta V)]. Segundo os autores, 10 doentes (71%) mostraram melhoria clínica com as restrições propostas (leguminosas, trigo e arroz, arroz e derivados, ou eliminação de vários alimentos). Este trabalho acaba por salientar a importância da susceptibilidade individual a diferentes tipos de alimentos.[72]

Também a propósito da hipótese da alergia alimentar, saliento um trabalho de Andreas Michalsen et al. (2005) em que foi avaliado se uma dieta mediterrânica (predominantemente vegetariana) ou uma dieta de jejum prolongado alteravam a flora fecal e se essa alteração da flora fecal contribuía para uma alteração da actividade da AR. Os resultados obtidos, para além de não evidenciarem alteração significativa da flora fecal, também não demonstraram efeitos benéficos dessa alteração na actividade da doença.[73]

Parece haver evidência de benefício no controlo da dor nos doentes submetidos a dieta mediterrânica e a jejum seguido de dieta vegetariana.[61, 74] Também a suplementação com ácidos gordos ómega -3 parece trazer benefícios no controlo sintomático da AR.[60]

Outros efeitos da dieta na AR não se prendem somente com a influência sobre a actividade da doença. Algumas manipulações da dieta contribuem para a redução de efeitos adversos de

fármacos utilizados no tratamento da AR (o ácido fólico, nos doentes tratados com metotrexato), ou para o tratamento/profilaxia de comorbilidades associados (o flúor no tratamento da osteoporose, o cálcio e a vitamina D nos doentes medicados com corticóides). A dieta também pode ser uma fonte de nutrientes que potenciam os efeitos benéficos de fármacos [a vitamina E pode potenciar o efeito inibidor da produção de prostaglandinas do ácido acetilsalicílico].[75]

Contudo, Gossec et al. (2006), apesar de todos os estudos já publicados sobre os efeitos da dieta na AR (quer na fisiopatologia quer no tratamento) emitiram o seu parecer sobre terapias não farmacológicas para a AR precoce sob a forma de *guidelines*. Estes autores entendem que não há indicação para medidas nutricionais no tratamento da AR.[76]

Pelo peso que a dieta mediterrânica e os ácidos gordos ómega-3 têm na produção científica dedicada à AR já publicada, estas duas intervenções dietéticas na AR serão detalhadas em maior pormenor.

i) Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica corresponde ao padrão alimentar dos povos da bacia do Mediterrâneo com áreas de olival, no período compreendido entre 1950 e 1960.[77, 78] Trata-se de uma dieta rica em azeite, legumes, vegetais, frutas, cereais, peixe, com consumo moderado de álcool e lacticínios, e pobre em carne vermelha e derivados.[78, 79] O teor de gordura da dieta mediterrânica não é necessariamente reduzido, podendo variar entre 30 a 40% do valor energético ingerido dependendo da área geográfica.[78] Contudo, a gordura da dieta mediterrânica caracteriza-se pelo aumento da proporção ómega-3:ómega-6 e pelo maior aporte de gorduras insaturadas.[78]

São vários os efeitos benéficos atribuídos a este padrão alimentar: alteração da resistência endotelial (vasodilatação), alteração do perfil lipídico (redução do colesterol total), redução da pressão arterial, efeito anti-trombótico, diminuição da insulino-resistência, com as consequentes vantagens em patologias como diabetes mellitus, doença cardiovascular, artrite, cancro.[80, 81] Os países em que a dieta mediterrânica ainda constitui um dos principais padrões alimentares, são países com menores taxas de mortalidade por doença cardiovascular, cancro e outras patologias.[80]

Há já alguns anos que este tipo de dieta tem sido estudado como factor protector de múltiplas comorbilidades, nomeadamente cardiovasculares e oncológicas, havendo já trabalhos de revisão que apontam para um efeito redutor da incidência da mortalidade cardiovascular e oncológica, e diminuição da incidência de doença de Parkinson e Alzheimer.[77]

O grupo de Ancel Keys (1960), no histórico estudo dos Sete Países (*Seven Country Study*), documentou uma menor taxa de incidência/prevalência de doença coronária nos países da região do Mediterrâneo.[82] Este estudo desencadeou uma série de outros trabalhos que tiveram como objectivo estudar as características da dieta mediterrânica que a tornavam

benéfica para a saúde. Uma das conclusões inferidas foi que a gordura saturada estava associada a maior incidência e mortalidade por doença coronária. Outra inferência obtida foi a relação directa das variações do nível sérico de colesterol com o maior consumo de gordura saturada e relação inversa com maior consumo de gorduras polinsaturadas.[82]

O grupo de Marieke Hoevenaar-Blom (2012), numa avaliação do coorte do estudo EPIC, concluíram que uma maior adesão à dieta mediterrânica estava fortemente associada a uma redução da incidência de doença cardiovascular fatal e de doença cardiovascular no geral, assim como uma menor incidência de enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e embolia pulmonar.[83]

Também em relação à prevalência da obesidade se verificou uma relação inversa entre a adesão à dieta mediterrânica (num amostra de residentes na província grega de Attica).[84]

Kim Knoop e o grupo de *The Hale Project* (2004), num estudo longitudinal que envolveu indivíduos idosos (70 a 90 anos de idade) de onze países europeus, avaliaram os efeitos individuais e combinados da dieta mediterrânica, actividade física, consumo moderado de álcool e ausência de hábitos tabágicos na mortalidade global e específica. Concluíram que a adesão à dieta mediterrânica e a estilos de vida saudáveis estavam associados a uma redução superior a 50% na mortalidade global e na mortalidade por doença coronária, doença cardiovascular, cancro.[85]

Francesco Sofi et al. (2010), numa meta-análise sobre os benefícios da dieta mediterrânica, e num total de mais de 2 milhões de indivíduos estudados, concluíram que a dieta mediterrânica está associada à redução da mortalidade e da incidência de doença cardiovascular (10%), cancro (6%), doenças neurodegenerativas e défice cognitivo ligeiro (10/13%); estes investigadores encontraram uma redução de 8% na mortalidade global.[86]

Um dos principais motivos de interesse no estudo da dieta mediterrânica na AR e uma das suas principais características distintivas é o facto de haver um maior consumo de gorduras insaturadas e um menor consumo de gorduras saturadas. Concretamente, em relação ao consumo de ácidos gordos polinsaturados, a dieta mediterrânica caracteriza-se por uma menor razão entre o consumo de ácidos gordos polinsaturados ómega-6 e ómega-3, à custa do aumento dos ácidos gordos ómega-3. Em relação aos ácidos gordos monoinsaturados, a característica da dieta mediterrânica é o elevado consumo de azeite, rico em ácido oleico (18:1n9).

Como já foi descrito nos parágrafos anteriores, os ácidos gordos polinsaturados ómega-3 têm sido amplamente estudados quer na fisiopatologia quer no tratamento da artrite reumatóide. Na próxima secção descreve-se em mais detalhe estes ácidos gordos.

ii) Ácidos Gordos Ómega-3

Os ácidos gordos ómega-3 constituem uma família de ácidos gordos polinsaturados que se caracterizam pela presença de três a seis ligações duplas. Os seus membros mais comuns são o ácido α -linolénico (ALA, 18:3n-3), o ácido estearidónico (18:4n-3), ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3), ácido docosapentanoico (DPA, 22:5n-3), ácido docosohexanoico (DHA, 22:6n-3) – figura 2. Os três últimos, por terem vinte ou mais átomos de carbono, são designados por ácidos gordos de cadeia longa. O ALA é considerado um ácido gordo essencial, uma vez que o organismo humano não possui as enzimas necessárias à sua síntese endógena a partir de outros ácidos gordos. Através de processos enzimáticos de dessaturação e alongamento, o ALA pode transformar-se em EPA, DPA e DHA. Contudo, a quantidade de EPA, DPA e DHA que se obtém nos humanos a partir do catabolismo do ALA é reduzida.[87]

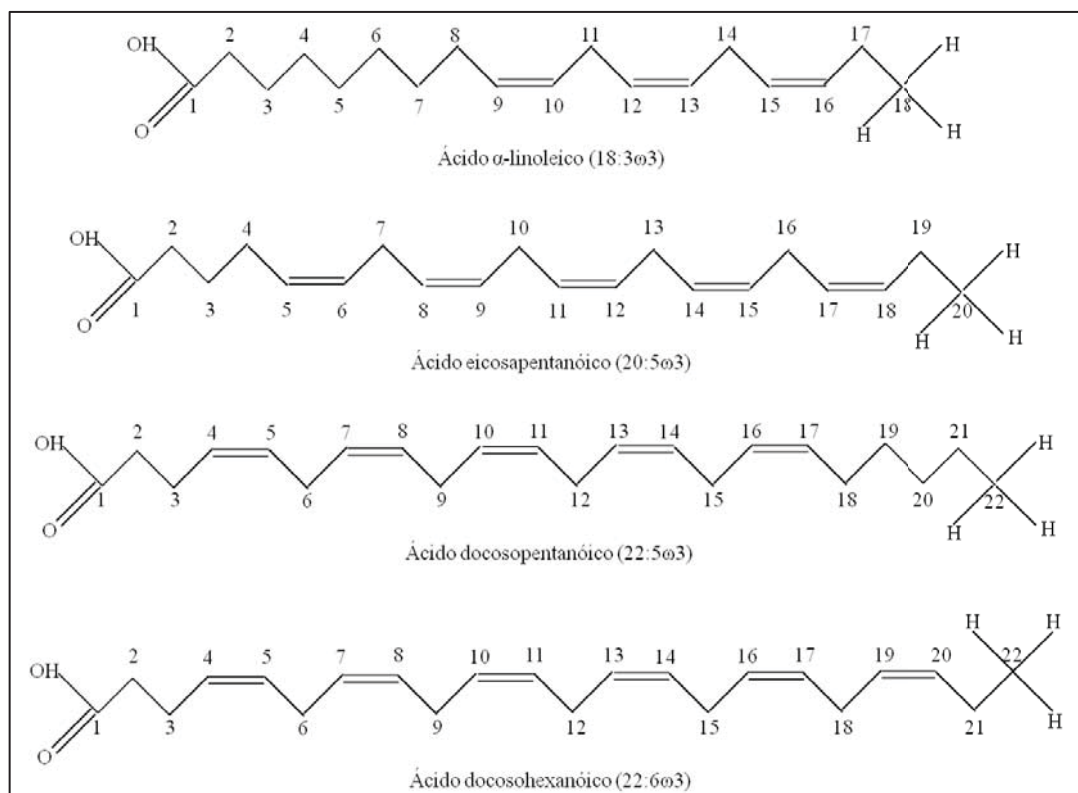


Figura 2 – Principais ácidos gordos ómega-3.

O ALA é o mais abundante dos ácidos gordos ômega-3 presentes na dieta. Encontra-se quer nos vegetais de folha verde quer em alimentos de origem animal. No entanto, os vegetais, porventura a principal fonte de ALA, são muito mais ricos em ácido linoleico (LA), um ácido gordo ômega-6, também essencial para os humanos, e que é o precursor do ácido araquidónico. As sementes são também muito ricas em ácido linoleico. Apesar do ALA ser o ácido gordo mais abundante, o ácido linoleico é o mais consumido pelos humanos. Assim, quando se aumenta o consumo de alguns alimentos para se aumentar o aporte de ALA, aumenta-se também o consumo de LA, mantendo uma elevada razão de ômega-6:ômega-3, típica das dietas ocidentais.[87] Na dieta mediterrânea, está descrita uma relação ômega-6:ômega-3 de 1-2:1 (população grega), enquanto que para a dieta ocidental típica está descrita uma proporção de 15-17:1.[88]

De entre os ácidos gordos ômega-3, o EPA e o DHA têm propriedades anti-inflamatórias reconhecidas, uma vez que são precursores da síntese de prostaglandinas imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Contudo, a conversão de ALA em EPA e DHA no ser humano é uma reacção limitada (especialmente a conversão em DHA) e facilmente influenciada (reduzida) pelo maior aporte de LA na dieta.[87]

Torna-se então necessário procurar fontes alimentares de EPA e DHA. As principais fontes de EPA e DHA na dieta são, sem dúvida, os peixes, nomeadamente: atum, arenque, cavala, salmão, sardinha, espadarte, linguado, bacalhau, tainha (126 a 3725 mg/100 g de peixe). Os crustáceos e os bivalves, como o camarão, a lagosta e o mexilhão também são fontes destes ácidos gordos.[87]

Está também descrito que o aumento do consumo de ácido oleico (azeite), em relação ao consumo de LA, é vantajoso para a utilização de ácidos gordos ômega-3 pelas células.[88]

Em termos de aportes de ácidos gordos ómega-3, há trabalhos que mostraram que a dieta mediterrânica consegue aportes de 3,1 g/dia, dos quais 1,2 g correspondiam a EPA e DHA.[88]

Sobre os efeitos anti-inflamatórios dos ácidos gordos ómega-3, estes estão envolvidos na inibição de: quimiotaxia de leucócitos, expressão de moléculas de adesão, interacção e adesão entre leucócitos e células endoteliais, produção de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidónico (que tem como ácidos gordos precursores os ómega-6), produção de citocinas inflamatórias e da reactividade de linfócitos T. As suas acções anti-inflamatórias são exercidas em diversas células: neutrófilos, monócitos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e linfócitos T. Os mecanismos através dos quais desenvolvem as suas acções anti-inflamatórias desenrolam-se quer ao nível da própria membrana celular (alteração do tipo de ácido gordo presente na membrana celular) quer ao nível da regulação da expressão de genes (activação, inibição e alteração da função de receptores membranares/cadeias de segundos mensageiros intracelulares).[89]

Estes efeitos são mediados por moléculas resultantes do metabolismo do EPA e DHA, elegantemente designadas por resolvinas, uma vez que ajudam na resolução da inflamação. Inclusivamente, há já estudos a decorrer sobre a aplicação de resolvinas sintéticas no tratamento de múltiplas patologias.[90]

Outro mecanismo importante através do qual o EPA e o DHA desenvolvem a sua actividade anti-inflamatória é através da produção de prostaglandinas (PG) e leucotrienos (LT) com propriedades inflamatórias mas efeito biológico muito menor que os originados pelo metabolismo do ácido araquidónico (PGE₃, apesar de pró-inflamatória, é menos potente que a PGE₂, resultante do metabolismo do ácido araquidónico; também o LTB₅ é menos potente que o LTB₄).[90]

Face à evidência que se tem acumulado sobre as propriedades anti-inflamatórias dos ácidos gordos ómega-3, há hoje vários trabalhos a mostrar efeito benéfico destas moléculas na doença cardiovascular (redução dos triglicerídeos séricos, da pressão arterial, do tónus vascular), na função neuronal e na visão, e também em doenças inflamatórias como a AR.

Com base nestes pressupostos, o objectivo deste trabalho consistiu na avaliação do papel da dieta mediterrânica e dos ácidos gordos polinsaturados ómega-3 como terapias adjuvantes na artrite reumatóide. Tentou-se avaliar o impacto da dieta mediterrânica e da suplementação com ácidos gordos ómega-3 nos parâmetros inflamatórios, estado global de saúde e actividade da doença num grupo de doentes com AR. Num subgrupo de doentes também foi avaliada a variação da proteína C reactiva antes e depois da administração de ácidos gordos ómega-3 ou da instituição de dieta mediterrânica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a concretização deste trabalho escolheu-se como população alvo os doentes com o diagnóstico de artrite reumatóide, de acordo com os critérios da *American Rheumatism Association* de 1987, activamente seguidos na Unidade de Doenças Autoimunes (UDAI) do Hospital de Curry Cabral, Lisboa. O período de recrutamento decorreu entre Outubro de 2011 e Fevereiro de 2012. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, e respeitou a Declaração de Helsínquia. A descrição dos critérios de diagnóstico de AR, indicadores clínicos e laboratoriais de atividade de doença na AR, assim como o tratamento preconizado, está incluída na secção “Introdução” e nos anexos I e II deste trabalho. As medidas escolhidas para avaliar o efeito destas intervenções na artrite reumatóide foram a velocidade de sedimentação, a proteína C reactiva e o DAS-28 [detalhando a escala visual analógica para o estado global de saúde (*global health*) – EVA-GH, e as contagens de articulações dolorosas e tumefactas].

Os registos disponíveis na UDAI indicavam um total de 179 doentes potencialmente recrutáveis. Aplicaram-se cada um dos seguintes critérios de exclusão: gravidez, artrite reumatóide seronegativa, doentes sem consulta nos últimos doze meses, doentes com seguimento na UDAI superior a quinze anos de duração, artrite em fase não inflamatória ou destruição articular irreversível. Excluíram-se doentes com doença neoplásica activa conhecida na altura do recrutamento. Identificaram-se desta forma 68 doentes. Esses doentes foram contactados pessoal ou telefonicamente, através do seu médico assistente da UDAI, de forma a obter (i) consentimento para a sua participação no estudo (anexo III), (ii) avaliação dos hábitos alimentares através da entrevista e preenchimento de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo [91] (anexo IV), (iii) contagem de articulações dolorosas e tumefactas e (iv) avaliação do estado global de saúde.

Uma doente encontrava-se grávida, seis doentes recusaram a sua participação no estudo e vinte e quatro doentes não compareceram para a avaliação apesar de responderem afirmativamente na altura do contacto de recrutamento.

Desta forma foi estudada uma população de 37 doentes que deram o seu consentimento informado. A todos foi explicado oralmente em que consistia o estudo e a todos foi entregue um documento com a mesma explicação por escrito (anexo V).

Os 37 doentes foram distribuídos por meio de função aleatória em folha de cálculo de Excel (Microsoft Office Excel 2007 para Windows) pelos seguintes grupos de acordo com as seguintes especificações: Grupo I, início de suplemento com ácidos gordos ómega-3, por um período de seis meses com manutenção da dieta habitual; Grupo II, início de dieta mediterrânica (rica em peixe e em ácidos gordos ómega-3); Grupo III, manutenção da dieta habitual (dieta controlo). A distribuição aleatória atribuiu uma dieta suplementada com ácidos gordos ómega-3 a 11 doentes, dieta mediterrânica a 8 doentes, e dieta habitual a 15 doentes. Trata-se, portanto, de um estudo aleatorizado e controlado.

Aos doentes seleccionados para iniciarem dieta mediterrânica, rica em peixe e em ácidos gordos ómega-3, foi fornecida uma lista de alimentos ricos nesses ácidos gordos (anexo VI). Os doentes seleccionados para suplementação com ácidos gordos ómega-3 foram contactados para iniciarem suplementação com cápsulas de ésteres de ácidos gordos ómega-3 (Omacor[®], fornecido pela empresa CPH Pharma S.A., Alcabideche, Portugal). A prescrição da suplementação foi de 2 gramas diários de ésteres de ácidos gordos ómega-3, correspondendo a 2 cápsulas por dia, durante um período de seis meses (foram distribuídas seis embalagens de 60 cápsulas a cada doente).

Todos os doentes preencheram um questionário de frequência alimentar semiquantitativo na primeira entrevista e todos repetiram esse mesmo questionário na entrevista ao final de seis

meses de estudo de modo a avaliar o consumo dos alimentos propostos. A adesão ao suplemento de ómega-3 foi assegurada através da entrega faseada de embalagens (2 embalagens/entrega) e contactos telefónicos para garantir a toma e o levantamento de mais embalagens.

A avaliação da adesão à dieta mediterrânica foi efetuada através do *Mediterranean Diet Score* [92] (anexo VII). Esta escala, aqui traduzida como escala de dieta mediterrânica (EDM) é um instrumento de avaliação da adesão à dieta mediterrânica, por comparação com o consumo alimentar de determinados alimentos de uma população com um padrão alimentar reconhecido como dieta mediterrânica.

Alguns autores [93, 94] defendem que o padrão alimentar da população portuguesa se enquadra numa dieta mediterrânica, pelo que se utilizaram os consumos alimentares médios descritos para a população portuguesa como termo de comparação.[95] Uma vez que apenas os valores médios de consumo alimentar em Portugal estão descritos, a comparação foi feita entre valores médios e não entre valores de mediana.[95, 96].

Procedeu-se à contagem de articulações tumefactas e dolorosas, avaliação do índice DAS-28 e do estado global de saúde pela escala visual analógica (0 a 100 mm) e à medição da VS em todos os doentes, na primeira entrevista e na entrevista final (aos seis meses de estudo). Em 20 dos 37 doentes do estudo foi ainda possível avaliar o valor da PCR de alta sensibilidade no início e no final do estudo.

O tratamento estatístico dos dados foi executado no programa *GraphPad Prism* versão 3.02. Face às dimensões de cada grupo de doentes, aplicou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação da normalidade da distribuição da amostra – assumiu-se uma distribuição não normal e utilizaram-se testes não paramétricos em conformidade. A associação entre variáveis numéricas, contínuas e discretas, entre cada grupo foi efectuada através do teste *de Wilcoxon*.

A análise da relação entre os resultados obtidos para cada grupo foi feita através da aplicação do teste de Kruskal-Wallis. Foi ainda efectuada a análise separada dos vários parâmetros (VS, DAS-28, articulações dolorosas e tumefactas, EVA GH) de acordo com a terapêutica em curso para a artrite reumatóide (DMARD ou terapia biotecnológica), para perceber se a terapêutica poderia constituir um factor de confundimento. Para todos os testes, definiu-se um intervalo de confiança de 95%, com significância estabelecida em $p < 0,05$.

RESULTADOS

A distribuição final dos doentes pelos três grupos do estudo foi a seguinte: 11 doentes no grupo suplementado com ómega-3 (grupo I), 8 doentes no grupo com dieta mediterrânica (grupo II) e 15 doentes no grupo controlo (grupo III), num total de 34 doentes. Dos 37 doentes que aceitaram inicialmente participar, 3 foram excluídos, todos eles pertencentes ao grupo da suplementação com ómega-3: um doente apresentou uma reação cutânea ligeira atribuída ao suplemento e que resolveu com a sua suspensão, uma doente abandonou a suplementação e um doente não compareceu à entrevista final.

a) Caracterização demográfica e clínica da amostra estudada

No início do estudo, todos os grupos apresentavam uma distribuição semelhante de características demográficas e clínicas, nomeadamente idade, sexo, duração de doença, e parâmetros avaliados (VS, DAS-28, EVA – GH, número de articulações dolorosas e tumefactas) (tabela 3).

Dieta Mediterrânica e Ácidos Gordos Ómega 3: Que Papel na Artrite Reumatóide?

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas da população com artrite reumatóide incluída no estudo

	Grupo I n=11	Grupo II n=8	Grupo III n=15	p (ANOVA - 1 via)
Idade (anos)	61,45 ± 7,98	53,13 ± 9,91	62,40 ± 9,63	> 0,05
Sexo (M/F)*	2:9	3:5	6:9	> 0,05
Duração da doença (anos)	9,18 ± 4,77	14,00 ± 13,35	8,67 ± 5,12	> 0,05
VS	32,18 ± 19,43	21,75 ± 17,32	28,00 ± 21,03	> 0,05
EVA-GH	39,09 ± 26,16	46,25 ± 17,68	46,67 ± 26,10	> 0,05
DAS-28	3,66 ± 1,26	3,30 ± 1,02	3,59 ± 0,91	> 0,05
Articulações dolorosas	3,55 ± 6,28	3,00 ± 5,24	2,33 ± 3,27	> 0,05
Articulações tumefactas	1,45 ± 2,50	0,25 ± 0,46	0,53 ± 0,85	> 0,05
DMARD em monoterapia	4	2	6	NA
Bioteconológico em monoterapia	0	1	4	NA
DMARD + bioteconológico	7	5	5	NA
Classe de Terapêutica Bioteconológica				
Anti-TNF alfa*	3	5	7	NA
Anti-IL6*	2	1	0	NA
Anti-CD20*	2	0	2	NA

Grupo I – suplementação com ómega-3; Grupo II – dieta mediterrânica; Grupo III – dieta habitual (dieta controlo). Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, excepto para a terapêutica em que os dados são apresentados em número de doentes; n, número total de doentes; M, sexo masculino; F, sexo feminino; VS, velocidade de sedimentação; EVA-GH, escala visual analógica para o estado global de saúde; DAS-28; *disease activity score-28*; NA, não aplicável.

Os hábitos alimentares dos doentes estudados, estimados a partir do questionário de frequência alimentar empregue no início do estudo, mostraram ser semelhantes, quer entre os diferentes grupos quer entre cada grupo e a população portuguesa (tabela 4).

Tabela 4 – Consumos alimentares iniciais da população estudada.

Grupo de Alimentos	Grupo I	Grupo II	Grupo III	População Portuguesa	p (Kruskal-Wallis)
Legumes e Vegetais	191,64±115,53	224,71±68,85	191,10±74,18	189,00	> 0,05
Frutas	447,77±247,13	440,86±138,13	414,72±259,07	297,00	> 0,05
Lacticínios	440,01±195,17	604,02±243,02	366,18±245,16	389,00	> 0,05
Cereais	215,45±73,89	264,73±91,94	235,93±69,75	260,00	> 0,05
Batatas	90,15±46,32	80,52±34,01	67,89±45,82	136,00	> 0,05
Carne	174,00±165,34	150,80±76,18	95,38±61,68	146,00	> 0,05
Peixe	54,16±52,96	57,14±32,40	45,62±19,83	91,00	> 0,05
Ovos	12,02±11,55	8,67±8,72	13,39±12,12	12,00	> 0,05
Azeite	6,82±2,52	5,98±2,59	7,67±2,58	13,00	> 0,05
Gorduras Saturadas	3,59±2,00	5,45±3,78	2,97±2,64	5,00	> 0,05
Álcool	7,43±9,40	8,36±10,58	7,66±9,74	192,00	> 0,05
Gorduras Monoinsaturadas:Saturadas	1,90	1,10	2,58	2,60	

Grupo I – suplementação com ómega-3; Grupo II – dieta mediterrânica; Grupo III – dieta habitual (dieta controlo). Os dados são apresentados como consumo médio diário em gramas ± desvio padrão. O ratio de gorduras monoinsaturadas:saturadas foi calculado com base nos valores médios. Os dados referentes à população portuguesa datam de 2007 e foram recolhidos por S.S. P. Rodrigues e colaboradores.[95]

i) Características demográficas

Em todos os grupos de doentes verificou-se um predomínio de doentes do sexo feminino (67,6%). No grupo de onze doentes suplementados com ómega-3, a média de idade era de 61 anos; apenas 2 doentes eram do sexo feminino e a duração média da doença era de 9 anos. No grupo de oito doentes que foram aleatorizados para dieta mediterrânica isoladamente, a idade média era de 53 anos; cinco eram do sexo feminino; a duração média da doença era de 14 anos. No grupo controlo (quinze doentes), a idade média era de 62 anos; nove eram do sexo feminino; a duração média de doença era de 9 anos (tabela 3).

ii) Duração, terapêutica e actividade da doença no início do estudo***Duração da Doença***

Todos os grupos apresentavam doença com longos anos de evolução. Apesar de o grupo que fez dieta mediterrânica (grupo II) apresentar um valor de duração média de doença superior aos restantes, essa diferença não foi estatisticamente significativa (tabela 3).

Actividade da Doença

Em termos de actividade da doença, todos os grupos apresentavam um valor médio de DAS-28 revelador de uma actividade moderada de doença. Na tabela 5 discrimino a distribuição dos doentes por grupo de intervenção de acordo com o valor de DAS-28 (remissão, actividade ligeira, moderada ou elevada).

Tabela 5 – Actividade de doença de acordo com o DAS-28 inicial, por grupo de intervenção

DAS-28 inicial	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p (Kruskal-Wallis)
Remissão (<2,6) (n)	2	2	3	>0,05
Actividade Ligeira (2,6 a < 3,2) (n)	3	3	1	>0,05
Actividade Moderada (3,2 a ≤ 5,1) (n)	4	3	10	>0,05
Actividade Elevada (> 5,1) (n)	2	0	1	>0,05

Grupo I – suplementação com ómega-3; Grupo II – dieta mediterrânica; Grupo III – dieta habitual (dieta controlo).
n, número de doentes

Verifica-se que o número de doentes em remissão em cada grupo de intervenção é muito semelhante. O número de doentes em remissão no início do estudo corresponde a cerca de 20% do número total de doentes. A análise de variância por teste não paramétrico (teste de Kruskal-Wallis) também não encontra diferenças com significado estatístico em relação à distribuição dos doentes de acordo com a actividade da doença. A análise desta tabela mostra, também, que em cada um dos grupos de estudo o valor de DAS-28 mais frequentemente encontrado corresponde a actividade moderada (tal como esperado, face aos valores médios de DAS-28 já descritos na tabela 3). O número de doentes com elevada actividade de doença

é reduzido (2 doentes no grupo que foi suplementado com ómega-3 e 1 doente no grupo controlo; o grupo que fez dieta mediterrânica não tinha nenhum doente com elevada actividade de doença).

Terapêutica

No que concerne à terapêutica modificadora de doença dita tradicional, e que diz respeito à prescrição de metotrexato, verifica-se que no grupo de doentes suplementados com ómega-3 (grupo I) todos estavam medicados com este fármaco. Neste grupo, a dose média semanal era de 12 mg. Estes doentes estavam medicados com este fármaco, em média, há 8 anos (tabela 6).

Tabela 6 – Caracterização da terapêutica DMARD

Metotrexato	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p (Kruskal-Wallis)
N	11	6	11	NA
Duração (anos)	7,64 (2 - 14)	7,33 (4 - 15)	8,09 (3 - 14)	>0,05
Dose média (mg/semana)	11,81 (2,5 - 20)	14,17 (10 - 20)	13,64 (10 - 20)	>0,05

Grupo I – suplementação com ómega-3; Grupo II – dieta mediterrânica; Grupo III – dieta habitual (dieta controlo).
Os valores de duração e de dose média são apresentados como média e limites inferior e superior.
n, número de doentes; NA, não aplicável.

No grupo de doentes sob dieta mediterrânica (grupo II), 2 de 8 doentes não estavam medicados com metotrexato. A dose média semanal administrada era de 14 mg. A duração da terapêutica com metotrexato neste grupo de doentes era de 7 anos (tabela 6).

No grupo controlo, 11 dos 15 doentes estavam medicados com metotrexato, com uma dose semanal média de 14 mg, e uma duração média desta terapêutica de 8 anos (tabela 6).

Também para a terapêutica DMARD não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em termos de duração e dosagem do fármaco prescrito.

Diversas terapêuticas biotecnológicas foram prescritas, nomeadamente agentes anti-TNF α , tocilizumab (anticorpo monoclonal inibidor da interleucina-6) e rituximab (anticorpo monoclonal anti-linfócito B CD20+). Os agentes anti-TNF α incluíam infliximab, etanercept e adalimumab.

As características da terapia biotecnológica prescrita no início do estudo, discriminada pelos grupos I a III, são apresentadas nas tabelas 7, 8 e 9.

Tabela 7 – Caracterização dos doentes sob terapia biotecnológica no grupo I (suplementado com ómega-3)

Fármaco	n	Duração da doença ao início do fármaco (anos)	Duração da terapia biotecnológica (anos)	Indicação	Switch
Etanercept	3	5,33 (1 - 8)	4,33 (4 - 5)	Falência de DMARD	Não
Rituximab	2	5 (2 - 8)	3 (1 - 5)	Falência de DMARD e anti-TNF α	Sim (etanercept)
Tocilizumab	2	11,5 (10 - 13)	0,5 (0 - 1)	Falência de DMARD e anti-TNF α	Sim (etanercept)

Valores de duração da doença e da terapia apresentados como média e limites inferior e superior. n, número de doentes

No Grupo I, 7 doentes estavam medicados com terapia biotecnológica: 3 com etanercept, 2 com anti-CD20+, e outros 2 com anti-IL-6. Estes doentes apresentavam um DAS-28 inicial médio de 4,15 (2,7 – 6,49), correspondendo a doença com actividade moderada. Nenhum destes doentes estava em remissão. Dois apresentavam baixa actividade de doença, três actividade moderada, e os outros dois tinham elevada actividade de doença. De referir que os dois doentes deste grupo sob bloqueio da IL-6 eram doentes com actividade moderada (DAS-28 = 4,32) e elevada (DAS-28 = 5,18) (tabela 7).

No Grupo II havia 6 doentes medicados com terapêuticas biotecnológicas: 5 com anti-TNF α e 1 com anti-IL-6. Os dois doentes deste grupo de estudo que estavam em remissão no início do estudo (de acordo com o DAS-28) estavam medicados com anti-TNF α (um com etanercept e um com adalimumab). Apenas um doente deste subgrupo tinha actividade moderada no início do estudo (medicado com etanercept). O DAS-28 médio inicial destes doentes era de 2,88, correspondente a actividade ligeira (tabela 8).

Tabela 8 – Caracterização dos doentes sob terapia biotecnológica no grupo II (dieta mediterrânea)

Fármaco	n	Duração da doença ao início do fármaco (anos)	Duração da terapia biotecnológica (anos)	Indicação	Switch
Etanercept	3	9,33 (2 - 22)	4,00 (3 - 6)	Falência de DMARD	Não
Adalimumab	2	3 (0 - 3)	4 (2 - 6)	Falência de DMARD (n=1) e anti-TNF α (n=1)	Sim (n=1; etanercept)
Tocilizumab	1	2	2	Falência de DMARD	Não

Valores de duração da doença e da terapia apresentados como média e limites inferior e superior. n, número de doentes

Tabela 9 – Caracterização dos doentes sob terapia biotecnológica no grupo III (controlo)

Fármaco	n	Duração da doença ao início do fármaco (anos)	Duração da terapia biotecnológica (anos)	Indicação	Switch
Etanercept	6	5,33 (1 - 14)	4,67 (0 - 9)	Falência ou efeito adverso de DMARD	Sim (n=1; adalimumab)
Infliximab	1	4	4	Falência de DMARD	Não
Rituximab	2	6,5 (6 - 7)	5,5 (5 - 6)	Falência de DMARD (n=1) e anti-TNF α (n=1)	Sim (n=1; etanercept)

Valores de duração da doença e da terapia apresentados como média e limites inferior e superior. n, número de doentes

Dos 15 doentes do Grupo III, 9 estavam medicados com fármacos biotecnológicos, dos quais sete com anticorpo monoclonal anti-TNF α , e 2 com anti-CD20+. Dois destes doentes estavam em remissão (ambos medicados com etanercept). Todos os outros doentes tinham actividade moderada de doença. O DAS-28 médio inicial destes doentes era de 3,55 (tabela 9).

Entre os doentes que participaram no estudo, 3 tinham elevada actividade de doença, traduzida por um DAS-28 > 5,1. Dois doentes estavam no grupo suplementado com ómega-3 e 1 no grupo controlo. Estes doentes apresentam uma duração média de doença de 9 anos (4 – 14). Os doentes do grupo suplementado com ómega-3 estavam sob terapia biotecnológica, um com anti-IL-6 e outro com anti-CD20+; o doente do grupo controlo não estava sob terapêutica com fármaco biotecnológico. Estes 3 doentes estavam medicados com metotrexato, numa dose média de 15 mg/semana.

iii) Adesão à dieta mediterrânica

Em relação à adesão à terapêutica proposta, sobretudo no grupo da dieta mediterrânica, a aplicação de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo permitiu avaliar o padrão de consumo alimentar dos doentes, nomeadamente em relação ao consumo de vegetais, frutas, peixe, aves, vinho, azeite, carnes vermelhas e lacticínios. A análise dos questionários mostra que os doentes distribuídos para uma dieta mediterrânica e mais rica em ómega-3, apesar de consumirem quantidades abundantes de vegetais (em média, mais de 26 porções semanais) e frutas (valor médio superior a 23 porções/semana), consumiam no início do estudo mais carnes vermelhas do que peixe ou carnes de aves. No final do estudo, houve uma redução significativa no consumo de frutas ($p < 0,05$). Para além disso, no final dos seis meses do estudo, verificou-se uma tendência para o aumento no consumo de carnes de porco e vaca ($p > 0,05$), com desvio do padrão alimentar característico da dieta mediterrânica. Verificou-se também uma diminuição significativa ($p < 0,05$) no consumo de lacticínios, o que está mais de acordo com o padrão da dieta mediterrânica, em que o consumo é moderado (no início do estudo, o consumo era superior a três porções diárias de lacticínios e ao final dos 6 meses, não chegava a duas porções diárias). Apesar das diferenças não serem estatisticamente significativas, houve uma tendência para a diminuição no consumo de peixe e aves ao longo do estudo, assim como uma tendência para o aumento, também sem significado estatístico, do consumo de azeite (tabela 10).

Aplicou-se também a escala de dieta mediterrânica para traduzir as variações nos consumos alimentares e perceber se essa variação foi no sentido da aproximação da dieta mediterrânica ou no sentido inverso. A atribuição de pontuação a cada grupo de alimentos está detalhada na secção *Materiais e Métodos*.

Tabela 10 - Evolução do consumo dos alimentos da dieta mediterrânica (média do número de porções/ semana) no grupo da dieta mediterrânica.

	Início	6 meses	P
Legumes e Vegetais	31,13 ± 8,17	26,38 ± 11,07	0,31
Frutas	47,00 ± 26,52	23,13 ± 14,07	0,04
Lacticínios*	22,50 ± 9,74	12,25 ± 6,34	0,02
Cereais	23,63 ± 8,55	16,63 ± 6,09	0,02
Carne*	4,50 ± 2,14	6,25 ± 1,91	0,06
Aves	2,75 ± 1,75	2,00 ± 1,69	0,50
Peixe	4,00 ± 2,27	2,88 ± 1,55	0,38
Azeite	8,38 ± 3,62	10,50 ± 3,74	0,25
Álcool	4,88 ± 6,18	1,00 ± 2,45	0,13

Valores apresentados como média ± desvio padrão. *alimentos tipicamente menos consumidos na dieta mediterrânica.

Consumo com distribuição não normal - análise efectuada por teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas.

A análise da tabela 11 mostra que entre o início e o final do estudo há uma diminuição em apenas 1 ponto na escala de dieta mediterrânica (pontuação total de 5 no início do estudo, e 4 no final do estudo) para os doentes aleatorizados para fazerem dieta mediterrânica. Esta diminuição pode reflectir uma menor adesão a esta dieta, com as consequentes limitações na interpretação dos resultados obtidos neste grupo de doentes. Salientam-se as seguintes variações divergentes da dieta mediterrânica: aumento do consumo de carnes, diminuição do consumo de frutas, cereais e peixe. Em relação a variações convergentes, salienta-se a diminuição no consumo de lacticínios e o aumento no consumo de azeite. Destaca-se também o aumento na proporção de gorduras monoinsaturadas:saturadas, o que traduz um maior consumo das primeiras em relação às últimas, como é típico da dieta mediterrânica.

Tabela 11 – Consumo alimentar diário dos diferentes grupos de alimentos no grupo de doentes que fez dieta mediterrânica

	Início	6 meses	População Portuguesa	EDM- início	EDM- 6 meses
Legumes e Vegetais	224,71 ± 68,85	204,32 ± 101,10	189,00	2	2
Frutas	440,86 ± 138,13	281,07 ± 165,53	297,00	1	0
Lacticínios	604,02 ± 243,58	318,95 ± 170,91	389,00	0	1
Cereais	264,73 ± 91,94	182,49 ± 73,45	260,00	1	0
Carne	150,80 ± 76,18	155,94 ± 79,37	146,00	0	0
Peixe	57,14 ± 32,40	39,70 ± 24,31	91,00	0	0
Álcool	8,36 ± 10,58	1,86 ± 4,13	192,00	1	1
Ratio Gorduras monoinsaturadas:saturadas	1,1	1,38	2,6	0	0
				5	4

Consumos alimentares médios em grama ± desvio padrão EDM, escala de dieta mediterrânica.

b) Resultados das intervenções estudadas

As tabelas 12, 13 e 14 resumem a evolução dos vários parâmetros analisados ao longo do estudo, assim como o significado dos resultados obtidos.

i) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica nos parâmetros inflamatórios

Os resultados recolhidos (tabela 12) sugerem uma redução estatisticamente significativa da velocidade de sedimentação no grupo suplementado com ómega-3 ($p= 0,02$) em relação ao valor inicial.

Contudo, não houve diferenças com significado estatístico entre os 3 grupos ($p > 0,05$).

Mesmo quando se analisam separadamente só os doentes com DAS-28 igual ou superior a 2,6 (ou seja, excluindo-se os doentes em remissão), não se verificam diferenças com significado estatístico.

Em relação aos valores séricos de PCR, esta análise só foi efectuada no início e no final do estudo em 20 dos 34 doentes (59% da amostra). Não se encontraram diferenças com significado estatístico. Na realidade, o único grupo do estudo em que o valor médio da PCR diminuiu foi o grupo controlo.

ii) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta

mediterrânica no estado global de saúde (medido pela escala visual analógica)

Em termos de estado global de saúde (EVA-GH), verificou-se uma ligeira tendência para a diminuição do valor na escala visual analógica (EVA-GH), quer no grupo da dieta mediterrânica, quer no grupo suplementado com ómega-3, sem, contudo, ter significado estatístico ($p > 0,05$) (tabela 12).

Quando se analisam só os doentes com doença activa ($DAS-28 \geq 2,6$), continua a não haver diferença com significado estatístico.

iii) Impacto da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da dieta mediterrânica no índice de actividade articular e nas contagens de articulações dolorosas e tumefactas

DAS-28

Em relação ao índice de actividade da doença (DAS-28), verificou-se uma tendência para a diminuição deste parâmetro no grupo suplementado com ómega-3, mas sem significado estatístico (nem tão pouco clínico, uma vez que a diminuição não é superior a 0,6). Também não se verificou qualquer significado para as diferenças de DAS-28 obtidas entre os 3 grupos de estudo (tabela 12).

Estas observações são válidas em relação aos doentes que não estavam inicialmente em remissão, e aos doentes com DAS-28 igual ou superior a 3,2 e igual ou inferior a 5,1 (actividade moderada).

Contagens Articulares

A análise das contagens de articulações tumefactas e dolorosas, não mostrou qualquer redução no número das mesmas.

Tabela 12 – Índices clínicos e laboratoriais no início e no fim do estudo (6 meses), para os 3 grupos.

Parâmetro	Grupo I			Grupo II			Grupo III			p (Kruskal-Wallis)
	Início	6 meses	n	Início	6 meses	n	Início	6 meses	n	
VS	32,18 ± 19,42	19,64 ± 13,27	11	21,75 ± 17,32	24,75 ± 13,72	8	28,00 ± 21,03	22,13 ± 12,02	15	> 0,05
DAS-28	3,65 ± 1,26	3,41 ± 1,10	11	3,30 ± 1,02	3,53 ± 1,65	8	3,58 ± 0,91	3,94 ± 1,13	15	> 0,05
EVA-GH	39,09 ± 26,16	38,18 ± 29,17	11	46,25 ± 17,68	43,75 ± 22,80	8	46,67 ± 26,10	51,00 ± 28,55	15	> 0,05
Articulações Dolorosas	3,54 ± 6,29	3,82 ± 5,51	11	3,00 ± 5,24	4,12 ± 5,03	8	2,33 ± 3,27	4,40 ± 5,18	15	> 0,05
Articulações Tumefactas	1,45 ± 2,50	1,00 ± 1,79	11	0,25 ± 0,46	1,12 ± 1,88	8	0,53 ± 0,83	1,13 ± 2,06	15	> 0,05
PCR	0,14 ± 0,10	0,31 ± 0,40	6	0,45 ± 0,45	1,50 ± 2,35	5	0,82 ± 1,21	0,70 ± 0,41	9	> 0,05

Grupo I – suplementação com ômega-3; Grupo II – dieta mediterrânea; Grupo III – dieta habitual (dieta controle).
Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. n, número de doentes em que o parâmetro foi avaliado. As diferenças entre o valor inicial e aos 6 meses foram avaliadas, para cada grupo, pelo teste *Wilcoxon*. As diferenças entre os três grupos foram medidas pelo teste de Kruskal-Wallis.

iv) Análises de subgrupos de doentes de acordo com a terapia em curso

Posteriormente, analisou-se o efeito da terapêutica com DMARD sintético e com terapêutica biotecnológica nos mesmos parâmetros.

Doentes sob terapêutica biotecnológica

Em termos de doentes sob terapêutica biológica verificou-se uma tendência para a diminuição da velocidade de sedimentação, sem significado estatístico, assim como do índice de actividade DAS-28 (média ao final de 6 meses inferior à inicial em 0,6 unidades), do número de articulações dolorosas e tumefactas, no grupo de doentes suplementados com ómega-3. A análise do subgrupo com doença activa também não produziu diferenças com significado estatístico, quer nos parâmetros inflamatórios, quer nos índices de actividade de doença e contagens articulares.

Para os doentes sob dieta mediterrânica, verificou-se uma tendência para a diminuição da EVA-GH, também sem significado estatístico, independentemente do valor de DAS-28.

No grupo controlo, salienta-se o aumento do DAS-28 ($p=0,04$), ao final dos 6 meses de estudo; restantes parâmetros (VS, EVA-GH, articulações dolorosas e tumefactas) também mostraram tendência para aumentarem, mas sem valor estatístico. Curiosamente, neste grupo, verificou-se uma tendência para a diminuição da PCR, apesar do descrito para todos os outros parâmetros avaliados, também sem significado estatístico (tabela 13).

Doentes sob terapia com DMARD (metotrexato)

A análise dos doentes sob terapêutica isolada com DMARD pode ser feita nos grupos controlo e ómega-3, uma vez que no grupo sob dieta mediterrânica apenas 2 dos doentes 8

doentes não estavam medicados com terapêutica biotecnológica. A análise estatística deste subgrupo de doentes mostrou uma tendência para a diminuição da VS em ambos grupos, sem significado estatístico. A mesma tendência se verificou para a EVA-GH. Salienta-se ainda a elevação, com significado estatístico, do DAS-28 no grupo controlo (em termos clínicos, a diferença entre médias era $<0,1$) (tabela 14).

Tabela 13 – Índices clínicos e laboratoriais no início e no fim do estudo (6 meses), para os 3 grupos, nos doentes sob terapêutica biotecnológica.

Parâmetro	Grupo I			Grupo II			Grupo III			p (Kruskal-Wallis)			
	Início	6 meses	n	Início	6 meses	n	Início	6 meses	n				
VS	37,71 ± 22,45	23,57 ± 15,24	7	0,22	16,50 ± 8,17	18,50 ± 15,88	6	0,84	20,14 ± 11,78	22,43 ± 10,72	9	0,56	> 0,05
DAS-28	4,15 ± 1,32	3,56 ± 1,38	7	0,10	2,89 ± 0,79	2,90 ± 1,38	6	1,00	3,55 ± 0,88	4,11 ± 1,17	9	0,04	> 0,05
EVA-GH	35,71 ± 30,34	40,71 ± 36,11	7	0,31	45,00 ± 16,43	34,50 ± 21,85	6	0,81	45,56 ± 30,05	57,22 ± 23,06	9	0,06	> 0,05
Articulações Dolorosas	5,57 ± 7,25	4,57 ± 6,93	7	0,44	2,33 ± 5,72	2,83 ± 5,08	6	0,50	1,78 ± 1,56	3,44 ± 2,88	9	0,06	> 0,05
Articulações Tumefactas	2,29 ± 2,87	1,43 ± 2,15	7	0,25	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,41	6	NA	0,67 ± 1,00	1,67 ± 2,55	9	0,22	> 0,05
PCR	0,09 ± 0,01	0,35 ± 0,57	3	1,25	0,45 ± 0,52	1,75 ± 2,64	4	0,25	0,99 ± 1,48	0,71 ± 0,51	6	0,56	> 0,05

Grupo I – suplementação com ómega-3; Grupo II – dieta mediterrânica; Grupo III – dieta habitual (dieta controlo).

Dados apresentados como média ± desvio padrão. n, número de doentes em que o parâmetro foi avaliado. As diferenças entre o valor inicial e aos 6 meses foram avaliadas, para cada grupo, pelo teste *Wilcoxon*. As diferenças entre os três grupos foram medidas pelo teste de Kruskal-Wallis. NA, não aplicável.

Tabela 14 - Índices clínicos e laboratoriais no início e no final do estudo (6 meses), para os grupos I e III, nos doentes sob terapêutica com DMARD convencional.

Parâmetro	Grupo I			Grupo III			p (Kruskal-Wallis)		
	Início	6 meses	n	Início	6 meses	n			
VS	22,50 ± 7,33	12,75 ± 4,79	4	0,13	23,50 ± 10,62	16,83 ± 6,50	6	0,06	> 0,05
DAS-28	2,79 ± 0,47	3,17 ± 0,29	4	0,13	3,64 ± 1,03	3,71 ± 1,11	6	0,04	> 0,05
EVA-GH	45,00 ± 19,15	33,75 ± 13,77	4	0,5	48,33 ± 21,37	41,67 ± 35,45	6	0,50	> 0,05
Articulações Dolorosas	0,00 ± 0,00	2,50 ± 1,29	4	NA	3,17 ± 4,96	5,83 ± 7,60	6	0,06	> 0,05
Articulações Tumefactas	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,50	4	NA	0,83 ± 0,52	0,33 ± 0,52	6	0,22	> 0,05
PCR	0,19 ± 0,13	0,27 ± 0,28	3	1,25	0,49 ± 0,31	0,68 ± 0,20	3	0,25	> 0,05

Grupo I – suplementação com ómega 3; Grupo III – dieta habitual (controlo).

Dados apresentados como média ± desvio padrão. n, número de doentes em que o parâmetro foi avaliado. As diferenças entre o valor inicial e aos 6 meses foram avaliadas, para cada grupo, pelo teste *Wilcoxon*. As diferenças entre os três grupos foram medidas pelo teste de Kruskal-Wallis. Os valores médios de alguns parâmetros (0,00) não permitiram a aplicação do teste de *Wilcoxon* (NA, não aplicável). O Grupo II (dieta mediterrânica) foi excluído por apenas ter 2 doentes sob DMARD convencional.

DISCUSSÃO

O objectivo deste trabalho foi avaliar o impacto da suplementação com ómega-3 e de uma dieta do tipo mediterrânico (teoricamente mais rica nesses ácidos gordos) na artrite reumatóide, concretamente nos parâmetros clínicos e laboratoriais que sinalizam a actividade da doença – VS, DAS-28, número de articulações dolorosas e tumefactas, EVA-GH e PCR.

A amostra escolhida incidiu sobre uma população de doentes em diferentes fases de doença e com amplo espectro de gravidade seguida na UDAI. A aleatorização efectuada culminou em três grupos de doentes, homogéneos para diferentes características demográficas (idade, proporção de homens e mulheres) e clínicas (duração de doença, valor de VS, EVA-GH, DAS-28, contagens de articulações dolorosas e tumefactas).

Considerou-se que o período de tempo do presente estudo foi suficientemente amplo para se avaliarem os efeitos da suplementação com ácidos gordos ómega-3 e da alteração da dieta para uma dieta mediterrânica (rica em ácidos gordos ómega-3). O período de estudo de 6 meses constitui o dobro do período mínimo descrito para este efeito ser mensurável.[97]

Quanto à dieta proposta, o trabalho de L. Hagfors et al mostrou que a dieta mediterrânica, quando cumprida, consegue fornecer uma dose significativa de ácidos gordos ómega-3.[88] A dose de suplementação de ácidos gordos escolhida (2g/dia) está descrita na literatura como a dose limiar com valor anti-inflamatório.[89] Possivelmente, e tal como aparece descrito, doses superiores poderão ter resultados mais expressivos.[89] Contudo, uma dose superior implica aumentar o número de tomas/dia, com as consequências previsíveis na adesão à terapêutica, sobretudo em doentes crónicos que já tomam vários fármacos diariamente.

Neste trabalho, a adesão à dieta mediterrânica foi avaliada através de um inquérito de frequência alimentar semiquantitativo e da aplicação da escala de dieta mediterrânica. A utilização destes dois instrumentos permitiu aferir diferenças de consumo de alimentos típicos

e alimentos não típicos da dieta mediterrânica, entre o início e o final do estudo. Concretamente, verificou-se uma diminuição do consumo dos seguintes alimentos típicos da dieta mediterrânica: peixe (com conseqüente redução no consumo de ómega-3), frutas, legumes e vegetais, cereais, carnes de aves e álcool. Verificou-se também um aumento no consumo de alimentos não típicos da dieta mediterrânica, nomeadamente aumento do consumo de carnes vermelhas. No entanto, salienta-se o aumento do consumo de azeite e a diminuição no consumo de laticínios, variações concordantes com a dieta mediterrânica. A aplicação da escala de dieta mediterrânica mostrou uma redução em 1 ponto (pontuação total inicial de 5 e final de 4) no grupo de doentes sob dieta mediterrânica. Estes resultados sugerem uma redução da adesão à dieta mediterrânica no grupo em que foi esta a intervenção estudada.

Demonstrou-se neste trabalho que a suplementação oral com ácidos gordos ómega-3 cursou com uma redução estatisticamente significativa na VS entre o início e o final do estudo. Da consulta bibliográfica efetuada, é o único trabalho com suplementação oral a demonstrar este efeito.[97, 98] Apesar de não se terem alcançado diferenças com significado estatísticos, parece haver uma tendência para a diminuição do DAS-28 no grupo de doentes suplementados com ómega-3, mais pronunciada nos doentes sob terapêutica biológica (diferença de médias no início e fim do estudo de aproximadamente 0,6). A tendência para a diminuição da VS manteve-se também quando os resultados foram analisados de acordo com o tipo de tratamento efectuado. Esta tendência pode explicar a observada para o DAS-28, sendo a VS um dos parâmetros utilizados para calcular o DAS-28, a sua redução pode contribuir para um valor de DAS-28 mais baixo.

A evidência disponível até à data apenas conseguiu demonstrar uma redução no consumo de anti-inflamatórios não esteróides nos doentes suplementados com ácidos gordos ómega-3

[97], mas esse parâmetro não foi avaliado no presente trabalho Na meta-análise mais recente sobre o tema, nenhum dos 10 trabalhos avaliados conseguiu detectar diferenças estatisticamente significativas em termos de número de articulações dolorosas e tumefactas, EVA-GH, dor avaliada pela EVA, estado global do doente avaliado pelo médico (EVA), rigidez matinal, VS, PCR e função física.[97]

A. A. Berbert et al, num estudo controlado, aleatorizado e aberto, em que avaliaram o efeito da suplementação com óleo de peixe e azeite em doentes com artrite reumatóide (*versus* placebo de óleo de soja), detectaram melhoria significativa da EVA-GH. Contudo, apresentavam uma amostra pequena (n=17 vs n=13), que assumiram como tendo uma distribuição normal no tratamento estatístico dos dados.[99]

B. F. Leeb et al, num trabalho aberto e não controlado, onde avaliaram os efeitos da administração endovenosa de ácidos gordos ómega-3 em doentes com artrite reumatóide, por um período curto de tempo (uma administração diária durante 7 dias), demonstraram uma redução significativa do DAS-28, da VS, do número de articulações tumefactas (mas não das dolorosas), da dor avaliada pela EVA e do estado geral avaliado pelo médico do doente (também medida pela EVA), 28 dias após a última administração. A redução do DAS-28, para além de estatisticamente significativa, foi clinicamente importante, uma vez que verificaram reduções superiores a 0,6 em 41% dos doentes, um mês depois da última administração. Também neste trabalho não houve uma diminuição significativa da PCR.[100]

A referir também um trabalho egípcio em crianças com artrite idiopática juvenil que foram suplementadas com ómega-3 durante 12 semanas, que mostrou uma melhoria significativa na contagem de articulações tumefactas, índice de atividade JADAS-27, índice CHAQ, níveis de TNF- α e IL-1, resposta ACR pediátrica e consumo de anti-inflamatórios não esteróides. Este trabalho também tinha amostras reduzidas (grupo suplementado com n=27 e grupo controlo

com n=20), tratadas estatisticamente como amostras com distribuição normal para alguns dados quantitativos e como distribuição não normal para outras variáveis também quantitativas.[101]

A reduzida dimensão da amostra (n=8) e o não cumprimento da dieta proposta por parte dos doentes (baixo consumo de alimentos ricos em ómega-3, concretamente peixe) poderá ter contribuído para não terem sido encontradas diferenças nos parâmetros avaliados no presente estudo.

Outros estudos, contudo, mostraram o efeito benéfico da dieta mediterrânica. O trabalho de Sköldstam et al conseguiu demonstrar redução significativa do DAS-28 e no número de articulações dolorosas com a adesão a uma dieta mediterrânica durante três meses. Também nesse trabalho encontraram uma redução estatisticamente significativa do índice *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), e da dor (EVA).[79] Linos et al, em 1999, desenvolveram um trabalho sobre fatores dietéticos e o risco de desenvolvimento de AR numa amostra de população grega. Após análise dos padrões alimentares dos doentes desde a infância até ao diagnóstico de AR, concluíram que o consumo de vegetais (cozidos) e azeite estava inversa e independentemente relacionado com o risco de desenvolver AR.[102]

Recentemente (2012) foi publicado um trabalho de revisão de V. G. Rontoyanni et al, a discutir um eventual duplo efeito dos ácidos gordos ómega-3, quer no tratamento das queixas articulares dos doentes com AR, quer na diminuição do risco cardiovascular nos doentes com AR. Sabe-se que os mecanismos inflamatórios responsáveis pela AR são semelhantes aos da aterosclerose, ambas cursando com aumento da expressão de moléculas de adesão, activação de células inflamatórias como os macrófagos, células T e mastócitos, e com consequente libertação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF α , IL-6, e metaloproteinases. A elevação de factores inflamatórios na AR, como a PCR (associada ao aumento do risco cardiovascular

na população geral), pode estar associada à aceleração da aterosclerose descrita para a AR. Este grupo defende que a suplementação com ácidos gordos ómega-3 nos doentes com AR também é útil na redução da concentração sérica de triglicéridos e na relação colesterol total:colesterol HDL, na redução da pressão arterial através da redução da resistência vascular periférica, melhoria da rigidez arterial, efeito antitrombótico (ao nível da agregação plaquetar).[103]

O presente estudo junta-se a outros que já mostraram algum efeito dos ácidos gordos ómega-3 no tratamento da artrite reumatóide: demonstrou-se uma redução na VS com a suplementação oral de ácidos gordos ómega-3.

Analisando a qualidade do trabalho apresentado, em 2006, o *Cochrane Musculoskeletal Group* publicou as suas normas de orientação para trabalhos de revisão sistemática de estudos. Essas normas de orientação enumeram sete critérios de qualidade de um estudo: distribuição aleatória dos doentes por grupo de estudo; distribuição efectuada de modo cego (envelope fechado, por exemplo); co-intervenções (evicção, controlo ou utilização semelhante em todos os grupos de estudo, de outras intervenções para além da dieta); abandono durante o período de seguimento inferior a 20% dos indivíduos em estudo; intenção de tratar explícita; avaliação dos resultados por investigador que desconhece qual a intervenção efectuada em cada grupo; estudo cego para o doente, investigador ou ambos.[104]

Este trabalho cumpre quatro dos critérios de qualidade enumerados (distribuição aleatória dos doentes por grupo de estudo; co-intervenções, percentagem de abandono durante o seguimento igual ou inferior a 20%, intenção de tratar explícita), pelo que se pode considerar como tendo um risco viés moderado.[61] Como limitações deste trabalho, salienta-se contudo: amostra de dimensões reduzidas; estudo não cego; incapacidade de assegurar a adesão à dieta proposta.

No que diz respeito à configuração do estudo, é sugerido que a não suspensão dos fármacos modificadores de doença pode moderar os efeitos anti-inflamatórios dos ómega-3, sobretudo quando os efeitos destes ácidos gordos se sobrepõem aos efeitos dos fármacos modificadores de doença.[105] No entanto, a não administração de DMARD a doentes com artrite reumatóide activa não é eticamente admissível. Neste trabalho não se utilizou a medicação que os doentes já tinham em curso como critério de exclusão. Também não se proibiu a sua alteração em caso de necessidade.

Outro factor que poderá ter contribuído para resultados negativos ou menos expressivos, prende-se com a quantidade de ácidos gordos polinsaturados ómega-6 presente na dieta habitual dos doentes, nomeadamente, o ácido linoleico, que abunda nos óleos de origem vegetal. A presença deste ácido gordo na alimentação, em quantidades significativas, pode, através da competição com os ácidos gordos ómega-3 e pelos seus próprios efeitos pró-inflamatórios, limitar a expressão dos efeitos anti-inflamatórios dos ácidos gordos ómega-3.[105] A recomendação expressa e explícita na documentação entregue aos doentes dos grupos intervencionados tentou controlar o consumo dos ómega-6 – recomendada a preferência pelo azeite como gordura para confecção dos alimentos, e não os óleos vegetais.

Outras dificuldades apontadas ao desenho de estudos em que a dieta é a intervenção estudada são a dificuldade no recrutamento de doentes, uma vez que a intervenção a realizar implica uma alteração no estilo de vida do indivíduo – habitualmente, estes estudos têm um número reduzido de participantes; na monitorização da adesão à intervenção proposta; o elevado número de doentes que abandona este tipo de estudos e a impossibilidade de realizar estudos duplamente cegos (não é possível esconder de um doente a alteração da dieta), com consequentes efeitos quer no grupo de intervenção quer no grupo controlo (efeito *nocebo*).[75, 80, 106]

No futuro, e com o objetivo de tentar obter resultados mais expressivos, para além de se conceberem estudos com amostras maiores e preferencialmente aleatorizados e duplamente cegos, será necessário encarar estes ácidos gordos como um fármaco e não como nutracêutico. De facto, e como Philip Calder defende, as doses de ácidos gordos ómega-3 com efeito anti-inflamatório nesta doença são muito superiores às oferecidas pela dieta.[89] O trabalho de Leeb et al com administração endovenosa de ómega-3 parece ser uma primeira tentativa nesse sentido.[100]

CONCLUSÃO

Há vários anos que se tenta demonstrar um efeito anti-inflamatório dos ácidos gordos polinsaturados ómega-3 na artrite reumatóide, quer através da suplementação quer através da dieta mediterrânica. Começam a aparecer trabalhos a demonstrar efeitos isolados em diferentes parâmetros: diminuição da VS, diminuição do DAS-28 e das contagens de articulações afectadas, diminuição no consumo de anti-inflamatórios não esteróides. O mesmo se aplica ao papel da dieta mediterrânica no tratamento da artrite reumatóide.

Este estudo demonstrou, pela primeira vez, uma redução significativa da velocidade de sedimentação nos doentes com artrite reumatóide, suplementados com ácidos gordos ómega-3.

Continuam a ser necessários mais e melhores estudos para se estabelecerem definitivamente os efeitos destes ácidos gordos e da dieta mediterrânica no tratamento da artrite reumatóide.

Este documento não está escrito ao abrigo do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (1990).

CONFLITO DE INTERESSES

A autora declara não ter qualquer conflito de interesses. A autora declara não ter qualquer relação profissional ou financeira com a empresa CPH Pharma.

BIBLIOGRAFIA

1. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1580-8.
2. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review*. *Semin Arthritis Rheum*, 2006. **36**(3): p. 182-8.
3. Silman, A.J. and J.E. Pearson, *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Res*, 2002. **4 Suppl 3**: p. S265-72.
4. Alamanos, Y. and A.A. Drosos, *Epidemiology of adult rheumatoid arthritis*. *Autoimmun Rev*, 2005. **4**(3): p. 130-6.
5. Lucas, R. and M.T. Monjardino, *O Estado da Reumatologia em Portugal.*, in *Programa Nacional de Luta Contra as Doenças Reumáticas*. 2010, Observatório Nacional das Doenças Reumáticas.
6. Ramos-Remus, C., et al., *Latitude gradient influences the age of onset in rheumatoid arthritis patients*. *Clin Rheumatol*, 2007. **26**(10): p. 1725-8.
7. Scott, D.L., F. Wolfe, and T.W. Huizinga, *Rheumatoid arthritis*. *Lancet*, 2010. **376**(9746): p. 1094-108.
8. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 1988. **31**(3): p. 315-24.
9. Turesson, C., et al., *Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(8): p. 722-7.
10. Turesson, C., L. Jacobsson, and U. Bergstrom, *Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality*. *Rheumatology (Oxford)*, 1999. **38**(7): p. 668-74.
11. Turesson, C., et al., *Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis*. *J Rheumatol*, 2002. **29**(1): p. 62-7.
12. Pratt, A.G., J.D. Isaacs, and D.L. Matthey, *Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2009. **23**(1): p. 37-48.
13. Winchester, R., *The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis*. *Adv Immunol*, 1994. **56**: p. 389-466.
14. Hall, F.C., et al., *Influence of the HLA-DRB1 locus on susceptibility and severity in rheumatoid arthritis*. *QJM*, 1996. **89**(11): p. 821-9.
15. Deighton, C.M., et al., *The contribution of HLA to rheumatoid arthritis*. *Clin Genet*, 1989. **36**(3): p. 178-82.
16. Begovich, A.B., et al., *A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis*. *Am J Hum Genet*, 2004. **75**(2): p. 330-7.
17. Thomson, W., et al., *Rheumatoid arthritis association at 6q23*. *Nat Genet*, 2007. **39**(12): p. 1431-3.
18. Plenge, R.M., et al., *TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis--a genomewide study*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(12): p. 1199-209.
19. Remmers, E.F., et al., *STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2007. **357**(10): p. 977-86.
20. Plenge, R.M., et al., *Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4*. *Am J Hum Genet*, 2005. **77**(6): p. 1044-60.

21. Suzuki, A., et al., *Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis*. Nat Genet, 2003. **34**(4): p. 395-402.
22. Strietholt, S., et al., *Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(5): p. 219.
23. Karlson, E.W., et al., *A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(5): p. 910-7.
24. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 38-46.
25. Lee, H.S., et al., *Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 1745-53.
26. Saal, J.G., et al., *Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope*. Arthritis Rheum. Vol. 42. 1999. 1485-96.
27. Goldsby, R.A. and J. Kuby, *Immunology*. 5th ed. 2003, New York: W. H. Freeman. xxiii, 551, 70 p.
28. Choy, E., *Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2012. **51 Suppl 5**: p. v3-11.
29. Gierut, A., H. Perlman, and R.M. Pope, *Innate immunity and rheumatoid arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2010. **36**(2): p. 271-96.
30. Smolen, J.S. and G. Steiner, *Rheumatoid arthritis is more than cytokines: autoimmunity and rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(10): p. 2218-20.
31. Dinarello, C.A., *Biology of interleukin 1*. FASEB J, 1988. **2**(2): p. 108-15.
32. Dinarello, C.A., *Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism*. Blood, 1991. **77**(8): p. 1627-52.
33. Endres, S., et al., *The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells*. N Engl J Med, 1989. **320**(5): p. 265-71.
34. Carswell, E.A., et al., *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(9): p. 3666-70.
35. Aggarwal, B.B., B. Moffat, and R.N. Harkins, *Human lymphotoxin. Production by a lymphoblastoid cell line, purification, and initial characterization*. J Biol Chem, 1984. **259**(1): p. 686-91.
36. Aggarwal, B.B., et al., *Primary structure of human lymphotoxin derived from 1788 lymphoblastoid cell line*. J Biol Chem, 1985. **260**(4): p. 2334-44.
37. Aggarwal, B.B., S.C. Gupta, and J.H. Kim, *Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey*. Blood, 2012. **119**(3): p. 651-65.
38. Park, J.Y. and M.H. Pillinger, *Interleukin-6 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2007. **65 Suppl 1**: p. S4-10.
39. Ropes, M.W., et al., *Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1957. **16**(1): p. 118-25.
40. Ropes, M.W., et al., *1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis*. Bull Rheum Dis, 1958. **9**(4): p. 175-6.
41. Saadeh, C., *The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications*. South Med J, 1998. **91**(3): p. 220-5.

42. Husain, T.M.K., D.M., *C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Orthopaedics*. The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal, 2002. **15**: p. 13-6.
43. Osei-Bimpong, A., J.H. Meek, and S.M. Lewis, *ESR or CRP? A comparison of their clinical utility*. Hematology, 2007. **12**(4): p. 353-7.
44. Aletaha, D., et al., *Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(4): p. R796-806.
45. Feldman, M., et al., *C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate discordance: frequency and causes in adults*. Transl Res, 2013. **161**(1): p. 37-43.
46. Danesh, J., et al., *C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1387-97.
47. Kirwan, J.R., et al., *Clinical judgment in rheumatoid arthritis. I. Rheumatologists' opinions and the development of 'paper patients'*. Ann Rheum Dis, 1983. **42**(6): p. 644-7.
48. Fransen, J., M.C. Creemers, and P.L. Van Riel, *Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(10): p. 1252-5.
49. Anderson, J.K.Z., L.; Caplan, L.; Michaud, K., *Measure of Rheumatoid Arthritis Disease Activity*. Arthritis Care and Research, 2001. **63**(S11): p. S14-36.
50. Ritchie, D.M., et al., *Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis*. Q J Med, 1968. **37**(147): p. 393-406.
51. van der Heijde, D.M., et al., *Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(11): p. 916-20.
52. Prevoo, M.L., et al., *Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(1): p. 44-8.
53. Fransen, J. and P.L. van Riel, *The Disease Activity Score and the EULAR response criteria*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(5 Suppl 39): p. S93-9.
54. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 964-75.
55. Lundkvist, J., F. Kastang, and G. Kobelt, *The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs*. Eur J Health Econ, 2008. **8 Suppl 2**: p. S49-60.
56. Pattison, D.J., D.P. Symmons, and A. Young, *Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis?* Proc Nutr Soc, 2004. **63**(1): p. 137-43.
57. Pattison, D.J., et al., *Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(12): p. 3804-12.
58. Choi, H.K., *Dietary risk factors for rheumatic diseases*. Curr Opin Rheumatol, 2005. **17**(2): p. 141-6.
59. Benito-Garcia, E., et al., *Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(1): p. R16.
60. Stamp, L.K., M.J. James, and L.G. Cleland, *Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2005. **35**(2): p. 77-94.
61. Smedslund, G., et al., *Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(5): p. 727-35.

62. Vitetta, L.C., S.; Schloss, J.; Beck, S.L.; Allen, R.; Sali, A., *Dietary recommendations for patients with rheumatoid arthritis: a review*. Nutrition and Dietary Supplements, 2012. **4**: p. 1-15.
63. Pattison, D.J., et al., *Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(7): p. 843-7.
64. Voigt, L.F., et al., *Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis*. Epidemiology, 1994. **5**(5): p. 525-32.
65. Hazes, J.M., et al., *Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption*. Ann Rheum Dis, 1990. **49**(12): p. 980-2.
66. Mikuls, T.R., et al., *Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(1): p. 83-91.
67. Heliovaara, M., et al., *Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2000. **59**(8): p. 631-5.
68. Linos, A., et al., *The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis--a case control study*. Scand J Rheumatol, 1991. **20**(6): p. 419-26.
69. Shapiro, J.A., et al., *Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption*. Epidemiology, 1996. **7**(3): p. 256-63.
70. Merlino, L.A., et al., *Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(1): p. 72-7.
71. Haugen, M., D. Fraser, and O. Forre, *Diet therapy for the patient with rheumatoid arthritis?* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(11): p. 1039-44.
72. Beri, D., et al., *Effect of dietary restrictions on disease activity in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 1988. **47**(1): p. 69-72.
73. Michalsen, A., et al., *Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study*. BMC Complement Altern Med, 2005. **5**: p. 22.
74. Muller, H., F.W. de Toledo, and K.L. Resch, *Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review*. Scand J Rheumatol, 2001. **30**(1): p. 1-10.
75. Rennie, K.L., et al., *Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence*. J Hum Nutr Diet, 2003. **16**(2): p. 97-109.
76. Gossec, L., et al., *Nonpharmacological treatments in early rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion*. Joint Bone Spine, 2006. **73**(4): p. 396-402.
77. Sofi, F., et al., *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. BMJ, 2008. **337**: p. a1344.
78. Trichopoulou, A. and P. Lagiou, *Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle*. Nutr Rev, 1997. **55**(11 Pt 1): p. 383-9.
79. Skoldstam, L., L. Hagfors, and G. Johansson, *An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(3): p. 208-14.
80. Serra-Majem, L., B. Roman, and R. Estruch, *Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review*. Nutr Rev, 2006. **64**(2 Pt 2): p. S27-47.
81. Willett, W.C., *The Mediterranean diet: science and practice*. Public Health Nutr, 2006. **9**(1A): p. 105-10.
82. Feinleib, M., *Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease*. JAMA, 1981. **245**(5): p. 511-2.

83. Hoevenaar-Blom, M.P., et al., *Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e45458.
84. Panagiotakos, D.B., et al., *Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study*. Nutrition, 2006. **22**(5): p. 449-56.
85. Knoops, K.T., et al., *Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project*. JAMA, 2004. **292**(12): p. 1433-9.
86. Sofi, F., et al., *Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2010. **92**(5): p. 1189-96.
87. Turchini, G.M., et al., *Jumping on the omega-3 bandwagon: distinguishing the role of long-chain and short-chain omega-3 fatty acids*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2012. **52**(9): p. 795-803.
88. Hagfors, L., et al., *Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis*. Nutr Metab (Lond), 2005. **2**: p. 26.
89. Calder, P.C., *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?* Br J Clin Pharmacol, 2013. **75**(3): p. 645-62.
90. Zhang, M.J. and M. Spite, *Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids*. Annu Rev Nutr, 2012. **32**: p. 203-27.
91. Fisberg, R.M.S., B.; Marchioni, D.M.L; Martini, L.A., *Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas*. 2005: Manole.
92. Trichopoulou, A., et al., *Diet and overall survival in elderly people*. BMJ, 1995. **311**(7018): p. 1457-60.
93. Martinez-Gonzalez, M.A. and A. Sanchez-Villegas, *The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern?* Eur J Epidemiol, 2004. **19**(1): p. 9-13.
94. da Silva, R., et al., *Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003*. Public Health Nutr, 2009. **12**(9A): p. 1676-84.
95. Rodrigues, S.S.P.L., C.; Naska, A.; Trichopoulou, A.; de Almeida, M.D.V., *Comparison of national food supply, household food availability and individual food consumption data in Portugal*. J Public Health, 2007. **15**: p. 447-55.
96. Ferreira, F.A.G.C., J.; Martins, I.; Mano, M.; Dantas, M., *Inquérito Alimentar Nacional 1980*. Revista do Centro de estudos de Nutrição do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge Out.–Dez, 1985. **9**(4).
97. Lee, Y.H., S.C. Bae, and G.G. Song, *Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis*. Arch Med Res, 2012. **43**(5): p. 356-62.
98. Goldberg, R.J. and J. Katz, *A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain*. Pain, 2007. **129**(1-2): p. 210-23.
99. Berbert, A.A., et al., *Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis*. Nutrition, 2005. **21**(2): p. 131-6.
100. Leeb, B.F., et al., *Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study*. Lipids, 2006. **41**(1): p. 29-34.

101. Gheita, T., et al., *Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: effect on cytokines (IL-1 and TNF-alpha), disease activity and response criteria*. Clin Rheumatol, 2012. **31**(2): p. 363-6.
102. Linos, A., et al., *Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?* Am J Clin Nutr, 1999. **70**(6): p. 1077-82.
103. Rontoyanni, V.G., et al., *Marine n-3 fatty acids for cardiovascular risk reduction and disease control in rheumatoid arthritis: "kill two birds with one stone"?* Curr Pharm Des, 2012. **18**(11): p. 1531-42.
104. Maxwell, L., et al., *Method guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group systematic reviews*. J Rheumatol, 2006. **33**(11): p. 2304-11.
105. James, M.J. and L.G. Cleland, *Dietary n-3 fatty acids and therapy for rheumatoid arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 1997. **27**(2): p. 85-97.
106. Kjeldsen-Kragh, J., *Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(3): p. 193-5.
107. Trichopoulou, A., et al., *Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population*. N Engl J Med, 2003. **348**(26): p. 2599-608.
108. Trichopoulou, A., et al., *Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study*. BMJ, 2005. **330**(7498): p. 991.

ANEXOS

Anexo I - Critérios de diagnóstico e classificação de artrite reumatóide

Tabela 1 – Critérios de Classificação de Artrite Reumatóide Definitiva ou Provável (ARA, 1956) [39]
Rigidez matinal
Dor à mobilização ou à palpação de pelo menos uma articulação (observada pelo médico)
Tumefacção de pelo menos uma articulação (tecidos moles e líquido intra-articular, não apenas crescimento ósseo), observada pelo médico
Tumefacção de pelo menos outra articulação (intervalo livre de sintomas entre o envolvimento de duas articulações diferentes deve ser inferior a 3 meses), observada pelo médico
Tumefacção articular simétrica, observada pelo médico, com envolvimento bilateral em simultâneo (excluindo o envolvimento das articulações interfalângicas distais)
Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, nas superfícies extensoras ou just-articulares, observados pelo médico
Alterações radiológicas típicas (pelo menos descalcificação óssea próxima das articulações envolvidas, não apenas alterações degenerativas)
Teste de aglutinação de células de ovelha positivo ou teste de aglutinação estreptocócica positivo
Precipitado de mucina fraco no líquido sinovial
Alterações histológicas características da membrana sinovial com pelo menos 3 dos seguintes

critérios: hipertrofia marcada das vilosidades; proliferação das células sinoviais superficiais, frequentemente com células em paliçada; infiltrado inflamatório crônico marcado (predominantemente linfócitos ou plasmócitos) com tendência para formação de “nódulos linfóides”; deposição de fibrina, superficial ou intersticial; focos de necrose celular

Alterações histológicas características nos nódulos, com focos granulomatosos e zonas de necrose central, rodeados por células em proliferação, e fibrose e infiltrado inflamatório crônico à periferia, de predomínio perivascular

Tabela 2 – Critérios de Classificação de Artrite Reumatóide Possível (ARA, 1956) [39]

Rigidez matinal
Dor à palpação ou à mobilização articular, observada pelo médico, recorrente ou persistente por três semanas
História ou observação de tumefacção articular
Nódulos subcutâneos, observados pelo médico
Velocidade de sedimentação ou proteína C reactiva elevada
Irite

Tabela 3 – Critérios de Exclusão de Artrite Reumatóide (ARA, 1956) [39]
Rash típico do lúpus eritematoso sistêmico, com distribuição em borboleta, áreas de atrofia
Concentração elevada de células de lúpus eritematoso (células LE) – quatro ou mais células em dois esfregaços de sangue
Evidência histológica de periarterite nodosa com necrose segmentar das artérias, associada a infiltração nodular leucocitária com extensão perivascular e tendência para incluir eosinófilos
Fraqueza dos músculos cervicais, do tronco e faríngeos, ou edema muscular persistente, ou dermatomiosite
Esclerodermia (não limitada aos dedos)
Quadro clínico típico de febre reumática, com envolvimento articular migratório e evidência de endocardite, sobretudo se acompanhada de nódulos subcutâneos ou eritema marginatum ou coreia (título anti-estreptolisina elevado não exclui artrite reumatóide)
Quadro clínico típico de artrite gotosa, com episódios agudos de tumefacção, eritema e dor em uma ou mais articulações, particularmente se aliviar com colchicina
Tofos
Quadro clínico típico de artrite infecciosa aguda, de etiologia viral ou bacteriana, com foco infeccioso agudo ou associada a doença infecciosa de origem conhecida; febre, calafrio e envolvimento articular agudo, geralmente migratório (sobretudo se houver isolamento de organismos no líquido sinovial ou resposta a antibióticos)
Evidência de micobactérias nas articulações ou evidência histológica de tuberculose articular

Quadro clínico típico de síndrome de Reiter, com uretrite e conjuntivite associadas a envolvimento articular agudo, geralmente com padrão inicialmente migratório
Quadro clínico característico de síndrome ombro-mão, com envolvimento unilateral da mão e ombro, com edema difuso da mão, seguido de atrofia e contractura
Quadro clínico de osteoartropatia hipertrófica pulmonar, com dedos em baqueta de tambor e/ou periostite hipertrófica das metáfises dos ossos longos, especialmente se houver lesão pulmonar
Quadro clínico característico de neuroartropatia, com condensação e destruição dos ossos e articulações envolvidos e sinais neurológicos associados
Deteção de ácido homogentísico na urina, após alcalinização
Evidência histológica de sarcoidose ou teste de <i>Kveim</i> positivo
Mieloma múltiplo, confirmado por aumento marcado de plasmócitos na medula óssea ou presença de proteinúria de Bence-Jones
Lesões cutâneas típicas de eritema nodoso
Leucemia ou linfoma, com células típicas no sangue periférico, medula óssea ou tecidos

Tabela 4 – Critérios *EULAR/ACR* de classificação de artrite reumatóide (algoritmo de pontuação: somar os pontos das categorias A a D; o somatório deve ser $\geq 6/10$ para se classificar um doente como tendo AR definitiva) [1]

A. Envolvimento articular

- 1) Uma grande articulação (0)
- 2) Duas a dez grandes articulações (1)
- 3) Uma a três pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) (2)
- 4) Quatro a dez pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) (3)
- 5) Mais de dez articulações (pelo menos uma pequena articulação) (5)

B. Serologia (é necessário o resultado de pelos menos um dos testes para se fazer a classificação)

- 1) Factor reumatoide (FR) e anticorpo anti peptídeo citrulinado (anti CCP) negativos (0)
- 2) FR *ou* anti CCP fracamente positivo (2)
- 3) FR *ou* anti CCP fortemente positivo (3)

C. Marcadores de fase aguda (é necessário o resultado de pelos menos um dos testes para se fazer a classificação)

- 1) PCR normal *e* VS normal 0 (0)
- 2) PCR anormal *ou* VS normal 1 (1)

D. Duração dos sintomas

1) < 6 semanas (0)

2) ≥ 6 semanas (1)

Anexo II - Actividade da doença na artrite reumatóide

Tabela 5 – Critérios preliminares de remissão da *American Rheumatism Association*

[48]

Pelo menos 5 dos critérios seguintes têm que estar presentes por um período mínimo de 2 meses consecutivos

1) Rigidez matinal com duração inferior a 15 minutos

2) Ausência de fadiga

3) Ausência de dor articular

4) Ausência de dor articular com a mobilização

5) Ausência de edema dos tecidos moles ou bainhas tendinosas

6) Velocidade de sedimentação eritrocitária inferior a 30 mm na primeira hora para mulheres e inferior a 20 mm na primeira hora para homens.

Anexo III - Consentimento informado

Declaração de Consentimento Informado

Eu, abaixo-assinado (nome legível e completo do(a) doente) _____
_____, portador do BI n°
_____, com ____ anos de idade, compreendi a explicação que me foi fornecida sobre
o meu caso clínico e da investigação que se tenciona realizar, bem como do estudo em que
serei incluído(a).

Foi-me dada a oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias e, de todas, obtive
resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia,
a informação e a explicação que me foram prestadas versou os objectivos, os métodos, os
benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto.

Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de recusar a todo o tempo a minha
participação no estudo, sem que isso possa ter como efeito qualquer prejuízo na assistência
que me é prestada.

Os registos dos resultados poderão ser consultados pelos responsáveis científicos e ser objecto
de publicação, mas os elementos da identidade pessoal serão sempre tratados de modo
estritamente confidencial.

Por isso, consinto que me seja aplicado o método, o tratamento ou inquérito proposto pelo(a)
clínico(a) da equipa que me apresentou o estudo.

Data: dia ____ (mês por extenso) _____ ano _____

Assinatura do(a) doente ou voluntário(a)

Nome legível e assinatura do(a) clínico(a) que apresentou o estudo/projecto

Anexo IV - Questionário de frequência alimentar semiquantitativo

I. Doces, salgadinhos e guloseimas								
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 x /mês	1 a 3 x /mês	1 x /semana	2 a 4 x /semana	1 x /dia	≥ 2 x /dia
Batatas fritas de pacote	½ pacote grande							
Chocolate	1 tablete/							
	1 barrinha/							
	3 unidades pequenas							
Bolo	1 fatia média							
Sorvete/Gelado	2 bolas/							
	1 unidade							
Achocolatado em pó	2 colheres rasas de sopa							
Pipocas	1 saco médio							
Açúcar adicionado ao café/chá/leite	2 colheres de sobremesa							
Doces de frutas	1 fatia/							
	1 unidade							
Sobremesas tipo mousse	1 taça							
<i>Croissant</i> de chocolate	1 unidade							

II. Salgados e preparações									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 x /mês	1 a 3 x /mês	1 x /semana	2 a 4 x /semana	1 x /dia	≥ 2 x /dia	
Hambúrguer de vaca/porco/frango	1 sanduíche								
Sanduíche (misto, queijo, carnes frias)	1 sanduíche								
Pão com manteiga	1 sanduíche								
Coxinha, nissol, pastel, folhado frito recheado de presunto e queijo	1 unidade média								
Pão de queijo	1 unidade média								
Empada/folhado assado recheado de presunto e queijo	1 unidade média								
Salada de batata com <i>maionaise</i>	1 colher de servir								
Sopa (canja, feijão, legumes)	1 prato fundo								
Farofa (farinha)	1 colher de servir								
Pizza	1 fatia média								
Cachorro-quente	1 sanduíche								
<i>Croissant</i> de fiambre e queijo	1 unidade média								

III. Leites e produtos lácteos									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 X /mês	1 a 3 X /mês	1 X /semana	2 a 4 X /semana	1 X /dia	≥ 2 X /dia	
Leite integral	1 copo cheio								
Leite desnatado	1 copo cheio								
Iogurte natural/frutas	1 pote								
Iogurte magro	1 pote								
Queijo fresco	1 fatia média								
Requeijão	1 colher de sopa								
IV: Óleos e gorduras									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 X /mês	1 a 3 X /mês	1 X /semana	2 a 4 X /semana	1 X /dia	≥ 2 X /dia	
<i>Maionaise</i> tradicional	1 colher de sopa								
Manteiga (origem animal)	1 ponta de faca								
Margarina (origem vegetal)	1 ponta de faca								
Azeite	1 colher de café								

V. Cereais, pães e tubérculos								
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 x /mês	1 a 3 x /mês	1 x /semana	2 a 4 x /semana	1 x /dia	≥ 2 x /dia
Aroz cozido	4 colheres de sopa/ 1,5 colheres de servir/ 1 escumadeira grande							
Massas simpleso	3 colheres de servir							
Massas (lasanha, ravioli)	1 pedaço médio/ 1 prato raso							
Bolachas sem recheio	15 unidades							
Bolachas com recheio	7 unidades							
Pão brioche/de forma/integral/caseiro	1,5 unidades/ 3 fatias							
Cereal matinal/barra de cereais	1 xícara de chá/ 1 unidade							
Batatas fritas	1 pacote pequeno							
Purê de batata/batata cozida	1 colher de servir							

VI. Verduras, legumes e leguminosas								
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 x /mês	1 a 3 x /mês	1 x /semana	2 a 4 x /semana	1 x /dia	≥ 2 x /dia
Alface	1 porção/ 6 folhas médias							
Repolho	2 colheres de servir							
Agião/rúcola	3 ramos/ 5 folhas médias							
Couve-flor	2 ramos médios							
Beterraba	1 colher de servir							
Cenoura	1 colher de servir							
Espinafre/couve	1 colher de servir							
Ervilha	2 colheres de sopa							
Milho	1 colher de sopa							
Pepino	6 fatias médias							
Tomate	3 fatias médias							

VII. Frutas									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 X /mês	1 a 3 X /mês	1 X /semana	2 a 4 X /semana	1 X /dia	≥ 2 X /dia	
Abacate	½ unidade								
Ananás/abacaxi	1 fatia média								
Banana	1 unidade média								
Laranja/tangerina	1 unidade média								
Maçã/pera	1 unidade média								
Mamão	1 fatia média								
Melão/melancia	1 fatia média								
Manga	½ unidade média								
Morangos	½ xícara de chá								
Uva	1 cacho médio								
VIII. Feijão									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 X /mês	1 a 3 X /mês	1 X /semana	2 a 4 X /semana	1 X /dia	≥ 2 X /dia	
Feijão	1,5 concha média								

IX. Carne e ovos									
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 x /mês	1 a 3 x /mês	1 x /semana	2 a 4 x /semana	1 x /dia	≥ 2 x /dia	
Carne cozida (bife, moída, picada)	1 fatia média/								
	1 colher de servir/								
	1 unidade média								
Bife frito	1 unidade média								
	1 pedaço médio/								
Frango cozido/assado/grelhado/frito	1 unidade média								
	1 posta								
Peixe frito/cozido	1 unidade média/								
	1 fatia média								
Carne de porco	1 unidade média								
	1 fatia média								
Ovos	1 unidade média								
Enchidos	2 fatias médias								
	1,5 unidades								
Salsichas	1 unidade média								
Linguiça	1 unidade média								

X. Bebidas								
Alimento	Quantidade	Nunca	< 1 X /mês	1 a 3 X /mês	1 X /semana	2 a 4 X /semana	1 X /dia	≥ 2 X /dia
Refrigerante normal	1 lata							
Refrigerante <i>diet</i>	1 lata							
Chá	1 lata							
Sumos naturais	1 copo							
Sumos artificiais	1 copo							
Café	1 xícara de café pequena							
Bebidas com álcool (cerveja, vinho, batidas)	1 copo médio							
Água	1 copo							

Adaptado de Fisberg, R.M.; Slater, B.; Marchioni, D.M.L.; Martini, L.A., Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas.

2005: Manole.[91]

Anexo V - Texto de informação do estudo

INFORMAÇÃO AO DOENTE

A dieta mediterrânica, constituída predominantemente por frutas, vegetais, cereais, peixe, azeite, consumo moderado de aves e reduzido de carne vermelha, tem sido estudada pelo seu efeito protector de diversas patologias.

Recentemente tem-se estudado o seu papel na terapêutica de algumas doenças auto-imunes como a artrite reumatóide. Tem-se também investigado o efeito dos ácidos gordos ómega-3 na modulação dessas doenças.

O trabalho proposto pretende avaliar o impacto da dieta mediterrânica, bem como de uma alimentação rica em ácidos gordos polinsaturados ómega-3 na modulação da actividade da artrite reumatóide.

Ser-lhe-á pedida a sua colaboração para preencher um questionário sobre os seus hábitos alimentares. Posteriormente poder-lhe-á ser proposta uma dieta rica em fontes de ácidos gordos ómega-3 ou suplementação com ácidos gordos ómega 3.

Uma dieta rica em fontes de ácidos gordos ómega-3 não tem riscos acrescidos conhecidos para os doentes.

A suplementação com estes ácidos gordos pode causar efeitos indesejáveis ligeiros numa reduzida percentagem de doentes, como dispepsia, náuseas, dores abdominais, reacções cutâneas, tonturas, cefaleias.

Anexo VI - Lista de alimentos ricos em ácidos gordos ómega-3

ALIMENTOS RICOS EM ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS ÓMEGA-3

Linhaça/Sementes de linho/Óleo de linho: 1 colher de sopa = 2 gramas

Nozes: ¼ chávena = 2,3 g

Feijão branco: 1 chávena = 0,2 a 1 g

Soja: 1 chávena = 0,2 a 1 g

Tofu: 120 gramas = 0,4 g

Sardinhas

Atum

Salmão

Bacalhau fresco

Espadarte

Anchovas

Linguado

Vieiras

Truta

Perca do mar

Dieta Mediterrânea e Ácidos Gordos Ómega 3: Que Papel na Artrite Reumatóide?

Abóbora

Azeite

Espinafres

Couve-flor

Produtos suplementados com ómega-3: cereais, margarinas, leites, óleos, etc.

Atenção: a fritura degrada os ácidos gordos ómega-3 presentes nos alimentos, incluindo peixe e azeite.

Idealmente, cerca de 4 a 5 refeições/semana de peixe.

Anexo VII -Escala de Dieta Mediterrânica

O *Mediterranean Diet Score*, aqui traduzido como escala de dieta mediterrânica (EDM), é uma escala que pretende avaliar a adesão a este padrão alimentar, por comparação entre o consumo alimentar de determinados itens de uma população em estudo com os consumos alimentares de uma população com um padrão alimentar reconhecido como dieta mediterrânica.[92] A sua pontuação varia entre 0 e 8. Quanto maior a pontuação, maior a adesão à dieta mediterrânica. Inicialmente, os itens cujo consumo era avaliado por este índice eram os vegetais, legumes, frutas, cereais, álcool, lacticínios, carne e ratio de gorduras monoinsaturadas (azeite) para saturadas (margarinas e manteigas). Posteriormente, foram criadas variações desta escala que incluem o consumo de peixe. Esta nova escala modificada, denominada de escala modificada de dieta mediterrânica, inclui nove itens, numa pontuação total que varia entre 0 e 9.[107]

Aos itens considerados benéficos (vegetais, e legumes, frutas, cereais e peixe) atribui-se o valor de 1 se o consumo for igual ou superior ao valor mediano; aos indivíduos com valor inferior ao consumo mediano atribui-se o valor de zero. Aos itens cujo consumo é considerado prejudicial é atribuído o valor de 1 se o consumo for inferior ao consumo mediano da população e zero se for igual ou superior ao valor mediano. Para o consumo de álcool, esta escala considera que um consumo diário de 10 a 50 g de álcool nos homens, ou de 5 a 25 g nas mulheres, é benéfico, pelo que se atribui um valor de 1 para os indivíduos com esses consumos, e zero para indivíduos com consumos superiores ou inferiores aos valores referidos. Em relação ao consumo de gorduras, atribui-se um valor de 1 para os indivíduos com uma proporção gorduras monoinsaturadas para saturadas igual ao superior ao consumo mediano, e zero para proporções inferiores.[107, 108]

Notas

Notas

Notas

Notas

• U



C •

FMUC

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA