



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

PATRÍCIA SOFIA FERREIRA MIRANDA

DIETA, NUTRIÇÃO E ARTRITE REUMATÓIDE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS

MARÇO / 2012

AGRADECIMENTOS

Sendo este trabalho um marco importante na minha formação médica, não poderia deixar de agradecer a todos quantos me apoiaram durante a sua elaboração.

Desde já agradeço aos meus pais a oportunidade de todo o meu percurso académico, bem como todo o apoio que me facultaram ao longo do mesmo.

Ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Santos, agradeço não só pelos conhecimentos que partilhou comigo, mas também por toda a sua disponibilidade, paciência e pelas sugestões pertinentes e valiosas que me transmitiu, fundamentais para a realização e aperfeiçoamento deste trabalho.

Agradeço ainda aos meus amigos João Martins e ao Paulo Duarte pela prontidão no acesso à bibliografia consultada nas bases de dados e, em especial, ao meu namorado, António Duarte, pelo contributo inestimável que me proporcionou ao longo da realização da minha tese, pela nossa aprendizagem conjunta e, acima de tudo, pela compreensão e pelo apoio que me concedeu ao longo dos últimos seis anos.

“É função do médico curar com segurança,
com rapidez e com prazer.” (Celso)

ABREVIATURAS

AA – Ácido araquidónico

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides

ALA – Ácido alfa linoleico

AR – Artrite Reumatóide

AVC – Acidente vascular cerebral

BMD – Densidade mineral óssea

COX – Ciclooxigenase

DGLA – Ácido dihomo-gama-linoleico

DHA – Ácido docosaheptaenóico

DMARDs – Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença

EPA – Ácido eicosapentaenóico

EPO – Óleo de prímula

ETA – Ácido eicosatrienóico

GH – Hormona de crescimento

GLA – Ácido gama-linoleico

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IFN – Interferão

IGF-1 - Factor de crescimento insulínico de tipo 1

IL – Interleucina

IMC – Índice de massa corporal

iNOS – Isoforma indutível da sintetase do óxido nítrico

LA – Ácido linoleico

LFA – Antígeno associado à função leucocitária

LOX – Lipooxigenase

LT – Leucotrieno

MHC – Complexo maior de histocompatibilidade

MyoD – Factor miogénico

MMP – Metaloproteinases da matriz

NF-AT – Factor activador de células T

NF-κB – Factor nuclear kappa B

NO – Óxido nítrico

PCR – Proteína C reactiva

PG – Prostaglandina

PPARs – Receptores activados da proliferação de peroxissomas

PPREs – Elemento responsivo dos PPARs

ROM – Amplitude de movimento (Range of motion)

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

TNF – Factor de necrose tumoral

TX – Tromboxano

VCAM – Molécula de adesão celular vascular

VDR – Receptor da vitamina D

ÍNDICE

RESUMO	7
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	11
ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS	15
Efeito dos ácidos gordos polinsaturados na fisiopatologia da AR	16
Ácidos gordos ómega 3 e o risco de AR	22
Doença cardiovascular, AR e ácidos gordos polinsaturados	23
Benefícios e limitações da suplementação no curso da AR	25
Monitorização dos níveis de ácidos gordos ómega 3 plasmáticos	28
Ácidos gordos polinsaturados derivados de fontes vegetais	29
ÁCIDOS GORDOS MONOINSATURADOS	31
ANTIOXIDANTES	32
MICRONUTRIENTES E INFLAMAÇÃO	39
Vitamina D	39
Vitamina B ₆	42
Vitamina K	43
NUTRIENTES E EFEITOS ADVERSOS DA FARMACOTERAPIA	44
Ácido fólico	44
Vitamina D, cálcio e flúor	45
Oligoelementos (Ferro e Potássio)	47
ÁLCOOL, TABACO E CAFÉ.....	48

ERVAS MEDICINAIS	48
ESTILOS DE VIDA E ARTRITE REUMATÓIDE.....	49
Alimentação.....	49
Exercício Físico e AR.....	50
O ESTADO NUTRICIONAL DOS DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE	52
CAQUEXIA REUMATÓIDE.....	53
CONCLUSÃO	64
REFERÊNCIAS	68

ÍNDICE DE IMAGENS

Esquema 1 – Classificação dos ácidos gordos (Adaptado de Tokuyama <i>et al</i> , 2011).....	16
Esquema 2 - Fontes e produtos da metabolização dos ácidos gordos polinsaturados (James <i>et al</i> , 2003)	17
Esquema 3 - Metabolismo dos ácidos gordos polinsaturados (Cleland <i>et al</i> ,2003).....	20
Esquema 4 - Efeitos bioquímicos dos ácidos gordos ómega 3 (James <i>et al</i> , 2003).....	21
Esquema 5 – Biossíntese dos ácidos gordos polinsaturados (Tokuyama <i>et al</i> , 2011)	30
Esquema 6 - Mecanismo de acção das espécies reactivas de oxigénio na fisiopatologia da artrite reumatóide (Pattison <i>et al</i> , 2004).....	33
Esquema 7 - Mecanismos de acção das ervas medicinais (Efthimiou <i>et al</i> , 2010).....	49
Esquema 8 - Esquema-resumo das consequências metabólicas da artrite reumatóide (Walsmith <i>et al</i> , 2002).....	60
Esquema 9 - Esquema-resumo das consequências metabólicas da artrite reumatóide. Retirado de artigo.....	62

RESUMO

A artrite reumatóide é uma doença auto imune, sistémica e idiopática, com envolvimento predominantemente articular, não descurando, no entanto, as repercussões, embora mais tardias, em múltiplos órgãos e sistemas extra-articulares, como é o caso da doença cardiovascular e a osteoporose. A caquexia reumatóide, condição traduzida por uma perda significativa da massa corporal, tende a surgir nos estádios avançados da doença, sendo também uma importante causa do aumento da morbi e mortalidade a ela associadas que merece especial destaque.

Sendo a artrite reumatóide uma doença inflamatória crónica, o seu curso poderá ser influenciado por determinados nutrientes que, dotados de propriedades anti-inflamatórias, interferem nos mecanismos bioquímicos inerentes à fisiopatologia da doença.

Múltiplos estudos têm revelado o benefício de determinados regimes dietéticos neste contexto. Como exemplo, refira-se a experiência realizada a 66 doentes com artrite reumatóide activa, submetidos a uma dieta vegetariana por um período de um ano. Registou-se uma significativa melhoria clínica, bem como uma redução dos marcadores inflamatórios, dos anticorpos antigliadina e anti- β -lactoglobulina.

É indiscutível o valor terapêutico de intervenções de cariz dietético na clínica da artrite reumatóide. Os ácidos gordos ómega 3 têm revelado um impacto positivo na melhoria dos sintomas, bem como na redução da dose dos fármacos usados na terapêutica desta patologia. Nutrientes como a vitamina D também se têm mostrado eficazes na modulação do processo inflamatório que caracteriza a artrite reumatóide, podendo ser utilizados com segurança como terapêutica adjuvante da farmacoterapia.

Outros elementos, tais como anti-oxidantes, vitaminas e sais minerais têm proporcionado resultados controversos, pelo que carecem de mais estudos para apurar o seu benefício clínico.

Há ainda a destacar a importância do exercício físico, parte integrante de qualquer plano nutricional, na minimização das consequências nefastas resultantes da progressão da doença.

Com este trabalho pretende-se demonstrar o contributo da intervenção nutricional na clínica da artrite reumatóide, bem como na minimização dos efeitos adversos decorrentes da farmacoterapia, avaliando assim o seu potencial terapêutico.

Foi realizada uma revisão pormenorizada com base na literatura recente e disponível nas bases de dados da PubMed, Science Direct e b-On, utilizando as seguintes palavras-chave: artrite reumatóide, dieta, nutrição, caquexia reumatóide, inflamação e mecanismos bioquímicos.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an idiopathic, systemic, auto-immune disorder, affecting predominantly the articulations. It may also affect, lately, multiple extra-articular organs and systems leading to e.g. cardiovascular disease and osteoporosis. It is worth highlighting rheumatoid cachexia. It is a condition marked by severe weight loss and usually occurs in later stages of the disease being a major cause of the increased morbidity and mortality.

Since rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease, some nutrients with anti-inflammatory properties may interfere with the disease pathophysiological biochemical processes and alter its progression.

A large number of studies have shown the beneficial effects of some diets in this context. An example is one study involving 66 patients with active rheumatoid arthritis. In this study patients were subjected to a vegetarian diet during a year. A significant clinical improvement was observed, as well as reduced levels of inflammatory markers, antigliadin and anti- β -lactoglobulin antibodies.

Dietary interventions in the clinical practice of rheumatoid arthritis have a positive therapeutic value. Omega-3 fatty acids have been shown to ameliorate disease symptoms, as well as to contribute to the reduction of drug dosing used to treat this pathology. Nutrients such as vitamin D have also been found to effectively modulate the inflammatory process which characterizes rheumatoid arthritis. They can be safely used as adjuvant therapy to pharmacotherapy.

However, reports including some vitamins, anti-oxidants, and minerals have yielded controversial data. Additional studies are required to evaluate its putative beneficial clinical effect.

Furthermore, it is important to highlight the contribution of physical exercise to the success of any dietary therapy. It helps attenuating the adverse effects of disease progression.

This work intends to review the contribution of nutritional intervention in the clinical practice of rheumatoid arthritis. The therapeutic potential of nutrition in the attenuation of the adverse effects of pharmacotherapy is also evaluated.

A detailed review of recent literature available in PubMed, Science Direct, and b-On databases was performed. The following keywords were used: rheumatoid arthritis, diet, nutrition, rheumatoid cachexia, inflammation, and biochemical mechanisms.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide é uma doença auto-imune crônica, sistêmica e altamente debilitante, com envolvimento predominantemente articular (James *et al*, 2003; Yazar *et al*, 2005).

Em termos epidemiológicos, a sua prevalência oscila entre os 0,5% a 1%, afectando mais frequentemente o sexo feminino numa proporção de 2 a 3 mulheres por cada homem atingido, registando-se um pico de incidência entre a 4ª e 5ª década de vida. (Walsmith *et al*, 2002; Pattison *et al*, 2004; Silva, 2004; Rosenbaum *et al*, 2010).

O processo inflamatório subjacente à fisiopatologia da AR irá repercutir-se em vários órgãos e sistemas. Os primeiros sinais e sintomas resultam da inflamação da membrana sinovial, estendendo-se, depois, à cartilagem articular, osso subcondral e tecidos moles periarticulares, com conseqüente dano progressivo da articulação. (James *et al*, 2003; Pattison *et al*, 2004; Kim *et al*, 2010).

A nível articular destaca-se um atingimento simétrico, com início nas pequenas articulações e progressão centrípeta. O envolvimento ósseo dá origem a erosões periféricas e osteopenia, enquanto que a extensão da doença aos tecidos moles periarticulares resulta no aparecimento de bursites, ligamentites, tenosinovites e lassidão do tecido conjuntivo, com conseqüente subluxação e desvio articular (Silva, 2004; Rosenbaum *et al*, 2010).

Clinicamente, a AR manifesta-se pela dor, edema, rigidez e desvio articular, sendo acompanhada por uma perda de massa corporal (Calder, 2008; Beasley *et al*, 2012). Esta perda, conhecida como caquexia reumatóide, predomina no músculo esquelético, embora também possa ocorrer a nível da massa visceral e sistema imunitário. (Walsmith *et al*, 2002; Rall *et al*, 2004). Desta atrofia muscular resulta, por um lado, um aumento de risco cardiovascular e osteoporótico; por outro, ocorre uma perda de capacidade funcional. (Rennie *et al*, 2003; Sharif *et al*, 2011).

De facto, embora a AR não seja intrinsecamente fatal, a expectativa de vida está reduzida em 3 a 18 anos e 80% dos doentes estão inválidos após 20 anos com a doença. As mortes por infecção ocorrem 20 vezes mais frequentemente e todas as causas de mortalidade são 2 a 5 vezes mais altas nos doentes com AR do que na população em geral. Apesar deste aumento da morbilidade e mortalidade, as principais causas de morte são a doença cardiovascular e o cancro. (Walsmith *et al*, 2002; Naz *et al*, 2007; Summers *et al*, 2010).

Embora a etiologia da AR permaneça ainda desconhecida, muitas causas têm sido apontadas como possíveis contribuintes – factores genéticos (HLA-DR4), hormonais, infecciosos e ambientais – que predis põem ao desenvolvimento de um processo inflamatório caracterizado pela produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias (Yazar *et al*, 2005; McCann *et al*, 2007; Karlson *et al*, 2008), com consequente activação de células do sistema imunitário, produção de ROS e libertação de enzimas destruidoras da articulação (Canter *et al*, 2007).

A nível sinovial, regista-se um predomínio de linfócitos T, sobretudo CD_4^+ , bem como uma produção aumentada de imunoglobulinas e citocinas, responsáveis pelo desenvolvimento de todo o processo inflamatório que caracteriza a doença (Yazar *et al*, 2005).

As citocinas inflamatórias, TNF- α e IL-1 β , parecem desempenhar um papel central na patogénese da AR. Ambas são primariamente produzidas por monócitos e macrófagos, mas também pelos linfócitos T, B e músculo esquelético. (Walsmith *et al*, 2002; Kim *et al*, 2010).

Estas moléculas induzem a síntese hepática de proteínas de fase aguda, o aparecimento de febre, activam os células do sistema imunitário, tais como linfócitos B e T, monócitos, macrófagos e granulócitos, potenciam a actividade pró-coagulante, a produção de eicosanóides e de espécies reactivas de oxigénio (Galli *et al*, 2009; Onal *et al*, 2011; Cooney *et al*, 2011). Estimulam ainda os osteoclastos e fibroblastos sinoviais que, sob a acção de citocinas pró-inflamatórias, libertam metaloproteinases da matriz. Por outro lado, inibem

também a produção endógena dos inibidores das metaloproteinases da matriz, o que contribui para o dano articular observado (Simopoulos *et al*, 2002; Calder, 2008).

Em suma, a membrana sinovial dos doentes portadores de artrite reumatóide é caracterizada pela hiperplasia e infiltração de linfócitos T (sobretudo CD4+), os quais libertam citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas estimulam, por sua vez, a libertação de metaloproteinases destruidoras da matriz, responsáveis pelo dano articular (Bae *et al*, 2009; Wann *et al*, 2010; Beasley *et al*, 2012), bem como a activação de outras células e moléculas dotadas de propriedades inflamatórias.

O tratamento da AR inclui uma combinação de AINEs, DMARDs e corticosteróides, os quais actuam de forma a reduzir a dor e a inflamação articular, minimizando o compromisso funcional e a progressão do dano articular (Onal *et al*, 2011).

Os AINEs e os inibidores da COX-2 são os fármacos ideais para o alívio da dor. Todavia, atendendo aos seus efeitos adversos a nível renal, cardiovascular e gastrointestinal, por vezes têm de ser substituídos por analgésicos simples, cuja eficácia fica aquém dos primeiros (Caughey *et al*, 2010; Ngian, 2010). As DMARDs devem ser iniciadas o mais precocemente possível. Deste grupo, o metotrexato é o fármaco mais utilizado, em virtude da sua eficácia, segurança e baixo custo, embora muitas vezes seja administrado em associação ao ácido fólico como forma de suprimir alguns dos seus efeitos secundários (Arabelovic *et al*, 2007). Os corticosteróides só devem ser introduzidos quando falha o tratamento com AINEs e inibidores da COX, devido aos seus efeitos secundários, onde se destaca o risco osteoporótico (Ngian, 2010).

No entanto, apesar da vasta gama de fármacos, raramente estas terapêuticas são totalmente eficazes e os seus efeitos secundários não são desprezíveis. Consequentemente, face à dor e limitação funcional marcadas que esta patologia acarreta, muitos doentes, ávidos de um tratamento eficaz, capaz de um alívio sintomático e, simultaneamente, seguro,

procuram terapêuticas alternativas, incluindo suplementos nutricionais que, utilizados fora do enquadramento no plano alimentar da pessoa em causa, pode levar à distorção do mesmo, com repercussões negativas no domínio nutricional (James *et al*, 2010). Por outro lado, alguns fármacos prescritos (AINE's) reduzem a absorção de certos nutrientes, aumentando assim a carência dos mesmos (Rennie *et al*, 2003).

Vários estudos têm mostrado que a alimentação possui um papel central no curso da AR, particularmente no alívio dos sintomas e na redução das complicações daí resultantes (Rennie *et al*, 2003; Stamp *et al*, 2005; Galli *et al*, 2009; Rosenbaum *et al*, 2010; Tokuyama *et al*, 2011). Face às propriedades anti-inflamatórias de alguns nutrientes, a ciência e a indústria têm actuado conjuntamente na criação de suplementos nutricionais, capazes de suprimir a libertação dos mediadores inflamatórios que despoletam a agudização do quadro clínico da artrite reumatóide, contribuindo, assim, para um controlo sintomático da doença, desprovido de efeitos secundários tão significativos quantos os observados com os fármacos actualmente disponíveis.

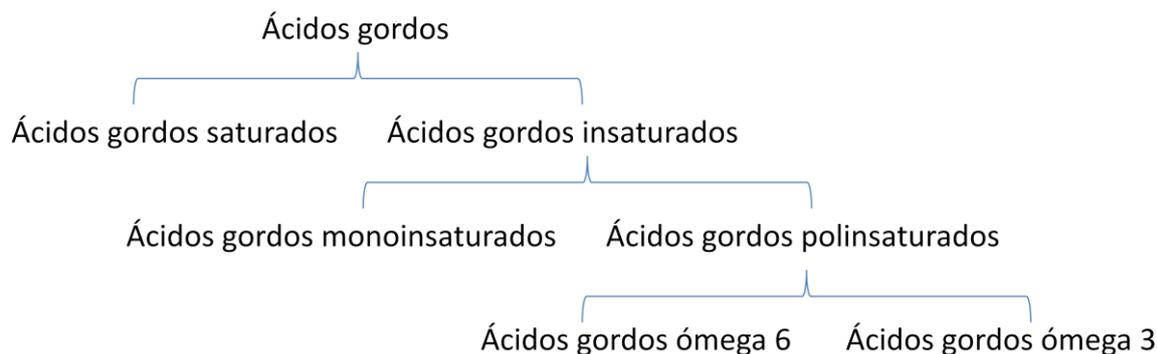
Sendo a artrite reumatóide uma doença de cariz inflamatório, caracterizada pela activação de mecanismos imunitários, bem como pela libertação de citocinas e outros mediadores com propriedades inflamatórias, torna-se pertinente avaliar o impacto que determinados alimentos e/ou nutrientes, dotados de propriedades anti-inflamatórias, possam ter na reversibilidade dos sintomas. Com esta revisão, pretende-se demonstrar a influência da intervenção nutricional na evolução da doença, explorando assim o seu potencial terapêutico e avaliando os benefícios a ela inerentes no que concerne à diminuição das doses dos fármacos utilizados e optimização da qualidade de vida do doente.

ÁCIDOS GORDOS POLINSATURADOS

Os ácidos gordos são classificados em saturados, quando não têm duplas ligações, e insaturados, quando possuem ligações duplas ou triplas entre os átomos de carbono. Consoante o número de duplas ligações, os ácidos gordos insaturados são classificados em monoinsaturados, quando há apenas uma dupla ligação e polinsaturados, quando têm duas ou mais (Tokuyama *et al*, 2011). Por sua vez, os ácidos gordos polinsaturados podem ser classificados em essenciais, quando o organismo não os consegue sintetizar, de que são exemplo os ómega 3 e 6. Já os ácidos gordos ómega 9 podem ser produzidos pelo organismo, a partir dos ácidos gordos essenciais (Asif, 2011).

As principais fontes de ácidos gordos ómega 3 são os peixes de águas profundas e geladas, designados genericamente por “peixes gordos”. São exemplos o salmão, a sardinha, a cavala, o arenque e a truta. Existem também algumas espécies vegetais ricas em ómega 3, tais como a perila, prímula, linho, canola, vegetais de folhas verdes, noz ou beldroega. A importância destes ácidos gordos reside no efeito benéfico que desempenham em termos de protecção cardiovascular e de certos tipos de cancro, sobretudo o da mama, bem como de doenças inflamatórias crónicas, neurodegenerativas (Alzheimer) e psiquiátricas (depressão major) (Simopoulos *et al*, 2002; Wall *et al*, 2010; Asif, 2011).

Os ácidos gordos ómega 6, presentes essencialmente em alimentos de origem vegetal como a soja, o óleo de milho e o girassol, óleo de cártamo, cereais e pão integral são essenciais para o normal funcionamento do sistema imunitário e da coagulação, quando consumidos em proporções adequadas (James *et al*, 2003; Asif, 2011).



Esquema 1 – Classificação dos ácidos gordos (Adaptado de Tokuyama *et al*, 2011)

Efeito dos ácidos gordos polinsaturados na fisiopatologia da AR

Os ácidos gordos ómega 3 e 6, interferindo com os fosfolípidos de membrana, são capazes de afectar a função celular e a produção dos precursores dos eicosanóides (ácido araquidónico, ácido docosahexaenóico e eicosapentanóico). Estas acções podem ocorrer em múltiplas células, desde eritrócitos, neutrófilos, monócitos e células hepáticas. O resultado final consiste na libertação de eicosanóides, cuja função assenta na mediação do processo inflamatório, produção de citocinas e comunicação intercelular (Rennie *et al*, 2003; Wall *et al*, 2010).

Os ácidos gordos ómega 6 e 3 são representados pelo ácido linoleico e o ácido α -linoleico, respectivamente. Da metabolização dos ácidos gordos ómega 6 resulta a produção de ácido araquidónico, do qual deriva, por sua vez, a produção de leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas, todos eles com propriedades pró-inflamatórias. A metabolização dos ácidos gordos ómega 3 conduz à produção do ácido docosahexaenóico (DHA) e eicosapentanóico (EPA), ambos com propriedades anti-inflamatórias (Wall *et al*, 2010), embora estudos revelem que o EPA é o ácido gordo ómega 3 mais eficaz (Hurst *et al*, 2009).

Apesar da importância dos ácidos gordos ómega 6, sobretudo para a regulação do sistema imunitário e da cascata da coagulação, o seu consumo excessivo não é benéfico.

Idealmente, a razão de ácidos gordos ómega 6: ómega 3 deveria ser de 4:1. No entanto, as dietas ocidentais são ricas em ácidos gordos ómega 6, pelo que a razão ómega 6: ómega 3 é de cerca de 15-16:1, o que favorece o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios e pró-coagulantes (Wall *et al*, 2010; Asif, 2011).

Um estudo recente demonstrou que um consumo de ácido linoleico (LA) e alfa linoleico (ALA) na razão de 4:1 resultou num aumento significativo dos níveis plasmáticos de EPA e um decréscimo da razão de AA: EPA da ordem dos 40%, comparativamente ao consumo de LA:ALA na proporção de 10:1. Importa ainda referir que apenas 8-20% do ALA é convertido em EPA, sendo que a conversão em DHA é menor (cerca de 0,5-.9%), o que fica muito aquém dos níveis considerados ideais. Por este motivo está recomendado o consumo diário de ácidos gordos polinsaturados de cerca de 0,5-1,8g em indivíduos saudáveis (Wall *et al*, 2010) e de 3-6g em doentes portadores de artrite reumatóide (Dawczynski *et al*, 2011).

Fatty Acid	n-6	n-3
18-Carbon Fatty Acids	Linoleic Acid (LA;C18:2)	α-Linolenic Acid (α-LNA;C18:3)
Sources	Present in soybean, sunflower, corn oil	Present in flaxseed, canola, soybean oil
Dietary Intake	3-7% dietary energy 7 - 14 g/day	0.5% dietary energy 1 g/day
	↓	↓
20-Carbon Fatty Acids	Arachidonic Acid (AA;C20:4)	Eicosapentaenoic Acid (EPA;C20:5)
Sources	Mainly synthesized from ingested LA - small amount in diet (from meat)	Synthesized from ingested α -LNA and ingested in fish and fish oil
Dietary Intake	35 - 65 mg/day (0 in vegetarian diet)	0 - 65 mg/day
Amount in leucocytes (% of total fatty acids)	10 to 16%	0.1 to 0.3%
Metabolised to:	Pro-inflammatory n-6 prostaglandins and leukotrienes	Competitive inhibitors of n-6 prostaglandin production and to leukotrienes with little inflammatory activity. DHA

A fosfolipase A₂ actua sobre o ácido araquidónico, presente na membrana celular, dando origem a ácidos gordos livres, que servirão de substrato à COX e 5-LOX, de onde derivam eicosanóides pró-inflamatórios que produzirão citocinas inflamatórias tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Wall *et al*, 2010). Já os eicosanóides derivados dos ácidos gordos ómega 3 apresentam propriedades inflamatórias mínimas ou anti-inflamatórias, como será explicitado adiante.

Os eicosanóides, prostaglandina E₂ (PGE₂) e leucotrieno B₄ (LTB₄) são produzidos a nível da membrana celular de macrófagos, monócitos e neutrófilos, a partir do ácido araquidónico, por acção da ciclooxigenase (COX) e da 5-lipooxigenase (5-LOX), respectivamente. A PGE₂, produzida pode causar hiperalgesia e, em associação com LTB₄, pode induzir um aumento da permeabilidade vascular com conseqüente extravazamento de fluidos. Por sua vez, o leucotrieno B₄ é um potente agente quimiotáctico e activador de neutrófilos. Estes eicosanóides, em conjunto, são responsáveis pelos sinais e sintomas que caracterizam a artrite reumatóide (James *et al*, 2003).

De notar que o EPA é o ómega 3 homólogo do ácido araquidónico. Tal significa que o ácido eicosapentanóico é capaz de competir com este pela ligação à COX e à 5-LOX, inibindo a formação de prostaglandinas derivadas dos ácidos gordos ómega 6 (Stamp *et al*, 2005).

O EPA é rapidamente metabolizado em leucotrieno B₅ por acção da 5-LOX, sendo que a razão LTB₅/LTB₄ é directamente proporcional à razão EPA/AA. No entanto, os leucotrienos B₅ têm um menor potencial de activação dos neutrófilos, quando comparados com os leucotrienos B₄. Pelo contrário, o ácido eicosapentanóico não é tão activamente metabolizado em PGE₃ pela COX, cuja actividade é semelhante à desempenhada pela PGE₂. A metabolização do EPA pela COX e pela 5-LOX consegue, assim, diminuir a quantidade de metabolitos pró inflamatórios derivados do ácido araquidónico (James *et al*, 2003).

Tal como o LTB₅ tem um menor potencial de activação dos neutrófilos comparativamente ao LTB₄ (James *et al*, 2010; Wardhana *et al*, 2011), também o tromboxano A₃, derivado da metabolização dos ácidos gordos ómega 3, possui uma menor capacidade vasoconstritora e agregante plaquetar, quando comparado com o tromboxano A₂. Este último promove ainda a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos, desconhecendo-se tal acção por parte do tromboxano A₃ (Stamp *et al*, 2005). Pelo contrário, as prostaglandinas E₂ e E₃ têm igual potência na indução do edema e inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias pelos monócitos (Cleland *et al*, 2003).

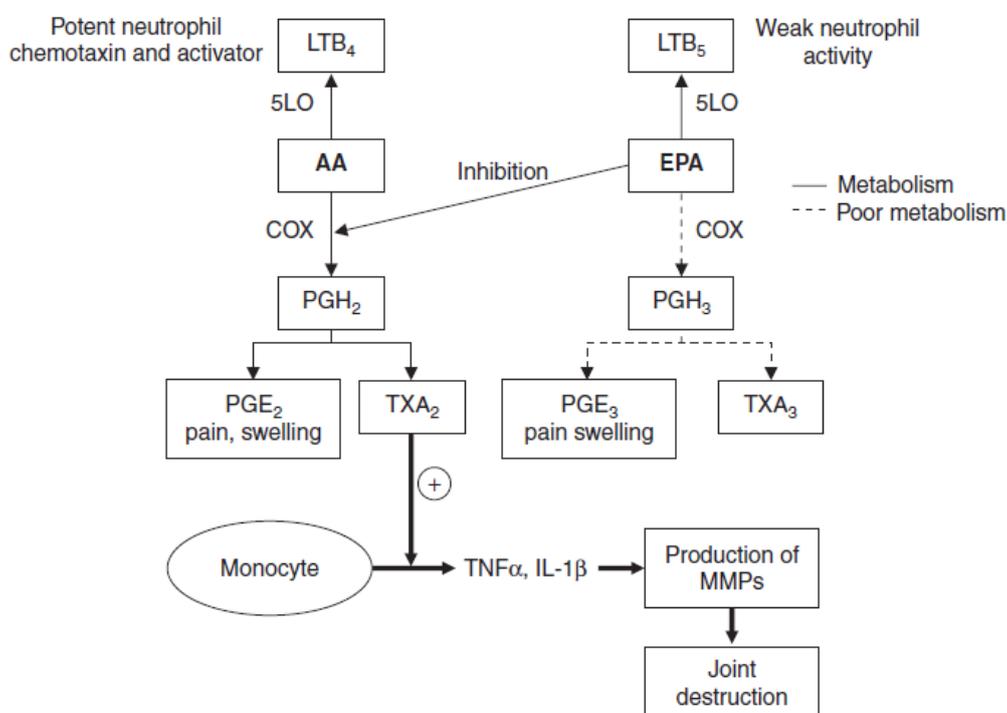
Os óleos de peixe, ricos em DHA e EPA, têm-se mostrado capazes de diminuir a produção de eicosanóides derivados do ácido araquidónico e, conseqüentemente de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo ainda a síntese de lípidos supressores da inflamação – resolvinas (James *et al*, 2010). Estas moléculas apresentam propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras, reduzindo a infiltração de neutrófilos, a libertação de quimiocinas e de espécies reactivas de oxigénio (Wall *et al*, 2010), inibindo ainda a transcrição do factor de NF-κB e a libertação de IL-1β e de TNFα (Efthimiou *et al*, 2010). Além destes efeitos, da acção do ácido docosahexaenóico e eicosapentanóico resulta também uma diminuição da proliferação linfocitária (Rennie *et al*, 2003).

As enzimas destruidoras da cartilagem, que medeiam os efeitos catabólicos da IL-1β e do TNF-α, pertencem à grande família das metaloproteinases da matriz, que participam, assim, na destruição articular observada na artrite reumatóide (James *et al*, 2003). O óleo de peixe, particularmente o EPA e DHA, exerce um efeito inibitório no que concerne à síntese de tromboxano A₂, o que explica a limitação da síntese das citocinas pró-inflamatórias, IL-1β e TNF-α, inibindo assim a libertação de metaloproteinases da matriz (Cleland *et al*, 2003; Wann *et al*, 2010). O consumo de óleos de peixe favorece ainda a libertação de prostaciclina PGI₃, a qual exerce uma importante acção vasodilatadora e anti-trombótica (Simopoulos *et al*, 2002).

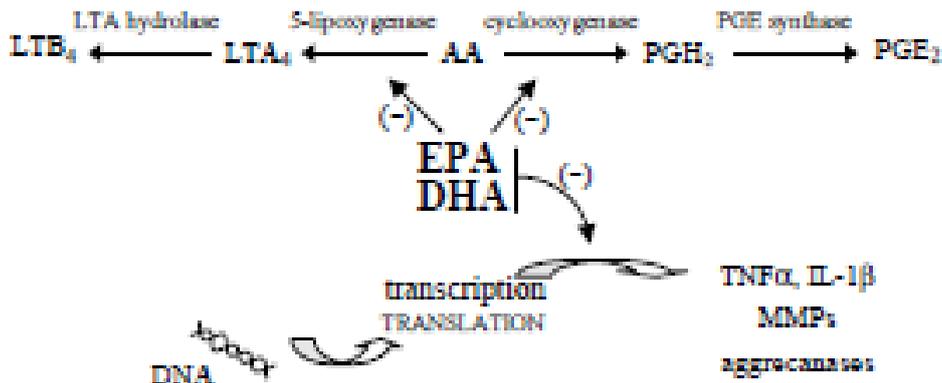
Em suma, os ácidos gordos ómega 3 regulam o metabolismo das prostaglandinas e reduzem os níveis de triglicérides plasmáticos, sendo que, em altas doses, diminuem também o colesterol e têm propriedades anti-trombóticas e anti-inflamatórias (Simopoulos *et al*, 2002).

Os ácidos gordos ómega 3, especificamente o EPA e o DHA, poderão ser metabolizados em compostos com propriedades anti-inflamatórias. Estudos recentes têm demonstrado este efeito, sendo que, da metabolização do EPA e DHA pela COX e 5-LOX resulta a formação de resolvinas e protectinas, as quais actuam inibindo a infiltração de neutrófilos, a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a via nociceptiva (Xu *et al*, 2010; Tokuyama *et al*, 2011).

Dadas as propriedades anti-nociceptivas destas moléculas e os efeitos secundários inerentes ao uso de opióides e dos inibidores da COX, as resolvinas poderão ser utilizadas como analgésicos no tratamento da dor inflamatória (Xu *et al*, 2010).



Esquema 3 - Metabolismo dos ácidos gordos polinsaturados (Cleland *et al*, 2003)



Esquema 4 - Efeitos bioquímicos dos ácidos gordos ómega 3 (James *et al*, 2003)

Como já foi referido anteriormente, os ácidos gordos ómega 3, além de inibirem a formação de eicosanóides inflamatórios, condicionam também a resposta imunitária, uma vez que inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias, induzem a apoptose dos linfócitos T e suprimem o processo de apresentação antigénica (Hughes *et al*, 2000; Simopoulos *et al*, 2002; Wardhana *et al*, 2011).

Os doentes com artrite reumatóide apresentam uma expressão elevada de componentes do MHC classe II na superfície dos linfócitos T e sinoviócitos. Os ácidos gordos ómega 3 reduzem a activação dessas células, ao diminuírem a expressão de moléculas do MHC II, limitando assim o processo de apresentação antigénica (Hughes *et al*, 2000; Simopoulos *et al*, 2002; Stamp *et al*, 2005). Estudos *in vitro* e *ex vivo* demonstraram ainda que os ácidos gordos ómega 3 diminuem a expressão de moléculas de adesão nos monócitos, ICAM-1 e LFA-1, condicionando a migração leucocitária para o líquido sinovial (Hughes *et al*, 2000; Stamp *et al*, 2005).

Outro efeito anti-inflamatório dos ácidos gordos ómega 3 consiste em alterar a expressão de genes inflamatórios, tais como o factor nuclear kappa B (NF- κ B) e receptores activados da proliferação de peroxissomas (PPARs). O primeiro controla a libertação de várias citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α), quimiocinas, moléculas de adesão e a indução de enzimas (COX-2). Os PPARs activam a transcrição nuclear de factores que

participam na diferenciação celular, cancro, inflamação, aterosclerose, doenças metabólicas e sensibilização à insulina. Os ácidos gordos polinsaturados, sobretudo os ómega 3, constituem os ligandos destas moléculas (PPRAs) que, quando activadas, parecem inibir o NF-kB (Wall *et al*, 2010).

Em conclusão, a artrite reumatóide é caracterizada pela produção excessiva de eicosanóides derivados do ácido araquidónico, o que justifica todo o processo inflamatório que lhe está subjacente, o qual pode ser potencialmente revertido à custa das propriedades anti-inflamatórias dos ácidos gordos ómega 3, cujo mecanismo de acção é, provavelmente, multifactorial.

Ácidos gordos ómega 3 e o risco de AR

Um estudo caso controlo demonstrou uma redução do risco de desenvolver AR em pacientes que fazem duas ou mais refeições de peixe por semana (Rennie *et al*, 2003). De facto, os ácidos gordos polinsaturados têm propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e protectoras a nível cardiovascular e neuronal (Tokuyama *et al*, 2011).

Os Japoneses fazem uma alimentação rica em ómega 3, o que pode justificar as baixas taxas de doenças cardiovasculares que apresentam (Wall *et al*, 2010). No entanto, regista-se uma incidência de artrite reumatóide de cerca de um terço, devido à alta prevalência dos alelos HLA-DR, os quais aumentam a susceptibilidade para o desenvolvimento da doença (Stamp *et al*, 2005).

Da mesma forma, os esquimós raramente sofrem de patologia cardiovascular e de artrite reumatóide, o que se pode dever, em parte, ao consumo de doses elevadas de EPA, apresentando também baixas concentrações plasmáticas de AA, em contraste com os níveis elevados de DGLA (Simopoulos *et al*, 2002; Dawczynski *et al*, 2011).

Os ácidos gordos ómega 3, sobretudo o DHA, são um importante constituinte do tecido neural. Durante a gravidez, ocorre a passagem de ácidos gordos ómega 3 da mãe para o feto, o que poderá favorecer o desenvolvimento de artrite reumatóide no período pós-parto, agravada pela amamentação, já que o leite materno é uma importante fonte de ómega 3, indispensável ao desenvolvimento neural da criança (Barrett *et al*, 2000). A suplementação com óleo de fígado de bacalhau, em doses anti-inflamatórias, durante a gravidez, está proscrita, em consequência da toxicidade dos elevados níveis de vitaminas lipossolúveis que este contém (Stamp *et al*, 2005).

Doença cardiovascular, AR e ácidos gordos polinsaturados

O benefício da ingestão de ácidos ómega 3, para além de aliviar sintomas no curso da AR, não pode ser negligenciado (Stamp *et al*, 2005).

Doentes com AR, têm uma menor esperança média de vida e maior mortalidade (cerca de duas vezes maior), muito à custa das doenças cardiovasculares que daí advém, sendo a sua prevenção um dos objectivos no curso da doença (James *et al*, 2010). Adicionalmente, regista-se também um aumento da prevalência da resistência à insulina em doentes com artrite reumatóide, o que, por sua vez, favorecerá o desenvolvimento de doença cardiovascular. No entanto, estudos recentes demonstraram que os níveis plasmáticos de ácidos gordos livres poderão constituir a causa desta insulinoresistência inerente à artrite reumatóide, mas não estão associados à ocorrência de fenómenos ateroscleróticos coronários (Ormseth *et al*, 2011).

Para além do nível aumentado de homocisteína no plasma, que confere um elevado risco isquémico, medicamentos como o Metotrexato e Sulfassalazina combinados, aumentam ainda mais a sua concentração sanguínea, conferindo o primeiro, por si só, um aumento da mortalidade cardiovascular (Landewé *et al*, 2000); também a ciclosporina A está associada a hipertensão e nefrotoxicidade (Stamp *et al*, 2005). A inflamação crónica, só por si, contribui

para a disfunção endotelial, o que favorece a ocorrência de eventos cardiovasculares (James *et al*, 2010).

Os inibidores específicos da COX (1 e 2) influenciam o risco cardiovascular, sendo que os inibidores da COX-1 (aspirina em baixas doses) inibem a produção de tromboxano e os inibidores da COX-2, a produção de prostaciclina.

A ingestão de óleo de peixe (ómega 3), pode trazer, pois, benefícios no que diz respeito ao risco cardiovascular, na medida em que reduz os efeitos indesejáveis da ciclosporina; funciona como inibidor da COX, uma vez que o EPA daí derivado inibe o metabolismo do AA, levando à menor produção de tromboxano A₂ (Stamp *et al*, 2005).

Estudos mostraram uma redução da morte súbita em doentes, sem história prévia de doença cardiovascular, com a ingestão de pelo menos uma refeição de peixe por semana. Outro estudo de caso-controle de um grupo de indivíduos do sexo masculino, sem evidência de doença cardiovascular prévia, demonstrou que os níveis de ácidos ómega 3 no sangue se correlacionavam inversamente com o risco cardiovascular (Albert *et al*, 2002). Estudos secundários de prevenção mostram também uma diminuição da taxa de re-enfarte com o aumento da ingestão de ácidos ómega 3.

A redução da morte súbita cardiovascular com a ingestão de ácidos ómega 3, atribui-se ao seu efeito estabilizador eléctrico dos cardiomiócitos da membrana, prevenindo, assim, arritmias fatais (Stamp *et al*, 2005).

Actualmente ainda não é conhecida a dose de ácidos gordos ómega 3 necessária para a prevenção primária de doenças cardiovasculares. Todavia, alguns autores admitem que o efeito protector conferido pelos óleos de peixe parece resultar de uma dose superior a 250 mg, a qual é significativamente inferior à dose necessária para atenuar os sintomas da artrite reumatóide (James *et al*, 2010). Já a prevenção secundária do enfarte de miocárdio implica um consumo mínimo de 1g/dia (Wall *et al*, 2010).

Benefícios e limitações da suplementação no curso da AR

O óleo de peixe é uma importante fonte de ácidos gordos ómega 3, contendo cerca de 18% de EPA e 12% de DHA (Efthimiou *et al*, 2010). No entanto, o seu benefício no curso da artrite reumatóide tem sido subestimado (Rennie *et al*, 2003). Estudos revelam que a suplementação com óleo de peixe, após três a quatro meses do seu consumo, poderá reduzir substancialmente a dose de AINEs usada (Kremer, 2000; Das Gupta *et al*, 2009). Ao fim de três anos, a dose de AINEs reduz para cerca de metade e a taxa de remissão é significativamente maior em indivíduos que consomem óleo de peixe (James *et al*, 2010).

Um estudo recente revelou ainda que a associação de óleo de peixe com paracetamol inibe a produção de PGE₂ de uma forma equivalente à conferida pela dose terapêutica máxima de AINEs, contribuindo, portanto, para a minimização dos efeitos secundários inerentes à utilização destes fármacos (Caughey *et al*, 2010).

No entanto, mais estudos serão necessários para avaliar tais interacções entre os ácidos gordos polinsaturados e os anti-inflamatórios (Rennie *et al*, 2003).

Além da redução da dose dos fármacos, a suplementação com ácidos gordos ómega 3 tem tido um impacto positivo na clínica da artrite reumatóide, sobretudo na melhoria da rigidez matinal e da força, redução da dor, da fadiga e do número de articulações afectadas (Kremer, 2000; Calder *et al*, 2008; Galli *et al*, 2009). Adicionalmente, o consumo de produtos ricos em ómega 3 melhora os níveis de lípidos plasmáticos e, a longo prazo, previne a reabsorção óssea e cartilágnea em doentes com artrite reumatóide (Dawczynski *et al*, 2009).

Doentes com artrite reumatóide foram divididos em dois grupos. Um deles foi submetido a uma dieta ocidental durante oito meses, enquanto o outro recebeu uma alimentação anti-inflamatória, pobre em ácido araquidónico. Em cada um dos grupos, pacientes receberam uma suplementação de óleo de peixe (30 mg/Kg) e outros apenas placebo, durante três meses. No final do estudo, registou-se uma redução acentuada da

actividade da doença, em todos os indivíduos que tomaram óleos de peixe, independentemente do grupo a que pertenciam. A melhoria clínica foi de 14% no grupo que apenas recebeu a dieta pobre em ácido araquidónico, 17% nos doentes submetidos à dieta ocidental e que receberam suplementos de óleo de peixe e 31% nos doentes que tomaram, simultaneamente, óleos de peixe e dieta anti-inflamatória (Adam *et al*, 2003; Stamp *et al*, 2005).

Porém, os estudos que existem sobre a suplementação com óleos de peixe são de curta duração, sendo necessários estudos mais prolongados para avaliar a sua eficácia a longo prazo. Da mesma forma, também são necessários mais estudos para estipular as doses mínimas e a duração do tratamento necessários para uma melhoria clínica (Rennie *et al*, 2003). No entanto, alguns autores apontam para um consumo mínimo de 3 a 6g ácidos gordos ómega 3 diariamente, durante pelo menos doze semanas, para que a suplementação com óleo de peixe possa ser eficaz (Dawczynski *et al*, 2011). Esta dose de ácidos gordos ómega 3 está associada a uma redução acentuada da libertação de leucotrieno B₄ pelos neutrófilos e de IL-1 e PGE₂ pelos monócitos (Kremer, 2000; Rennie *et al*, 2003), sendo que o tratamento deve ser iniciado, preferencialmente, nos primeiros três a quatro meses da doença (Cleland *et al*, 2003).

Um estudo realizado com o intuito de comparar o impacto clínico da suplementação com baixas e altas doses de ácidos gordos ómega 3 (27 mg/Kg de EPA + 18 mg/Kg de DHA vs 54 mg/Kg de EPA + 36 mg/Kg de DHA) revelou igual eficácia no que concerne ao número de articulações afectadas, registando-se uma melhoria significativa após associação de um suplemento de azeite (Remans *et al*, 2004). Uma explicação possível para este facto assenta na possibilidade do azeite diminuir a expressão da molécula de adesão intercelular-1, aumentando a incorporação de ácidos gordos ómega 3 nas membranas celulares (Berbert *et al*, 2005; Hurst *et al*, 2010).

Até ao momento, não existem casos de toxicidade decorrente do consumo de ácidos gordos ómega 3, sendo geralmente bem tolerados. Desta forma, é recomendável a sua ingestão, não isoladamente, mas em associação aos anti-inflamatórios usados no decurso do tratamento da artrite reumatóide (Kremer, 2000).

Existem múltiplas interações positivas entre os óleos de peixe e alguns fármacos. Uma delas, já referida ao longo deste trabalho, está relacionada com a diminuição da dose de AINEs utilizada. Outra prende-se com a optimização da dose de ciclosporina A, limitando os seus efeitos nefrotóxicos e hipertensivos.

Os inibidores selectivos da COX-2 desregulam o equilíbrio Tromboxano A₂/Prostaciclina em favor do estado pró-trombótico, o que poderá ser revertido pelo consumo de ácidos gordos ómega 3.

Existem múltiplos efeitos adversos inerentes à corticoterapia. Um deles está relacionado com a perda de massa óssea, problema este que pode também ser superado pelo consumo de ácidos gordos ómega 3, pelo seu efeito favorável a nível da densidade óssea (Cleland *et al*, 2003).

O recurso à suplementação com óleos de peixe, como terapêutica adjuvante da artrite reumatóide, ainda não é amplamente utilizada. Existem várias razões possíveis para tal facto. Uma delas, e talvez a principal, prende-se com o desconhecimento, por parte dos médicos, dos benefícios do óleo de peixe no curso da artrite reumatóide (James *et al*, 2003). Ao contrário das empresas ligadas à indústria farmacêutica, a organização e acção das empresas ligadas à produção de suplementos alimentares, não atingem o nível de impacto suficiente na divulgação dos argumentos científicos que sustentam a sua indicação, com repercussões nos níveis de conhecimento dos profissionais de saúde neste domínio. Da mesma forma, a ausência de patenteabilidade necessária para promover o uso do óleo de peixe, favorece o recurso à farmacoterapia (Cleland *et al*, 2003; James *et al*, 2003; James *et al*, 2010).

Outra barreira à utilização do óleo de peixe está relacionada com o elevado custo das formulações capsuladas contendo doses anti-inflamatórias deste suplemento. Para se obter a dose mínima eficaz (2,5 a 3g), é necessário um consumo superior a oito cápsulas por dia, o que a torna uma terapêutica mais dispendiosa comparativamente à farmacoterapia, agravada ainda pela ausência de comparticipação (Cleland *et al*, 2003).

Uma forma de ultrapassar o problema do preço passa pela utilização de formas não capsuladas. No entanto, tendo em conta o paladar desfavorável dos óleos de peixe, recomenda-se a dissolução de 10 a 15 ml em cerca de 30 ml de sumo de frutas ou vegetais, seguido da ingestão de alimentos sólidos para disfarçar as propriedades organolépticas dos óleos de peixe. Todavia, é necessário lançar mais formas não capsuladas de óleo de peixe no mercado, além do óleo de bacalhau existente actualmente (Cleland *et al*, 2003).

De salientar que os óleos de fígado de peixe constituem uma boa fonte de ácidos gordos ómega 3, podendo parecer uma alternativa. No entanto, não podemos esquecer que esses óleos fornecem também outros nutrientes, como é o caso da vitamina A. Neste contexto, as quantidades necessárias para atingir níveis de actividade anti-inflamatória fornecem quantidades exageradas de vitamina A, com consequências deletérias para o organismo (Cleland *at al*, 2003).

Monitorização dos níveis de ácidos gordos ómega 3 plasmáticos

Atendendo à grande variabilidade inter-individual na absorção e metabolização dos ácidos gordos ómega 3, torna-se indispensável a existência de um índice que permita avaliar a eficácia e adesão ao tratamento. Os níveis de EPA plasmáticos apresentam uma relação inversa com a produção de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α e IL-1 β , considerando-se que a suplementação com óleo de peixe está a ser eficaz quando os níveis plasmáticos de EPA rondam os 3.2% (Cleland *et al*, 2003).

Ácidos gordos polinsaturados derivados de fontes vegetais

O ácido α -linoleico (ALA) é a principal fonte de ácidos gordos ómega 3, encontrado nas folhas de vegetais verdes, semente de linho, semente de colza e óleo de canola. Um estudo demonstrou que o consumo de 18g de ALA diários, durante oito semanas, reduzia significativamente a estimulação e proliferação linfocitária em indivíduos saudáveis (Rennie *et al*, 2003, Asif, 2011).

No entanto, a dose de ALA utilizada foi muito superior à dose média ingerida, a qual é de cerca de 1 a 2g por dia. Avaliou-se então o efeito do consumo de 2g diários de ALA durante doze semanas, em indivíduos saudáveis, não se tendo registado quaisquer alterações nos marcadores inflamatórios (Rennie *et al*, 2003).

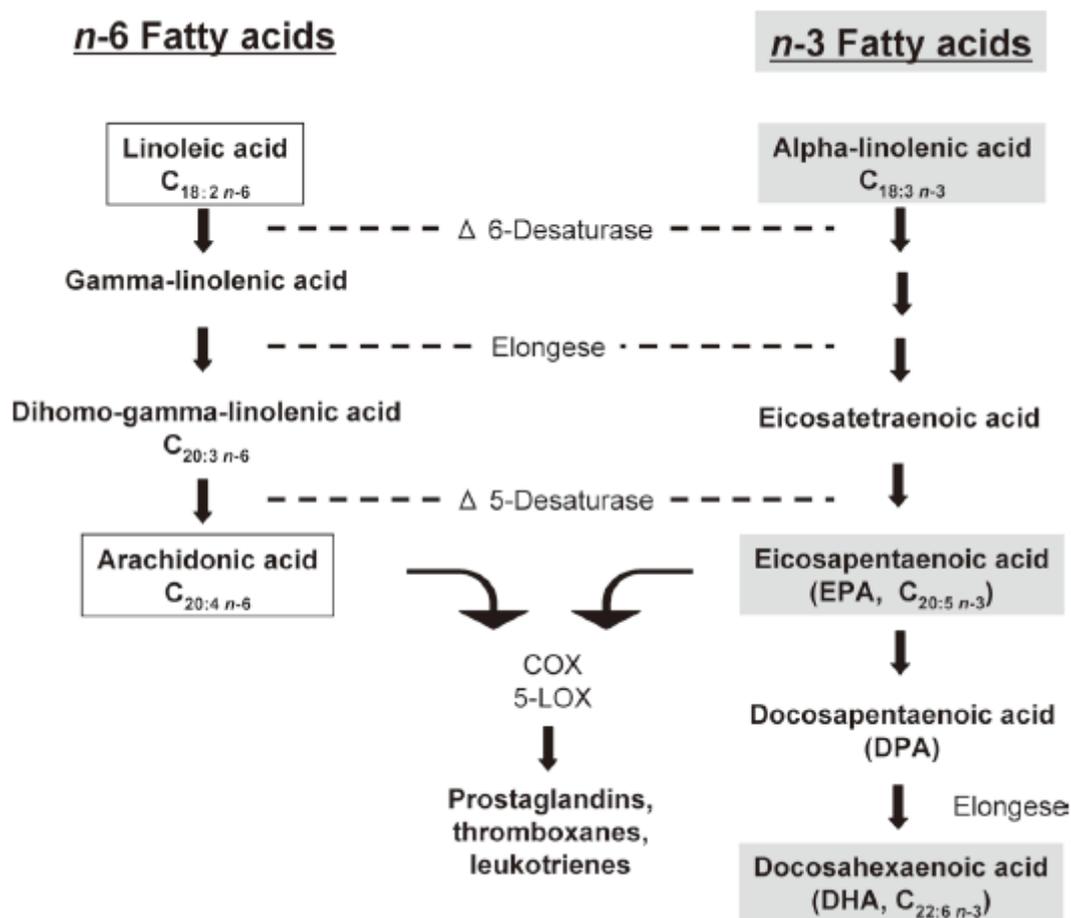
Como a conversão dos ácidos gordos ómega 3 derivados de fontes vegetais em EPA é relativamente ineficaz, seria necessário o consumo de doses elevadas de ALA para se obter uma resposta imunológica adequada, sendo muito difícil, para alguns indivíduos, consegui-lo através de mudanças na dieta (Rennie *et al*, 2003).

Até à data, não existem estudos sobre os efeitos do ácido α -linoleico em doentes com artrite reumatóide.

Muitos óleos vegetais são ricos em ácido linoleico, a principal fonte de ácidos gordos ómega 6. A sua metabolização produz ácido gama-linoleico (GLA), o qual é convertido em ácido dihomo-gama-linoleico (DGLA) e ácido araquidónico (Dawczynski *et al*, 2011).

Nas células inflamatórias, o GLA é rapidamente convertido em DGLA mas, devido à ausência de enzimas apropriadas, não ocorre a conversão em ácido araquidónico (Barham *et al*, 2000; Rennie *et al*, 2003). Adicionalmente, o DGLA compete com o AA pela ligação à COX e à 5-LOX, pelo que a síntese de PGs da série 2 e LTB₄ fica comprometida (Dawczynski *et al*, 2011).

Assim, o aumento da ingestão de GLA (1400 a 2800 mg/dia) reduz a síntese de mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidónico e estimula a acção anti-inflamatória mediada por alguns eicosanóides derivados do DGLA, contribuindo para a redução da actividade da doença.



Esquema 5 – Biossíntese dos ácidos gordos polinsaturados (Tokuyama *et al*, 2011)

O óleo de prímula, groselhas e plantas de borragem são importantes fontes de ácido gama linoleico. Estudos demonstraram um efeito positivo do óleo de prímula (EPO) na melhoria dos sintomas em doentes com artrite reumatóide e na redução da dose de anti-inflamatórios (Rennie *et al*, 2003).

Apesar dos possíveis benefícios dos óleos vegetais ricos em GLA, os estudos existentes actualmente são de curta duração. Desta forma, são necessários mais estudos para explorar os efeitos a longo prazo destes suplementos.

ÁCIDOS GORDOS MONOINSATURADOS

O ácido oleico é um ácido gordo monoinsaturado obtido, essencialmente, pelo consumo de azeite, o qual possui também, embora em menor percentagem, ácidos gordos saturados (ácido palmítico) e ácidos gordos polinsaturados (ómega 6, ácido linoleico e alfa linoleico) (Wardhana *et al*, 2011). Da metabolização do ácido oleico resulta a produção do ácido eicosatrienóico (ETA) que, tal como o ácido eicosapentanóico (EPA), compete com os ácidos gordos ómega 6 pela ligação à COX (Rennie *et al*, 2003).

Apesar dos estudos sobre os efeitos do azeite na fisiopatologia da artrite reumatóide serem limitados, existem evidências de que o seu consumo contribui para a diminuição do risco da doença. Os mecanismos de acção dos ácidos gordos monoinsaturados no processo inflamatório são algo variados. Por um lado, o ácido oleico favorece a interacção PPAR- γ com os PPREs, da qual resulta a transcrição de factores nucleares que revertem a acção do TNF- α . Outro mecanismo subjacente ao consumo de ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados resulta do efeito inibitório que exercem sobre algumas citocinas inflamatórias, tais como a IL-1 e IL-12. Os ácidos gordos monoinsaturados alteram também a composição da membrana fosfolípídica, interferindo na ligação de citocinas aos receptores correspondentes e, deste modo, influenciam a resposta inflamatória (Vassiliou *et al*, 2009).

Um estudo efectuado procurou avaliar o impacto do azeite na clínica da artrite reumatóide, em doentes com doença activa. Verificou-se que o consumo diário de cápsulas de azeite (cerca de 6g), proporcionava uma redução significativa da dor, associada a 540mg/dia

de ácido gama linoleico (GLA). Alguns doentes conseguiram também reduzir a dose de AINEs para 400mg de ibuprofeno diários (Rennie *et al*, 2003).

O azeite tem, portanto, um impacto positivo na fisiopatologia da artrite reumatóide, actuando como anti-oxidante, ao inibir a produção e ao neutralizar as espécies reactivas de oxigénio produzidas no decurso da inflamação (Wadhana *et al*, 2011). No entanto, quando comparado com os ácidos gordos polinsaturados, verifica-se que o azeite não proporciona uma melhoria tão marcada da actividade da doença, em virtude da menor concentração de compostos com potencial anti-inflamatório que possui (Dawczynski *et al*, 2011).

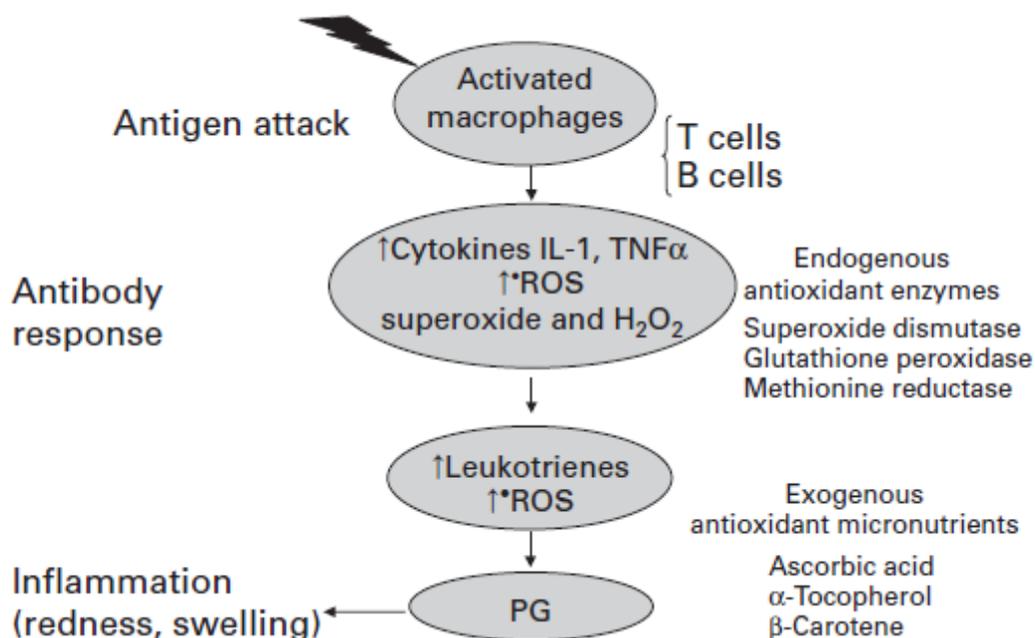
ANTIOXIDANTES

A presença de espécies reactivas de oxigénio no líquido sinovial, resulta da activação de monócitos, macrófagos e granulócitos inerentes à fisiopatologia da artrite reumatóide. Estas moléculas (ROS) activam, por seu turno, o NF-kB, que conduz à expressão de genes que favorecem a libertação de mediadores pró-inflamatórios, de que são exemplos, o TNF- α , IL-6, IL-8, iNOS, ICAM-1, VCAM-1 e COX-2 (Bae *et al*, 2009). Por outro lado, as espécies reactivas de oxigénio induzem a peroxidação lipídica, danos no DNA e na cartilagem, inibindo ainda a síntese de proteoglicanos e de colagénio (Canter *et al*, 2007).

Desta forma, elevados níveis de espécies reactivas de oxigénio estão associados ao dano articular observado na artrite reumatóide. Adicionalmente, o TNF- α induz a expressão de IL-8 e colagenase, através de um mecanismo que envolve as espécies reactivas de oxigénio a nível dos sinoviócitos. Este efeito é parcialmente inibido pelos antioxidantes, o que sugere que estes tenham um efeito protector na artrite reumatóide (Stamp *et al*, 2005).

Existem evidências do benefício clínico conferido por suplementos de antioxidantes, tais como a vitamina C, vitamina E e selénio, no curso da artrite reumatóide, quer isoladamente, quer em associação (Remans *et al*, 2004; Stamp *et al*, 2005).

Como a COX e a LOX são oxigenases, a sua actividade pode ser influenciada na presença de antioxidantes. Uma vez que a concentração plasmática destes agentes (antioxidantes) é reduzida em doentes com artrite reumatóide, pode afirmar-se que a sua carência está associada a um risco aumentado de aparecimento da doença (Bae *et al*, 2003; Stamp *et al*, 2005; Rosenbaum *et al*, 2010).



Esquema 6 - Mecanismo de acção das espécies reactivas de oxigénio na fisiopatologia da artrite reumatóide (Pattison *et al*, 2004)

A suplementação envolvendo uma combinação de antioxidantes tem-se revelado mais eficaz do que o seu consumo individualmente. Da mesma forma, a adopção de uma dieta mediterrânica está positivamente relacionada com a redução da actividade da doença, em doentes com artrite reumatóide, graças à sua riqueza em antioxidantes. Vegetais, azeite e fruta têm um papel central neste tipo de dieta, constituindo alimentos ricos em vitamina C, E, carotenóides e polifenóis (Hagfors *et al*, 2003).

A **vitamina E** (α -tocoferol) é o principal antioxidante lipossolúvel presente nas membranas biológicas. Os lípidos são importantes constituintes do líquido sinovial, ao nível dos quais poderão ocorrer alterações no curso da artrite reumatóide. Estudos indicam que a concentração de α -tocoferol a nível sinovial é significativamente menor em doentes com artrite inflamatória do que em indivíduos saudáveis, o que sugere que a vitamina E é consumida a nível das articulações inflamadas (Karlson *et al*, 2008).

A vitamina E inibe a produção de IL-1 β pela inibição da via da 5-LOX. Apesar deste efeito, a vitamina E não exerce qualquer efeito inibitório a nível da síntese de TNF- α . Por outro lado, a produção de prostaglandinas e a expressão da COX-2 são inibidas na presença de aspirina e vitamina E (Stamp *et al*, 2005).

Estudos caso-controlo sugerem a existência de uma relação inversa entre a vitamina E e o risco de desenvolver artrite reumatóide, mas até ao momento, esses resultados são inconsistentes (Canter *et al*, 2007; Karlson *et al*, 2008).

Embora não se registe uma melhoria na intensidade dos sintomas da artrite reumatóide, a vitamina E exerce um efeito protector no que concerne à destruição articular que caracteriza esta doença (Bandt *et al*, 2002; Stamp *et al*, 2005). Um estudo caso controlo demonstrou ainda que a suplementação com vitamina E proporciona um significativo efeito analgésico (Hagfors *et al*, 2003).

Um estudo realizado a 42 doentes com artrite reumatóide, submetidos a uma suplementação com vitamina E (1200 IU/dia) durante 12 semanas, aos quais foi mantida a terapêutica de base (AINEs, DMARDs e analgésicos) revelou uma significativa redução da dor, não havendo alterações a nível da rigidez matinal, edema articular ou nos parâmetros laboratoriais, comparativamente ao grupo tratado com placebo. Quanto às doses de fármacos usadas, a suplementação com vitamina E não mostrou qualquer benefício no que concerne à diminuição das mesmas (Rosenbaum *et al*, 2010). Outro estudo, realizado durante três

semanas a 85 doentes com artrite reumatóide activa, não revelou diferenças significativas entre a suplementação com vitamina E e o tratamento com diclofenac (Stamp *et al*, 2005; Canter *et al*, 2007). Estudos afirmam ainda que a suplementação diária com 600 UI de vitamina E não está associada à redução do risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (Karlson *et al*, 2008).

Apesar de, actualmente, os estudos relativos ao efeito da vitamina E na artrite reumatóide serem todos de curta duração, os resultados quanto ao seu benefício não são consensuais. Sabe-se que o défice desta vitamina está associado à activação da resposta inflamatória e supressão da resposta imunitária, pelo que, teoricamente, a suplementação com esta vitamina deveria ter um impacto positivo na fisiopatologia da doença (Mangge *et al*, 1999; Rennie *et al*, 2003). No entanto, face aos resultados controversos, alguns autores propuseram uma justificação possível, considerando que a produção de radicais livres aumenta de acordo com a severidade da doença e o número de articulações afectadas, o que explica a graduação dos efeitos da vitamina E (Rennie *et al*, 2003).

Estudos recentes têm mostrado que os efeitos anti-inflamatórios da aspirina podem ser optimizados na presença de α -tocoferol (Abate *et al*, 2000, Rennie *et al*, 2003, Stamp *et al*, 2005). A formação de PGE₂ (mediador pró-inflamatório) é inibida em 59% pela aspirina e 95% quando a esta se associa a vitamina E. Tal significa que a suplementação com esta vitamina poderá reduzir as elevadas doses de aspirina, necessárias para aliviar os sintomas em doentes portadores de artrite reumatóide, passíveis de causar uma irritação gástrica considerável (Abate *et al*, 2000; Rennie *et al*, 2003).

A **vitamina C** (ácido ascórbico) é um potente quelante de radicais livres, intra e extra celular, o que lhe confere um importante papel anti-oxidante.

A vitamina C desempenha um papel fulcral na defesa da peroxidação lipídica desencadeada por radicais livres ou por polimorfonucleares activados, sendo o primeiro antioxidante a sofrer oxidação imediatamente após a estimulação leucocitária, o que explica a sua baixa concentração plasmática em doentes com artrite reumatóide (Jaswal *et al*, 2003).

Em estudos animais, a suplementação com vitamina C contribui para um aumento das defesas anti-oxidantes, bem como uma redução da infiltração das células inflamatórias no líquido sinovial (Stamp *et al*, 2005).

No entanto, um estudo realizado em humanos, não revelou qualquer benefício da suplementação com vitamina C no processo inflamatório da sinovial, subjacente à clínica da artrite reumatóide (Mangge *et al*, 1999; Rennie *et al*, 2003; Stamp *et al*, 2005).

O **selénio**, embora não seja propriamente um antioxidante, é uma parte essencial da glutathiona peroxidase, uma enzima envolvida na eliminação de espécies reactivas de oxigénio, protegendo as células do dano por elas causado e limitando a libertação consequente de citocinas (Rennie *et al*, 2003; Canter *et al*, 2007).

Os níveis plasmáticos de selénio estão diminuídos em indivíduos com doenças inflamatórias crónicas, de que é exemplo a artrite reumatóide, o que se deve, em parte, à baixa ingestão de selénio na dieta (Stamp *et al*, 2005; Yazar *et al*, 2005). Por outro lado, o aumento do stress oxidativo causado por um estado inflamatório, conduz à diminuição da actividade da glutathiona peroxidase, da qual o selénio é cofactor, o que também pode explicar os seus baixos índices plasmáticos no curso da artrite reumatóide (Onal *et al*, 2011).

Todavia, os valores plasmáticos de selénio flutuam ao longo do curso da doença, apresentando-se baixos nos períodos de maior actividade, e dentro dos parâmetros da normalidade, nos momentos de menor actividade da doença. Deste modo, pode afirmar-se que

os níveis de selênio variam em resposta ao grau de inflamação, sendo que a suplementação com este elemento poderá ter efeitos anti-inflamatórios (Rennie *et al*, 2003).

Estudos em animais, demonstraram que o déficit de selênio conduz a uma depressão da resposta imune, embora estes mecanismos não tenham sido completamente reconhecidos em estudos humanos (Stamp *et al*, 2005).

Em doentes com artrite reumatóide, os estudos sobre os benefícios da suplementação com selênio têm revelado resultados contraditórios, ora de melhoria clínica, ora de inalteração dos parâmetros clínicos e laboratoriais (Stamp *et al*, 2005). Numa tentativa de explicar os resultados contraditórios, argumentou-se a possibilidade de que os efeitos anti-inflamatórios do complexo selênio-glutationa peroxidase serem indirectos, já que as drogas anti-reumáticas, tais como a penicilamina ou o tiomalato, são inibidores específicos desta enzima (Mangee *et al*, 1999).

Um estudo de maiores dimensões, envolvendo 70 doentes com artrite reumatóide a quem foi administrado um suplemento de selênio durante três meses, revelou uma redução significativa dos sintomas da doença e dos marcadores bioquímicos de inflamação. Porém, quer o grupo que recebeu o suplemento de selênio, quer o grupo tratado com placebo, receberam um suplemento de óleo de peixe, o que faz com que o efeito isolado do selênio não tenha sido devidamente determinado (Stamp *et al*, 2005).

Outro estudo, envolvendo apenas suplementos de selênio, na dose de 200 µg/dia, durante 90 dias, não revelou qualquer melhoria clínica (Bae *et al*, 2009). Deste modo, mais estudos serão necessários para apurar o potencial efeito benéfico deste oligoelemento no curso da artrite reumatóide (Rennie *et al*, 2003).

O **zinco** é essencial para o crescimento e para a função imunitária. A artrite reumatóide é caracterizada pela existência de baixos níveis de zinco e elevadas concentrações

do complexo cobre-ceruloplasmina (Mangge *et al*, 1999; Yazar *et al*, 2005). Tal deve-se ao aumento da absorção de zinco plasmático a nível hepático, sob a acção da IL-1, à qual se associa um aumento da produção de ceruloplasmina no fígado (Mangge *et al*, 1999). Outras explicações como a baixa ingesta de zinco na dieta ou o uso de corticosteróides e AINEs, têm sido apontadas como causas possíveis dos baixos níveis de zinco plasmático. Já o metotrexato contribui para o aumento dos níveis plasmáticos deste oligoelemento (Onal *et al*, 2011).

Importa ainda notar que o zinco é um cofactor indispensável à síntese de colagénio, pelo que os baixos níveis deste elemento, em doentes com artrite reumatóide, está associada ao desenvolvimento secundário de osteoporose (Mangee *et al*, 1999).

Tal como foi referido em relação ao selénio, os estudos sobre a influência do zinco no curso da artrite reumatóide revelaram resultados contraditórios, pelo que não se aconselha a utilização de suplementos de zinco como terapêutica adjuvante (Mangee *et al*, 1999).

A **vitamina A** desempenha funções importantes no crescimento e hematopoiese. Tem também uma acção antioxidante, que em nada se compara à exercida pela vitamina E, tendo, portanto, uma acção insuficiente no que diz respeito à neutralização de radicais livres de oxigénio (Mangge *et al*, 1999).

Esta vitamina é transportada por uma proteína ligante de retinol, cujos valores plasmáticos se encontram baixos em doentes com artrite reumatóide. Como o zinco tem um papel central na síntese da proteína ligante de retinol, os baixos níveis plasmáticos desta proteína poderão dever-se à escassez de zinco observada em doentes com artrite reumatóide (Mangee *et al*, 1999).

Até ao momento, não foram atribuídos quaisquer efeitos anti-inflamatórios à vitamina A (Mangge *et al*, 1999; Canter *et al*, 2007), embora os seus níveis plasmáticos pareçam estar negativamente correlacionados com a actividade da doença (Hagfors *et al*, 2003).

Os **β -carotenos** têm uma potente acção antioxidante. Enquanto esta função pode ter algum interesse na modulação da inflamação subjacente à fisiopatologia da artrite reumatóide, os β -carotenos têm também a capacidade de estimular a síntese de TNF- α pelos macrófagos, o que os torna, simultaneamente, agentes pró-inflamatórios (Mangge *et al*, 1999).

Por este motivo, serão necessários mais estudos para averiguar o papel terapêutico dos β -carotenos em doentes portadores de artrite reumatóide.

Porém, estudos indicam que o consumo de alimentos ricos em carotenóides, tais como frutas, vegetais, azeite e chá não alteram significativamente os níveis de plasmáticos de β -carotenos, para que desempenhem a sua função anti-oxidante no curso da doença (Hagfors *et al*, 2003).

MICRONUTRIENTES E INFLAMAÇÃO

Vitamina D

A vitamina D não regula apenas o metabolismo do cálcio e a formação óssea, mas exerce também um efeito imunomodulador, sendo que o elevado consumo desta vitamina poderá estar potencialmente associado à redução do risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (Salesi *et al*, 2011).

O baixo aporte de vitamina D pode estar associado à patogénese e evolução de determinadas doenças, sobretudo auto-imunes, de que é exemplo a artrite reumatóide. Esta vitamina contribui directa e indirectamente para a regulação e diferenciação de células do sistema imunitário (Kim *et al*, 2010; Heidadri *et al*, 2011). A nível dos linfócitos B, a vitamina D inibe a secreção de anticorpos e de auto-anticorpos, limitando também a proliferação de linfócitos Th1 e Th17. Adicionalmente, esta vitamina estimula a actividade anti-inflamatória das células Th2, através do estímulo das células T reguladoras (Bansal *et al*, 2011).

Para além do efeito directo a nível das células T e B, a vitamina D actua indirectamente, inibindo a diferenciação e maturação de células dendríticas em células apresentadoras de antigénios, limitando também a libertação de PGE₂ e de metaloproteinases da matriz (Kim *et al*, 2010; Heidari *et al*, 2011).

As células T reguladoras, medeiam a activação/inibição das células Th1 e Th2. As primeiras são responsáveis pela libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-2, IFN- γ e TNF- α , enquanto que as células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-13, importantes no combate de infecções helmínticas e no desenvolvimento de doenças alérgicas. Na artrite reumatóide, tal como em outras doenças auto-imunes, assiste-se a uma redução dos níveis de células T reguladoras, bem como a uma elevação dos níveis de células Th17 (Bansal *et al*, 2011).

A actividade da vitamina D é mediada através do seu receptor (VDR), presente nas células apresentadoras de antigénios, macrófagos, condrócitos, sinoviócitos e linfócitos B e T, através do qual regula a expressão de genes envolvidos na resposta imune (Cutolo, 2009; Ngian, 2010; Heidari *et al*, 2011; Wen *et al*, 2011; Zwerina *et al*, 2011). No entanto, a vitamina D poderá também interagir com outros reguladores da transcrição, tais como o factor activador de células T (NF-AT) e B (NF-kB) (Cutolo, 2009). Independentemente da via de actuação, da sua acção resulta um aumento da actividade Th2 e de células T reguladoras, bem como uma diminuição da acção pró-inflamatória de células Th1, Th17 e da apresentação antigénica (Leventis *et al*, 2008; Marques *et al*, 2010; Bansal *et al*, 2011; Welsh *et al*, 2011).

Os doentes portadores de artrite reumatóide apresentam um défice característico de vitamina D, o qual está associado a uma exarcebação da resposta imune mediada, sobretudo, pelas células Th1, pelo que se admite que a suplementação com esta vitamina possa ter um impacto positivo na modulação do processo inflamatório, diminuindo simultaneamente o risco de osteoporose e de fracturas ósseas (Leventis *et al*, 2008; Marques *et al*, 2010).

No entanto, a concentração desta vitamina parece variar consoante o estágio da doença. Como tal, refira-se o estudo realizado a doentes com artrite reumatóide inicial, no qual se verificou que a concentração plasmática de vitamina D estava inversamente relacionada com a actividade da doença, o que não se registou ao fim de três anos de duração. Outro estudo demonstrou existir uma relação positiva entre o défice de vitamina D e o desenvolvimento de artrite inflamatória indiferenciada, mas não na artrite reumatóide (Heridari *et al*, 2011).

Num estudo recente efectuado a 19 doentes com artrite reumatóide, avaliou-se o efeito da administração oral de α -calcidiol (2 μ g/dia), associada à terapêutica farmacológica habitual. Passados três meses de suplementação registou-se um efeito positivo na actividade da doença em 89% dos doentes, dos quais 45% correspondem a remissões completas. Apenas 11% dos doentes permaneceram sem melhoria clínica, não tendo sido detectados efeitos adversos da terapêutica. Deste modo, admite-se que a suplementação com α -calcidiol possa ser utilizada como terapêutica adjuvante aos DMARDs em doentes com artrite reumatóide (Marques *et al*, 2010; Salesi *et al*, 2011).

Pelo contrário, uma recente meta-análise não revelou quaisquer benefícios na clínica da artrite reumatóide, mediante suplementação com vitamina D (Welsh *et al*, 2011). Da mesma forma, um estudo de caso-controlo, revelou que, embora a suplementação com vitamina D contribuísse para a melhoria clínica e dos parâmetros laboratoriais em doentes com artrite reumatóide, os resultados não foram estatisticamente significativos, quando comparados com os obtidos no grupo tratado com placebo (Salesi *et al*, 2011). Deste modo, mais estudos são necessários para avaliar o impacto desta vitamina no curso da artrite reumatóide.

Em suma, estudos revelam que o défice de vitamina D desempenha um importante papel imunomodulador e, provavelmente, na prevenção de doenças imuno-mediadas, de que é

exemplo a artrite reumatóide. No entanto, mais estudos são necessários para apurar os riscos e benefícios da suplementação com vitamina D (Marques *et al*, 2010).

Vitamina B₆

Os níveis plasmáticos desta vitamina encontram-se reduzidos em doentes com artrite reumatóide. Esta é uma condição inerente à doença, devendo-se, não só, à baixa ingestão de vitamina B₆, mas também ao “turnover” aumentado da mesma, resultante do processo inflamatório crónico, já que esta vitamina actua como cofactor na produção dos mediadores inflamatórios (Chiang *et al*, 2003).

Os baixos níveis de vitamina B₆ (piridoxal fosfato) parecem estar associados a concentrações plasmáticas elevadas de TNF- α e PCR, bem como a uma taxa de sedimentação eritrocitária aumentada (Stamp *et al*, 2005; Huang *et al*, 2010).

Porém, admite-se que a suplementação com vitamina B₆ não apresenta qualquer benefício clínico em doentes com artrite reumatóide. Outros estudos demonstram um impacto positivo desta vitamina quando associada à toma de vitamina B₁₂ e ácido fólico, em doentes que apresentam elevados níveis de homocisteína, já que o piridoxal fosfato participa no metabolismo da mesma, reduzindo assim o risco cardiovascular (Stamp *et al*, 2005).

Pelo contrário, estudos recentes apontam para uma redução significativa dos níveis de citocinas pró-inflamatórias ao fim de 12 semanas de suplementação com vitamina B₆ em altas doses (100 mg/dia). A principal razão para esta discrepância de resultados é, segundo os autores, devida à duração do estudo, que outrora fora de apenas 30 dias, enquanto que agora decorreu ao longo de 12 semanas, e à dose utilizada (50 mg versus 100 mg/dia) (Huang *et al*, 2010).

No entanto, a toma de doses elevadas de vitamina B₆ está associada a uma toxicidade relativa, o que deverá ser tido em conta em termos de benefício-risco (Rennie *et al*, 2003).

Para além da relação existente entre os níveis de vitamina B₆ e dos mediadores inflamatórios, estudos indicam que a redução da concentração desta vitamina poderá alterar a função imunológica. Deste modo, o aumento da ingestão de vitamina B₆, contribui para uma melhoria da resposta imune, quer mediada por linfócitos B, quer por linfócitos T (Huang *et al*, 2010).

Vitamina K

No curso da artrite reumatóide assiste-se a uma hiperproliferação das células sinoviais, em consequência do compromisso do processo de apoptose das mesmas, o qual é revertido por algumas drogas anti-reumáticas, tais como o metotrexato (Okamoto, 2008).

A vitamina K₂ é significativamente menos tóxica do que tais agentes anti-proliferativos e, adicionalmente, apresenta efeitos anti-osteoporóticos notórios, de maneira que tem sido apresentada como potencial agente terapêutico passível de ser associado aos fármacos anti-reumáticos, em doentes com artrite reumatóide (Okamoto, 2008).

Todavia, o mecanismo pelo qual a vitamina K induz a apoptose dos sinoviócitos, permanece por esclarecer. Existem várias hipóteses plausíveis: Numa delas, considera-se que o processo apoptótico dos sinoviócitos resulta da inibição do NF-kB pela vitamina K. Outros autores admitem que esta vitamina é capaz de induzir a síntese de espécies reactivas de oxigénio nas células sinoviais, com consequente apoptose das mesmas. Deste modo, são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo de acção exacto desta vitamina na fisiopatologia da artrite reumatóide (Okamoto, 2008).

NUTRIENTES E EFEITOS ADVERSOS DA FARMACOTERAPIA

Ácido fólico

O metotrexato é uma droga anti-reumática usada no tratamento da artrite reumatóide que inibe a dihidrofolato redutase, a enzima responsável pela redução do folato à sua forma activa, comprometendo, assim, a sua acção (Rennie *et al*, 2003).

O ácido fólico é habitualmente associado à toma de metotrexato para prevenir os seus efeitos secundários sobretudo a nível gastrointestinal, onde se destaca a disfunção hepática e a estomatite, embora este fármaco também esteja associado ao desenvolvimento de mielossupressão (Prey *et al*, 2008). Adicionalmente, esta suplementação tem-se mostrado igualmente eficaz no tratamento da leucopenia associada à terapêutica com metotrexato, contribuindo ainda para a inibição do aumento dos níveis plasmáticos de homocisteína, resultantes da toma deste fármaco, com consequente minimização do risco cardiovascular (Whittle *et al*, 2004; Arabelovic *et al*, 2007).

Quer o ácido fólico, quer o ácido folínico podem ser utilizados em associação ao metotrexato com o intuito de atenuar os seus efeitos adversos. No entanto, o ácido folínico não se tem revelado mais eficaz do que o ácido fólico, sendo ainda mais caro e capaz de comprometer a acção do metotrexato, pelo que a sua utilização se reserva para o tratamento da toxicidade hematológica aguda e da overdose deste fármaco. Deste modo, além da eficácia comprovada do ácido fólico na minimização dos efeitos adversos da farmacoterapia com metotrexato, o impacto positivo que tem na diminuição do risco cardiovascular, associado à ausência de compromisso da eficácia do fármaco em questão, têm contribuído para a sua associação em todos os doentes medicados com metotrexato (Whittle *et al*, 2004).

Num estudo realizado a 648 doentes, 257 foram tratados com placebo, 198 com ácido fólico e 193 com ácido folínico. No fim do estudo constatou-se uma melhoria significativa dos efeitos gastrointestinais causados pelo metotrexato, quer no grupo tratado com ácido fólico,

quer no grupo submetido ao ácido folínico, não se registando diferenças significativas em termos de eficácia. Os efeitos secundários a nível hematológico não foram avaliados, em consequência da baixa incidência dos mesmos na população em estudo (Prey *et al*, 2008).

A suplementação com doses baixas de folato (5mg/semana) tem-se mostrado suficiente para evitar o aparecimento de sintomatologia gastrintestinal, não existindo estudos quanto à sua toma diária (Rennie *et al*, 2003; Whittle *et al*, 2004). Porém, a toma de doses elevadas deste suplemento (27,5 mg/semana) não se revelou mais eficaz do que a dose de 5 mg por semana (Prey *et al*, 2008).

Relativamente ao esquema terapêutico, preconiza-se a toma deste suplemento na manhã seguinte à toma de metotrexato, sendo que se houver persistência dos efeitos adversos, é recomendável e seguro proceder à toma de 10 mg por semana de ácido fólico (Whittle *et al*, 2004).

No entanto, estudos recentes demonstram que a suplementação com ácido fólico poderá reduzir a eficácia do metotrexato, tornando necessário o aumento da dose desta droga para superar a resistência progressiva que a ela surge (Arabelovic *et al*, 2007). Assim, tendo em conta os resultados controversos, considera-se necessário realizar mais estudos para apurar as interacções passíveis de ocorrer entre o ácido fólico e o metotrexato.

Vitamina D, cálcio e flúor

Os doentes com artrite reumatóide são mais vulneráveis ao desenvolvimento de osteoporose. A densidade óssea vertebral é cerca de 5 a 15% menor do que a observada em indivíduos saudáveis (Rennie *et al*, 2003).

As causas desta osteopenia estão relacionadas, por um lado, com a diminuição da ingesta e dos níveis plasmáticos de vitamina D inerentes à fisiopatologia da doença e, por

outro, com a corticoterapia a que estes doentes são submetidos (Mangge *et al*, 1999; Rennie *et al*, 2003).

A vitamina D contribui para a prevenção da osteopenia, ao favorecer a absorção intestinal de cálcio. Juntamente com a ingestão adequada de cálcio e o exercício físico moderado, a suplementação com vitamina D na dose de 400-800 IU/dia é fundamental para a prevenção da osteopenia, sendo que é fundamental a monitorização regular dos níveis de cálcio plasmático pelo risco de hipercalcémia que esta prática acarreta (Mangge *et al*, 1999; Welsh *et al*, 2011).

Na verdade, os doentes portadores de artrite reumatóide apresentam um baixo consumo de cálcio e vitamina D. A ingestão profiláctica de cálcio, isoladamente, exerce uma protecção mínima no que concerne à perda de massa óssea induzida pela corticoterapia.

No entanto, a associação do calcitriol ao cálcio revelou uma redução significativa da percentagem de perda óssea, em doentes com artrite reumatóide, submetidos a terapêutica com baixas doses de corticosteróides. Todavia, desta associação resulta um aumento do risco de enfarte do miocárdio, pelo que esta terapêutica deve ser devidamente ponderada e vigiada (Welsh *et al*, 2011).

Pelo contrário, estudos realizados em pacientes que tomam doses elevadas de corticosteróides, não demonstraram a existência de benefício significativo a nível da perda de massa óssea, perante o consumo de cálcio e calcitriol. Da mesma forma, não se observaram quaisquer alterações a nível ósseo em doentes não submetidos a corticoterapia e que tomaram suplementos de cálcio de vitamina D₃, pelo que, tendo em conta o risco de hipercalcémia, não se justifica tal procedimento (Rennie *et al*, 2003).

A terapêutica com flúor contribui para o aumento significativo da massa óssea, embora não se registre uma diminuição do número de fracturas.

Alguns estudos têm demonstrado a existência de complicações gastrintestinais derivadas do consumo de flúor. Todavia, até à data, não existem relatos da ocorrência desse efeito secundário em estudos realizados a doentes portadores de artrite reumatóide (Rennie *et al*, 2003).

Deste modo, são necessários mais estudos para confirmar o efeito benéfico da suplementação com flúor na fisiopatologia da doença.

Oligoelementos (Ferro e Potássio)

A carência de ferro está associada ao desenvolvimento de anemia em cerca de um terço dos doentes com artrite reumatóide. Esta condição resulta da perda sanguínea subjacente à inflamação gastrintestinal crónica que se desenvolve em consequência da medicação prolongada (Rennie *et al*, 2003).

Para suprir esta carência, uma dieta variada e equilibrada é suficiente, não havendo vantagem de administrar suplementos de ferro a pacientes com artrite reumatóide (Rennie *et al*, 2003).

Os doentes portadores desta afecção apresentam, também, baixos níveis plasmáticos de potássio, bem como uma ingestão diminuída deste elemento (Rastmanesh, 2009).

O cortisol, frequentemente utilizado no tratamento da artrite reumatóide, assume um papel central na homeostase do potássio, sendo que a elevada ingestão deste oligoelemento favorece a secreção de cortisol. Consequentemente, da acção anti-inflamatória dos glucocorticóides, resulta uma melhoria dos sintomas subjacentes à artrite reumatóide, pelo que a suplementação com alimentos ricos em potássio, de que são exemplo as dietas vegetarianas, pode ter um impacto positivo na clínica da artrite reumatóide (Rastmanesh, 2009).

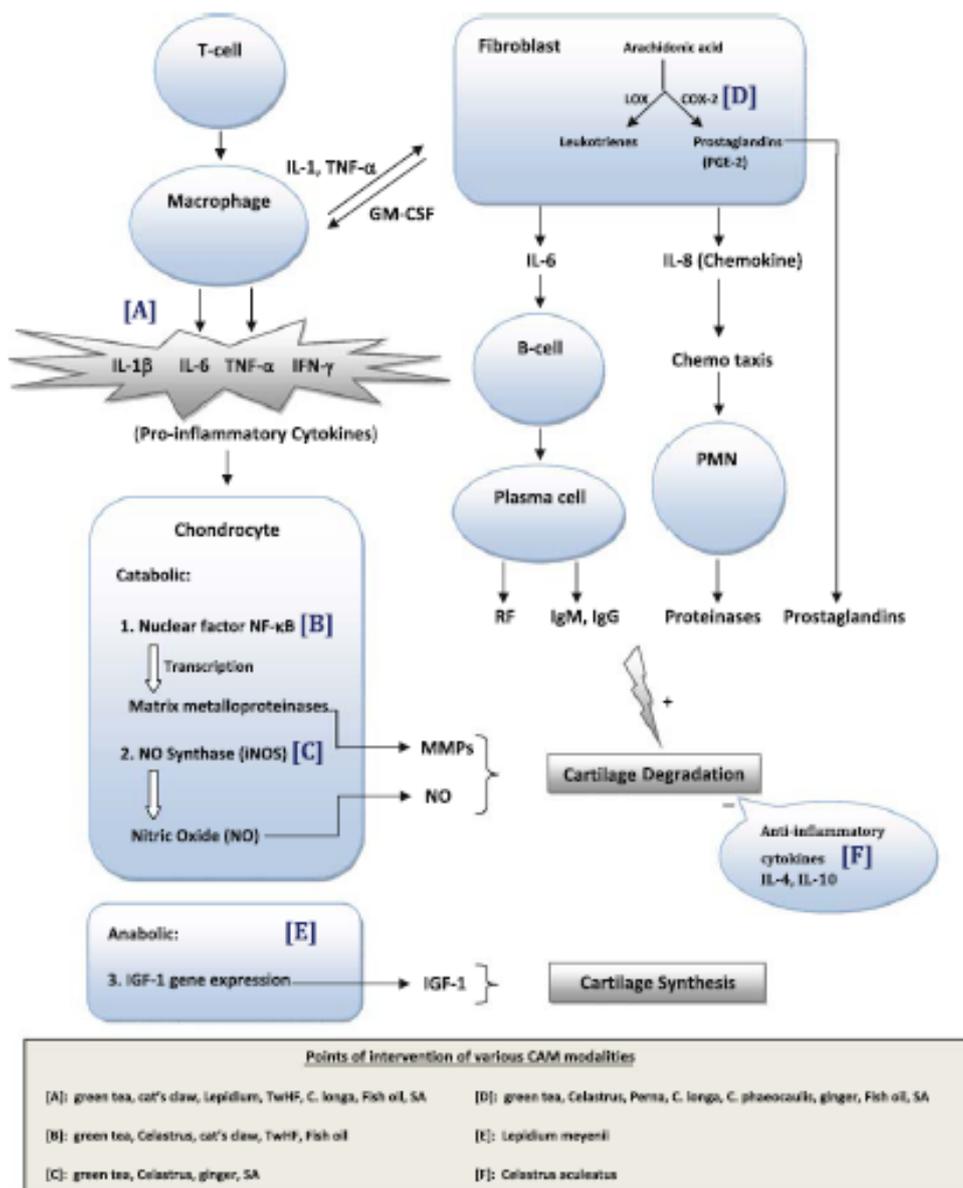
ÁLCOOL, TABACO E CAFÉ

O café, só por si, não exerce um efeito directo na iniciação da artrite reumatóide. No entanto, o seu consumo elevado está frequentemente associado ao tabagismo, o qual representa um factor de risco para o desenvolvimento da doença, pelo que se pode afirmar que o café poderá influenciar o aparecimento da doença, embora de forma indirecta (Pattison *et al*, 2004).

O álcool poderá intervir a nível hormonal e do sistema imunitário. Porém, os seus efeitos na fisiopatologia da artrite reumatóide não estão bem estabelecidos, embora um estudo de caso-controlo efectuado em mulheres pós-menopausicas tivesse revelado uma redução ligeira do risco de artrite reumatóide mediante o consumo de elevadas quantidades de álcool (> 14 bebidas/semana) (Pattison *et al*, 2004).

ERVAS MEDICINAIS

As ervas medicinais parecem ter um efeito benéfico no curso da artrite reumatóide. No entanto, o desconhecimento dos seus efeitos a longo prazo, tornam a sua utilização como suplemento terapêutico limitada. Como exemplo refira-se o chá verde, cujo mecanismo de acção passa pela inibição da transcrição do NF-kB, da sintetase do NO e da COX-2, resultando na redução dos níveis de NO e PGE₂. Além destes efeitos, observa-se também uma diminuição da expressão de metaloproteinases da matriz, bem como a inibição da IL-1 β , IFN- γ e TNF- α . O gengibre possui uma potente acção anti-oxidante, anti-inflamatória e anti-séptica. Os seus efeitos benéficos no curso da artrite reumatóide são atribuídos à inibição da COX e da LOX, com conseqüente redução dos níveis circulantes de PGE₂ e LTB₄, resultando no alívio sintomático (Efthimiou *et al*, 2010).



Esquema 7 - Mecanismos de ação das ervas medicinais (Efthimiou *et al*, 2010)

ESTILOS DE VIDA E ARTRITE REUMATÓIDE

Alimentação

Está comprovado que a dieta assume um papel modulador a nível da permeabilidade e integridade gastrointestinal, ambos com relevância clínica na artrite reumatóide, uma vez que tem sido descrita a existência de uma relação estreita entre o equilíbrio da microflora intestinal e a melhoria clínica dos doentes com artrite reumatóide. Mais especificamente, tem

sido demonstrado que determinados fragmentos de diferentes espécies de bactérias possuem propriedades artritogénicas, em ratos. Actualmente, existe evidência de que a *Escherichia coli* e *Proteus mirabilis* assumem um importante papel na patogénese da artrite reumatóide, encontrando-se títulos elevados de anticorpos contra estas bactérias em indivíduos portadores da doença, o que pode ser revertido após um ano de dieta vegetariana e de contenção energética. Porém, a intervenção nutricional possui também efeitos a nível imunológico, sobretudo no número de plaquetas, leucócitos e componentes do complemento.

O baixo consumo de carne e a adopção de uma dieta mediterrânica, rica em fruta e vegetais, está recomendada no tratamento da artrite reumatóide (Choi, 2005). Por outro lado, vários estudos indicam que a contenção energética tem um impacto positivo na clínica desta afecção, uma vez que favorece a redução dos níveis da PCR, mediante diminuição dos níveis circulantes de macrófagos e de citocinas (Stamp *et al*, 2005; Abendroth *et al*, 2010).

Exercício Físico e AR

A prática regular de exercício físico é benéfica quer em indivíduos saudáveis, quer em doentes portadores de doenças crónicas, uma vez que contribui para a prevenção de doenças cardiovasculares, cancro do cólon e da mama, obesidade, osteoporose, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, pelo aumento da sensibilidade à insulina, redução da massa adiposa, aumento da força muscular e da densidade mineral óssea (Jong *et al*, 2005; Cooney *et al*, 2011; Sjoquist *et al*, 2011).

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crónica sistémica, que conduz ao dano articular com progressiva limitação funcional e inactividade física (Strasser *et al*, 2011). Daqui resulta um aumento do risco cardiovascular, perda de massa muscular e aumento da massa adiposa que, conjuntamente, contribuem para o declínio da actividade funcional e da

qualidade de vida, bem como para o aumento da mortalidade (Cooney *et al*, 2011; Elkan *et al*, 2011; Strasser *et al*, 2011).

Deste modo, doentes portadores de artrite reumatóide beneficiam da prática progressiva e prolongada de exercício físico de moderada/ elevada intensidade, como forma de controlar a actividade da doença, a perda de massa e de força muscular, contribuindo ainda para otimizar a função cardiovascular, a capacidade funcional e o bem estar psicológico, retardando, simultaneamente, a perda de massa óssea por inibição da actividade osteoclástica (Jong *et al*, 2005; Knittle *et al*, 2011; Strasser *et al*, 2011).

No entanto, segundo alguns autores, o exercício intenso não é recomendável, pelo risco de exacerbação da inflamação articular ou ruptura tendinosa, daí que o treino progressivo seja aconselhado para ultrapassar as limitações físicas impostas pela doença, com a consequente redução morbilidade que essa condição poderia acarretar (Walsmith *et al*, 2002). Estudos recentes admitem que o exercício intenso é seguro, desde que praticado por doentes seleccionados, com a doença bem controlada (Jong *et al*, 2005; Cooney *et al*, 2011; Rajbhandary *et al*, 2011), havendo evidências da sua eficácia e segurança relativamente às pequenas articulações das mãos e dos pés, permanecendo a dúvida quanto ao seu potencial efeito deletério a nível das grandes articulações (Law *et al*, 2010).

Actualmente, o programa de exercício físico ideal, em doentes com artrite reumatóide, passa pela combinação de actividades aeróbicas como a marcha, a natação ou a dança, ambas com impacto positivo a nível da função cardiovascular e redução da dor, e exercícios de resistência, capazes de induzir um aumento da massa muscular e diminuição da massa adiposa, com consequente optimização da capacidade funcional e metabólica (Cooney *et al*, 2011; Baillet *et al*, 2012; Lemmey *et al*, 2012). Estudos recomendam a prática de exercício físico diariamente, ou pelo menos, três a cinco vezes por semana, com uma duração mínima de 30 minutos (Knittle *et al*, 2011; Sjoquist *et al*, 2011; Beasley *et al*, 2012).

Face ao impacto positivo que o exercício físico tem no curso da artrite reumatóide, torna-se fulcral introduzi-lo no plano terapêutico a instituir a estes doentes, como forma de reduzir a deterioração física e, acima de tudo, melhorar a qualidade de vida, pela capacidade de realização das suas actividades de vida diária (Law *et al*, 2010; Knittle *et al*, 2011). Outro efeito subjacente à prática de exercício físico, é a diminuição da morbi e mortalidade que caracteriza a artrite reumatóide, havendo estudos que apontam para a existência de uma relação inversa entre o número de hospitalizações e a actividade física (Metsios *et al*, 2011).

O ESTADO NUTRICIONAL DOS DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Os parâmetros nutricionais estão intrinsecamente relacionados com os marcadores inflamatórios da doença (número de articulações afectadas, PCR) e a incapacidade física.

O IMC é um índice simples e geral, utilizado para avaliar o estado de nutrição de um indivíduo. Apesar de não existirem diferenças significativas entre o IMC de um doente portador de artrite reumatóide e de um indivíduo saudável, o baixo peso tem sido associado a um aumento da actividade da doença e do grau de incapacidade (Kremers *et al*, 2004; Summers *et al*, 2008).

Importa ainda referir que, ao contrário da população geral, em que a obesidade constitui um factor de risco cardiovascular e de mortalidade, na artrite reumatóide, quanto maior for o IMC do doente, mais baixa será a taxa de mortalidade. Desta forma, pode-se afirmar que um reduzido IMC é um importante preditor do aumento da mortalidade de causa cardiovascular e das alterações radiológicas (Stepniak *et al*, 2011).

O tecido adiposo, nomeadamente a gordura visceral, é uma fonte de proteína C-reactiva, contribuindo para os níveis plasmáticos de PCR, independentemente da actividade da doença. Assim, existe uma relação positiva entre o peso e os níveis plasmáticos de PCR (Stepniak *et al*, 2011).

A quantidade de proteína visceral é expressa pela albumina plasmática. Os doentes com artrite reumatóide apresentam uma hipoalbuminémia, não sendo secundária a um estado de desnutrição, mas sim ao processo inflamatório, o qual suprime a síntese de albumina ao transferi-la do espaço vascular para o espaço extravascular. Neste caso, pode afirmar-se a existência de uma correlação negativa entre os níveis de albumina plasmáticos e a actividade da doença (Stepniak *et al*, 2011).

A prega tricípital fornece informação exclusivamente relativa à massa gorda, sendo um parâmetro menos afectado na artrite reumatóide.

CAQUEXIA REUMATÓIDE

Cerca de dois terços dos doentes com artrite reumatóide desenvolvem uma condição conhecida por caquexia reumatóide, resultante de uma perda de massa corporal, sem que exista um compromisso renal, hepático ou malabsorção subjacente. A massa corporal em questão corresponde à massa magra, a qual compreende o músculo esquelético, a massa visceral (proteínas plasmáticas, eritrócitos, granulócitos, linfócitos, fígado, rins, pâncreas, coração) e o sistema imunitário (Rajbhandary *et al*, 2011). Especificamente, o músculo esquelético contribui para a força e a capacidade funcional; juntamente com a massa visceral, participam na determinação do gasto energético, enquanto que o sistema imunitário, assegura a função imune do organismo.

Daqui se conclui que a perda de massa corporal esteja associada a uma diminuição da capacidade funcional e da função imune, o que contribui para uma limitação da resposta ao stress metabólico e da capacidade de resistir a infecções secundárias e doenças oportunistas, com consequente diminuição da esperança de vida (Walsmith *et al*, 2002).

De uma forma geral, a média da perda de massa corporal num doente com artrite reumatóide, ronda os 13 a 15% (Roubenoff, 2009; Rajbhandary *et al*, 2011). Uma perda

superior a 40% é fatal. No entanto, quando inferior a esse limiar, contribui para uma perda de força, aparecimento de comorbilidades ou aumento da susceptibilidade a infecções e alteração do metabolismo energético. (Walsmith *et al*, 2002; Rajbhandary *et al*, 2011).

Importa desde já distinguir o conceito de caquexia reumatóide, de sarcopenia e desnutrição. A caquexia reumatóide surge num contexto de doença inflamatória crónica severa, ocorrendo, habitualmente, sem perda de massa gorda nem de peso corporal, o que predispõe ao desenvolvimento de uma condição conhecida como “obesidade sarcopénica” (Rall *et al*, 2004; Rajbhandary *et al*, 2011; Sharif *et al*, 2011). Este ganho de massa gorda, associado a uma perda de massa magra é ainda adjuvada pela diminuição da actividade física inerente à artrite reumatóide (Sharif *et al*, 2011).

Pelo contrário, a desnutrição é caracterizada por um défice energético puro, que surge num contexto de privação alimentar (fome), sendo acompanhado de mobilização e catabolismo de gordura presente no tecido adiposo, com conservação ou diminuição da massa muscular e significativa perda de peso (Summers *et al*, 2008; Stepniak *et al*, 2011).

A sarcopenia corresponde à perda de massa muscular que surge com o envelhecimento ou isoladamente, num contexto de dieta, imobilidade ou défice de hormona do crescimento. De notar que a taxa de sarcopenia e a severidade das suas sequelas dependem do estado de saúde, da actividade física e da dieta (Rall *et al*, 2004; Summers *et al*, 2010).

Em suma, a caquexia reumatóide pode ser definida como uma perda de massa corporal involuntária, predominantemente a nível do músculo esquelético, acompanhada de um aumento do tecido adiposo, sem variação do peso corporal.

Apesar da causa exacta da caquexia reumatóide permanecer desconhecida, sabe-se que a sua etiologia é multifactorial, envolvendo a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, com destaque para a acção do TNF- α e da IL-1 β , bem como uma redução da actividade da insulina, da actividade física e um aumento do catabolismo proteico e do gasto

energético em repouso (Rajbhandary *et al*, 2011). Estudos recentes demonstraram que os baixos níveis de testosterona livre encontrados em homens e mulheres portadores de artrite reumatóide também poderão contribuir para o desenvolvimento da caquexia (Summers *et al*, 2010).

O TNF- α desempenha um papel central na fisiopatologia da doença, contribuindo para a perda de massa muscular. O TNF- α actua sinergicamente com a IL-1 β , alterando o metabolismo proteico no sentido do seu catabolismo, contribuindo assim para o desenvolvimento da caquexia reumatóide (Walsmith *et al*, 2002).

Apesar do TNF- α e da IL-1 β constituírem as citocinas centrais no desenvolvimento desta condição, o papel da IL-6, INF- γ , TGF- β_1 e MyoD não deve ser descurado (Roubenoff, 2009).

Estudos demonstraram que a perda de massa muscular está dependente da actividade do TNF- α e IFN- γ , sendo que a presença do factor nuclear kappa (NF- κ B) é indispensável para que ocorra o dano tissular (Rall *et al*, 2004; Roubenoff, 2009).

As proteínas intracelulares, tais como a actina e a miosina, estão em constante remodelação, sendo que desse metabolismo proteico resulta a capacidade de adaptação a novas condições fisiológicas, que se impõem ao organismo. O catabolismo proteico subjacente à fisiopatologia da artrite reumatóide, causa um aumento do gasto energético em repouso, bem como um efluxo de aminoácidos do músculo para o fígado e uma mudança da síntese proteica hepática da albumina e de proteínas de fase aguda, como o fibrinogénio e a proteína C reactiva (Walsmith *et al*, 2002).

De forma a avaliar a relação entre a perda de massa corporal, o gasto energético e o mecanismo inflamatório, avaliou-se a primeira através da quantificação do potássio corporal total. O gasto energético em repouso foi avaliado com recurso a calorimetria indirecta e a produção de citocinas por células mononucleares, através de técnicas de radioimunoensaio.

Verificou-se uma redução da massa corporal de cerca de 13% nos indivíduos com artrite reumatóide activa e um aumento do gasto energético em repouso da ordem de 12% superior ao registado em indivíduos saudáveis. Paralelamente, registou-se também um aumento da produção de TNF- α e de IL-1 β nos doentes com artrite reumatóide, o que reforça a ideia de que a inflamação crónica e o excesso de produção de citocinas favorecem o hipermetabolismo e as anomalias metabólicas que causam a caquexia reumatóide, sendo que esta condição ocorre mesmo na presença de um bom controlo da doença (Walsmith *et al*, 2002).

Demonstrou-se também a existência de uma relação inversa entre a produção de IL-1 β e a massa corporal, em doentes com artrite reumatóide, mas não em indivíduos saudáveis. Tal facto demonstra que o TNF- α e, em menor grau, a IL-1 β , estão associados à perda de massa corporal subjacente à artrite reumatóide (Walsmith *et al*, 2002).

Com o intuito de se quantificar a influência de cada uma das citocinas a nível da perda de massa muscular, procedeu-se ao bloqueio do TNF- α isoladamente e em associação ao bloqueio da IL-1 β . Verificou-se que o bloqueio do primeiro, isoladamente, contribuía para uma redução moderada do peso corporal e da massa de músculo esquelético, o que sugere que o TNF- α é um importante mediador da perda muscular. Todavia, o bloqueio simultâneo de ambas as citocinas, mostrou-se mais eficaz na prevenção da perda de peso e de massa muscular, o que realça o efeito sinérgico de ambas na fisiopatologia da doença (Walsmith *et al*, 2002).

Desta forma, pode concluir-se que a perda de peso observada em doentes com artrite reumatóide, não está apenas relacionada com o desenvolvimento de anorexia, mas sobretudo com o processo inflamatório crónico.

A redução da acção periférica da insulina e a diminuição da actividade física são consequências importantes da artrite reumatóide, participando também no desenvolvimento da caquexia. A insulina, sendo uma hormona anabólica, inibe a degradação das proteínas de

origem muscular. Consequentemente, a resistência à acção periférica da insulina contribui para o desenvolvimento da sarcopenia (Walsmith *et al*, 2002; Rajbhandary *et al*, 2011).

A adiponectina, uma hormona derivada do tecido adiposo, parece desempenhar um papel protector no que concerne ao desenvolvimento de aterosclerose e da resistência à insulina. No entanto, a sua produção é activamente inibida na presença de TNF- α e IL-6, o que reforça o efeito nefasto destas citocinas no curso da artrite reumatóide (Summers *et al*, 2010).

Embora não se conheça o mecanismo exacto desta resistência à acção da insulina, pensa-se que este resulte de uma diminuição da expressão do seu receptor, mediada pelo TNF- α (Rall *et al*, 2004; Rajbhandary *et al*, 2011).

Estudos recentes têm demonstrado existir uma associação entre a perda de massa celular corporal e a diminuição da actividade do eixo GH/IGF-1, em doentes com artrite reumatóide. No processo de envelhecimento assiste-se a um declínio dos níveis da hormona de crescimento (GH), considerando-se que tal facto possa estar na base da patogénese da sarcopenia que o caracteriza. Porém, o défice persistente de GH não parece ser a causa da caquexia reumatóide, uma vez que não foram detectadas diferenças significativas relativas aos níveis desta hormona entre indivíduos saudáveis e portadores de artrite reumatóide. O mesmo não se registou relativamente aos níveis de IGF-1, os quais se mostraram persistentemente inferiores num contexto de doença. Daqui conclui-se que apenas o IGF-1 contribui para a fisiopatologia da caquexia reumatóide, ao invés da hormona de crescimento (Roubenoff, 2009; Rajbhandary *et al*, 2011).

O gasto energético diário inclui o gasto resultante da actividade física, o efeito térmico dos alimentos e o gasto energético em repouso. Nos doentes portadores de artrite reumatóide, o gasto energético diário está diminuído em consequência da baixa actividade física dos mesmos. Deste modo, estes doentes devem manter uma dieta adequada e não excessiva em

termos de proteínas (0,8g/kg/dia) e calorias (25,5+/-10 a 31+/-3,8kcal/kg/dia), de forma a manter a massa muscular e prevenir o ganho de tecido adiposo (Rall *et al*, 2004; Rajbhandary *et al*, 2011).

Todavia, o gasto energético em repouso está aumentado em consequência do hipermetabolismo observado na artrite reumatóide, o qual está associado à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Roubenoff *et al*, 2002). É este aumento do gasto energético em repouso que constitui a marca da caquexia reumatóide (Rall *et al*, 2004).

A diminuição da actividade física é, simultaneamente, uma causa e consequência da perda de massa muscular. Adicionalmente, esta condição contribui para o ganho de massa gorda, o qual está na base do aparecimento da dita obesidade sarcopénica, predispondo também ao desenvolvimento de hiperlipidemia e doença cardiovascular (Walsmith *et al*, 2002; Sharif *et al*, 2011).

Para um determinado valor de índice de massa corporal, regista-se um aumento de tecido adiposo da ordem dos 4% em doentes com artrite reumatóide, comparativamente a indivíduos saudáveis. Por este motivo, tem-se sugerido que os limiares do IMC sejam reduzidos em 2 Kg/m², considerando-se “excesso de peso” a partir de 23 Kg/m² e obesidade a partir de 28 Kg/m² (Summers *et al*, 2010).

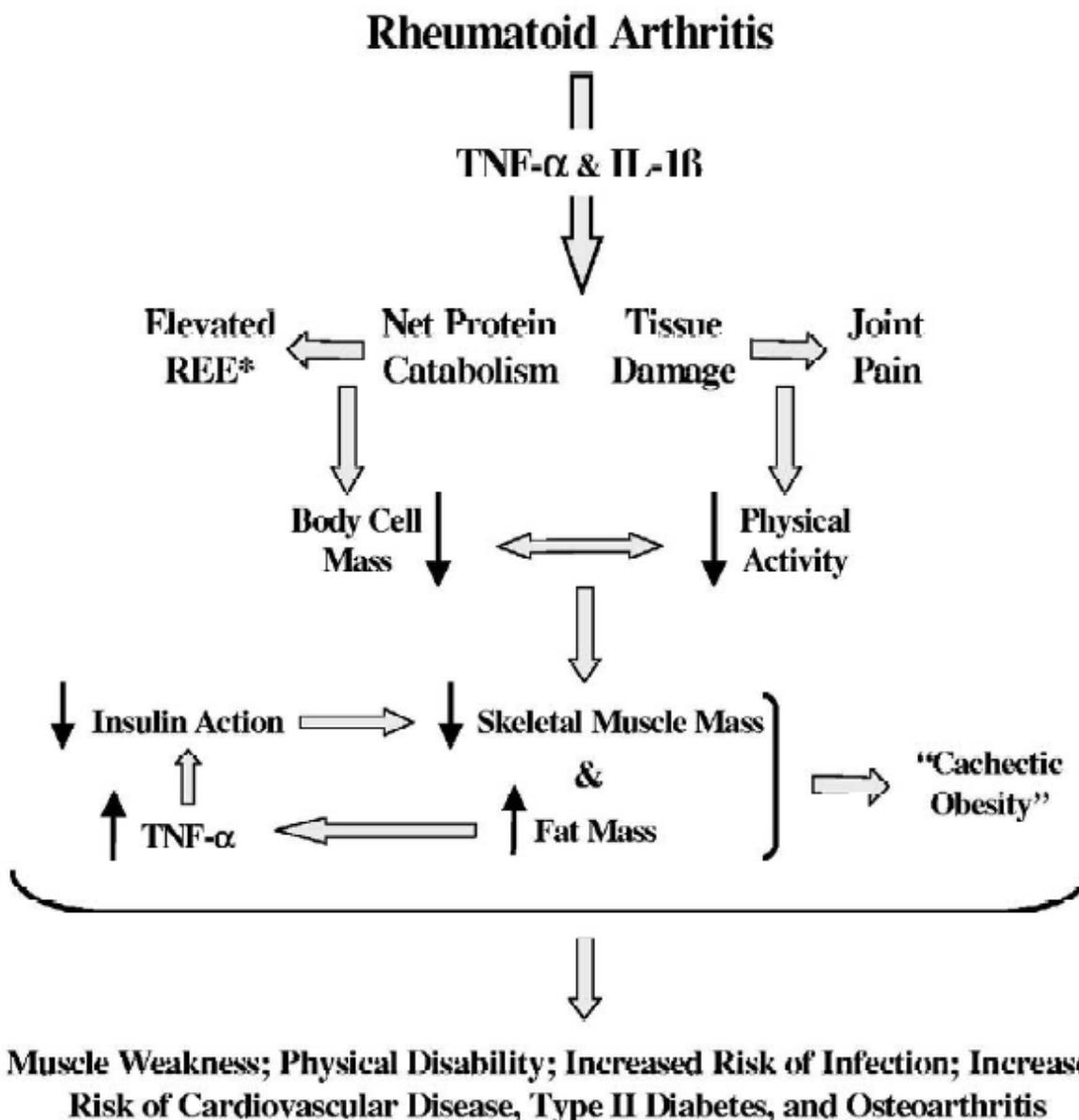
O ganho de tecido adiposo favorece a libertação plasmática de TNF- α , promovendo, por sua vez, a caquexia reumatóide. Tal pode ocorrer directamente, mediante o catabolismo acelerado das proteínas musculares ou, indirectamente, como consequência da diminuição da acção periférica da insulina (Walsmith *et al*, 2002).

Como já foi referido, a esperança média de vida dos doentes com artrite reumatóide é 3 a 18 anos menor do que a dos indivíduos saudáveis, registando-se um aumento da morbi e mortalidade, de duas a cinco vezes (Strasser *et al*, 2011). A maioria dos óbitos é devida ao

desenvolvimento de infecções, doença coronária e afecções respiratórias (Naz *et al*, 2007; Summers *et al*, 2008).

O risco aumentado de infecção resulta, não só do tratamento imunodepressor, mas também do aumento da actividade da doença. A redução da massa muscular a nível diafragmático e de outros músculos respiratórios conduz a uma diminuição do reflexo da tosse, o que poderá constituir um factor de risco adicional para o desenvolvimento de infecções (Summers *et al*, 2008).

Eventos cardiovasculares, tais como enfarte agudo do miocárdio, AVC ou insuficiência cardíaca ocorrem cerca de uma década mais cedo em doentes com artrite reumatóide, o que pode ser explicado pela inactividade física, aumento dos factores de risco para doença cardiovascular (hipercolesterolemia e hipertensão arterial diastólica) e pelos efeitos metabólicos e vasculares condicionados pelo processo inflamatório. A caquexia reumatóide está intimamente relacionada com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, registando-se uma significativa perda de massa muscular do ventrículo esquerdo em doentes com artrite reumatóide, pelo que se pode afirmar que esta condição contribui para o aumento do risco cardiovascular. Por sua vez, embora se registre uma associação entre o aumento do IMC e o aparecimento de factores de risco cardiovasculares, estudos indicam que a obesidade previne a destruição articular, bem como a mortalidade associada a eventos cardiovasculares ou outras causas de morte (Summers *et al*, 2010).



Esquema 8 - Esquema-resumo das consequências metabólicas da artrite reumatóide (Walsmith *et al*, 2002)

Em termos terapêuticos, destacam-se três intervenções possíveis: o exercício físico, a dieta e a farmacoterapia.

A terapêutica com fármacos anti-TNF- α (etanercept e infliximab) e/ou anti-IL-1 β (anakinra) tem sido sugerida, mas existem algumas dificuldades para a sua implementação. Essas limitações estão relacionadas com a complexidade das interações entre uma multiplicidade de citocinas, que dificultam a determinação da eficácia, da dose e da toxicidade, sobretudo relacionada com a reactivação de doenças granulomatosas, aumento da

incidência de linfomas não-Hodgkin e agravamento de insuficiência cardíaca pré-existente. (Walsmith *et al*, 2002; Rall *et al*, 2004). Todavia, estudos realizados têm demonstrado uma boa eficácia destes fármacos no tratamento dos sinais e sintomas da doença, considerando-se que a terapêutica anti-TNF- α possa ser melhor do que a utilização do metotrexato a longo prazo e que com esta, a perda de massa muscular possa ser mais lenta do que o previsto (Jong *et al*, 2005; Summers *et al*, 2008). Há ainda a referir o potencial efeito protector desta terapêutica no que concerne ao desenvolvimento de aterosclerose, pelo aumento dos níveis circulantes de adiponectina (Summers *et al*, 2010).

Apesar da perda de massa celular corporal, não é recomendável o aumento da ingestão calórica. Não obstante, alguns estudos têm demonstrado que o aumento da ingestão proteica poderá ajudar a compensar a perda resultante do processo catabólico inerente à fisiopatologia da artrite reumatóide, quando combinada com exercício físico adequado (Rajbhandary *et al*, 2011).

Deste modo, o exercício físico é a terapêutica recomendada para a caquexia reumatóide. Este contribui para melhorar a performance física, a força e a massa muscular, a capacidade cardiorespiratória e a função cardiovascular, através do aumento da sensibilidade à insulina, diminuição do tecido adiposo, da dislipidemia e da tensão arterial. Note-se que o impacto da inactividade física se repercute mais no aparecimento de factores de risco cardiovascular do que propriamente no aumento de massa gorda (Elkan *et al*, 2011).

minimizam o risco de desenvolvimento da dita “obesidade sarcopénica” (Walsmith *et al*, 2002; Cooney *et al*, 2011). Porém, mais estudos são necessários para definir a melhor prescrição de exercício em termos de intensidade, frequência, duração e tipo (Cooney *et al*, 2011).

CONCLUSÃO

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória, crónica e sistémica, que atinge cerca de 0,5 a 1% da população mundial.

Clinicamente apresenta-se como uma doença debilitante, com envolvimento predominantemente articular, do qual resulta a presença de dor, rigidez e deformidade.

O tratamento actualmente disponível inclui uma combinação de anti-inflamatórios e fármacos anti-reumáticos, cujos efeitos secundários não são desprezíveis. Deste modo, vários estudos têm sido desenvolvidos na tentativa de avaliar o potencial terapêutico da intervenção nutricional como medida adjuvante da farmacoterapia, com o intuito de minimizar os efeitos adversos da mesma, proporcionando, simultaneamente, um controlo eficaz da doença.

A adopção de medidas dietéticas tem revelado um impacto positivo não só na artrite, mas também em múltiplas patologias que têm por base um processo inflamatório crónico, onde se destaca a diabetes, a obesidade, certos tipos de cancro, de que é exemplo o da mama, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e psiquiátricas.

De acordo com os estudos já desenvolvidos, a suplementação com ácidos gordos polinsaturados é a que tem revelado resultados mais consistentes. Admite-se que, graças às propriedades anti-inflamatórias dos ácidos gordos ómega 3, estes possam ser adoptados como terapêutica adjuvante no controlo da artrite reumatóide. Já os ácidos gordos ómega 6, abundantes nas dietas ocidentais, favorecem o desenvolvimento de mecanismos inflamatórios e pró-coagulantes, quando consumidos em excesso.

A influência dos ácidos gordos ómega 3 na fisiopatologia da doença é multifactorial. De uma forma geral, o seu mecanismo de acção assenta na supressão da produção de eicosanóides derivados do ácido araquidónico e, conseqüentemente de citocinas pró-inflamatórias, inibindo também a via nociceptiva, a libertação de metaloproteinases da matriz e o processo de apresentação antigénica.

De acordo com os resultados já publicados, a suplementação com óleo de peixe, rico em ômega 3, poderá reduzir substancialmente a dose de fármacos usada, ao fim de três a quatro meses do seu consumo, estimando-se que a dose ideal oscile entre os 3 a 6 g diários. Além do seu efeito benéfico na redução da dose e, conseqüentemente, dos efeitos secundários da farmacoterapia, os ácidos gordos ômega 3 têm revelado um impacto positivo na clínica da artrite reumatóide, sobretudo na melhoria da rigidez matinal e da força, redução da dor, da fadiga, do número de articulações afectadas e, a longo prazo, na prevenção da reabsorção óssea e cartilágnea.

Porém, a adopção dos óleos de peixe no tratamento da artrite reumatóide ainda está longe de ser amplamente utilizada. As dificuldades de implementação prendem-se essencialmente com o desconhecimento dos seus benefícios, o elevado custo e a aposta na divulgação dos fármacos disponíveis pela indústria farmacêutica.

Além dos ácidos gordos polinsaturados, tem sido avaliado o potencial terapêutico de outros nutrientes, embora com resultados mais controversos ou menos significativos. Neste conjunto incluem-se os ácidos gordos monoinsaturados, agentes anti-oxidantes, algumas vitaminas e oligoelementos. Os primeiros têm-se revelado eficazes no controlo sintomático, embora não proporcionem uma melhoria tão marcada da actividade da doença quando comparados com os ômega 3. Quanto aos anti-oxidantes, há ainda grandes reservas quanto ao seu benefício na modulação do processo inflamatório subjacente à artrite reumatóide. Da mesma forma, a suplementação com vitaminas e oligoelementos tem apresentado resultados algo controversos, com excepção da vitamina D, cujo efeito benéfico no curso da artrite reumatóide começa a ser referenciado.

O exercício físico, fazendo parte da intervenção nutricional, constitui um excelente contributo para uma evolução favorável da doença.

O atingimento articular progressivo que caracteriza a artrite reumatóide, conduz à limitação funcional e inatividade física, com conseqüente atrofia muscular, ganho de massa adiposa e aumento do risco cardiovascular. Deste modo, os doentes portadores de artrite reumatóide beneficiam da prática prolongada de exercício físico, como forma de limitar essa deterioração física, otimizando a sua qualidade de vida.

A caquexia reumatóide, condição que surge em formas avançadas da artrite reumatóide, aparece num contexto de doença inflamatória crónica severa, caracterizada pela perda de massa corporal, que se repercute negativamente na capacidade funcional e na função imunitária dos doentes. Este estágio pode ser potencialmente evitado pela adopção de um plano terapêutico eficaz e seguro, o qual deve abarcar não só um conjunto de medidas farmacológicas, mas também uma intervenção de cariz dietético, capaz de proporcionar um efeito sinérgico quando associado à farmacoterapia, conferindo ao doente uma melhor qualidade de vida e, simultaneamente, um controlo da doença isento de efeitos adversos tão marcados.

Assim, a terapêutica ideal passa pela associação de uma alimentação variada e equilibrada à farmacoterapia, dando preferência a alimentos com potenciais efeitos anti-inflamatórios, alguns deles já enumerados ao longo deste trabalho, bem como pela evicção daqueles que possam despoletar a agudização do quadro clínico, de que são exemplo o tabaco e o excesso de ácidos gordos ómega 6.

No entanto, apesar do efeito benéfico de alguns nutrientes, é importante incentivar os doentes a adoptarem sempre uma alimentação variada e não exclusivamente centrada nesses alimentos, uma vez que o organismo deve ser abordado como um conjunto de órgãos e sistemas, cada um com as suas carências nutricionais particulares, de tal forma que uma dieta demasiado restritiva poderá limitar a sua homeostasia.

É igualmente importante a associação de um programa de exercício físico composto de actividades aeróbicas, capazes de otimizar a função cardiovascular, e de exercícios de resistência, fundamentais para limitar a atrofia muscular e a perda de força. Assim, torna-se possível reduzir a deterioração física inerente à fisiopatologia da doença, melhorando a qualidade de vida dos doentes pela capacidade de realização das suas actividades de vida diárias.

REFERÊNCIAS

Abate A, Yang G, Dennery P, Oberle S, Schroder H (2000) Synergistic inhibition of cyclooxygenase-2 expression by vitamin E and aspirin. *Free Radical Biology & Medicine* 29: 1135-1142.

Abendroth A, Michalsen A, Ludtke R, Ruffer A, Musial F, Dobos G, Langhorst J (2010) Changes of intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis during fasting or a Mediterranean diet. *Forschende Komplementarmedizin* 17: 307-313.

Adam O, Beringer C, Kless T, Lemmen C, Adam A, Wiseman M, Adam P, Klimmek R, Forth W (2003) Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 23: 27–36.

Albert C, Campos H, Stampfer M, Ridker P, Manson J, Willett W, Ma J (2002) Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. *New England Journal of Medicine* 346: 1113-1118.

Arabelovic S, Sam G, Dallal G, Jacques P, Selhub J, Rosenberg I, Roubenoff R (2007) Preliminary evidence shows that folic acid fortification of the food supply is associated with higher methotrexate dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the American College of Nutrition* 26: 453-455.

Asif M (2011) Health effects of omega-3,6,9 fatty acids: *Perilla frutescens* is a good example of plant oils. *Orient Pharm Exp Med* 11: 51-59.

Bae S, Kim S, Sung M (2003) Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *Journal of the American College of Nutrition* 22: 311-315.

Bae S, Jung W, Lee E, Yu R, Sung M (2009) Effects of antioxidant supplements intervention on the level of plasma inflammatory molecules and disease severity of rheumatoid arthritis patients. *Journal of the American College of Nutrition* 28: 56-62.

Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P (2012) Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 51: 519-527.

Bandt M, Grossin M, Driss F, Pincemail J, Babin-Chevaye C, Pasquier C (2002) Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 46: 522-532.

Bansal A, Henriquez F, Sumar N, Patel S (2011) T helper cell subsets in arthritis and the benefits of immunomodulation by 1,25(OH)₂ vitamin D. *Rheumatol Int*, *in press*.

Barham J, Edens M, Fonteh A, Johnson M, Easter L, Chilton F (2000) Addition of eicosapentaenoic acid to γ -linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. *Journal of Nutrition* 130: 1925-1931.

Barret J, Brennan P, Fiddler M, Silman A (2000) Breast-feeding and postpartum relapse in women with rheumatoid and inflammatory arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 43: 1010-1015.

Beasley J (2012) Osteoarthritis and rheumatoid arthritis: Conservative therapeutic management. *Journal of hand therapy*, *in press*.

Berbert A, Kondo C, Almendra C, Matsuo T, Dichi I (2005) Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition* 21: 131-136.

Calder P (2008) PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proceedings of the Nutrition Society* 67: 409-418.

Canter P, Wider B, Ernest E (2007) The antioxidant vitamins A,C,E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology* 46: 1223-1233.

Caughey G, James M, Proudman S, Cleland L (2010) Fish oil supplementation increases the cyclooxygenase inhibitory activity of paracetamol in rheumatoid arthritis patients. *Complementary Therapies in Medicine* 18: 171-174.

Choi H (2005) Dietary risk factors for rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology* 17: 141-146.

Chiang E, Bagley P, Selhub J, Nadeau M, Roubenoff R (2003) Abnormal vitamin B6 status is associated with severity of symptoms in patient with rheumatoid arthritis. *American Journal of Medicine* 114: 283-287.

Cleland L, James M, Proudman S (2003) The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs* 63: 845-853.

Cooney J, Law R, Matschke V, Lemmey A, Moore J, Ahmad Y, Jones J, Maddison P, Thom J (2011) Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. *Journal of Aging Research* 2011: 1-14.

Cutolo M (2009) Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology* 48: 210-212.

Das Gupta A, Hossain A, Islam M, Dey S, Khan A (2009) Role of omega-3 fatty acid supplementation with indomethacin in suppression of disease activity in rheumatoid arthritis. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 35: 63-68.

Dawczynski C, Schubert R, Hein G, Muller A, Eidner T, Vogelsang H, Basu S, Jahreis G (2009) Long-term moderate intervention with n-3 long-chain PUFA-supplemented dairy products: effects on pathophysiological biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Nutrition* 101: 1517-1526.

Dawczynski C, Hackermeier U, Viehweger M, Stange R, Springer M, Jahreis G (2011) Incorporation of n-3 PUFA and g-linolenic acid in blood lipids and red blood cell lipids together with their influence on disease activity in patients with chronic inflammatory arthritis – a randomized controlled human intervention trial. *Lipids in Health and Disease* 10: 1-13.

Efthimiou P, Kukar M (2010) Complementary and alternative medicine use in rheumatoid arthritis: proposed mechanism of action and efficacy of commonly used modalities. *Rheumatol Int* 30: 571-586.

Elkan A, Hakansson N, Frostegard J, Hafstrom I (2011) Low level of physical activity in women with rheumatoid arthritis is associated with cardiovascular risk factors but not with body fat mass – a cross sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12: 1-6.

Galli C, Calder P (2009) Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: A critical review. *Annals of nutrition & metabolism* 55: 123-139.

Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, Andersson J, Johansson G (2003) Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition Journal* 2: 1-11.

Heidari B, Hajian-Tilaki K, Heidari P (2011) The status of serum vitamin D in patients with rheumatoid arthritis and undifferentiated inflammatory arthritis compared with controls. *Rheumatol Int*, *in press*.

Huang S, Wei J, Wu D, Huang Y (2010) Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Nutrition* 64: 1007-1013.

Hughes D, Pinder A (2000) n-3 Polynsaturated fatty acids inhibit the antigen-presenting function of human monocytes. *American Journal of Clinical Nutrition* 71: 357-360.

Hurst S, Rees S, Randerson P, Caterson B, Harwood J (2009) Contrasting effects of n-3 and n-6 fatty acids on cyclooxygenase-2 in model systems for arthritis. *Lipids* 44: 889-896.

Hurst S, Zainal Z, Caterson B, Hughes C, Harwood J (2010) Dietary fatty acids and arthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82: 315-318.

James M, Proudman S, Cleland L (2003) Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 68: 399-405.

James M, Proudman S, Cleland L (2010) Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proceedings of the Nutrition Society* 69: 316-323.

Jaswal S, Mehta H, Sood A, Kaur J (2003) Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clinica Chimica Acta* 338: 123-129.

Jong Z, Vlieland T (2005) Safety of exercise in patients with rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 17: 177-182.

Karlson E, Shadick N, Cook N, Buring J, Lee I (2008) Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: The women's health study. *Arthritis Rheum.* 59: 1589-1595.

Kim T, Ji J (2010) Paricalcitol, a synthetic vitamin D analog: A candidate for combination therapy with biological agents in rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* 75: 634-635.

Knittle K, Gucht V, Hurkmans E, Vlieland T, Peeters A, Runday H, Maes S (2011) Effect of self-efficacy and physical activity goal achievement on arthritis pain and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 63: 1613-1619.

Kremer J (2000) n-3 Fatty acid supplements in rheumatoid arthritis. *American Journal of Clinical Nutrition* 71: 349-351.

Kremers H, Nicola P, Crowson C, Ballman K, Gabriel S (2004) Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 50: 3450-3457.

Landewé R, Borne B, Breedveld F, Dijkmans B (2000) Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *The lancet* 355: 1616-1617.

Law R, Breslin A, Oliver E, Mawn L, Markland D, Maddison P, Thom J (2010) Perceptions of the effects of exercise on joint health in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 49: 2444-2451.

Lemmey A, Williams S, Marcora S, Jones J, Maddison P (2012) Are the benefits of a high-intensity progressive resistance training program sustained in rheumatoid arthritis patients? A 3-year followup study. *Arthritis Care & Research* 64: 71-75.

Leventis P, Patel S (2008) Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 47: 1617-1621.

Mangge H, Hermann J, Schauenstein K (1999) Diet and rheumatoid arthritis – A review. *Scand J Rheumatol* 28: 201-209.

Marques C, Dantas A, Fragoso T, Duarte A (2010) The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Bras J Rheumatol* 50: 67-80.

McCann K (2007) Nutrition and rheumatoid arthritis. *Explore* 3: 616-618.

Metsios G, Stavropoulos-Kalinoglou A, Treharne G, Nevill A, Sandoo A, Panoulas V, Toms T, Koutedakis Y, Kitis G (2011) Disease activity and low physical activity associate with

number of hospital admissions and length of hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 13: 1-7.

Naz S, Symmons D (2007) Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best practice & research clinical rheumatology* 21: 871-883.

Ngian G (2010) Rheumatoid arthritis. *Australian family physician* 39: 626-628.

Okamoto H (2008) Vitamin K and rheumatoid arthritis. *Life* 60: 355-361.

Onal S, Naziroglu M, Çolak M, Bulut V, Flores-Arce M (2011) Effects of different medical treatments on serum copper, selenium and zinc levels in patients with rheumatoid arthritis. *Biol Trace Elem Res* 142: 447-455.

Ormseth M, Swift L, Fazio S, Linton M, Chung C, Raggi P, Rho Y, Solus J, Oeser A, Bian A, Gebretsadik T, Shintani A, Stein C (2011) Free fatty acids are associated with insulin resistance but not coronary artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis*, *in press*.

Pattison D, Symmons D, Young A (2004) Does diet have a role in the aethiology of rheumatoid arthritis? *Proceedings of the Nutrition Society* 63: 137-143.

Prey S, Paul C (2008) Effect of folic or follinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *British Journal of Dermatology* 160: 622-628.

Rajbhandary R, Khezri A, Panush R (2011) Rheumatoid cachexia: What is it and why is it important? *Journal of Rheumatology* 38: 406-408.

Rall L, Roubenoff R (2004) Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology* 43: 1219-1223.

Rastmanesh R (2009) Hypothetical hormonal mechanism by which potassium-rich diets benefit patients with rheumatoid arthritis. *Medical Hypotheses* 73: 564-568.

Remans P, Sont J, Wagenaar L, Wounters-Wesseling W, Zuijderduin W, Jongma A, Breedveld F, Laar J (2004) Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects. *European Journal of Clinical Nutrition* 58: 839-845.

Rennie K, Hughes J, Lang R, Jebb S (2003) Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Dietet* 16: 97-109.

Rosenbaum C, O'Mathúna D, Chavez M, Shields K (2010) Antioxidants and anti-inflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Alternative Therapies* 16: 32-40.

Roubenoff R, Walsmith J, Lundgren N, Snyderman L, Dolnikowski G, Roberts S (2002) Low physical activity reduces total energy expenditure in women with rheumatoid arthritis: implications for dietary intake recommendations. *American Journal of Clinical Nutrition* 76: 774-779.

Roubenoff R (2009) Rheumatoid cachexia: a complication of rheumatoid arthritis moves into the 21st century. *Arthritis Research & Therapy* 11: 1-2.

Salesi M, Farajzadegan Z (2011) Efficacy of vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *Rheumatol Int*, *in press*.

Sharif S, Thomas J, Donley D, Gilleland D, Bonner D, McCrory J, Hornsby W, Zhao H, Lively M, Hornsby J, Alway S (2011) Resistance exercise reduces skeletal muscle cachexia and improves muscle function in rheumatoid arthritis. *Case Reports in Medicine* 2011: 1-7.

Silva J (2004) Poliartrite crónica, aditiva, simétrica e periférica. In: *Reumatologia Prática*, pp 19.2-19.22. Coimbra: Diagnóstico.

Simopoulos A (2002) Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 21: 495-505.

Sjoquist E, Brodin N, Lampa J, Jensen I, Opava C, the PARA study group (2011) Physical activity coaching of patients with rheumatoid arthritis in everyday practice: a long-term follow-up. *Musculoskelet* 9: 75-85.

Stamp L, James M, Cleland L (2005) Diet and rheumatoid arthritis: A review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 35: 77-94.

Strasser B, Leeb G, Strehblow C, Schobersberger W, Haber P, Cauza E (2011) The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 30: 623-632.

Summers G, Deighton C, Rennie M, Booth A (2008) Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology* 47: 1124-1131.

Summers G, Metsios G, Kalinoglou A, Kitas G (2010) Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Rheumatology* 6: 445-451.

Targonska-Stepniak B, Madjan M (2011) Associations between parameters of nutritional status and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej* 121: 122-127.

Tokuyama S, Nakamoto K (2011) Unsaturated fatty acids and pain. *Biol. Pharm. Bull.* 34: 1174-1178.

Vassiliou E, Gonzalez A, Garcia C, Tadros J, Chakraborty G, Toney J (2009) Oleic acid and peanut oil high in oleic acid reverse the inhibitory effect of insulin production of the inflammatory cytokine TNF- α both in vitro and in vivo systems. *Lipids in Health and Disease* 8: 1-10.

Wall R, Ross R, Fitzgerald G, Stanton C (2010) Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews* 68: 280-298.

Walsmith J, Roubenoff R (2002) Cachexia in rheumatoid arthritis. *International Journal of Cardiology* 85: 89-99.

Wann A, Mistry J, Blain E, Michael-Titus A, Knight M (2010) Eicosapentaenoic acid and docosahezaenoic acid reduce interleukin-1 β -mediated cartilage degradation. *Arthritis Research & Therapy* 12: 1-9.

Wardhana, Surachmanto E, Datau E (2011) The Role of Omega-3 Fatty Acids Contained in Olive Oil on Chronic Inflammation. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 43: 138-143.

Welsh P, Peters M, Sattar N (2011) Is vitamin D in rheumatoid arthritis a magic bullet or a mirage? The need to improve the evidence base prior to calls for supplementation. *Arthritis & Rheumatism* 63: 1763-1769.

Wen H, Baker J (2011) Vitamin D, immunoregulation, and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology* 17: 102-107.

Whittle S, Hughes R (2004) Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 43: 267-271.

Xu Z, Zhang L, Liu T, Park J, Berta T, Yang R, Serhan C, Ji R (2010) Resolvins RvE1 and RvD1 attenuate inflammatory pain via central and peripheral actions. *Nature Medicine* 16: 592-597.

Yazar M, Sarban S, Kocyigit A, Isikan U (2005) Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biological Trace Element Research* 106: 123-132.

Zwerina K, Baun W, Axmann R, Heiland G, Distler J, Smolen J, Hayer S, Zwerina J, Schett G (2011) Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Ann Rheum Dis* 70: 1122-1129.