

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

TERAPÊUTICA NUTRICIONAL NA ARTRITE REUMATOIDE

NUTRITIONAL APPROACH OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Joana Pinheiro^{1*}

¹ Termas de S. Jorge
Lugar da Sé,
4509-903 Caldas de
S. Jorge

*Endereço para correspondência

Joana Pinheiro
Termas de S. Jorge
Lugar da Sé,
4509-903 Caldas de
S. Jorge
nutrisuperhealth@gmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 2 de setembro de 2015
Aceite a 23 de dezembro de 2015

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune crónica caracterizada por sinovites extensas resultando na erosão da cartilagem articular e perda de osso marginal que levam à destruição da articulação. Indivíduos com artrite reumatoide têm tendência para um mau estado nutricional. Para além disso, alguns dos fármacos utilizados na sua terapêutica aumentam as necessidades de alguns nutrientes e, noutros casos, reduzem a sua absorção.

Com este trabalho pretende-se fazer um resumo da informação científica disponível sobre o papel da alimentação e dos principais nutrientes mais indicados como complemento do tratamento da artrite reumatoide, nomeadamente na redução da sintomatologia, na progressão da doença e de efeitos secundários associados à toma dos fármacos recomendados.

Apesar de já existir alguma evidência da utilidade da nutrição como complemento da terapêutica na artrite reumatoide, são necessários mais estudos para determinar as necessidades nutricionais ótimas para os indivíduos com artrite reumatoide, assim como comprovar os benefícios da suplementação nutricional específica.

PALAVRAS-CHAVE

Ácidos gordos polinsaturados n-3, Alimentação, Antioxidantes, Artrite reumatoide, Probióticos

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune disease characterized by extensive synovitis resulting in erosion of articular cartilage and marginal bone that lead to joint destruction. It's common to patients with rheumatoid arthritis to have poor nutritional status. Furthermore, some of the drugs used in its treatment can increase the requirements of some nutrients in some cases or reduce their absorption in other cases.

The objective of this paper is to review the scientific information of the importance of dietary patterns and the main nutrients recommended as complement for the treatment of rheumatoid arthritis in the reduction of symptomatology, the progression of the disease and the side effects associated to the drugs recommended.

Although there is some evidence of the nutrition utility as complement of rheumatoid arthritis therapy, more studies are needed to determine the best nutritional needs in this disease, as well as to prove the benefits of nutritional supplements use.

KEYWORDS

n-3 polyunsaturated fatty acids, Dietary patterns, Antioxidants, Rheumatoid arthritis, Probiotics

INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença autoimune, onde existe uma inflamação crónica das estruturas articulares e periarticulares. Manifesta-se pela existência de articulações tumefactas, dor, alteração da capacidade funcional e fadiga muscular, bem como por uma maior predisposição para a doença cardiovascular e osteoporose (1-3). É caracterizada pela existência de elevado stress oxidativo, bem como inflamação local e sistémica, com elevação das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6, IL- β e TNF- α (1, 3, 4).

As lesões articulares mostram infiltração de linfócitos T, macrófagos e plasmócitos secretores de anticorpos na mem-

brana sinovial. Existe ainda a proliferação de sinoviócitos. Estas células e novos vasos sanguíneos originam um tecido denominado *pannus*, que leva à destruição progressiva da cartilagem e osso. Isto ocorre devido à indução de enzimas, tais como as metaloproteinases mediadas por citocinas e eicosanóides. O líquido sinovial de indivíduos com AR contém níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 1- β (IL- β), interleucina-6 (IL-6) e IL-8, bem como fator estimulante de colónias de macrófagos/granulócitos (5). Ocorre ainda a ativação da resposta de fase aguda, com a redução da síntese de albumina e aumento da produção de fibrinogénio, transferrina, proteína C reativa, entre outros.

A inflamação sistêmica origina alterações no metabolismo energético e proteico, fraqueza muscular, fadiga intensa e aumento do tecido adiposo, em particular da gordura visceral. Esta condição ocorre independentemente de uma adequada ou excessiva ingestão alimentar e é normalmente vista na presença de hipermetabolismo e hipercatabolismo, associado a baixa atividade física (1, 4, 6, 7). Por norma, indivíduos com AR apresentam diferentes graus de má nutrição: má absorção, anorexia e perda de peso por perda de massa magra (6, 7), sendo observado frequentemente uma reduzida ingestão energética proveniente dos glúcidos, elevado consumo de gordura saturada e baixa ingestão de micronutrientes, quando comparado com grupos controlo de diversos estudos observacionais (1, 6, 8). Contudo, ainda não é claro o mecanismo pelo qual indivíduos com AR têm uma má nutrição (1, 4, 6, 8). Os tratamentos convencionais para a AR incluem os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), fármacos antirreumáticos de ação lenta e corticóides, destinados ao alívio dos sintomas e da dor articular, mas também como forma de travar a evolução da doença. Não obstante, estas abordagens terapêuticas raramente obtêm total eficácia e algumas terapêuticas farmacológicas apresentam o risco de efeitos secundários como a perda de massa óssea e hemorragia gastrointestinal (1, 6). Concomitantemente, alguns dos fármacos prescritos na AR podem apresentar propriedades anti nutricionais por aumentarem as necessidades de determinado nutriente, mas também por redução da sua absorção (1, 4, 6). Dessa forma, investigadores têm vindo a procurar outras áreas que possam complementar o tratamento convencional para a AR. Diversos trabalhos de investigação sugerem que a nutrição pode ter um papel complementar no tratamento da AR, em particular no auxílio da redução de sintomas característicos da patologia e risco de complicações (1, 9-11), assim como eventualmente auxiliar na redução da dose de alguns fármacos, conseqüentemente reduzindo os seus efeitos secundários (6, 12). Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão da evidência científica sobre o papel da alimentação e dos principais nutrientes mais indicados no tratamento da AR, na redução da sintomatologia, na diminuição da progressão da doença e na redução de efeitos secundários associados à toma dos fármacos recomendados. Analisou-se também os possíveis benefícios que certos padrões alimentares possam trazer a indivíduos com AR.

Padrão alimentar

Os indivíduos com AR referem frequentemente que os seus sintomas são aliviados por padrões alimentares específicos, ao eliminarem determinados alimentos da dieta ou após períodos de jejum. Alguns estudos demonstram que a prática da alimentação mediterrânica traz benefícios a indivíduos com AR (13, 14). Este padrão alimentar caracteriza-se pela sua riqueza em fruta, hortícolas, cereais inteiros, peixe e azeitonas, bem como pelo baixo consumo de carne vermelha e alimentos com gordura saturada (14, 15). Num estudo demonstrou-se melhorias significativas no perfil lipídico de indivíduos que aderiram à alimentação mediterrânica de Creta, levando a uma redução da progressão da doença e a uma melhoria da capacidade funcional e vitalidade (12). Um outro estudo mostrou também melhorias na redução da progressão da AR, bem como melhorias na capacidade funcional e vitalidade (12). Outros investigadores verificaram que os indivíduos com AR que aderiram à alimentação mediterrânica apresentavam melhorias na rigidez matinal, na dor e redução da atividade da doença, em relação ao grupo controlo (13, 16, 17). Pensa-se que o efeito protetor associado à prática deste tipo de padrão alimentar pode advir do consumo de alimentos ricos em gordura insaturada e antioxidantes (AOX) (15). Vários estudos referem melhorias significativas em várias medidas objetivas e subjetivas, na atividade da AR, incluindo o número de articulações

tumefactas, bem como alterações em parâmetros bioquímicos e imunológicos, consistentes com a redução da atividade inflamatória, quando os indivíduos seguiam uma rotina de jejum seguido de uma alimentação vegetariana (4, 18). Outros autores referem que apenas alguns indivíduos usufruíram de benefícios no seguimento de uma alimentação vegetariana e que esta pode ser um complemento da terapêutica convencional, uma vez que alguns indivíduos apresentaram francas melhorias com o seu uso (4, 16, 19).

As dietas de eliminação baseiam-se na remoção de um ou vários alimentos do padrão alimentar, que possam estar a agravar a patologia do indivíduo com AR. Estes alimentos são posteriormente reintroduzidos com o intuito de perceber se existe o agravamento da sintomatologia do doente (15). Há ausência de consistência entre os diversos estudos que têm tentado estudar os efeitos da exclusão de alguns alimentos, tais como carnes vermelhas, laticínios, cereais e alimentos com glúten, na sintomatologia destes indivíduos (1, 16). Caso tenham benefício, ainda não existem provas científicas para incentivar a remoção de um ou vários alimentos do padrão alimentar de indivíduos com AR. Por norma, as dietas de eliminação são precedidas por períodos de jejum, o que pode confundir a melhoria dos sintomas, uma vez que o jejum suprime a inflamação. O mecanismo pelo qual a inflamação acontece ainda não está bem compreendido, mas pensa-se que esteja relacionado com a redução da libertação de citocinas pró-inflamatórias, com a redução da formação de leucotrienos e com as alterações da permeabilidade intestinal que podem diminuir a absorção de imunostimulantes pelo intestino (1).

Uma vez que estes indivíduos já apresentam um estado nutricional comprometido pela dificuldade na aquisição de alimentos e/ou sua preparação/confeção, bem como pela evolução da própria doença, os efeitos adversos de dietas demasiado restritivas podem tornar-se mais prejudiciais que benéficas (1, 4, 15). De todos os padrões alimentares analisados, a dieta mediterrânica é a que, até ao momento, demonstra benefícios na sua recomendação a indivíduos com AR. Contudo, ainda não é claro que aspeto da dieta é responsável por tais efeitos observados. Estes benefícios podem estar associados ao baixo consumo de carne vermelha ou à inclusão de frutas e vegetais, naturalmente ricos em AOX(1) (20). Atendendo que na maioria dos estudos não foram controladas todas as variáveis de forma rigorosa, nomeadamente os efeitos secundários da remoção de determinado alimento de um padrão alimentar, estes não devem ser interpretados como conclusivos. Mais estudos são necessários para comprovar os benefícios de cada padrão alimentar acima referido.

Ácidos gordos polinsaturados n-3

Existe evidência científica, baseada em modelos experimentais e estudos clínicos, que os ácidos gordos polinsaturados n-3 são benéficos na redução da inflamação e no alívio dos sintomas da AR (1, 6, 21). Hoje em dia, os países industrializados são caracterizados pelo aumento do consumo de alimentos ricos em gordura saturada, ácidos gordos ómega-6 (n-6) e ácidos gordos *trans*, bem como um decréscimo da ingestão de n-3 (21). O rácio de n-6:n-3 para uma ingestão diária adequada deveria ser 1-4:1. Contudo, com as alterações alimentares acima descritas nos países ocidentais, o rácio aumentou para valores entre 10:1 a 20:1. Garantir um rácio n-6:n-3 adequado é desejável para reduzir o risco de doenças inflamatórias crónicas (1, 21). Aumentar a proporção de ácido gordo eicosapentaenóico (EPA) na membrana fosfolipídica não só reduz os níveis de ácido araquidónico (AA) disponível para ser metabolizado pela via das lipoxigenases e ciclooxigenases, como também afeta a função celular e a produção de precursores de eicosanóides (1, 6).

Estes últimos estão entre os principais mediadores e reguladores da inflamação, síntese de citocinas e comunicação celular (1, 5). O metabolismo dos ácidos gordos n-6 produz AA, levando à produção de leucotrienos, prostaglandinas e tromboxanos da série 2 e 4, enquanto o metabolismo do EPA e do ácido docosahexaenóico (DHA) formam os respetivos eicosanóides das séries 3 e 5 (1). O EPA e o DHA possuem a capacidade de diminuir a produção de eicosanóides derivados do AA e diminuir a produção de citocinas pro-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6, diminuindo a proliferação de linfócitos e espécies reativas de oxigénio (ERO) (1, 5, 21). O mecanismo pelo qual os ácidos gordos polinsaturados (PUFA) atuam ainda está em discussão, mas sabe-se que demonstram propriedades anti-inflamatórias. Serhan et al. descobriram recentemente que os n-3 PUFA (EPA e DHA) podem ser enzimaticamente convertidos *in vivo* em novos mediadores lipídicos bioativos, designados por resolvinas, protectinas e maresinas, que promovem a resolução da inflamação. Parece que estes últimos, são mais potentes que os seus precursores lipídicos. Existe evidência emergente da utilização das resolvinas como agentes antiartríticos, mostrando ainda efeitos anti-inflamatórios, capacidade de resolução e ação analgésica em modelos experimentais de doenças (22).

Diversos estudos têm analisado a eficácia da suplementação com óleos de peixe, ricos em n-3 na AR. Nos estudos que incluem a utilização de suplementação com ácidos gordos polinsaturados (essencialmente n-3 PUFA) os autores concluem que, entre os efeitos terapêuticos encontrados destacam-se a redução da utilização de AINEs e a redução da dor (5, 23). A meta-análise feita por Lee et al. sugere que a ingestão de n-3 em dosagens superiores a 2,7 g/dia, durante mais de 3 meses, pode auxiliar na redução do uso de AINEs em indivíduos com AR. Galaranga et al. apontam para uma suplementação oral de 2,2 g por dia de EPA e DHA, para redução do uso de AINEs para um terço, sem haver prejuízo da atividade da doença (23). Outros trabalhos sugerem o consumo de 1,6 a 7,1 g/dia de n-3 (22, 24, 25). Esta descoberta é importante no que diz respeito aos efeitos secundários dos AINEs, que são dos fármacos mais prescritos aos indivíduos com AR. Os AINEs são conhecidos por estarem associados a alterações gastrointestinais, ao aumento da tensão arterial, ao aumento do risco de paragem cardíaca e ao aumento do risco cardiovascular (26). Calder et al. sugerem que a efetividade dos óleos de peixe pode estar subestimada em diversos trabalhos de investigação, uma vez que em diversos estudos, os indivíduos com AR continuavam com a terapêutica farmacológica, para além da suplementação com os óleos de peixe, entre outras limitações associadas aos estudos (1, 21, 25). Em síntese, a suplementação com n-3 PUFA tem demonstrado de forma modesta, a capacidade de modular a atividade de fatores inflamatórios que causam destruição da cartilagem na AR, beneficiar na tumefação e dor articular, na rigidez matinal, na atividade da doença e reduzir o uso de fármacos AINEs (5, 7, 21, 22, 26). Mais estudos são necessários para estabelecer conclusões definitivas relativamente à quantidade de n-3 indicada por dia e confirmar os efeitos clínicos advenientes do uso de suplementação com n-3 PUFA na RA.

Vitaminas e minerais

O stress oxidativo desempenha um papel importante não só na patogénese das doenças reumáticas autoimunes, mas também nas complicações associadas e na atividade da AR. Na AR, as ERO e outros radicais livres estão associados a processos inflamatórios de numerosas vias metabólicas. Durante a inflamação, a oxidação modifica as lipoproteínas de baixa densidade, inativa o inibidor da

α -1-protease, danifica o ADN e causa peroxidação lipídica. As ERO também danificam a cartilagem, a matriz extracelular e inibem a síntese de colagénio e proteoglicanos. Desta forma, o desequilíbrio entre as moléculas pró e anti-inflamatórias, derivado de alterações no equilíbrio entre oxidantes/AOX, pode desempenhar um papel na patofisiologia das doenças reumáticas autoimunes (1, 27-30). Vários estudos têm procurado demonstrar a eficácia do uso de AOX na AR. Todavia, a sua qualidade foi considerada bastante fraca. Da mesma forma, estudos sobre a relação entre o benefício da utilização de vitamina A, C, e E, quercetina, ácido α -lipólico, glutathione e zinco na AR originaram resultados contraditórios provenientes de uma metodologia que, na maioria dos casos, era pobre. Nestes estudos estavam incluídos estudos de curta e longa duração e não foram utilizadas medidas diretas de avaliação da dor. Assim, concluiu-se que não existe evidência científica para a utilização de AOX na AR (1, 27, 29, 31, 32). Não obstante, já foi reportado, em diversos estudos de coorte, uma associação entre um elevado consumo de fruta e hortícolas e um reduzido risco de desenvolver AR. Indivíduos com AR devem ser incentivados a atingir as recomendações dos AOX, através do consumo de hortofrutícolas (1, 20). Contudo, estes resultados podem ser questionáveis devido ao reduzido número de estudos existentes.

Na AR, é frequentemente prescrito o metotrexato, um fármaco anti-reumático, antagonista dos níveis de folato. Nos indivíduos que fazem metotrexato, os níveis de folato também estão diminuídos, sugerindo que esta carência nutricional está relacionada com a toxicidade do metotrexato (1). Foi mostrado o efeito benéfico da suplementação com folato em indivíduos com AR durante o tratamento com metotrexato, com uma redução significativa da incidência de efeitos secundários gastrointestinais e disfunção hepática (33-35). Aproximadamente 1/3 dos casos de anemia em indivíduos com AR pode ser causado pela depleção das reservas de ferro. A anemia resultante da deficiência de ferro pode provir da inflamação crónica e das perdas de sangue gastrointestinais, causadas pela medicação para a AR. Todavia, não existe até à data evidência para a suplementação com ferro em indivíduos com AR (1).

A evidência científica sugere que uma deficiência em vitamina D pode desencadear uma resposta autoimune e que níveis apropriados de vitamina D possuem um efeito imunossupressor. Vários são os estudos a comprovar o benefício da suplementação com vitamina D em indivíduos com AR, com níveis reduzidos desta vitamina e com uma fase ativa da doença, como forma de diminuir a presença de mediadores pro-inflamatórios (36-38). Uma metanálise recente estabeleceu a associação entre os níveis de vitamina D e a atividade da AR. Song et al. reportam que existe uma associação inversa entre a atividade da AR e os níveis séricos de vitamina D. Recentemente um estudo conduzido por Sabbagh et al. revela que concentrações baixas de vitamina D, avaliadas sob a forma de 25(OH)D propiciam um risco cinco vezes superior de desenvolver AR (38). Chandrashekara et al. verificaram que a suplementação com vitamina D em indivíduos com AR, com carência de vitamina D e que possuíam a doença ativa melhorou significativamente a atividade da doença, num curto intervalo de tempo (39). Contudo, mais estudos são necessários para perceber se os níveis de 25(OH)D são uma causa ou consequência da AR (40).

Probióticos

Existe evidência em estudos feitos em humanos que a flora intestinal de indivíduos com AR encontra-se alterada e que o seu desequilíbrio pode contribuir para o aparecimento desta doença (6, 41, 42). Os probióticos são microrganismos vivos, que quando administrados a

um indivíduo, em quantidades adequadas, conferem benefícios em termos de saúde. Exercem efeitos localmente quer no trato gastrointestinal, pela modulação da flora intestinal residente, quer fora, nomeadamente nas articulações, pulmão e pele. Os efeitos indiretos ocorrem provavelmente pelas alterações imunitárias e pela alteração de mediadores inflamatórios, como as citocinas (6). Num estudo feito por Vaghef-Mehrabany et al., procurou-se analisar os benefícios dos probióticos em 46 indivíduos com AR, durante 8 semanas, como forma de controlo da atividade da doença. Com este estudo, demonstraram que a suplementação com L casei 01 pode melhorar o estado inflamatório e a atividade da doença dos indivíduos com AR, sugerindo que, caso estes resultados sejam confirmados por outros estudos, seria benéfico utilizar como terapêutica adjuvante neste tipo de patologia (41).

No entanto, até ao momento, não existe um consenso quanto à atividade dos probióticos no estado inflamatório e atividade da AR. Existem estudos que nos mostram segurança e benefícios na utilização de outras estirpes de probióticos, como o *Bacillus coagulans* GBI-30 em indivíduos com AR, como forma de melhorar a sintomatologia (43). Outros trabalhos de investigação, com outras estirpes de probióticos mostram que não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na atividade da AR com a utilização de probióticos (44, 45). Assim sendo, reforça-se a necessidade de se conduzirem mais estudos, com outras estirpes de probióticos, durante um período mais alargado e com diferentes dosagens para um melhor conhecimento nesta área.

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

Os trabalhos de investigação que analisam o efeito dos padrões alimentares e a suplementação nutricional na AR estão prejudicados pela presença de inúmeros fatores confundidores. Os indivíduos com AR procuram, com frequência, complementar a terapêutica médica instituída com modificações alimentares por eles decididas. Estas alterações dificultam a seleção de um grupo apropriado para estudo. A melhoria dos sintomas pode estar relacionada com a severidade da doença, bem como o quadro inflamatório subjacente. Vários dos estudos científicos existentes têm uma metodologia pobre relativa às manipulações dietéticas, em particular nas dietas de eliminação, conferindo-lhes pouca credibilidade. Atendendo que os indivíduos com AR têm normalmente um mau estado nutricional, torna-se importante assegurar uma adequada ingestão alimentar. O aconselhamento nutricional deve focar-se em assegurar uma alimentação completa, equilibrada e variada, onde se atinjam as recomendações nutricionais de ácidos gordos polinsaturados n-3, AOX, vitaminas e sais minerais, de forma a reduzir a severidade da sintomatologia e evolução da AR. Perante todos estes fatores, a relação entre a AR e o estado nutricional não se encontra totalmente comprovada e precisa de mais clarificação. São procuradas todas as intervenções efetivas que possam contribuir para a supressão/redução da inflamação e auxílio no desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e simultaneamente menos agressivos para os indivíduos com AR, em concordância com a terapêutica médica e farmacológica definida. São necessários mais estudos de intervenção randomizados e controlados de longa duração para proporcionar evidência científica mais clara, relativa ao impacto da suplementação nutricional e de recomendações alimentares na AR, com vista a reduzir sintomas, melhorar a qualidade de vida destes indivíduos, prevenir a doença cardiovascular e reduzir seus efeitos secundários associados à terapêutica farmacológica instituída.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet.* 2003;16(2):97-109.
2. Lazaros G, Tousoulis D. Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis: Could Common Pathogenesis Translate Into Common Therapies? *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese.* 2015;56(5):414-7.
3. Chimenti MS, Triggianese P, Conigliaro P, Candi E, Melino G, Perricone R. The interplay between inflammation and metabolism in rheumatoid arthritis. *Cell death & disease.* 2015;6:e1887.
4. L A Coleman RR. Arthritis. In: Prentice BCLAA, editor. *Encyclopedia of Human Nutrition.* 2ª ed. Oxford UK: Elsevier; 2005. p. 163 - 9.
5. Miles EA, Calder PC. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl 2:S171-84.
6. Al-Okbi SY. Nutraceuticals of anti-inflammatory activity as complementary therapy for rheumatoid arthritis. *Toxicol Ind Health.* 2012.
7. Hayashi H, Satoi K, Sato-Mito N, Kaburagi T, Yoshino H, Higaki M, et al. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2012;28(11-12):1109-14.
8. Lombard LA, du Plessis LM, Visser J. Body composition of rheumatoid arthritis patients in the City of Cape Town, South Africa. *Clin Rheumatol.* 2013.
9. Jalili M, Kolahi S, Aref-Hosseini SR, Mamegani ME, Hekmatdoost A. Beneficial role of antioxidants on clinical outcomes and erythrocyte antioxidant parameters in rheumatoid arthritis patients. *International journal of preventive medicine.* 2014;5(7):835-40.
10. Gonzalez Cernadas L, Rodriguez-Romero B, Carballo-Costa L. [Importance of nutritional treatment in the inflammatory process of rheumatoid arthritis patients; a review]. *Nutricion hospitalaria.* 2014;29(2):237-45.
11. Silva BN, Araujo IL, Queiroz PM, Duarte AL, Burgos MG. Intake of antioxidants in patients with rheumatoid arthritis. *Revista da Associacao Medica Brasileira (1992).* 2014;60(6):555-9.
12. Hagfors L, Nilsson I, Skoldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab (Lond).* 2005;2:26.
13. Sales C, Oliviero F, Spinella P. [The mediterranean diet model in inflammatory rheumatic diseases]. *Reumatismo.* 2009;61(1):10-4.
14. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(9):1239-43.
15. Smedslund G, Byfuglien MG, Olsen SU, Hagen KB. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(5):727-35.
16. Li S, Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(1):119-33.
17. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2003;62(3):208-14.
18. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):1-10.
19. Kjeldsen-Kragh J. Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(3 Suppl):594S-600S.
20. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, et al. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr.* 2012;51(6):637-63.
21. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab.* 2012;2012:539426.
22. Norling LV, Perretti M. The role of omega-3 derived resolvins in arthritis. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(3):476-81.
23. Galarraga B, Ho M, Youssef HM, Hill A, McMahon H, Hall C, et al. Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):665-9.

24. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1-2):210-23.
25. Calder PC. Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(4):409-18.
26. Lee YH, Bae SC, Song GG. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2012;43(5):356-62.
27. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1223-33.
28. Sukkar SG, Rossi E. Oxidative stress and nutritional prevention in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2004;3(3):199-206.
29. Jaswal S, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2003;338(1-2):123-9.
30. Mirtaheeri E, Gargari BP, Kolahi S, Dehghan P, Asghari-Jafarabadi M, Hajjalilu M, et al. Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Inflammatory Biomarkers and Matrix Metalloproteinase-3 in Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of the American College of Nutrition*. 2015;34(4):310-7.
31. Bae SC, Jung WJ, Lee EJ, Yu R, Sung MK. 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*. 2009;28(1):56-62.
32. Rosenbaum CC, O'Mathuna DP, Chavez M, Shields K. Antioxidants and anti-inflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Alternative therapies in health and medicine*. 2010;16(2):32-40.
33. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1049-60.
34. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(7):1515-24.
35. van Ede AE, Laan RF, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(6):658-65.
36. Lo Gullo A, Mandraffino G, Bagnato G, Aragona CO, Imbalzano E, D'Ascola A, et al. Vitamin D Status in Rheumatoid Arthritis: Inflammation, Arterial Stiffness and Circulating Progenitor Cell Number. *PLoS one*. 2015;10(8):e0134602.
37. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental medicine*. 2014;14(3):275-83.
38. Sabbagh Z, Markland J, Vatanparast H. Vitamin D status is associated with disease activity among rheumatology outpatients. *Nutrients*. 2013;5(7):2268-75.
39. Chandrashekhara S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *International journal of rheumatic diseases*. 2015.
40. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. *Nature reviews Rheumatology*. 2015.
41. Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, Sharif SK, Asghari-Jafarabadi M, Zavvari S. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-5.
42. Sandhya P, Danda D, Sharma D, Scaria V. Does the buck stop with the bugs?: an overview of microbial dysbiosis in rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*. 2015.
43. Mandel DR, Eichas K, Holmes J. *Bacillus coagulans*: a viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:1.
44. Hatakka K, Martio J, Korpela M, Herranen M, Poussa T, Laasanen T, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study. *Scand J Rheumatol*. 2003;32(4):211-5.
45. Lomax AR, Calder PC. Probiotics, immune function, infection and inflammation: a review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des*. 2009;15(13):1428-518.