

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS

MARCELO DE SOUZA PACHECO

**CONTRIBUIÇÃO DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA ATIVIDADE DA  
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rio de Janeiro

2020

MARCELO DE SOUZA PACHECO

**CONTRIBUIÇÃO DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA ATIVIDADE DA  
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de mestre.

Orientador: Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

Coorientadora: Daniele Masterson Tavares Pereira Ferreira.

Rio de Janeiro

2020

PACHECO, MARCELO DE SOUZA.

Contribuição das intervenções dietéticas na atividade da artrite reumatoide: uma revisão sistemática / MARCELO DE SOUZA PACHECO. - Rio de Janeiro, 2020.

83 f.; il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, 2020.

Orientador: Carlos Augusto Ferreira de Andrade.

Co-orientadora: Daniele Masterson Tavares Pereira Ferreira.

Bibliografia: f. 60-66

1. Artrite reumatoide. 2. Comportamento Alimentar. 3. Dieta. I. Título.

MARCELO DE SOUZA PACHECO

**CONTRIBUIÇÃO DAS INTERVENÇÕES DIETÉTICAS NA ATIVIDADE DA  
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do título de mestre.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade Ferreira (Orientador)  
ENSP – FIOCRUZ

---

Daniele Masterson Tavares Pereira Ferreira (Co-orientadora)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carla da Fontoura Dionello (Membro Titular)  
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marina Campos Araujo (Membro Titular)  
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

---

Prof. Dr. Rodolfo de Almeida Lima Castro (Membro Titular)  
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

---

Prof. Dr. Claudio Sergio Batista (Membro Suplente)  
Universidade Estadual Paulista – UNESP

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Logos Solar por toda a inspiração e fonte de luz.

Ao Mestre Choa Kok Sui, por seus ensinamentos sobre a energia e a espiritualidade.

Aos meus pais Carmindo e Eliana, e meu querido irmão Claudio, por todo o apoio e formação.

À minha esposa, Stella e aos meus filhos Joana e Felipe pelo convívio, carinho, alegria, amor e suporte diários.

A todos meus amigos pela formação como ser humano.

A todos meus mestres da prática médica, pelo sacerdócio de servir e ensinar a prática de curar.

Aos meus pacientes, força diária e provocação para trabalhar o meu carma e perseguir meu plano de alma nesta vida.

À FIOCRUZ, instituição que me acolheu nessa caminhada acadêmica.

Aos meus orientadores, Carlos Andrade e Daniele Masterson, pelo apoio irrestrito.

“A luz está sempre lá. Quanto de luz  
chega até você, depende de você.”

**Choa Kok Sui**

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A artrite reumatoide constitui uma das causas mais comuns de inflamação articular nos adultos. Embora haja plausibilidade biológica sobre o papel as dietas adotadas pelos pacientes no controle da doença, não encontramos nas diretrizes brasileiras e internacionais nenhuma recomendação relativa a este tema.

**MÉTODO:** Realizamos uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para responder à pergunta: “pacientes com artrite reumatoide expostos a intervenções dietéticas específicas apresentam melhor controle da atividade da doença do que os pacientes submetidos apenas ao tratamento convencional?” O protocolo desta revisão foi previamente registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (CRD42019120635). Foram feitas buscas em três bases eletrônicas e na literatura cinzenta. A seleção e extração dos ensaios foi realizada por cinco pares independentes de revisores.

**RESULTADOS:** De um total inicial de 4709 registros, permaneceram no final 24 ensaios que foram avaliados quanto ao risco de viés, com o instrumento *Cochrane Risk of Bias Tool* (RoB). Os tipos de intervenção encontrados em ordem decrescente de número de ensaios por tipo de intervenção foram: “Outras intervenções alimentares/ suplementações” (doze ensaios), “Intervenções com ômega-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos” (cinco ensaios), “Intervenções com prebióticos e probióticos” (cinco ensaios) e “Intervenções com dietas específicas” (dois ensaios).

**CONCLUSÃO:** Alguns ensaios de curta duração com probióticos se mostraram eficazes na redução da atividade da artrite reumatoide. Esse grupo apresentou um risco incerto de viés. O uso de suplementação com ômega-3 parece ser eficaz como adjuvante no tratamento da artrite reumatoide, ainda que a maioria dos ensaios clínicos selecionados nesta revisão apresentem riscos elevados de viés. Ensaios isolados, porém, com menor risco de viés favoreceram o uso de suplementação com quercetina, pó de gengibre, cápsulas de canela em pó e cápsulas de rosa mosqueta em pó.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Comportamento alimentar; Dieta

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** rheumatoid arthritis is one of the most common causes of joint inflammation in adults. Although there is biological plausibility about the role of diets adopted by patients in controlling the disease, we have not found any recommendations on this topic in the Brazilian and international guidelines. **METHOD:** we conducted a systematic review of randomized clinical trials to answer the question: "patients with rheumatoid arthritis exposed to specific dietary interventions have better control of disease activity than patients undergoing conventional treatment only?" The protocol for this review was previously registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (CRD42019120635). Searches were performed on three electronic databases and gray literature. The selection and extraction of the trials was carried out by five independent peers of reviewers. **RESULTS:** out of an initial total of 4709 records, 24 trials remained at the end that were assessed for risk of bias using the Cochrane Risk of Bias Tool (RoB). The types of interventions found in decreasing order of number of trials by type of intervention were: "Other dietary interventions / supplements" (eleven trials), "Interventions with omega-3 through fish oils and marine oils" (five trials), "Interventions with prebiotics and probiotics" (five trials) and "Interventions with specific diets" (two trials). **CONCLUSION:** Some short-term trials with probiotics have been shown to be effective in reducing rheumatoid arthritis activity. This group has an unclear risk of bias. The use of omega-3 supplementation appears to be effective as an adjunct in the treatment of rheumatoid arthritis, although most clinical trials selected in this review have high risks of bias. Isolated trials, however, with less risk of bias favored the use of supplementation with quercetin, ginger powder, powdered cinnamon capsules and powdered rosehip capsules.

Keyword: Rheumatoid arthritis; Eating behavior; Diet



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Ingestão de uma dieta rica em gordura e carboidratos característica da “Dieta Ocidental” alterando negativamente a microbiota humana.....	21
<b>Figura 2:</b> Conversão dos ácidos graxos poli-insaturados essenciais das plantas n-6 e n-3 a seus derivados mais insaturados, de cadeia mais longa, DHA, ácido docosaenoico e EPA, ácido eicosapentaenóico.....	23
<b>Figura 3:</b> Metabolismo dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6. Il-1 beta, interleucina-1 beta; TNF-alfa, fator de necrose tumoral-alfa.....	24
<b>Figura 4:</b> Diagrama de fluxo demonstrando o processo de seleção do estudo.....	37
<b>Figura 5:</b> Avaliação do risco de viés pelo instrumento Cochrane Risk of Bias Tool.....	45
<b>Figura 6:</b> Ficha de extração.....	75

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Medidas de atividade de doença usadas na artrite reumatóide.....	19
<b>Tabela 2:</b> Descrição da pergunta no formato tradicional PICO.....	30
<b>Tabela 3:</b> Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.....	32
<b>Tabela 4:</b> Esquema para a formulação de avaliação do risco de viés para cada desfecho importante (entre domínios) relativo a um ensaio e entre ensaios, utilizando o Cochrane Risk of Bias Tool (RoB).....	35
<b>Tabela 5:</b> Dados demográficos e características dos pacientes incluídos nos ensaios selecionados.....	38
<b>Tabela 6:</b> Resultados dos ensaios selecionados.....	40
<b>Tabela 7:</b> Justificativas para exclusão dos estudos após extração dos dados.....	67

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College Rheumatology
AMSTAR 2	Assessment of Multiple Systematic Reviews 2
ARA	Associação Americana de Reumatologia
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
CDAI	Clinical Disease Activity Index for Rheumatoid Arthritis
COBRA	Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DHA	Docosahexaenoic Acid
EMBASE	Excerpta Medica Base
EPA	Eicosapentaenoic acid
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala Visual Analógica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation Disease Activity Score
HAQ	Health Assessment Questionnaire
ICAD	Índices Compostos de Atividade de Doença
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses
PUFA	Polyunsaturated fatty acid
RoB	Risk of Bias Tool
SDAI	Simple Disease Activity Index

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1 ARTRITE REUMATOIDE.....	15
<b>2.1.1 Epidemiologia, tratamento e classificação</b> .....	15
<b>2.1.2 A estratégia de “tratar no alvo” e os índices compostos de atividade da doença</b> .....	17
2.2 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS E ARTRITE REUMATOIDE.....	20
<b>2.2.1 Revisões sistemáticas sobre intervenções dietéticas e artrite reumatóide</b> .....	25
3 JUSTIFICATIVA.....	27
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
<b>5 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	30
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	31
5.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ESTUDOS.....	32
5.4 SELEÇÃO INICIAL (LEVANTAMENTO PELOS TÍTULOS E RESUMOS DOS ARTIGOS).....	33
5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS COMPLETOS PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	34
<b>6 RESULTADOS</b> .....	36
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	47
<b>8 CONCLUSÕES</b> .....	54
<b>9 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	55
<b>10 CONFLITOS DE INTERESSES</b> .....	56
<b>11 ORÇAMENTO</b> .....	57
<b>12 EQUIPE</b> .....	58
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	60
<b>APÊNDICE 1</b> .....	67
<b>APÊNDICE 2</b> .....	75

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide constitui uma das causas mais comuns de inflamação articular em adultos. Trata-se de uma doença autoimune, crônica, de etiologia desconhecida, que resulta na inflamação e destruição das articulações, evoluindo com incapacidade, complicações sistêmicas e aumento da mortalidade (SINGH et al., 2016). Além disto, esta doença apresenta impactos econômicos importantes, tanto pelo afastamento das atividades profissionais de uma população que ainda poderia estar ativa, bem como pelos custos elevados dos medicamentos e tratamentos não farmacológicos como fisioterapia, reabilitação, órteses, próteses e, eventualmente, cirurgias (BREEDVELD, 2004; DALAL; ZHANG; SHIREMAN, 2020).

Apesar dos avanços ocorridos nos últimos vinte anos em relação ao conhecimento da fisiopatologia da artrite reumatoide, bem como da biologia molecular, que acarretou o desenvolvimento dos imunobiológicos (grupo de medicamentos compostos por moléculas desenvolvidas por engenharia biomolecular, alvo-específicas), ainda existe dificuldade no controle da doença. Após a evolução mais recente das formas de avaliação do tratamento da artrite reumatoide, foi verificado que mesmo como a incorporação dos imunobiológicos, 20 a 30% dos pacientes ainda não atingem a remissão clínica (MCINNES; O'DELL, 2010). Soma-se a isso a demora para realização do diagnóstico e a dificuldade de acesso a tais tratamentos decorrente dos custos elevados dos mesmos (KVIEN et al., 2020).

Embora haja plausibilidade biológica entre dietas adotadas pelos pacientes com artrite reumatoide e alterações do controle da atividade da doença, exceto pela indicação de evitar uso excessivo de bebidas alcoólicas e reposição de colecalciferol, não encontramos nas diretrizes brasileiras e internacionais nenhuma recomendação para orientação nutricional para o tratamento da artrite reumatoide (MOTA et al., 2018; PEREIRA et al., 2012; SMOLEN et al., 2020).

Um outro aspecto importante em relação ao tratamento da artrite reumatoide, consiste no uso indiscriminado, muitas vezes sem recomendação por profissional de saúde (médico ou nutricionista) de suplementos naturais como tratamento adjuvante (DESALVO et al., 2019). Uma revisão de escopo foi publicada recentemente, mostrando dados importantes sobre a prevalência do uso de suplementos naturais na artrite reumatoide nos Estados Unidos da América. Nesta revisão, 47% dos

pacientes relataram que a suplementação foi efetiva e 13% reportaram eventos adversos (DESALVO et. al., 2019). Cerca de 91% dos pacientes usavam os suplementos de forma concomitante com as medicações, porém apenas 30% informaram a seus médicos sobre o uso de tais suplementos. Óleos marinhos, glucosamina, vinagre e condroitina foram os suplementos mais frequentemente utilizados. Destes, apenas os óleos (ácidos graxos) marinhos possuem alguma evidência para o controle da atividade da artrite reumatoide.

Apesar de terem sido publicados vários ensaios sobre o papel das dietas e dos suplementos naturais como tratamento adjuvante da artrite reumatoide, seus achados são controversos. Deste modo, alguns autores (PHILIPPOU et. al., 2019; SMEDSLUND et. al., 2010; FORSYTH et. al., 2018) publicaram revisões sistemáticas sobre este tema. Estas revisões abordaram a influência de algumas dietas específicas para o controle da doença, e incluíram também estudos observacionais para avaliar a possibilidade de alguma dieta poder prevenir o início da doença. Infelizmente seus resultados não foram conclusivos, e também se fazia necessário um estudo mais amplo sobre as diferentes intervenções dietéticas.

Deste modo, nesta dissertação abordaremos as mais diversas intervenções dietéticas para tratamento adjuvante da artrite reumatoide, incluindo dietas, prebióticos, probióticos e os suplementos, avaliados através de revisão sistemática.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

A seção a seguir apresentará conceitos importantes sobre artrite reumatoide e as intervenções dietéticas.

### 2.1 ARTRITE REUMATOIDE

Como citado acima, a artrite reumatoide consiste em uma doença autoimune, crônica, sistêmica, caracterizada por inflamação articular. Clinicamente manifesta-se principalmente por poliartrite simétrica geralmente envolvendo os punhos e as articulações das mãos (metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais) (SINGH et. al., 2016).

#### 2.1.1 Epidemiologia, tratamento e classificação

A prevalência mundial da artrite reumatoide é de cinco pacientes por 1000 adultos. Esta enfermidade afeta duas a três mulheres para cada homem. O pico da incidência ocorre na sexta década de vida (ALETAHA, DANIEL; SMOLEN, JOSEPH, 2018).

Um estudo brasileiro multicêntrico verificou a prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras populacionais das macrorregiões do país – norte, nordeste, centro-oeste e sul. Este estudo encontrou nos adultos uma prevalência de 0,2 a 1%, estimando cerca de 1.300.000 pacientes (MARQUES NETO et al., 1993). Um estudo realizado em Montes Claros (Minas Gerais) encontrou uma prevalência de artrite reumatoide de 0,46% (SENNA et al., 2004).

A sintomatologia da artrite reumatoide inicia muitas vezes com dores articulares (artralgias) inespecíficas. Com a evolução, além das artralgias, ocorrem nas articulações edema, rubor e calor causados pela inflamação articular, caracterizando clinicamente a artrite. Geralmente diversas articulações são acometidas, com aparecimento indolente, cumulativo e bilateral, levando finalmente, caso tratada de forma inadequada, ao quadro típico de artrite crônica generalizada (com deformidades características) (HENRIQUE DA MOTA et al., 2013).

O tratamento da artrite reumatoide até o final do segundo milênio era realizado com medicamentos “por demanda” (sendo iniciada a imunossupressão

somente nos casos refratários aos anti-inflamatórios não hormonais). Com o passar do tempo, observou-se que apesar do envolvimento ser primariamente articular, a artrite reumatoide era uma doença que, com o uso tardio da imunossupressão, evoluía muitas vezes com alta morbidade e incapacidade (SCOTT et al., 1987).

Um estudo emblemático para a mudança desse paradigma foi o estudo *Combination Therapy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis* (COBRA). Este estudo foi realizado em 2002, quando pela primeira vez foram utilizados precocemente (primeiras semanas da doença) altas doses de corticosteroides associados a imunossupressores. Essa estratégia aumentou a eficácia do tratamento da artrite e mostrou-se bastante adequada para os padrões da época (LANDEWÉ et. al., 2002). Esse estudo também motivou pesquisas sobre as diferenças nos desfechos entre iniciar o tratamento precocemente, ou seja, nos pacientes que apresentassem sintomas há menos tempo (semanas) ou esperar meses ou anos.

Nessa fase, iniciou o conceito de “artrite reumatoide inicial” – com diagnóstico estabelecido em até dois anos do início de doença (EMERY, 2002; VISSER et. al., 2002). Os grandes serviços de reumatologia em todo o mundo organizaram-se inicialmente para separar seus de pacientes com “artrite reumatoide inicial” – com pacientes com até dois anos de evolução clínica desde o diagnóstico, daqueles com a doença já estabelecida. Constatou-se também que se o tratamento ocorresse ainda mais precocemente (*Very Early Rheumatoid Arthritis*, ou seja, antes do quarto mês de sintomas), mais favorável seria a evolução radiológica dos pacientes (LUKAS et. al., al., 2011, MOTA et. al., 2013).

O tratamento precoce influenciou a modernização dos critérios de classificação para a artrite reumatoide. Entre critérios de classificação validados, os dois mais recentes são mais difundidos na prática clínica: os Critérios de Classificação Revisados em 1987 pela Associação Americana de Reumatologia – Critérios ARA 1987 (mais específicos por valorizarem achados clínicos da doença estabelecida) e os Critérios elaborados pelo Colégio Americano de Reumatologia em conjunto com a Liga Europeia Contra o Reumatismo – Critérios ACR/ EULAR 2010 (mais sensíveis do que os Critérios ARA 1987, com melhor capacidade de classificar pacientes nos estágios mais precoces, porém menos específicos do que os Critérios ARA 1987 (BRITSEMMER et. al., 2011).



Os Critérios ARA 1987 são sete: rigidez articular matinal superior a uma hora, artrite em pelo menos três grupos articulares, artrite das articulações das mãos, artrite simétrica, nódulos subcutâneos, fator reumatoide (um auto-anticorpo dosado no sangue) positivo e alterações radiográficas típicas da artrite reumatoide (como, por exemplo, cistos e erosões ósseas). A resposta positiva para pelo menos quatro deles, sendo os primeiros quatro presentes por ao menos seis semanas consecutivas, classifica o paciente com o diagnóstico de artrite reumatoide (ARNETT et. al., 1988).

Os Critérios ACR/ EULAR 2010 definem o paciente como classificável caso atinja ao exame clínico uma determinada pontuação (score) relativa ao número e o tipo de articulações acometidas (se pequenas, médias ou grandes), ao resultado de dois autoanticorpos específicos (fator reumatoide e anti-peptídeo cítrico citrulinado (CCP), ao tempo de duração dos sintomas e à presença de dois exames complementares que evidenciem inflamação – a velocidade de hemossedimentação das hemácias (VHS) e a proteína C reativa (PCR) (ALETABA et. Al., 2010).

### **2.1.2 Estratégia de “tratar no alvo” e os índices compostos de atividade de doença**

Um marco importante do tratamento da artrite reumatoide foi a estratégia de “tratar no alvo”. Ou seja, os médicos deveriam a cada consulta definir seu plano de tratamento de acordo com os índices compostos de atividade de doença (SMOLEN et. al., 2010; VERMEER et. al., 2011). O estudo *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA)*, já havia demonstrado a importância da sistematização do tratamento de forma clara, quando mostrou que os pacientes que sofriam alterações no seu tratamento de acordo com um fluxograma pré-definido por um programa de computador que variava conforme a sua atividade de doença apresentaram mais remissão da artrite reumatoide em pelo menos um período (50%), comparados aos pacientes assistidos por um reumatologista de forma convencional (37%,  $p=0,003$ ) (VERSTAPPEN et. al., 2007).

Com a disseminação dessa cultura, cada vez mais são utilizados os Índices Compostos de Atividade de Doença (ICADs) na prática clínica. Tais índices mesclam a quantificação dos achados clínicos, com as alterações laboratoriais e a opinião subjetiva dos pacientes/médicos, categorizando a avaliação clínica da doença em

alta atividade, moderada atividade, baixa atividade ou remissão (SMOLEN et. al., 2018).

Cada ICAD apresenta também um critério de boa resposta clínica correspondente, que tem sido avaliado nos estudos sobre tratamento da artrite reumatoide (ALETAHA et. al., 2008).

Os ICADs mais difundidos na prática clínica são o *Disease Activity Score* (DAS) (VAN DER HEIJDE et. al., 1990), o DAS 28 (PREVOO et. al., 1995), o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) (SMOLEN et al., 2003). O primeiro destes ICADs foi desenvolvido por um grupo holandês na década de 90 para quantificar a atividade de doença nos pacientes com artrite reumatoide de início precoce, avaliada durante ensaios clínicos (VAN DER HEIJDE et. al., 1990). Este utilizava para avaliação Índice Articular de Ritchie – IAR (53 articulações avaliadas quanto a dor ponderadas em: 0 – sem dor, 1 – dor leve, 2 – dor moderada e 3 – dor intensa), o número de articulações edemaciadas (NAE) em 44 articulações selecionadas, a VHS e a avaliação global de saúde do paciente (AGSp) medida por escala visual analógica (EVA). A fórmula utilizada para calcular o DAS, é:  **$0,53938 \times \sqrt{\text{IAR}} + 0,06465 \times \text{NAE} + 0,330 \times \ln(\text{VHS}) + 0,00722 \times \text{AGS}$** , na qual  $\sqrt{\phantom{x}}$  é a raiz quadrada e **ln** e o logaritmo neperiano (PINHEIRO, 2007). Este índice já apresentava sensibilidade suficiente para detectar diferenças das respostas entre os tratamentos e o placebo.

Cinco anos depois, após a verificação da boa reprodutibilidade do DAS com a contagem de apenas 28 articulações (NAD28 - número de articulações dolorosas e NAE28 - número de articulações edemaciadas), o mesmo grupo publicou o DAS 28, ou DAS modificado (PREVOO et. al., 1995). A fórmula empregada para cálculo do DAS 28 é:  **$0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE28}} + 0,70 \times \ln(\text{VHS}) + 0,014 \times \text{AGS}$**  (PINHEIRO, 2007). Este segundo índice já foi amplamente validado, assim como seus critérios de resposta clínica, ou seja, para avaliar a efetividade do tratamento instituído. Merece destaque o fato de que apresenta correlação direta com a evolução radiológica da doença (ALETAHA et. al., 2008; WELLS et. al., 2009). Pela relativa facilidade de execução deste índice, o mesmo é utilizado tanto nos ensaios quanto na prática diária dos reumatologistas.

O SDAI é calculado de forma mais simplificada, pois seu resultado é obtido pela simples dos seus componentes. Este ICAD apresenta também a vantagem de utilizar a PCR (parâmetro laboratorial mais adequado para avaliação de inflamação) ao invés da VHS (parâmetro menos fidedigno de avaliação da inflamação, que se altera mais tardiamente, podendo inclusive representar outras condições não necessariamente relacionadas à inflamação (PINHEIRO, 2007).

Por fim, o último dos ICADs citados acima, o CDAI, também é calculado pela soma simples de seus componentes. Sua principal vantagem em relação aos outros três, consiste na ausência da necessidade de parâmetros laboratoriais para seu cálculo (PINHEIRO, 2007). Deste modo, o CDAI pode ser calculado durante as consultas ambulatoriais ou à beira do leito no caso dos pacientes internados.

**Tabela 1:** Medidas de atividade de doença usadas na artrite reumatoide

ICAD	Atividade de doença	Definição
<b>DAS</b>	Remissão	$\leq 1,6$
	Baixa	$>1,6 - 2,4$
	Moderada	$>2,4-3,7$
	Alta	$>3,7$
<b>DAS28</b>	Remissão	$\leq 2,6$
	Baixa	$>2,6 - 3,2$
	Moderada	$>3,2 - 5,1$
	Alta	$>5,1$
<b>SDAI</b>	Remissão	$<3,3$
	Baixa	$>3,3-11$
	Moderada	$>11-26$
	Alta	$>26$
<b>CDAI</b>	Remissão	$< 2,8$
	Baixa	$>2,8-10$
	Moderada	$>10-22$
	Alta	$>22$

Fonte: Adaptado de: SMOLEN, et al., 2018 – ICAD, Índice Composto de Atividade de Doença; DAS, Escore de Atividade de Doença; DAS 28, Escore de Atividade de Doença usando 28 articulações; SDAI, Índice Simplificado de Atividade de Doença; CDAI, Índice Clínico de Atividade de Doença.

Conforme citado anteriormente, com o melhor entendimento da fisiopatologia da artrite reumatoide e com o avanço da biologia molecular, foram desenvolvidos os medicamentos imunobiológicos. Este grupo de medicamentos apresentou muita eficácia nos ensaios com pacientes com artrite reumatoide, considerando desfechos como redução/remissão da atividade da doença, bem como qualidade de vida e capacidade funcional. A partir da comercialização destes medicamentos foi estabelecido um outro patamar para o tratamento – a estratégia de “tratar no alvo”: buscar atingir a remissão da doença – medida pelos ICAD – nos pacientes com artrite reumatoide mais precoce ou a baixa atividade de doença naqueles com doença mais tardia (SMOLEN et. al., 2010). Também os critérios de eficácia que antes eram perseguidos, como o *American College of Rheumatology* (ACR) 20, um critério bem definido de eficácia que objetivava saber se o paciente alcançou ao menos vinte por cento de melhora clínica – o mínimo para diferenciar a melhora secundária ao efeito da medicação daquela ocorrida pelo efeito placebo – tornou-se obsoleto. Para os novos ensaios clínicos, passaram a ser exigidos os critérios ACR 50 e 70 – que verificavam uma melhora clínica em 50% e 70% dos sintomas, respectivamente (ALBERT et. al., 2004). Com a abordagem integral do paciente, novos critérios clínicos, como modificação nos índices funcionais e de qualidade de vida passaram a ser perseguidos em conjunto (ALETAKHA et. al., 2020).

Com a difusão do uso das novas métricas (ICADs e critérios ACR de melhora) para avaliação do tratamento, foi constatado que mesmo após a introdução ao esquema terapêutico dos imunobiológicos, muitos pacientes ainda estavam longe da remissão clínica. Como já citado acima, o alcance do ACR 70 só é atingido, nos ensaios que avaliaram o uso das terapias biológicas, por apenas 20 a 30% dos pacientes (MCINNES; O'DELL, 2010).

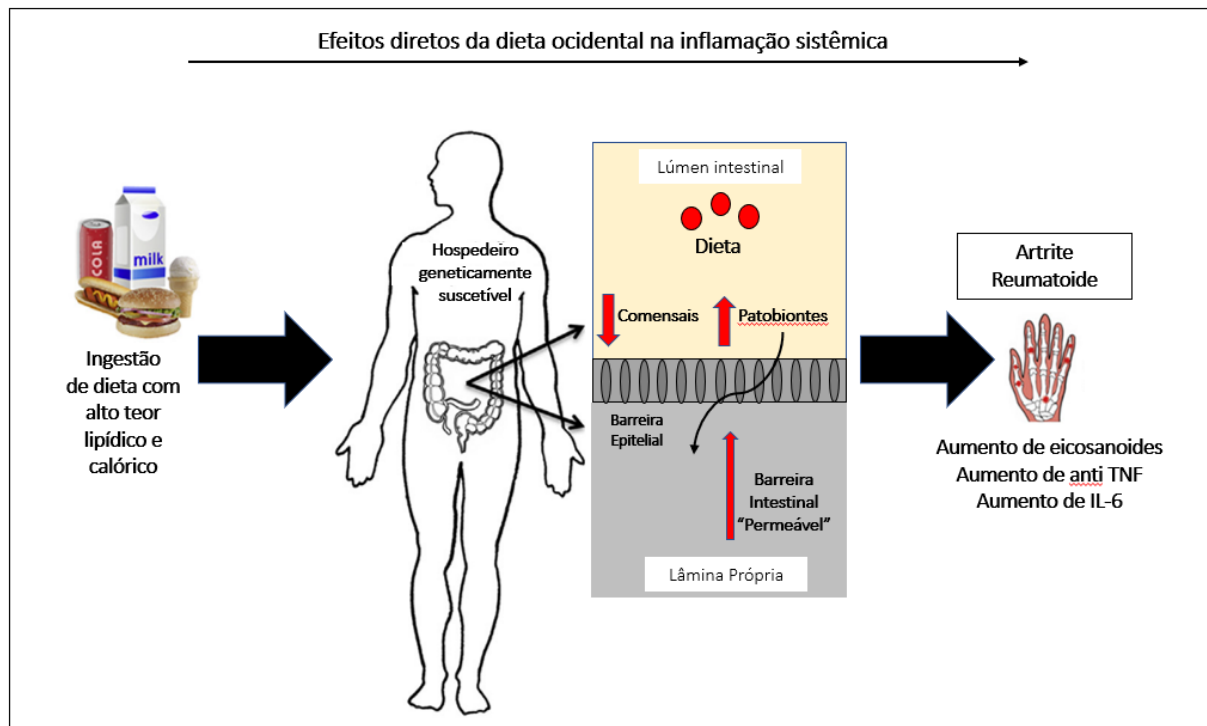
## 2.2 INTERVENÇÕES DIETÉTICAS E ARTRITE REUMATOIDE

A célebre frase de Hipócrates “Que seu remédio seja o seu alimento, e que seu alimento seja o seu remédio”, apesar de muito difundida na Medicina, na nossa opinião ainda é muito pouco aplicada entre os reumatologistas.

Mudanças relativamente rápidas tanto no estilo de vida ocidental bem como nas dietas adotadas pelas populações têm submetido a população a novos

estresses. Grãos refinados, açúcares, óleos vegetais, álcool, sal e carnes ricas em gorduras que não eram presentes na era pré-agricultura, agora são constituintes primários principalmente das dietas típicas ocidentais (HUANG et al., 2013). Tais dietas poderiam em tese impactar a microbiota humana, acarretando um desbalanço imunológico, aumento da inflamação e geração de doenças autoimunes (Figura 1).

**Figura 1:** Ingestão de uma dieta rica em gordura e carboidratos característica da “Dieta ocidental” alterando negativamente a microbiota humana.



Fonte: Adaptado de: HUANG, et al. 2013 – TNF: fator de necrose tumoral; IL-6: Interleucina 6.

Seguindo essa linha de raciocínio, foram desenvolvidas diversas classificações das dietas segundo o processamento dos alimentos. Dentre estas, ressaltamos um sistema de classificação conhecido como “NOVA”, que foi originado no Brasil, porém tem aplicação global (MOUBARAC et al., 2014). Este sistema define o processamento do alimento como os métodos e técnicas usados por empresas alimentícias e indústrias associadas para tornar os alimentos não processados “menos perecíveis”, “mais fáceis de preparar e consumir” e “mais palatáveis”. Os alimentos são então classificados de acordo com o processamento em três categorias: o grupo 1 compreende os alimentos não (ou minimamente) processados, o grupo 2 compreende os ingredientes culinários processados e o grupo 3 é formado pelos alimentos prontos para o consumo, possuindo ainda um

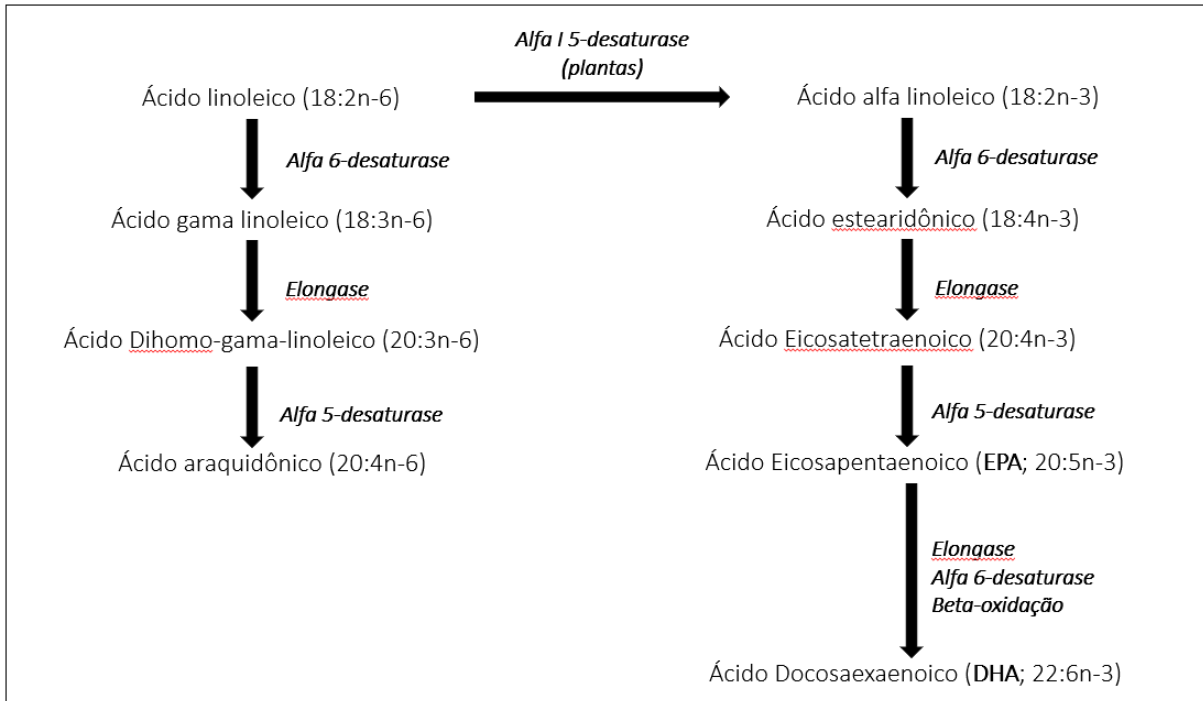
subgrupo de produtos processados e ultra-processados. Um estudo seccional utilizou este mesmo sistema de classificação para avaliar a qualidade da dieta em 32898 brasileiros maiores de 10 anos de idade (LOUZADA et al., 2017). Este encontrou através da média per capita de consumo, que 20,4% da fonte energética vinha dos produtos ultraprocessados. O consumo destes foi diretamente associado com alto consumo de açúcares, de gorduras totais, saturadas e “gorduras trans”, e com baixo consumo proteico, de fibras e a maioria das vitaminas e sais minerais analisados.

A microbiota é considerada um elemento principal nos processos de saúde, por influência direta ou através da interação com outros determinantes, tais como genéticos, dieta, estilo de vida, práticas médicas, higiene e a totalidade de fatores ambientais aos quais os humanos são expostos durante a vida. Ambas as imunidades, inata e adaptativa, são influenciadas pela microbiota intestinal, de modo que a disbiose intestinal pode ser encontrada em várias doenças reumáticas (VAN DE WIELE et.al., 2016). Com relação especificamente à artrite reumatoide, estudos demonstram que tais pacientes apresentam diminuição de *Bifidobacterium sp.* e *Bacteroides sp.* (VAAHTOVUO et al., 2008). A mudança de hábitos alimentares assim como a ingestão de probióticos e prebióticos poderia modificar a população da microbiota, supostamente prevenindo esse processo. Probióticos são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Prebióticos são carboidratos não-digeríveis, que afetam benéficamente o hospedeiro, por estimularem seletivamente a proliferação e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon (SAAD, 2006).

O tipo e a quantidade de ácidos graxos consumidos na dieta podem estar envolvidos com a inflamação na artrite reumatoide. Os ácidos graxos podem ser de três categorias: saturados, monoinsaturados e poli-insaturados. Os ácidos graxos poli-insaturados essenciais apresentam-se por duas formas biologicamente relevantes: ômega-6 e ômega-3.

Evidências apontam que o aumento da ingestão do ácido graxo ômega 6 apresenta um papel na patogênese da artrite reumatoide. O ácido araquidônico, um produto do metabolismo do ácido graxo ômega-6, serve como o principal substrato para a síntese dos eicosanoides, incluindo as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos pela via da ciclooxygenase 2, por fim promovendo inflamação (Figura 2).

**Figura 2:** Conversão dos ácidos graxos poli-insaturados essenciais das plantas n-6 e n-3 a seus derivados mais insaturados, de cadeia mais longa, DHA, ácido docosaexaenoico e EPA, ácido eicosapentaenoico.



Fonte: Adaptado de CALDER, 2013.

É importante notar que a conversão de um ácido linoleico a ácido eicosapentaenoico (EPA) compete com a conversão do ácido linoleico a ácido araquidônico, pois as mesmas enzimas são utilizadas para ambas as conversões (CALDER, 2013). Assim, a incorporação do ácido araquidônico pelas membranas celulares é maior quando a exposição dietética ao ácido ômega-6 é alta. Deste modo, células que produzem fenômenos autoimunes, como os neutrófilos, produzem níveis aumentados de eicosanoides, perpetuando a inflamação em alguns tecidos localizados, como o tecido sinovial da articulação da artrite reumatoide ativa (STAMP; JAMES; CLELAND, 2005; HUANG *et. al.*, 2013).

De modo antagônico, os ácidos graxos de cadeia longa (PUFA), e em particular o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosa-exaenoico (DHA), são capazes de inibir parcialmente a inflamação, inibindo a quimiotaxia de leucócitos, expressão das moléculas de adesão e adesão leucócito endotelial. Além disto, tais PUFAs aumentam a produção de mediadores de resolução da inflamação – resolvinas, protectinas e maresinas (PHILIPPOU, 2018).

**Figura 3:** Metabolismo dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6. IL-1 beta, interleucina-1 beta; TNF-alfa, fator de necrose tumoral-alfa

<b>Família do ácido graxo</b>	<b>n-6</b>	<b>n-3</b>
<b>18 carbonos</b>	Ácido linoleico	Ácido alfa-linoleico
<b>Fontes da dieta</b>	Óleos de girassol, milho e <u>cártamo</u>	Óleos de linhaça, canola, colza
<b>Ingestão alimentar</b>	Grande (7-8% da energia da dieta)	Mínima (0,3-1,0% da energia da dieta)
<b>Metabolismo</b>	baixo	baixo
<b>20 carbonos</b>	Ácido araquidônico	Ácido Eicosapentaenoico (EPA)
<b>Fontes</b>	Principalmente sintetizada do ácido linoleico ingerido	Principalmente do EPA ingerido (peixe, óleo de peixe)
<b>Metabólitos relevantes</b>	Prostaglandinas inflamatórias e leucotrienos	Inibidores competitivos da formação de leucotrienos e prostaglandinas
<b>Efeitos na produção de citocinas inflamatórias</b>	Variado	Supressão de IL-1beta e TNF-alfa

Fonte: adaptado de STAMP; JAMES; CLELAND, 2005 – IL-1 beta: interleucina-1 beta; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa.

De fato, entre 30 e 60% dos pacientes com doença reumática usam alguma forma de terapia complementar (FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA; FERNÁNDEZ MATILLA; CASTELLANO CUESTA, 2016). Um estudo seccional realizado com 150 pacientes com doenças reumáticas na Universidade Federal do Rio de Janeiro encontrou uma prevalência de 70% de pacientes que já haviam utilizado algum tipo de terapia complementar. Entre estes, o grupo de pacientes com artrite reumatoide foi um dos que mais utilizou tais terapias, provavelmente pelo acometimento de dor crônica (BICA et. al., 2013).

Outro estudo, conduzido no Canadá, objetivou avaliar na perspectiva dos pacientes com artrite reumatoide, quais assuntos eram avaliados como mais importantes a serem pesquisados nesta doença. Para tal, foram entrevistados 48 pacientes da coorte de artrite reumatoide de Ontário, no Canadá. Foram citados



quatro tópicos de maior importância entre tais pacientes. Destacamos que um deles referia-se à pesquisa sobre dietas e o uso de terapias alternativas (FULLERTON L. et. al., 2015).

Como mencionado na seção de **Introdução** desta dissertação, os achados sobre o papel das intervenções dietéticas como tratamento adjuvante da artrite reumatoide apresentaram achados controversos. Como os resultados destes ensaios têm sido inconclusivos, algumas revisões sistemáticas foram publicadas sobre este tema.

### **2.2.1 Revisões sistemáticas sobre intervenções dietéticas e artrite reumatoide**

Especificamente sobre intervenções dietéticas e artrite reumatoide, destacamos duas revisões sistemáticas com o objetivo primário de analisar a efetividade e a segurança das dietas na atividade da artrite reumatoide. A primeira foi publicada em 2010 e a segunda foi publicada em 2019 (PHILIPPOU et. al., 2019; SMEDSLUND et. al., 2010).

A primeira revisão sistemática, publicada em 2010 (SMEDSLUND et. al., 2010), incluiu estudos randomizados e controlados que comparavam qualquer manipulação dietética - excetuando os suplementos alimentares – com uma dieta ordinária. Estes autores selecionaram na busca inicial 1029 resumos, porém a seleção final contou com apenas oito estudos (total de 366 pacientes estudados). Embora tenha sido demonstrada melhora significativa nas escalas de dor em um estudo que abordou dietas vegetarianas e em outro que avaliou a dieta mediterrânea, o grupo concluiu à época que os efeitos da manipulação dietética nos pacientes com artrite reumatoide ainda eram incertos. A justificativa para esta conclusão era o fato de os estudos selecionados apresentarem tamanhos amostrais pequenos. Deste modo, estes estudos estariam sujeitos a um risco de viés de moderado a alto. Outro ponto digno de nota foi o índice de perdas significativamente maior nos grupos intervenção, levantando a hipótese de maiores efeitos colaterais nesses grupos.

A segunda revisão sistemática apresentou o intuito de avaliar a qualidade de evidência acerca da relação entre as dietas e a artrite reumatoide, especificamente quanto à prevenção da doença, tratamento e adesão ao mesmo (PHILIPPOU et. al., 2019). Esta revisão encontrou 68 estudos controlados e 10 estudos caso-controle.

Em relação ao tratamento, concluíram: i) períodos limitados de jejum reduzem a atividade de doença; ii) dietas vegetarianas, veganas ou de eliminação podem beneficiar alguns pacientes com alergias alimentares não diagnosticadas (devido à resposta imune diminuída aos alérgenos); iii) evidência limitada sugere que a dieta mediterrânea pode beneficiar a redução do edema articular e da artralgia e; iv) boa qualidade de evidência mostra que suplementação de óleo de peixe pode melhorar os sintomas e auxiliar na progressão do tratamento.

Além destas duas, uma terceira revisão sistemática que merece destaque foi conduzida com o objetivo de avaliar as associações entre a dieta mediterrânea e a artrite reumatoide, acessando os efeitos potenciais desta dieta na prevenção da artrite reumatoide, bem como seu papel no manejo dos sintomas da doença (FORSYTH et. al., 2018). Esta revisão sistemática selecionou ao final, apenas dois estudos prospectivos e dois ensaios clínicos. Entre os ensaios clínicos, o escore HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) – que avalia a capacidade funcional para realização das atividades da vida diária – foi significativamente menor no grupo da dieta mediterrânea nos dois ensaios clínicos selecionados – um deles com 12 semanas de intervenção e o outro com seis semanas de intervenção e posterior avaliação em seis meses. Quanto ao DAS 28 (ICAD já citado acima e empregado para avaliar atividade de doença), os resultados foram distintos entre os dois ensaios clínicos incluídos na revisão. O ensaio clínico com 12 semanas de intervenção encontrou uma redução significativa no grupo intervenção comparado à dieta ordinária, enquanto o ensaio de seis semanas de intervenção não encontrou diferença no escore entre ambos os grupos.

### 3 JUSTIFICATIVA

Anualmente, há um gasto muito elevado em todo o mundo com a pesquisa e custeio de novos tratamentos para a artrite reumatoide (DALAL; ZHANG; SHIREMAN, 2020). No Brasil a situação não é diferente. Os medicamentos biológicos consomem cerca de 40% do orçamento público federal para a compra de medicamentos na assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS), sendo a artrite reumatoide a doença responsável pelo maior consumo desses recursos (MEGA, TACILA PIRES, 2019).

Uma dissertação de mestrado analisou dados sobre fornecimento, gasto e perfil dos usuários de medicamentos biológicos para artrite reumatoide no SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2012 a 2017 (MEGA, 2019). No período avaliado foram fornecidos cerca de 2 milhões de unidades farmacêuticas de medicamentos biológicos para artrite reumatoide, levando a um gasto médio pelo gestor federal de R\$ 273 milhões por ano e, no total, R\$ 1,6 bilhão de reais.

Mesmo com todo o gasto investido, ainda existe uma grande parcela de pacientes que não conseguem obter uma resposta clínica satisfatória com o tratamento farmacológico (MCINNES; O'DELL, 2010). É importante buscar alternativas mais eficazes e baratas para o tratamento desta doença.

O autor desta dissertação atualmente participa da condução de uma coorte de cerca de 1200 pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide – incluindo tanto pacientes com artrite reumatoide inicial quanto estabelecida. Consonante com a literatura, observamos uma abertura grande entre os pacientes em relação às formas não alopáticas de tratamento. No decorrer de quatorze anos no acompanhamento desses pacientes, foram coletados inúmeros depoimentos sobre a modificação do hábito alimentar por iniciativa própria. A maioria destas modificações foram realizadas sem orientação profissional.

A atual carência de uma orientação clara baseada em evidências limita a tomada de decisão tanto dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos pacientes com artrite reumatoide, bem como dos pacientes com diagnóstico desta doença, quanto à possibilidade de incorporarem o aconselhamento nutricional ao conjunto de terapias não farmacológicas.

Neste cenário, ressaltamos dois aspectos que explicitaremos a seguir que são necessários para entender quais medidas alimentares são eficazes como adjuvantes ao tratamento convencional atual. Um deles consiste no interesse dos pacientes (que as utilizam muitas vezes de forma empírica e não duradoura) que os pacientes apresentam em relação ao emprego das intervenções dietéticas como tratamento complementar. O outro aspecto consiste no fato de que tais intervenções não são consideradas isentas de efeitos adversos,

Conforme citado acima, ainda existem dúvidas e controvérsias a respeito da eficácia das mais variadas dietas como tratamento adjuvante da artrite reumatoide (PHILIPPOU et. al., 2019; SMEDSLUND et. al., 2010). Deste modo, para preencher essa lacuna do conhecimento sobre o papel das dietas no tratamento da artrite reumatoide, propusemos então uma revisão sistemática, de forma mais completa e atualizada. Entendemos que os diferenciais desta revisão em relação às anteriormente publicadas foram:

1. utilizar apenas estudos que acompanharam a atividade da artrite reumatoide através dos índices compostos de atividade clínica, desta forma oferecendo um cunho mais prático, uma vez que na prática clínica, tais ICADs são como balizadores para a tomada de decisão acerca do tratamento.
2. Executar uma busca ampla, que abrangesse todos os tipos de intervenção nutricional, incluindo o uso de probióticos e prebióticos e a inserção de diversos alimentos e nutracêuticos como suplementação alimentar.

## 4 OBJETIVOS

Esta seção se destina a apresentar os objetivos geral e específico.

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Reunir os ensaios clínicos randomizados publicados que abordaram o desfecho “atividade da doença nos pacientes com artrite reumatoide expostos a diferentes intervenções dietéticas”.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que abordaram estas diferentes dietas.

Apresentar as intervenções dietéticas que poderiam ser recomendadas como tratamento adjuvante da artrite reumatoide.

## 5 MATERIAIS E MÉTODOS

Para avaliação da influência das diferentes intervenções dietéticas no desfecho atividade de doença nos pacientes com artrite reumatoide, foi realizada uma Revisão Sistemática da Literatura abordando ensaios clínicos randomizados e controlados.

Para um delineamento claro da nossa revisão sistemática, utilizamos uma pergunta no formato tradicional PICO (*P – population, I – intervention, C – comparator, O – outcome*), conforme delineado na tabela 2:

**Tabela 2:** Descrição da pergunta no formato tradicional PICO

PICO	Descrição da pergunta
<b>P</b> (população do estudo)	Pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide (critérios ARA 1987 ou ACR/EULAR 2010)
<b>I</b> (intervenção testada)	Intervenções dietéticas específicas
<b>C</b> (intervenção para comparação)	Manutenção da dieta usual
<b>O</b> (desfecho)	Redução da atividade de doença por ICADs (DAS, DAS28, CDAI, SDAI)

Fonte: o autor.

Conforme apresentado acima, a pergunta da nossa pesquisa foi a seguinte: **Pacientes com artrite reumatoide (P) expostos a intervenções dietéticas específicas (I) apresentam redução na atividade de doença (O) comparados com aqueles que mantiveram sua dieta usual (C)?”**.

Para responder esta pergunta foram realizadas buscas bibliográficas que incluíram estudos publicados desde o ano de 1987 até 01/11/2019, sem restrição de línguas. Justificamos esta restrição pelo fato de termos decidido incluir apenas ensaios que utilizassem pacientes com critério para artrite reumatoide ARA 1987 ou ACR/ EULAR 2010 (ALETAHA et al., 2010; ARNETT et al., 1988).

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com a diretriz “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA), que consiste em um *checklist* de vinte e sete itens que orientam para a descrição clara de revisões sistemáticas e meta-análises (MOHER et.al., 2009).

Objetivando realizar uma revisão de melhor qualidade, seguimos também o instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2)*, empregado para avaliação da qualidade de revisões sistemáticas de acordo com 16 itens. As marcações para cada item são: “não”, quando o item não está de acordo com determinado critério; “sim parcial”, quando atende parcialmente; “sim”, quando atende totalmente o item; e “não se aplica” o critério não se aplica ao estudo (SHEA et. al., 2017).

## 5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Ensaio clínico randomizado que inclua em todos os braços pacientes adultos de ambos os sexos (idade maior que 18 anos), com diagnóstico de artrite reumatoide (definidos pelos critérios de classificação ARA 1987 e ACR/ EULAR 2010), que avaliem atividade da doença medida por qualquer índice composto de atividade de doença. Optamos por incluir apenas ensaios clínicos que utilizassem estes dois critérios de classificação mais recentes, devido ao fato de os critérios anteriores apresentarem baixa especificidade, acarretando a possibilidade de ocorrência de vieses de classificação. Obrigatoriamente a intervenção a ser testada deveria ser uma dieta específica, jejum ou algum tipo de suplemento, de modo que os pacientes de todos os braços devem receber intervenções (farmacológicas ou não farmacológicas) iguais, exceto a intervenção dietética. Para melhor padronização, homogeneidade e validade dos dados, optamos por incluir apenas ensaios que empregassem ICADs para avaliação do desfecho (atividade da doença).

## 5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Ensaio que incluíram pacientes com artrite reumatoide com superposição com outras doenças do tecido conjuntivo (exceto para o caso da síndrome de Sjögren associada, que além de muito frequente, muitas vezes não é avaliada ou mesmo descrita);

Ensaio que inclua pessoas com neoplasias associadas;

Ensaio que não descreva a estratégia nutricional com clareza.

### 5.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ESTUDOS

O primeiro protocolo de busca foi realizado na base de dados *Medline* (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), acessada via *PubMed*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, e posteriormente foi adaptado para no *COCHRANE* e *EMBASE* (*Excerpta Medica Base*). As buscas pelas bases eletrônicas foram realizadas em 01/11/2019. A literatura cinza foi pesquisada em outubro de 2020 por meio do buscador *Google Scholar* e nas teses e dissertações das instituições Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade de São Paulo (USP) e Banco de Dados de Teses e Dissertações (BDTD). Estratégias de busca específicas foram desenvolvidas para cada base de dados com a orientação da coorientadora (DMTPF) – bibliotecária com experiência na realização de buscas para revisões sistemáticas e encontram-se descritas na tabela 3:

**Tabela 3:** Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados

Base de dados	Estratégia
<b>MEDLINE</b>	((Diet[Mesh] OR Diet*[tiab] OR Diet Therapy[Mesh] OR Diet, Gluten-Free[Mesh] OR Gluten Free Diet[tiab] OR Mediterranean, Diet[Mesh] OR Mediterranean Diet[Tiab] OR Diet, Vegetarian[Mesh] or Vegetarian Diet*[tiab] OR Dietary Supplements[mesh] OR Suplements Diet[Tiab] OR Feeding Behavior[Mesh] OR Feeding Behavior[Tiab] or Diet, Food and Nutrition[Mesh])) AND ((rheumatoid arthriti*[tiab] or arthritis, rheumatoid [Mh]))
<b>COCHRANE</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees</p> <p>#2 rheumatoid arthriti*</p> <p>#3 #1 or #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Diet] explode all trees</p> <p>#5 Diet*</p> <p>#6 #4 or #5</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Diet Therapy] explode all trees</p> <p>#8 "Diet Therapy"</p> <p>#9 #7 or #8</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Diet, Gluten-Free] explode all trees</p> <p>#11 "Gluten Free Diet"</p> <p>#12 #10 or #11</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Diet, Mediterranean] explode all trees</p> <p>#14 "Mediterranean Diet"</p>



- #15 #13 or #14
- #16 MeSH descriptor: [Diet, Vegetarian] explode all trees
- #17 "Vegetarian Diet"
- #18 #16 or #17
- #19 MeSH descriptor: [Feeding Behavior] explode all trees
- #20 "Feeding Behavior"
- #21 #19 or #20
- #22 #6 or #9 or #12 or #15 or #18 or #21
- #23 #3 and #22

**EMBASE**

```
(('nutrition'/exp OR 'diet, food, and nutrition':ti,ab OR diet*:ti,ab OR 'diet therapy'/exp OR 'gluten free diet'/exp OR 'diet, gluten free':ti,ab OR 'diet, gluten-free':ti,ab OR 'gluten free diet':ti,ab OR 'mediterranean diet'/exp OR 'mediterranean diet':ti,ab OR 'diet, mediterranean':ti,ab OR 'vegetarian diet'/exp OR 'diet, vegetarian':ti,ab OR 'vegetarian diet':ti,ab OR 'dietary supplement'/exp OR 'diet supplement':ti,ab OR 'dietary supplement':ti,ab OR 'dietary supplements':ti,ab OR 'food supplement':ti,ab OR 'supplementary diet':ti,ab OR 'feeding behavior'/exp OR 'feeding behavior':ti,ab) AND ('rheumatoid arthritis'/exp OR 'arthritis, rheumatoid':ti,ab OR 'rheumatoid arthritis':ti,ab)) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND 'human'/de
```

Fonte: o autor

Além destas bases, pesquisamos referências cruzadas nas listas de referências dos artigos selecionados. Estas foram minuciosamente consultadas à procura de estudos relevantes. Fizemos contato com pesquisadores cuja área de interesse de atuação é a artrite reumatoide para saber da possível publicação de outros estudos relevantes não encontrados pela busca eletrônica.

#### 5.4 SELEÇÃO INICIAL (LEVANTAMENTO PELOS TÍTULOS E RESUMOS DOS ARTIGOS)

Foi criado um banco de dados com o resultado das buscas. Este analisado com o auxílio do programa Zotero versão 5.0.84, de domínio público. As citações duplicadas foram eliminadas. Os resumos obtidos através das buscas acima foram selecionados para leitura completa de forma independente por cinco pares de revisores (MSP/CAFA), (MSP/ SMNC), (MSP/GL), (MSP/AD) e (CAFA/TPL). Foram realizadas reuniões de consenso e, nas divergências em relação à inclusão de algum resumo por algum dos membros de cada par o orientador principal (CAFA) foi

consultado, exceto no par (CAFA/TPL), para o qual foi consultado o autor da dissertação (MSP). Quando na análise dos resumos houve dúvidas quanto à sua importância, ou quando o resumo não estava disponível e o título não era suficiente para a aceitação ou rejeição do artigo, os estudos foram avaliados por completo.

## 5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS COMPLETOS PARA EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os textos completos dos estudos selecionados pelos resumos e títulos na etapa anterior foram obtidos pelo Portal da Capes ou, caso necessário, diretamente com os autores.

A extração dos dados também foi realizada de forma independente por cinco pares de revisores (MSP/CAFA, MSP/AD, MSP/SMNC, MSP/GL, CAFA/TPL) utilizando um formulário específico desenvolvido pelo autor para extração dos dados. Este formulário continha dados relevantes sobre cada estudo (referência completa, país, tamanho da amostra, desenho, duração, avaliação da atividade da doença medida por desfecho clínico (ICADs).

Foram realizadas reuniões para consenso e, nos casos de divergências em relação à inclusão de algum artigo por algum dos membros de cada par um terceiro revisor (CAFA ou MSP) auxiliou na decisão final. Somente foram aproveitados para esta revisão os dados contidos nas teses e dissertações ou nas versões publicadas dos artigos.

Os artigos selecionados foram avaliados também pelos mesmos cinco pares e de forma independente durante a extração quanto ao risco de viés, utilizando o instrumento *Cochrane Risk of Bias Tool*, (HIGGINS et. al., 2011; STERNE et. al., 2016). Este instrumento avalia seis domínios à procura de vieses prováveis, atribuindo a cada um destes o risco de viés que pode ser definido em: “**Baixo risco de viés**”, quando um viés, caso presente, é improvável de alterar os resultados seriamente; “**Risco de viés não é claro**”, quando aquele risco de viés levanta algumas dúvidas sobre os resultados; “**Alto risco de viés**”, quando o viés pode alterar seriamente os resultados. Este instrumento pode ser utilizado para a avaliação de um ensaio individualmente, ou de um grupo de ensaios (Tabela 4).

**Tabela 4:** Esquema para a formulação de avaliação do risco de viés para cada desfecho importante (entre domínios) relativo a um ensaio e entre ensaios, utilizando o *Cochrane Risk of Bias Tool (RoB)*

<b>Risco de viés</b>	<b>Interpretação</b>	<b>Em um ensaio</b>	<b>Entre ensaios</b>
Baixo risco de viés	Viés, se presente, é improvável que altere os resultados seriamente	Baixo risco de viés para todos os domínios chave	A maioria da informação vem de ensaios com baixo risco de viés
<b>Risco de viés não claro</b>	<b>Um risco de viés que suscita alguma dúvida sobre os resultados</b>	<b>Risco de viés baixo ou não claro para todos os domínios chave</b>	<b>A maioria da informação vem de ensaios com risco de viés baixo ou não claro</b>
Alto risco de viés	Viés pode alterar seriamente os resultados	Alto risco de viés para um ou mais domínios chave	A proporção de informação dos ensaios com alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados

Fonte: Adaptada de: HIGGINS, 2011

## 6 RESULTADOS

Foram obtidos nas bases eletrônicas os seguintes números de registros: *MEDLINE* – 1492; *COCHRANE* – 401; *EMBASE* – 3123, obtidos em 1 de novembro de 2019.

Destes, foi obtido um total de 5.016 registros. Após a retirada das duplicatas chegamos a um total de 4676 registros. Destes, 4.577 foram excluídos após a leitura de título e resumo, chegando a um número final de 119 artigos selecionados para serem avaliados na íntegra. Destes, dez não foram encontrados (Figura 4).

Os dados dos 109 artigos encontrados foram então extraídos na ficha de extração própria, preenchida plenamente no caso de serem aprovados pelos critérios de elegibilidade. Nos artigos que não preencheram estes critérios (total de 115 artigos), foram documentadas apenas as referências cruzadas.

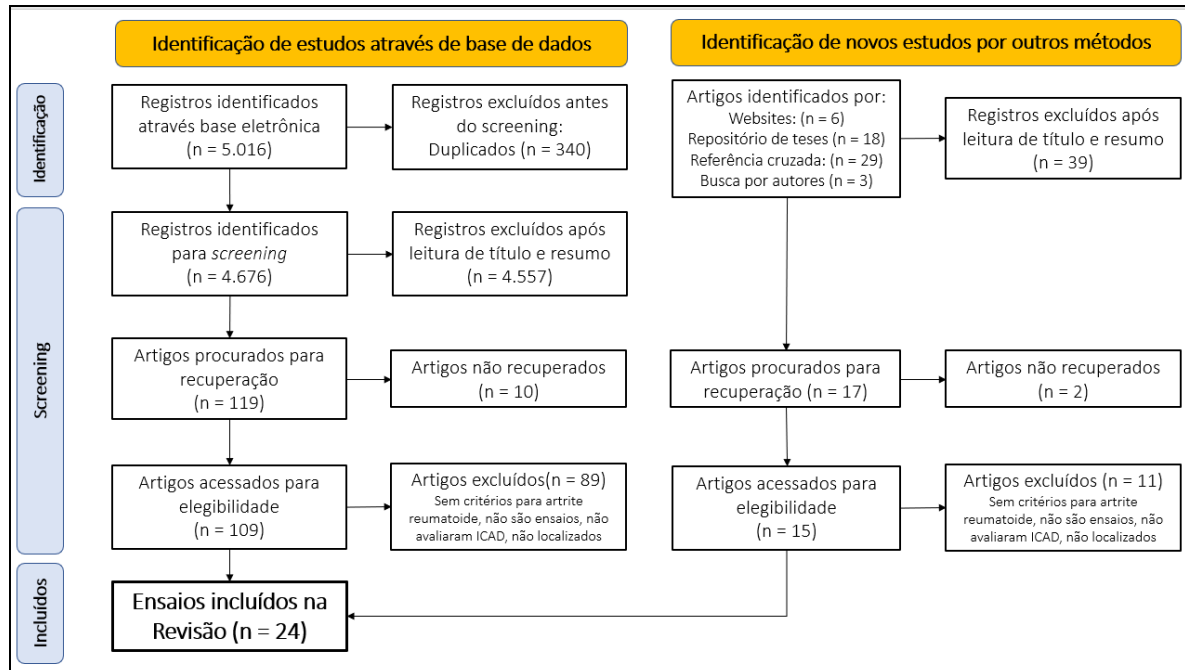
Após a avaliação dos 109 artigos selecionados inicialmente para leitura na íntegra, assim como dos 56 artigos encontrados por referência cruzada, indicação de autores contatados e *gray literature*, foram excluídos 141 estudos, chegando a um número final de 24 artigos elegíveis para inclusão na revisão sistemática. A tabela descrevendo as razões para exclusão dos estudos que foram avaliados na íntegra encontra-se no Anexo 1.

A identificação e recuperação dos ensaios, na íntegra, que fizeram referência a qualquer tipo de intervenção dietética, constatou o aparecimento mais frequente de quatro grupos de intervenções (ou associações entre as mesmas), a saber:

1. Intervenções com prebióticos e probióticos.
2. Intervenção com ômega-3 através da suplementação com óleos de peixe ou marinhos: neste grupo houve predominância da suplementação com óleo de peixe, porém encontramos estudos que utilizaram óleo de mexilhão de casca dura, óleo de fígado de bacalhau, óleo de mexilhão azul e óleo de microalga.
3. Intervenções com dietas específicas: neste grupo observamos os estudos que avaliaram as diferentes dietas na artrite reumatoide, tais como: dieta vegana, que não inclui qualquer alimento de origem animal, e dieta mediterrânea – que contém pouca quantidade de carne, muito peixe, mais frutas, vegetais e azeite de oliva;
4. Intervenções diversas: neste grupo separamos as outras intervenções alimentares estudadas no tratamento da artrite reumatoide, sendo algumas já

conhecidas entre a prática dos reumatologistas, como por exemplo: suplementação com colecalciferol, glucosamina em pó e suco de cranberry. Outras menos convencionais também foram encontradas e incluídas nesse grupo, tais como: suplementação com ácido linoleico, cápsulas contendo canela em pó, cápsulas com pó de rosa mosqueta, quercetina, pó de gengibre e chá de camomila.

**Figura 4:** Diagrama de fluxo demonstrando o processo de seleção do estudo



Fonte: o autor

Do total de artigos encontrados, cinco artigos pertencem ao grupo que avaliou “**Intervenções com prebióticos e probióticos**” (ALAVI et. al., 2011; ALIPOUR et. al., 2014; PINEDA et. al., 2011; ZAMANI et. al., 2016, 2017).

Elencamos a seguir, com cinco ensaios, foi o grupo que testou “**Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos**” (DAS GUPTA et. al., 2009; DAWCZYNSKI et. al., 2018; FU et. al., 2015; RAJAEI et. al., 2015; VESELINOVIC et. al., 2017).

Foram encontrados dois ensaios do grupo que avaliou “**Intervenções com dietas específicas**”, um deles que abordou a dieta veganas e *living food* e outro que testou a dieta mediterrânea (NENONEN et. al., 1998; SKÖLDSTAM; HAGFORS; JOHANSSON, 2003).

O tipo de intervenção mais prevalente foi o grupo “**Outras intervenções alimentares/ suplementações**”, com dez ensaios selecionados (ARYAEIAN et. al.,

2009, 2019; GARGARI et. al., 2015; JAVADI et. al., 2017; LINDQVIST et. al., 2018; NAKAMURA et. al., 2007; PIROUZPANAH et. al., 2017; SALESI; FARAJZADEGAN, 2012; SHISHEHBOR F. et. al., 2018a; THIMÓTEO et. al., 2019; WILLICH et. al., 2010).

A relação de todos os ensaios com os dados demográficos dos pacientes encontra-se na Tabela 5.

**Tabela 5:** dados demográficos e características dos pacientes incluídos nos ensaios selecionados.

Autor e ano	Tamanho amostral (N total) / país	Faixa etária em anos média (DP)	Sexo (percentual de mulheres)	Critério de AR	Tempo de doença em anos	Atividade de doença ao início
<b>Intervenções com prebióticos e probióticos</b>						
<i>Alavi et. al., 2011</i>	N=69 Inglaterra	60 (10,5)	71,70%	ARA 1987	NI	4,29 (1,98-6,77) (DAS)
<i>Alipour et. al., 2014</i>	N=46 Irã	41,14 (12,65) * 44,29 (9,77) **	100%* 100%**	ARA 1987	5,25 (3,75-10,0) * 4,75 (3,0-9,0) **	2,56 (1,01) * 2,31 (0,90) ** (DAS28)
<i>Pineda et. al., 2011</i>	N=29 Candadá	63,8 (7,5) * 59,1(9,1) **	93,33%* 92,85%**	ARA 1987	19 (12,4) * 13,7 (8,4) **	4,18(1,05) * 4,83 (0,91) ** (DAS)
<i>Zamani et. al., 2016</i>	N=60 Irã	52,2 (12,2) * 50,6 (13,1) **	83,3%* 86,7**	ARA 1987	7,0 (5,7) * 7,- (6,7) **	4,0 (0,7) * 4,1 (0,7) ** (DAS28)
<i>Zamani et. al., 2017</i>	N=54 Irã	49,3 (11,0) * 49,5 (12,9) **	81,5* 88,9**	ARA 1987	7,7 (6,1) * 7,5 (6,4) **	4,2 (0,7) * 3,6 (0,8) ** (DAS28)
<b>Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos</b>						
<i>Das Gupta et. al., 2009</i>	N=70 Bangladesh	44,7 (7,7) * 49,9 (8,2) **	66,6%* 66,6%**	ARA 1987	NI (> 6 meses)	7,23 (0,44) * 7,29 (0,39) ** (DAS28)
<i>Dawczynski et. al., 2018</i>	N=76 Alemanha	61,3 (12,8)	84,21%	ACR/ EULAR 2010	NI	4,3 (0,8) (DAS28)
<i>Fu et. al., 2015</i>	N=50 China	56,6 (2,8) * 58,3 (2,18) **	66,6%* 75%**	ACR/ EULAR 2010	7,1 (0,76) * 8,0 (0,87) **	5,8 (0,12) * 5,71 (0,15) ** (DAS28)
<i>Rajaei et. al., 2016</i>	N=60 Irã	44 (20-61)	81,66%	ARA (1987)	NI (< 6 meses)	NI
<i>Veselinovic et. al., 2017</i>	N=60 Sérvia	54 (8) * 57 (8) * 59 (7) **	100%	ACR/ EULAR 2010	6,6 (4,0) * 8,1 (2,7) * 7,2 (2,6) **	4,99 (0,88) * 4,76 (0,85) * 4,66 (0,80) ** (DAS28)
<b>Intervenções com dietas específicas</b>						

<i>Nenonen et. al.</i> , 1998	N=43 Finlândia	49,1 (7,1) * 55,6(10,8) **	94,73% * 95% **	ARA 1987	12,6 (10,3) * 16,1 (13,6) **	3,26 (2,88-3,63) * 3,44 (2,94-3,94) ** (DAS)
<b>Skoldstam et. al., 2003</b>	<b>N=56</b> Suécia	<b>58 (33-73) *</b> <b>59 (35-75) **</b>	<b>80,76% *</b> <b>80% **</b>	<b>ARA</b> <b>1987</b>	<b>17 (2-59) *</b> <b>10 (2-30) **</b>	<b>4,4 (2,19-7,00) *</b> <b>4,3 (2,2-6,9) **</b> (DAS28)
<b>Outras intervenções alimentares/ suplementações</b>						
<i>Aryaeian et. al., 2009</i>	N=52 Irã	46,23 (13,07) * 43,77 (12,75) * 47,95 (11,14) **	86,36% * 77,27% * 86,36% **	ARA 1987	9,95 (8,41) * 8,80 (3,44) * 7,9 (2,44) **	4,63 (1,26) * 4,52 (1,08) * 4,35 (3,78) ** (DAS28)
<i>Aryaeian et. al., 2019</i>	N=70 Irã	48,63 (2,38) * 46,67 (1,94) **	87,87% * 90% **	ACR/ EULAR 2010	18,12 (4,13) * 14,87 (4,13) **	4,73 (0,27) * 4,51 (0,27) ** (DAS28)
<i>Fatell et. al., 2018</i>	N= 41 Brasil	58 (47-65) * 52 (42-63) **	75% * 85,71%**	ACR/ EULAR 2010	NI NI	2,57 (2,22-3,21) * 2,96 (2,55-4,12) ** (DAS28)
<i>Gargari et. al., 2015</i>	N=70 Irã	36,09 (8,77) * 38,28 (8,63) **	100%	ACR/ EULAR 2010	7,26 (4,9) * 6,78 (4,72) **	2,11 (0,72) * 2,14 (0,76) ** (DAS28)
<i>Javadi et. al., 2016</i>	N=50 Irã	46,55 (9,94) * 48,00 (8,39) **	100%	ARA 1987	5,17 (3,82) * 4,86 (3,02) **	3,22 (0,93) * 3,13 (1,10) ** (DAS28)
<i>Lindqvist et. al., 2018</i>	N=46 Suécia	57 (32-66)	100%	NI	NI	4,0 (3,1-6,1) (DAS28)
<i>Nakamura et. al., 2007</i>	N=51 Japão	61,4 (41-81) * 62,6 (43-81) **	88% * 84,61 **	ARA 1987	11,6 (1-37) * 9,2 (1-30) **	3,94 (0,69) * 3,96 (0,76) ** (DAS28)
<i>Pirouzpanah et. al., 2017</i>	N=44 Irã	48,9 (1,86) * 46,13 (3,23) **	100%	ACR/ EULAR 2010	11,3 (1,71) * 8,83 (1,83) **	3,36 (0,17) * 3,37 (0,28) ** (DAS28)
<i>Salesi et. al., 2012</i>	N=117 Irã	49,9 (13) * 50 (12,7) **	NI	ARA 1987	NI (>= 24 meses)	5,4 (1,1) * 5,5 (1,3) ** (DAS28)
<i>Shishehbor et. al., 2018</i>	N=40 Irã	44,66 (11,22) * 49,11 (7,45) **	100%	ACR/ EULAR 2010	6,27 (3,04) * 5,00 (2,22) **	6,04 (0,52) * 5,35 (0,76) ** (DAS28)
<i>Thimoteo et. al., 2018</i>	N=41 Brasil	50,5 (40-60) * 55 (51-65) **	100%	ACR/ EULAR 2010	10,5 (2,8) * 10,8 (0,3) **	3,48 (2,68-4,65) * 3,59 (3,19-5,23) ** (DAS28)
<i>Willich et. al., 2010</i>	N=89 Alemanha	57,0 (10,6) * 56,1 (12,0) **	86% 93%	ARA 1987	12,7 (9,2) * 13,0 (9,9) **	4,82 (1,33) * 4,71 (1,01) ** (DAS28)

Fonte: o autor

\*grupo intervenção; \*\* grupo controle; NI: não informado no ensaio; DP; desvio padrão; AR: artrite reumatoide; ARA: Associação Americana de Reumatismo; ARA 1987: Critérios de Classificação Revisados em 1987 pela Associação Americana de Reumatologia; ACR/ EULAR 2010: Critérios elaborados pelo Colégio Americano de Reumatologia em conjunto com a Liga Europeia Contra o Reumatismo; DAS: Escore de Atividade de Doença; DAS 28, Escore de Atividade de Doença usando 28 articulações.

**Tabela 6** – Resultados dos ensaios selecionados.

Autor e ano	País	Intervenções	Controle	Tempo de seguimento	Resultados (diferença de média entre os grupos intervenção e placebo)	Conflito de interesse declarado
<b>Intervenções com prebióticos e probióticos</b>						
<i>Alavi et al., 2011</i>	Inglaterra	Prebiótico: composto ativo com polissacarídeos derivados de plantas (N=33)	Placebo – farinha de arroz (N=36)	24 semanas	DAS (0,009) #	Sim
<i>Alipour et al., 2014</i>	Irã	Probiótico: Lactobacillus casei 01 10 <sup>8</sup> UFC (N=22)	Placebo – maltodextrina (N=24)	8 semanas	DAS28 (p=0,002)	Não
<i>Pineda et al., 2011</i>	Canadá	Probiótico: Lactobacillus rhamnosus GR-1 Lactobacillus reuteri RC-14 (N=15)	Placebo idêntico (N=14)	12 semanas	DAS (p=0,77)	Não declarado
<i>Zamani et al., 2016</i>	Irã	Probiótico: Lactobacillus acidophilus/ Lactobacillus casei/ Bifidobacterium bifidum (N=30)	Placebo idêntico – amido (N=30)	8 semanas	DAS28 (p=0,01)	Não
<i>Zamani et al., 2017</i>	Irã	Simbiótico: Lactobacillus acidophilus/ Lactobacillus casei/ Bifidobacterium bifidum + Prebiótico - inulina (N=27)	Placebo idêntico – amido (N=27)	8 semanas	DAS28 (p<0,001)	Não
<b>Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos</b>						
<i>Das Gupta et al., 2009</i>	Bangladesh	Indometacina + ômega 3 (N=50)	Indometacina (N=20)	12 semanas	DAS28 (p<0,05)	Não declarado



<i>Dawczynski et. al., 2018</i>	Alemanha	Óleo de microalga (N=38)	Placebo – óleo de Girassol (N=38)	10 semanas	DAS28 (p=0,072)	Não declarado
<i>Fu et. al., 2015</i>	China	Óleo de mexilhão de casca dura (N=25)	Placebo (N=25)	24 semanas	DAS28 (p<0,01) CDAI (p<0,01)	Não
<i>Rajaei et. al., 2016</i>	Irã	Ômega 3 (N=30)	Placebo (N=30)	12 semanas	DAS28 (p<0,05)	Não
<i>Veselinovic et. al., 2017</i>	Sérvia	Intervenção 1: Óleo de peixe (N=20) Intervenção 2: Óleo de peixe + óleo de prímula (N=20)	Controle (N=20)	12 semanas	Intervenções 1 e 2 versus controle: DAS28 (p<0,05)	Não

#### **Intervenções com dietas específicas**

<i>Nenonen et. al., 1998</i>	Finlândia	Dieta vegana e "living food" (N=22)	Dieta omnívora (N=21)	12 semanas	DAS (NS)	Não declarado
<i>Skoldstam et. al., 2003</i>	Suécia	Dieta mediterrânea (N=29)	Dieta convencional (N=27)	12 semanas	DAS28 (p=0,047)	Não declarado

#### **Outras intervenções alimentares/ suplementações**

<i>Aryaeian et. al., 2009</i>	Irã	Intervenção 1: Ácido Linoleico Conjugado (N=26) Intervenção 2: Ácido Linoleico Conjugado + vitamina E (N=25)	Placebo (Óleo de girassol e óleo de milho) (N=26)	12 semanas	Intervenções 1 e 2 versus controle: DAS28 (p<0,001)	Não declarado
<i>Aryaeian et. al., 2019</i>	Irã	Pó de gengibre (N=35)	Placebo – Farinha de trigo (N=35)	12 semanas	DAS28 (p =0,003)	Não
<i>Fatel et. al., 2018</i>	Brasil	Óleo de peixe + suco de cranberry (N=20)	Controle – ausência de intervenção (N=21)	13 semanas	DAS28 (p<0,05)	Não
<i>Gargari et.al.,</i>	Irã	Ácido alfa	Placebo –	8 semanas	DAS28 (p=0,44)	Não

	2015		lipoico (N=35)	Maltodextrina (N=35)		
<b>Javadi et. al., 2016</b>	Irã	<b>Quercetina (N=25)</b>	<b>Placebo (N=25)</b>	<b>8 semanas</b>	<b>DAS28 (p=0,04)</b>	<b>Não</b>
<b>Lindqvist et. al., 2018</b>	Suécia	<b>Mexilhão azul (N=23)</b>	<b>Carne 5x por semana (N=23)</b>	<b>11 semanas</b>	<b>DAS28 (0,048)</b>	<b>Não</b>
<i>Nakamura et. al., 2007</i>	Japão	Glucosamina (N=25)	Placebo (N=26)	12 semanas	DAS28 (NS)	Não declarado
<i>Pirouzpanah et. al., 2017</i>	Irã	Chá de camomila (N=22)	Placebo idêntico – farelo de trigo (N=22)	6 semanas	DAS28 (0,54)	Não declarado
<i>Salesi et. al., 2012</i>	Irã	Colecalciferol (N=60)	Placebo (N=57)	12 semanas	DAS 28 (NS)	Não
<b>Shishebor et. al., 2018</b>	Irã	<b>Cápsulas de canela (N=20)</b>	<b>Placebo – cápsulas de amido (N=20)</b>	<b>8 semanas</b>	<b>DAS28 (p&lt;0,001)</b>	<b>Não</b>
<b>Thimoteo et. al., 2018</b>	Brasil	<b>Suco de cranberry (N=23)</b>	<b>Controle (ausência de intervenção) (N=18)</b>	<b>12 semanas</b>	<b>DAS28 (p=0,048)</b>	<b>Não declarado</b>
<b>Willich et. al., 2010</b>	Alemanha	<b>Cápsulas de pó de rosa mosqueta (N=44)</b>	<b>Placebo idêntico (N=45)</b>	<b>24 semanas</b>	<b>DAS28 (p=0,02)</b>	<b>Não declarado</b>

Fonte: o autor

Observações: os ensaios que apresentaram significância estatística em relação a redução da atividade da artrite reumatoide pelo uso das intervenções dietéticas encontram-se destacados em negrito; # A diferença encontrada foi favorável ao placebo; NS: estatisticamente não significante; DAS: Escore de Atividade de Doença; DAS 28, Escore de Atividade de Doença usando 28 articulações; SDAI, Índice Simplificado de Atividade de Doença; CDAI, Índice Clínico de Atividade de Doença.

No grupo “**intervenções com prebióticos e probióticos**”, encontramos apenas um ensaio que utilizou prebiótico (ALAVI et. al., 2011). Neste ensaio foi avaliada a utilização de um composto ativo com polissacarídeos derivados de plantas por 24 meses. Os principais ingredientes neste composto eram extrato de *aloe vera*, arabinogalactan, goma *ghatti*, goma *tragacanto* (alfarroba) e glucosamina. Tal suplementação não resultou na mudança clinicamente significativa da atividade de doença, embora houvesse respondedores em ambos os grupos. Na comparação das médias do DAS entre os grupos intervenção e placebo, a diferença foi significativa em desfavor do grupo intervenção.

Dos quatro ensaios restantes, três apresentaram melhora significativa pelo DAS 28, sendo que em um deles foram associados probióticos aos prebióticos (ALIPOUR et. al., 2014; ZAMANI et. al., 2016; ZAMANI et. al., 2017). O primeiro

ensaio avaliou por oito semanas o uso de *Lactobacillus casei* ( $10^8$  unidades formadoras de colônia (UFC)), comparado a placebo. O segundo ensaio avaliou por oito semanas uma associação de *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  UFC/g), *Lactobacillus casei* ( $2 \times 10^9$  UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  UFC/g) comparado a placebo. O terceiro ensaio, conduzido pelo mesmo grupo do anterior, analisou por oito semanas um simbiótico – associação de um probiótico a um prebiótico – testando a associação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* ( $2 \times 10^9$  UFC/g cada) com o prebiótico inulina (800 mg).

O estudo que não demonstrou redução significativa da atividade da doença pelo DAS foi conduzido no Canadá (PINEDA *et. al.*, 2011). Neste estudo foi avaliado o uso de *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 associado a *Lactobacillus reuteri* RC-14 em comparação a placebo com características físicas idênticas.

Dos cinco ensaios que utilizaram “**Intervenções com ômega-3 através de óleos de peixe e óleos marinhos**”, apenas um deles não evidenciou melhora significativa da atividade de doença, avaliada pelo DAS 28 (DAWCZYNSKI *et. al.*, 2018). Porém estes resultados devem ser interpretados com cautela, pois no tocante à qualidade destes ensaios, foi observado que na avaliação do risco de viés deste grupo, quatro deles apresentaram **risco alto de viés** e um ensaio apresentou risco não claro de viés. A avaliação global do grupo sugere que haja no mesmo um risco significativo de viés.

No tocante às **Intervenções com dietas específicas**, selecionamos apenas dois ensaios: o primeiro avaliou a associação da dieta vegana e “*alimentação viva*” comparado à dieta omnívora durante 12 semanas. Ao final do ensaio, não houve melhora significativa da atividade da doença medida pelos ICADs na comparação entre os grupos dieta vegana e omnívora (NENONEN *et. al.*, 1998). O segundo ensaio, realizado na Suécia, avaliou o uso a dieta mediterrânea na artrite reumatoide, também durante 12 semanas. Neste, o a atividade da doença avaliada pelo DAS 28 melhorou significativamente no grupo intervenção em relação ao grupo controle, ou seja, dieta convencional (SKÖLDSTAM; HAGFORS; JOHANSSON, 2003).

No grupo “**Outras intervenções alimentares/ suplementações**” foram alocadas todos as intervenções dietéticas não agrupadas nas outras categorias citadas acima e que foram avaliadas cada qual em apenas um ensaio clínico. Neste grupo foram encontrados onze ensaios. Destes, sete estudaram intervenções que

revelaram melhora clínica significativa da atividade da doença medida pelo DAS 28 em relação ao grupo controle, a saber: ácido linoleico conjugado (com e sem vitamina E) comparado ao óleo de girassol e ao óleo de milho (12 semanas) (ARYAEIAN *et. al.*, 2009); pó de gengibre 1,5 gramas comparado à farinha de trigo (12 semanas) (ARYAEIAN *et. al.*, 2019); quercetina 500 mg ao dia comparado ao placebo (oito semanas) (JAVADI *et. al.*, 2017); consumo de mexilhão azul (fonte de selênio, zinco e também de ômega-3) (LINDQVIST *et. al.*, 2018), cápsulas de canela (4 cápsulas de 500 mg ao dia) comparadas a cápsulas de amido de trigo (oito semanas) (SHISHEHBOR *et. al.*, 2018b); suco de *cranberry* com baixa caloria 500 ml ao dia comparado à ausência de intervenção (12 semanas) (THIMOTEO *et. al.*, 2019); e cápsulas com 5 gramas de pó de rosa mosqueta comparadas ao placebo idêntico (24 semanas) (WILLICH *et. al.*, 2010).

Encontramos um ensaio que avaliou a atividade da artrite reumatoide após reposição de vitamina D – colecalciferol (SALESI; FARAJZADEGAN, 2012). Neste ensaio foi analisado o uso de 50.000 unidades internacionais (UI) de colecalciferol por semana, durante 12 semanas. Não foram encontradas diferenças significativas na atividade de doença analisada pelo DAS 28, comparado ao grupo placebo.

Uma intervenção curiosa testada foi o efeito da ingestão de um copo de chá com 3 gramas de camomila ensacada, infundida em 150 ml de água fervendo, por 10 minutos, duas vezes ao dia, por seis semanas, comparada à infusão de farelo de trigo que possuía as mesmas características e odor (PIROUZPANAH *et. al.*, 2017). Tal intervenção não apresentou melhora significativa da atividade de doença pelo DAS 28 comparada ao placebo.

Um ensaio conduzido no Japão avaliou os efeitos da glucosamina, nos pacientes com artrite reumatoide (NAKAMURA *et. al.*, 2007). Uma dose de 1,5 grama foi utilizada comparada ao placebo, durante 12 semanas não evidenciou redução significativa na atividade da doença, medida pelo DAS28.

Figura 5: Avaliação do risco de viés pelo instrumento *Cochrane Risk of Bias Tool*.

		Viés de Seleção: geração da sequência aleatória	Viés de Seleção: ocultamento da alocação	Viés de performance	Viés de detecção	Viés de atrito	Viés de reporte	Outros vieses
<b>Intervenções com prebióticos e probióticos</b>	Alavi et. al., 2011	+	+	+	+	+	?	?
	<b>Alipour et. al., 2014</b>	+	?	+	+	-	?	?
	Pineda et. al., 2011	?	+	+	+	+	?	-
	<b>Zamani et. al., 2016</b>	+	+	+	?	+	+	?
	<b>Zamani et. al., 2017</b>	+	+	+	+	?	?	?
<b>Intervenções com ômega 3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos</b>	<b>Das Gupta et. al., 2009</b>	?	?	-	-	?	+	?
	Dawczynski et. al., 2018	?	?	?	?	-	?	?
	<b>Fu et. al., 2015</b>	?	?	-	?	?	?	?
	<b>Rajaei et. al., 2016</b>	-	?	?	?	?	?	?
	<b>Veselinovic et. al., 2017</b>	?	?	-	?	+	+	?
<b>Intervenções com dietas específicas</b>	Nenonen et. al., 1998	?	-	-	+	-	?	?
	<b>Skoldstam et. al., 2003</b>	?	?	-	-	+	?	?
<b>Outras Intervenções alimentares/ suplementações</b>	<b>Aryaeian et. al., 2009</b>	+	?	?	?	+	?	?
	<b>Aryaeian et. al., 2019</b>	+	+	+	?	+	+	?
	<b>Fatel et. al., 2018</b>	?	?	-	?	?	-	?
	Gargari et al., 2015	+	+	+	?	+	+	?
	<b>Javadi et. al., 2016</b>	+	+	+	+	+	+	+
	<b>Lindqvist et. al., 2018</b>	+	+	-	+	+	+	?
	Nakamura et. al., 2007	?	?	?	?	+	?	?
	Pirouzpanah et. al., 2017	?	?	+	+	?	?	?
	Salesi et. al., 2012	?	?	?	?	-	?	?
	<b>Shishehbor et. al., 2018</b>	+	+	+	+	+	+	?
	<b>Thimoteo et. al., 2018</b>	?	?	-	+	+	+	?
<b>Willich et. al., 2010</b>	+	?	?	?	+	+	?	

Fonte: o autor

Nota: Os ensaios com nome em negrito foram os que mostraram melhora clínica significativa do grupo intervenção em relação ao controle.

De uma forma geral a qualidade dos ensaios incluídos nesta revisão não pode ser considerada adequada. O único ensaio com baixo risco de viés em todos os domínios foi o publicado por Javadi et. al. (2016) (Figura 5 e Tabela 6). Oito ensaios apresentaram risco não claro de viés ao serem avaliados pelo RoB. Por outro lado, 11 ensaios (ALIPOUR et. al., 2014; DAS GUPTA et. al., 2009; DAWCZYNSKI et. al., 2018; NENONEN et. al., 1998; PINEDA et. al., 2011; RAJAEI et. al., 2016; SALESI et. al., 2012; SKOLDSTAM et. al., 2003; THIMOTEO et. al., 2018; VESELINOVIC et. al., 2017) apresentaram alto risco de viés, limitando a incorporação das informações obtidas pelos mesmos (Tabela 6).

Em relação aos domínios do *RoB* que apresentaram baixo risco de viés em pelo menos metade (11) dos ensaios incluídos nesta revisão sistemática, destacamos apenas os seguintes: viés de seleção: geração da sequência aleatória, viés de atrito (este último também apresentou em quatro estudos um elevado risco de viés) e viés de reporte. Por outro lado, os domínios viés de performance, viés de detecção e viés de reporte, apresentaram um elevado risco de viés em pelo menos três ensaios, mostrando que ainda existem limitações importantes na interpretação dos resultados de alguns ensaios clínicos.

## 7 DISCUSSÃO

Esta Revisão Sistemática da Literatura objetivou sintetizar as evidências obtidas nos ensaios clínicos sobre intervenções dietéticas como tratamento adjuvante da artrite reumatoide.

Conforme ocorre na maioria das revisões sistemáticas realizadas com estratégias de busca muito sensíveis, apesar da seleção inicial de mais de cinco mil registros e da seleção para leitura na íntegra de 109 artigos, foram incluídos nesta revisão apenas 24 ensaios clínicos.

Ressaltamos que apenas 16 dos 24 ensaios clínicos apresentaram significância estatística do efeito as intervenções dietéticas para o tratamento adjuvante da artrite reumatoide. Tanto a duração dos ensaios ser igual ou inferior a 12 semanas, o ano de condução deles, bem como a declaração de conflito de interesses não parecem influenciar no achado de significância estatística nos resultados. Entretanto, podemos até questionar se os efeitos positivos das intervenções dietéticas na atividade da doença possam não permanecer por prazos superiores a 12 semanas.

Ainda em relação à explicação para ausência de significância estatística na resposta às intervenções dietéticas, podemos supor que o tempo de doença superior a 10 anos nos pacientes destes ensaios possa limitar os efeitos destas intervenções em relação à atividade da doença. Dos sete ensaios que deixaram de mostrar eficácia das intervenções dietéticas, quatro incluíram pacientes com uma média superior a 10 anos de doença e três deles não apresentaram esta informação. Em contraste, dos 15 que evidenciaram eficácia das intervenções dietéticas apenas três incluíram pacientes com média superior a 10 anos de doença (Tabelas 4 e 5). Paciente com mais de 10 anos de doença muitas vezes não a apresentam mais chances de resposta a quaisquer tratamentos instituídos, pois já apresentam muitas alterações estruturais nas articulações acometidas, além de perda funcional. Além disto, os ICADs nesse grupo podem inclusive não serem fidedignos, pois as contagens das articulações dolorosas e/ ou edemaciadas podem ser elevadas independente da atividade da doença. Estas articulações podem estar dolorosas devido ao simples fato de apresentarem lesões estruturais, como também podem apresentar aumento crônico de volume articular sem atividade de doença.

Em relação à qualidade da execução e do relato da maioria dos ensaios incluídos nesta revisão, destacamos de uma forma geral, que são estudos com qualidade inadequada. Isto porque apenas um ensaio (Javadi et. al., 2016) apresentou baixo risco de viés pelo RoB, com onze ensaios apresentando alto risco. Este fato pode ser explicado pelas dificuldades intrínsecas a realização de ensaios de intervenções dietéticas, tanto em relação a escolha adequada dos placebos, bem como a execução de ensaios deste tipo, mais complexos do que ensaios clínicos de medicamentos. Outro exemplo é a dificuldade do cegamento dos pacientes e dos avaliadores nos ensaios que avaliaram alguns tipos de intervenções dietéticas que não permitiam mascarar o placebo, tais como a dieta mediterrânea.

Conforme já apresentado na seção de **Resultados** da presente revisão sistemática, considerando a classificação empregada para os tipos de intervenções dietéticas, foram encontrados em ordem decrescente de número de ensaios clínicos por tipo de intervenção dietética: **“Outras intervenções alimentares/suplementações”** (onze ensaios), **“Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos”** (cinco ensaios), **“Intervenções com prebióticos e probióticos”** (cinco ensaios) e **“Intervenções com dietas específicas”** (dois ensaios). Discutiremos a seguir, aspectos referentes a cada um dos tipos de intervenções dietéticas elencados nessa revisão.

No grupo **“intervenções com prebióticos e probióticos”**, o único ensaio no qual a intervenção testada foi prebiótico isolado (ALAVI et. al., 2011), apresentou diferença significativa em desfavor do grupo intervenção. Entre as possíveis explicações para este achado, ressaltamos a média da faixa etária da população estudada neste ensaio – 60 (10,5) anos, mais elevada do que a dos pacientes dos outros ensaios deste grupo (Tabela 5), desta forma este grupo estaria mais sujeito a quadros algícos não relacionados à inflamação, pelo maior risco de alterações estruturais articulares.

Neste grupo, que incluiu além do ensaio clínico descrito acima outros quatro ensaios, apenas um deles que incluiu o uso de probiótico como intervenção (PINEDA et. al., 2011) não apresentou significância estatística na redução da atividade clínica. Ressaltamos neste ensaio três detalhes: a utilização de outras cepas de lactobacillus, maior tempo médio de doença entre os pacientes avaliados e o relato do autor informando que o número de pacientes que realizaram o estudo foi menor do que o calculado como ideal.



Uma explicação para os efeitos benéficos dos probióticos em relação à redução da atividade da artrite reumatoide foi apresentada em uma revisão não sistemática (narrativa) recente (OLIVIERO; SPINELLA, 2020). Nela, foram agrupados oito ensaios sobre probióticos na artrite reumatoide, três dos quais também selecionados pela nossa busca (ALIPOUR et al., 2014; PINEDA et al., 2011; ZAMANI et al., 2016). Ao final, os autores concluíram que o efeito da suplementação nos pacientes com artrite reumatoide com probióticos leva a um benefício geral, principalmente à curto prazo. Esse efeito parece ser espécie e cepa-específico.

No grupo dos ensaios que utilizaram **“Intervenções com ômega-3 através de óleos de peixe e óleos marinhos”** (composto por cinco ensaios), apenas um ensaio não evidenciou melhora significativa da atividade de doença (DAWCZYNSKI et. al., 2018). Neste ensaio, os autores utilizaram óleo de microalgas do *Schizochytrium sp.* como fonte de DHA (2,1 DHA ao dia). Apesar do resultado não significativo pelo DAS 28, o grupo intervenção apresentou melhora significativa no número de articulações dolorosas ( $p=0,017$ ). Curiosamente, este ensaio foi o de menor duração no grupo **“Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos”** (10 semanas) bem como a população de maior faixa etária – 61,3 (12,6) anos (Tabelas 4 e 5). Estes dois fatos podem explicar a ausência de resposta ao tratamento. Talvez 10 semanas seja um período insuficiente para ocorrerem as alterações imunológicas ou metabólicas que possibilitem a redução da inflamação articular. Em relação à maior faixa etária, vale a mesma hipótese que elaboramos acima no caso dos probióticos.

Ainda em relação a este grupo (**Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos**) um aspecto digno de nota foi o fato de que um dos ensaios do grupo apresentou no grupo intervenção resultados relativos às respostas ACR 20, 50 e 70 (ou seja, respectivamente melhora de 20%, 50% e 70% de um grupo de variáveis que medem a atividade da doença) muito superiores aos resultados encontrados com tratamento medicamentoso, mesmo nos com os medicamentos mais potentes que são os imunobiológicos (RAJAEI et. al., 2015). Tentamos fazer contato com o primeiro autor deste ensaio por correio eletrônico, solicitando esclarecimentos sobre os dados, porém após mais de uma semana não obtivemos resposta.

Por fim, em relação a este grupo (**Intervenções n-3 através dos óleos de peixe e óleos marinhos**), nossos resultados estão de acordo com os encontrados

em uma revisão sistemática que selecionou ensaios publicados até 2015 utilizando o ômega-3 na artrite reumatoide (ABDULRAZAQ; INNES; CALDER, 2017). Foram encontrados 18 ensaios, dos quais 10 apresentaram resultados significativos para redução da dor articular no grupo que fez uso de ômega 3 em relação ao grupo controle. Os autores concluíram que o uso do ômega 3 pode apresentar um papel terapêutico no tratamento do quadro álgico acarretado pela inflamação nos pacientes com artrite reumatoide. As doses de 3 a 6 gramas ao dia parecem ser mais eficazes.

Em relação ao grupo **Intervenções com dietas específicas**, dos dois ensaios selecionados, apenas o que avaliou dieta mediterrânea na artrite reumatoide mostrou redução da atividade da doença (pelo DAS 28) (SKÖLDSTAM; HAGFORS; JOHANSSON, 2003). Podemos explicar esta melhora pelas características anti-inflamatórias causadas pelos efeitos antioxidantes da dieta mediterrânea relatados há mais de 20 anos na literatura médica em geral.

Dos onze ensaios do grupo **“Outras intervenções alimentares/ suplementações”**, sete avaliaram intervenções que apresentaram redução significativa da atividade da doença (ARYAEIAN et. al., 2009; ARYAEIAN et. al., 2019; JAVADI et. al., 2017; SHISHEHBOR et. al., 2018b; THIMOTEO et. al., 2019; WILLICH et. al., 2010). Cada um destes ensaios apresenta um racional para explicar a redução da atividade da doença.

Destacamos que entre os ensaios que evidenciaram redução da atividade de doença, o ensaio realizado na Suécia que avaliou o consumo de mexilhão azul, que constitui uma fonte de selênio, zinco e de ômega-3 (LINDQVIST et. al., 2018). O grupo intervenção apresentou melhora significativa da atividade da doença, apenas quando esta foi avaliada pelo DAS28-PCR (ou seja, quando a avaliação da atividade laboratorial incluída na fórmula do DAS28 era medida pela proteína-C-reativa), porém não foi constatada esta melhora pelo DAS28 (ou seja, quando a avaliação da atividade laboratorial incluída na fórmula do DAS28 era medida pela VHS). A duração deste ensaio foi de 11 semanas. Pondera-se que essa diferença de resultados entre os dois ICADs tenha como racional o tempo maior que a VHS leva para se alterar, comparativamente à proteína C reativa (WELLS et al., 2009).

Em relação aos ensaios clínicos deste grupo (**“Outras intervenções alimentares/ suplementações”**) que não evidenciaram redução significativa da atividade da doença, destacamos inicialmente o que avaliou a reposição de vitamina

D (colecalfiferol) (SALESI; FARAJZADEGAN, 2012). O autor deste ensaio teceu um comentário sobre suas limitações, ponderando que o tamanho da amostra foi pequeno, e que utilizou “baixa” dose de colecalfiferol pela preocupação com a hipercalcemia. Ressaltamos também que apesar de termos encontrado outros ensaios clínicos que avaliaram a reposição de colecalfiferol na artrite reumatoide, estes não atenderam ao critério de inclusão da presente revisão sistemática, principalmente por testarem tal intervenção em um subgrupo de pacientes com deficiência prévia de vitamina D (ANEXO 1).

O segundo ensaio clínico deste grupo (“**Outras intervenções alimentares/suplementações**”) que também não foi eficaz em relação à redução da atividade da artrite reumatoide foi o que comparou chá camomila com infusão de farelo de trigo que possuía as mesmas características e odor (PIROUZPANAH et. al., 2017). Os vários raciais para a utilização desta intervenção na artrite reumatoide foram elencados pelos autores do ensaio na discussão do mesmo, que argumentava que a camomila possui um alto nível de fenóis, como coumarina e flavonoides, que capturam os radicais livres, sendo excelente antioxidante, e também inibidor da enzima ciclooxigenase. O grupo intervenção, apesar de ter apresentado diminuição significativa no número de articulações dolorosas e da VHS (exame laboratorial que avalia de forma indireta a atividade inflamatória) em relação ao placebo, não evidenciou melhora significativa ao ser considerado o ICAD empregado composto (no caso o DAS28). Podemos explicar este achado através de algumas hipóteses. Uma delas, já apresentada na discussão desta revisão sistemática, consiste na duração muito curta deste ensaio (apenas 11 semanas), talvez insuficiente para mostrar os resultados desejados. Outra hipótese consiste na possibilidade de limitação do DAS28 como instrumento da avaliação da atividade da doença neste grupo de pacientes. Uma terceira hipótese seria a possibilidade de um efeito antiinflamatório da substância usada como placebo (farelo de trigo), impedindo a percepção das diferenças do efeito do chá de camomila (intervenção testada).

Por último, o terceiro ensaio deste grupo (“**Outras intervenções alimentares/suplementações**”) que não revelou eficácia foi o que avaliou os efeitos da glucosamina (nutracêutico utilizado classicamente para tratamento de osteoartrite), nos pacientes com artrite reumatoide (NAKAMURA et. al., 2007). Apesar dos autores deste ensaio considerarem plausível a hipótese da glucosamina diminuir os níveis de prostaglandina E2, tal como as metaloproteinasas da matriz (enzimas produzidas por

condrócitos e sinoviócitos), ao final do estudo o grupo intervenção não apresentou melhora significativa na atividade da doença, medida pelo DAS28, comparado ao grupo placebo. Apesar da glucosamina classicamente ser realmente empregada como “condroprotetor”, aqui novamente podemos citar algumas das hipóteses já apresentadas nos outros parágrafos da discussão da nossa revisão sistemática para justificar a ausência de resposta da intervenção. Uma delas consiste na média de idade elevada tanto dos pacientes do grupo intervenção (61,4 anos, com faixa de variação de 41 a 81 anos), bem como dos pacientes do grupo placebo (62,6 anos, com faixa de variação de 43 a 81 anos). Estas faixas etárias podem estar associadas à limitação da eficácia do efeito anti-inflamatório da glucosamina. Outra hipótese para explicar esta ausência de efeitos seria a curta duração deste ensaio clínico (apenas 11 semanas), talvez insuficiente para diminuição dos níveis da prostaglandina E2, tal como das metaloproteinases da matriz.

Como pontos fortes deste trabalho, ressaltamos a busca ampla pelos ensaios, utilizando estratégias de busca que conferiram alta sensibilidade na captação dos artigos. Esta busca foi complementada pela pesquisa das referências cruzadas. Realizamos também busca nos sites de literatura cinzenta, repositório de teses e dissertações, além do contato com autores. Outro ponto forte é que conduzimos os esforços no sentido de preencher todos os critérios de qualidade para a realização de uma revisão sistemática, preconizados pela diretriz PRISMA e pelo instrumento AMSTAR 2. Esta revisão avaliou a atividade da artrite reumatoide através dos estudos que utilizaram os ICADs. Isto facilita a compreensão dos resultados, uma vez que estes estão largamente difundidos na prática clínica (ENGLAND et al., 2019). Ressaltamos, por último, que esta revisão sistemática é, até o momento, é única revisão da literatura que procurou avaliar a influência de todas as intervenções dietéticas na atividade de doença da artrite reumatoide. Ou seja, foram avaliados além das dietas específicas, o uso de prebióticos e probióticos, intervenções dietéticas diversas e suplementações alimentares.

As principais limitações da revisão sistemática executada foram: i) heterogeneidade dos ensaios clínicos, dificultando a comparação entre os mesmos (inclusive dificultando a realização de meta-análise); ii) o elevado risco de viés de uma grande parte (11/ 23) dos ensaios incluídos; iii) as limitações inerentes aos ensaios de intervenções dietéticas (dificuldade de escolha de placebo adequado e do cegamento); iv) limitação dos ICADs para avaliação da atividade da doença,

principalmente nos pacientes mais idosos ou com mais tempo de doença. Estas limitações dificultam a recomendação na prática clínica da incorporação de alguns dos resultados desta revisão sistemática.

Entendemos ser necessária a elaboração de novos ensaios clínicos avaliando o efeito das intervenções dietéticas na redução da atividade da artrite reumatoide. Editores e revisores das revistas que publicam ensaios clínicos, bem como os autores devem seguir a estratégia recomendada para relato dos mesmos (CONSORT - CONSolidated Standards Of Reporting Trials) (MOHER et al, 2010)

Ainda que exista uma grande heterogeneidade clínica entre os ensaios incluídos nesta revisão sistemática, acreditamos que como desdobramento deste trabalho, podem ser realizadas tentativas de elaboração de meta-análises com os ensaios de alguns dos tipos de intervenções dietéticas. Além disso, como existem outras revisões sistemáticas que abordam este tema, poderia ser realizada uma revisão “guarda-chuva” (revisão de revisões) para levantamento mais completo das evidências a respeito deste tema.

Uma proposta futura que ultrapassa o objetivo de uma dissertação de mestrado seria a tentativa de o resultado desta revisão subsidiar uma discussão e embasar um consenso com especialistas da Sociedade Brasileira de Reumatologia, possivelmente com a utilização do instrumento *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) (GUYATT et al, 2011). Deste modo, os principais achados desta revisão sistemática poderiam ser incorporados para compor as bases de evidências das diretrizes clínicas para manejo desta enfermidade.

## 8 CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática objetivou avaliar o efeito das diversas estratégias nutricionais na atividade da artrite reumatoide. Em síntese, as evidências encontradas são elencadas abaixo:

Probióticos avaliados em ensaios de curta duração se mostraram eficazes na redução da atividade da artrite reumatoide, apesar desse grupo ter um risco não claro de viés.

O uso de suplementação com ômega-3 parece ser eficaz como adjuvante no tratamento da artrite reumatoide, ainda que a maioria dos ensaios clínicos selecionados nesta revisão apresentem riscos elevados de viés.

A suplementação com quercetina, pó de gengibre, cápsulas de canela em pó e cápsulas de rosa mosqueta em pó se mostrou eficaz na atividade da artrite reumatoide em ensaios isolados, porém, com menor risco de viés.

Sugerimos a realização de mais ensaios clínicos sobre intervenções dietéticas para tratamento adjuvante da artrite reumatoide. Os mesmos devem ser executados com o uso de ferramentas validadas e relatados de forma adequada para que suas evidências possam ser incorporadas.

## **9 ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabalho, por tratar-se de Revisão Sistemática, utilizou apenas dados já publicados, e segundo a Resolução 510 do Conselho Nacional de Saúde, de 07 de abril de 2016, é dispensada, portanto, a avaliação prévia por Comitê de Ética e Pesquisa.

## **10 CONFLITOS DE INTERESSES**

Todos os autores envolvidos na realização desta revisão sistemática declaram não ter conflitos de interesses.



## **11 ORÇAMENTO**

O estudo não necessitou de incentivo financeiro na forma de patrocínio para sua realização. Os gastos não cobertos pela Instituição de ensino ficaram a cargo do pesquisador.

## 12 EQUIPE

Marcelo de Souza Pacheco, médico com Título de especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, pesquisador do estudo, médico reumatologista do Hospital Federal dos Servidores do Estado, Coordenador do Ambulatório de Artrite Reumatoide.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/5718498533154913>

Carlos Augusto Ferreira de Andrade pesquisador Titular em Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz e Doutorado em Ciências pela Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca /Fundação Oswaldo Cruz, Mestrado em Engenharia Biomédica pela Coordenação dos Programas de Pós-Graduação em Engenharia / Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) Médico com Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Reumatologia, orientador do estudo e revisor de artigos, Professor Titular da Disciplina de Reumatologia da Universidade de Vassouras.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4782226P6>

Daniele Masterson Tavares Pereira Ferreira: Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde (Fiocruz). Bibliotecária na Seção de Referência da Biblioteca Central do Centro de Ciências da Saúde, Sistema de Bibliotecas da UFRJ. Contribui nas disciplinas dos cursos de pós-graduação para elaboração de revisões sistemáticas, metanálises e diretrizes clínicas. Atua com as temáticas de orientação de pesquisa dos protocolos de busca para revisão sistemática, pesquisa em fontes sobre Medicina Baseada em Evidências, tratamento da informação, disseminação e recuperação da informação em Saúde.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/9633980453907789>

Adriana Danowski: Mestre em medicina interna pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, médica e responsável pela clínica de lúpus do Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/6069628085879783>

Grazielle Lima: Nutricionista e farmacêutica, mestre em Saúde Pública, pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional, pós-graduada em fitoterapia interativa, pós-graduanda em nutrição esportiva funcional, membro da diretoria do Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/8278653698970510>

Sylvia Maria Nicolau Campos: nutricionista e Doutora em Patologia na Área de Alergias Alimentares. Revisora de artigos, professora do Curso de Especialização em Nutrição Clínica Funcional UNIC-SUL - VP consultoria Nutricional e Professora de cursos de Especialização na área de Nutrição Clínica - UNIGRANRIO.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/1600210874519251>

Thaynah Pisani Lisboa: médica residente de reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE/ UERJ.

Link para o *Curriculum Lattes*:

<http://lattes.cnpq.br/0740604984123666>

## REFERÊNCIAS

ABDULRAZAQ, M.; INNES, J. K.; CALDER, P. C. Effect of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids on arthritic pain: A systematic review. **Nutrition**, v. 39–40, p. 57–66, jul. 2017.

ALAVI, A. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study to explore the efficacy of a dietary plant-derived polysaccharide supplement in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 50, n. 6, p. 1111–1119, jun. 2011.

ALBERT, D. A. et al. Criteria for improvement in rheumatoid arthritis: alternatives to the American College of Rheumatology 20. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 5, p. 856–866, maio 2004.

ALETAHA, D. et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 67, n. 10, p. 1360–1364, out. 2008.

ALETAHA, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, set. 2010.

ALETAHA, D. et al. Differences in disease activity measures in patients with rheumatoid arthritis who achieved DAS, SDAI, or CDAI remission but not Boolean remission. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 4, p. 643–644, ago. 2020.

ALETAHA, D.; SMOLEN, J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 320, n. 13, p. 1360–1372, 2 out. 2018.

ALIPOUR, B. et al. Effects of Lactobacillus casei supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind clinical trial. **International journal of rheumatic diseases**, v. 17, n. 5, p. 519-527, 2014.

ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v. 31, n. 3, p. 315–324, mar. 1988.

ARYAEIAN, N. et al. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 12, n. 1, p. 20–28, abr. 2009.

ARYAEIAN, N. et al. The effect of ginger supplementation on some immunity and inflammation intermediate genes expression in patients with active Rheumatoid Arthritis. **Gene**, v. 698, p. 179–185, 2019.

- BICA B.R. et al. Use of alternative medicine among patients in a rheumatology clinic of a university hospital. **Annals of the Rheumatic Disease**, v. 71, n. (Bica B.R.; Louzada D.L.; Fernandes B.S.; Dos Santos Neto P.F.) Internal Medicine, Universidade Federal Rio De Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, 2013.
- BREEDVELD, F. C. Appropriate and effective management of rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 63, n. 6, p. 627–633, 17 mar. 2004.
- BRITSEMMER, K. et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 8, p. 1468–1470, 1 ago. 2011.
- CALDER, P. C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 645–662, 2013.
- DALAL, D. S.; ZHANG, T.; SHIREMAN, T. I. Medicare expenditures for conventional and biologic disease modifying agents commonly used for treatment of rheumatoid arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 50, n. 5, p. 822–826, out. 2020.
- DAS GUPTA, A. B. et al. Role of omega-3 fatty acid supplementation with indomethacin in suppression of disease activity in rheumatoid arthritis. **Bangladesh Medical Research Council Bulletin**, v. 35, n. 2, p. 63–68, ago. 2009.
- DAWCZYNSKI, C. et al. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. **Clinical Nutrition**, v. 37, n. 2, p. 494–504, abr. 2018.
- DESALVO, J. C. et al. Natural Product Dietary Supplement Use by Individuals With Rheumatoid Arthritis: A Scoping Review. **Arthritis Care and Research**, 2019.
- EMERY, P. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 4, p. 290–297, 1 abr. 2002.
- ENGLAND, B. R. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. **Arthritis Care & Research**, v. 71, n. 12, p. 1540–1555, dez. 2019.
- FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA, N.; FERNÁNDEZ MATILLA, M.; CASTELLANO CUESTA, J. A. Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? **Reumatologia Clinica**, v. 12, n. 3, p. 151–157, jun. 2016.
- FORSYTH, C. et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. **Rheumatology International**, v. 38, n. 5, p. 737–747, 2018.
- FU, Y. et al. Lipid Extract from hard-shelled mussel (*mytilus coruscus*) improves clinical conditions of patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 7, n. 1, p. 625–645, 2015.

- FULLERTON, L. et al. Patient priorities in ra research-an exploration of patient perspectives from those enrolled in the Ontario best practices research initiative (OBRI) clinical registry. **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 7, p. 1311–1312, 2015.
- GARGARI, B.P. et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on clinical status and anthropometric indices in women with rheumatoid arthritis. **Current Topics in Nutraceutical Research**, v. 13, n. 1, p. 33–40, 2015.
- HIGGINS, J. P. T. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n. oct18 2, p. d5928–d5928, 18 out. 2011.
- HUANG, E. Y. et al. The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age. **Microbes and Infection**, v. 15, n. 12, p. 765–774, nov. 2013.
- JAVADI, F. et al. The Effect of Quercetin on Inflammatory Factors and Clinical Symptoms in Women with Rheumatoid Arthritis: a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 36, n. 1, p. 9-15, 2017.
- KVIEN, T. K. et al. Considerations for improving quality of care of patients with rheumatoid arthritis and associated comorbidities. **RMD Open**, v. 6, n. 2, p. e001211, jul. 2020.
- LANDEWÉ, R. B. M. et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention: Long-Term Benefits of COBRA Therapy. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 2, p. 347–356, fev. 2002.
- LINDQVIST, H. M. et al. Influence of blue mussel (*Mytilus edulis*) intake on disease activity in female patients with rheumatoid arthritis: The MIRA randomized cross-over dietary intervention. **Nutrients**, v. 10, n. 4, 2018.
- LOUZADA, M. L. DA C. et al. The share of ultra-processed foods determines the overall nutritional quality of diets in Brazil. **Public Health Nutrition**, v. 21, n. 1, p. 94–102, jan. 2018
- LUKAS, C. et al. Favorable effect of very early disease-modifying antirheumatic drug treatment on radiographic progression in early inflammatory arthritis: Data from the Étude et Suivi des Polyarthrites IndifféRenciées récentes (Study and Followup of Early Undifferentiate. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 7, p. 1804–1811, jul. 2011.
- MARQUES NETO, J. F. et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 33, n. 7, p. 169–173, 1993.
- MCINNES, I. B.; O'DELL, J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis: Figure 1. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 11, p. 1898–1906, nov. 2010.

MEGA, Tacila Pires. **Cenário pós-incorporação de medicamentos biológicos para artrite reumatoide disponibilizados pelo componente especializado da assistência farmacêutica no SUS**. Dissertação (mestrado)—Brasília - DF: Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, 2019.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p. 6, 2009.

MOTA, L. M. et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 53, n. 2, p. 141–157, mar. 2013.

MOTA, L. M. H. DA et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Advances in Rheumatology**, v. 58, n. 1, dez. 2018.

MOUBARAC, J. C. et al. Food Classification Systems Based on Food Processing: Significance and Implications for Policies and Actions: A Systematic Literature Review and Assessment. **Current Obesity Reports**, v. 3, n. 2, p. 256–272, jun. 2014.

NAKAMURA, H. et al. Effects of glucosamine administration on patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology international**, v. 27, n. 3, p. 213-218, 2007.

NENONEN, M. T. et al. Uncooked, lactobacilli-rich, vegan food and rheumatoid arthritis. **British Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 3, p. 274–281, mar. 1998.

OLIVIERO, F.; SPINELLA, P. Benefits of Probiotics in Rheumatic Diseases. **Frontiers in Nutrition**, v. 7, 8 set. 2020.

PEREIRA, I. A. et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 4, p. 474–495, ago. 2012.

PHILIPPOU, E. Nutrition and rheumatic disease: Are we really what we eat? **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 36, n. (Philippou E.), p. S31, 2018.

PHILIPPOU, E. et al. Dietary intake, dietary interventions, nutrient supplements and rheumatoid arthritis: systematic review of the evidence. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 78, n. OCE1, 2019.

PINEDA, M. DE L. A. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, v. 17, n. 6, p. CR347-354, jun. 2011.

PIROUZPANAH, S. et al. The effect of chamomile tea consumption on inflammation among rheumatoid arthritis patients: randomized clinical trial. **Progress in nutrition**, v. 19, p. 27-33, 2017.

PREVOO, M. L. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis: MODIFIED DISEASE ACTIVITY SCORE. **Arthritis & Rheumatism**, v. 38, n. 1, p. 44–48, jan. 1995.

RAJAEI, E. et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acids in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Receiving DMARDs Therapy: Double-Blind Randomized Controlled Trial. **Global Journal of Health Science**, v. 8, n. 7, p. 18, 3 nov. 2015.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 1, p. 1–16, mar. 2006.

SALESI, M.; FARAJZADEGAN, Z. Efficacy of Vitamin D in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. **Rheumatology International**, v. 32, n. 7, p. 2129–2133, jul. 2012.

SCOTT, D. L. et al. Long-term outcome of treating rheumatoid Arthritis: results after 20 years. **The Lancet**, v. 329, n. 8542, p. 1108–1111, 16 maio 1987.

SENNA, É. R. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **The Journal of Rheumatology**, p. 4, 2004.

SHEA, B. J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. **BMJ**, p. j4008, 21 set. 2017.

SHISHEHBOR, F. et al. Cinnamon consumption improves clinical symptoms and inflammatory markers in women with rheumatoid arthritis. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 37, n. 8, p. 685–690, 2018a.

SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 1, p. 1–26, 2016.

SKÖLDSTAM, L.; HAGFORS, L.; JOHANSSON, G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 3, p. 208–214, mar. 2003.

SMEDSLUND, G. et al. Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 110, n. 5, p. 727–735, maio 2010.

SMOLEN, J. S. et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. **Rheumatology**, v. 42, n. 2, p. 244–257, fev. 2003.

SMOLEN, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 4, p. 631–637, 1 abr. 2010.



SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18001, 8 fev. 2018.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, p. annrheumdis-2019-216655, 22 jan. 2020.

STAMP, L. K.; JAMES, M. J.; CLELAND, L. G. Diet and rheumatoid arthritis: a review of the literature. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 35, n. 2, p. 77–94, out. 2005.

STERNE, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, p. i4919, 12 out. 2016.

THIMOTEO, N. et al. Cranberry juice decreases disease activity in women with rheumatoid arthritis. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 60, p. 112-117, 2019.

VAAHTOVUO, J. et al. Fecal Microbiota in Early Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Rheumatology**, p. 6, 2008.

VAN DE WIELE, T. et al. How the microbiota shapes rheumatic diseases. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 7, p. 398–411, jul. 2016.

VAN DER HEIJDE, D. M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 49, n. 11, p. 916–920, 1 nov. 1990.

VERMEER, M. et al. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring remission induction cohort study: Treat-To-Target Strategy in Very Early RA. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 10, p. 2865–2872, out. 2011.

VERSTAPPEN, S. M. M. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 11, p. 1443–1449, 1 nov. 2007.

VESELINOVIC, M. et al. Clinical benefits of n-3 PUFA and -linolenic acid in patients with rheumatoid arthritis. **Nutrients**, v. 9, n. 4, p.325, 2017.

VISSER, H. et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 46, n. 2, p. 357–365, fev. 2002.

WELLS, G. et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison

with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 6, p. 954–960, jun. 2009.

WILLICH, S. N. et al. Rose hip herbal remedy in patients with rheumatoid arthritis – a randomised controlled trial. **Phytomedicine**, v. 17, n. 2, p. 87–93, fev. 2010.

ZAMANI, B. et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 19, n. 9, p. 869–879, set. 2016.

ZAMANI, B. et al. Synbiotic supplementation and the effects on clinical and metabolic responses in patients with rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **British journal of nutrition**, v. 117, n.8, p. 1-8, abr. 2017.

## APÊNDICE 1

**Tabela 7:** justificativas para exclusão dos estudos após extração dos dados (continua).

<b>Autor e ano</b>	<b>Título do estudo</b>	<b>Justificativa para exclusão</b>
<b>Adam, 2013</b>	Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Alvarez Nemegyei, 2009</b>	Association of complementary or alternative medicine use with quality of life, functional status or cumulated damage in chronic rheumatic diseases	Não é ensaio.
<b>Andjelkovic, 1999</b>	Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 alpha (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients.	Não é ensaio.
<b>Arya, 2013</b>	International publications of interest from India	Não é ensaio.
<b>Aryaeian, 2014</b>	Effect of Conjugated Linoleic Acid, Vitamin E, Alone or Combined on Immunity and Inflammatory Parameters in Adults with Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial	Não mediu ICAD.
<b>Bae, 2009</b>	Effects of Antioxidant Supplements Intervention on the Level of Plasma Inflammatory Molecules and Disease Severity of Rheumatoid Arthritis Patients	Não mediu ICAD.
<b>Baker, 2012</b>	Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Balbir-Gurman, 2011</b>	Consumption of Pomegranate decreases serum Oxidative stress and reduces disease activity in Patients with active rheumatoid arthritis: a Pilot study	Não é ensaio.
<b>Belch, 1988</b>	Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Belch, 1988</b>	12-6 and 12-3 Essential fatty acids in rheumatoid arthritis and other rheumatic conditions	Não é ensaio.
<b>Benito-Garcia, 2006</b>	Dietary Caffeine Intake Does Not Affect Methotrexate Efficacy in Patients with Rheumatoid Arthritis.	Não é ensaio.
<b>Berbert, 2005</b>	Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Beyer, 2018</b>	Marine v-3, vitamin D levels, disease outcome and periodontal status in rheumatoid arthritis outpatients	Não é ensaio.
<b>Bitler, 2007</b>	Olive extract supplement decreases pain and improves daily activities in adults with osteoarthritis and decreases plasma homocysteine in those with rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.

<b>Brigg, 1989</b>	Dietary Manipulation in Rheumatoid Arthritis	Não é ensaio.
<b>Brown, 2019</b>	Modifiable factors associated with response to treatment in early rheumatoid arthritis	Não é ensaio.
<b>Brzeski, 1991</b>	Evening primrose oil in patients with rheumatoid arthritis and side-effects of non-steroidal antiinflammatory drugs	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Caballero, 2013</b>	Effects of a diet rich in olive oil and na EPA + DHA pharmaceutical compound in the rheumatoid arthritis	Publicado em Anais de Congresso
<b>Carolina-Araujo, 2019</b>	Ômega-3 fatty acids and Mediterranean Diet As Complimentary Therapies for Rheumatoid Arthritis	Publicado em Anais de Congresso
<b>Chandrashekar, 2017</b>	Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study	Não é ensaio.
<b>Chow, 2017</b>	Supplementation with omega-3 fish oil has no effect on bone mineral density in rheumatoid arthritis: a 3-year randomized controlled trial	Publicado em Anais de Congresso
<b>Cleland, 1998</b>	Clinical and biochemical effects of dietary fish oil supplements in rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Cleland, 2006</b>	Reduction of Cardiovascular Risk Factors with Longterm Fish Oil Treatment in Early Rheumatoid Arthritis	Não é ensaio.
<b>Craig, 2010</b>	Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Cutolo, 2017</b>	European multicentre pilot survey to assess vitamin d and clinical status in rheumatoid arthritis patients	Não é ensaio.
<b>Dawczynski, 2011</b>	Dawczynski, C.; Hackermeier, U.; Viehweger, M.; Stange, R.; Springer, M.; Jahreis, G. Incorporation of n-3 PUFA and $\gamma$ -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. <i>Lipids Health Dis.</i> 2011, 10, 130.	Incluiu pacientes com artrite psoriásica na amostra.
<b>Ebina, 2013</b>	Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Edmonds, 1997</b>	Putative analgesic activity of repeated oral doses of vitamin E in the treatment of rheumatoid arthritis. Results of a prospective placebo controlled double blind trial.	Não mediu ICAD.
<b>Espersen, 1992</b>	Decreased Interleukin-1 Beta Levels in Plasma from Rheumatoid Arthritis Patients after Dietary Supplementation with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids	Não mediu ICAD.
<b>Fraser, 1999</b>	Decreased CD4+ Lymphocyte Activation and Increased Interleukin-4 Production in Peripheral Blood of Rheumatoid Arthritis Patients After Acute Starvation	Não é ensaio.

<b>Fraser, 2000</b>	Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients	Não é ensaio.
<b>Galarraga, 2008</b>	Cod liver oil (n-3 fatty acids) as a non-steroidal anti-inflammatory drug sparing agent in rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Geusens, 1994</b>	Long-term effect of omega-3 fatty acid supplementation in active Rheumatoid Arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Ghorbanuhaghjo, 2012</b>	Effect of Fish Oil Supplements on Serum Paraoxonase Activity in Female Patients with Rheumatoid Arthritis: A Double-blind Randomized Controlled Trial	Não mediu ICAD.
<b>Gianfrancesci, 1996</b>	Rheumatoid Arthritis and the Drop in Tolerance to Foods Elimination Diets and the Reestablishment of Tolerance by Low-dose Diluted Food	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Gruenwald, 2004</b>	Efficacy and Tolerability of a Combination of Lyprinol® and High Concentrations of EPA and DHA in Inflammatory Rheumatoid Disorders	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Hafstrom, 1988</b>	Effects of fasting on disease activity, neutrophil function, fatty acid composition, and leukotriene biosynthesis in patients with rheumatoid arthritis	Controles eram saudáveis.
<b>Hafstrom, 2001</b>	A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens	Não mediu ICAD.
<b>Hagfors, 2005</b>	Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Hanninen, 2000</b>	Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Hansen, 1996</b>	Nutritional Status of Danish Rheumatoid Arthritis Patients and Effects of a Diet Adjusted in Energy Intake, Fish-meal, and Antioxidants	Não mediu ICAD.
<b>Hansen, 2014</b>	An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis.	Grupo controle e intervenção com hipovitaminose D.
<b>Hatakka, 2003</b>	Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis – a pilot study	Não mediu ICAD.
<b>Haugen, 1994</b>	Changes in plasma phospholipid fatty acids and their relationship to disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with a vegetarian diet	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Hemmati, 2016</b>	Study the effects of anti-inflammatory curcumin capsules containing three plants (ginger, curcumin and black pepper) in patients with active rheumatoid arthritis	Dados não estão claros para extração.
<b>Holst-Jensen, 1998</b>	Treatment of Rheumatoid Arthritis with a Peptide Diet. A randomized, controlled trial	Não mediu ICAD.
<b>Hosseini, 2009</b>	Omega-3 Induced Change in Clinical Parameters of Rheumatoid Arthritis	Não é ensaio.

<b>Iwashige, 2004</b>	Calorie Restricted Diet and Urinary Pentosidine in Patients with Rheumatoid Arthritis	Controles eram saudáveis.
<b>Jalili, 2014</b>	Beneficial Role of Antioxidants on Clinical Outcomes and Erythrocyte Antioxidant Parameters in Rheumatoid Arthritis Patients.	Não é ensaio.
<b>Jantti, 1989</b>	Evening primrose oil in rheumatoid arthritis: changes in serum lipids and fatty acids	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Janttti</b>	Treatment of rheumatoid arthritis with fish oil, selenium, vitamin A and E, and placebo. Scand J Rheumatol 1991;20:225.	Artigo não encontrado.
<b>Ji, 2013</b>	Quercetin: a potential natural drug for adjuvant treatment of rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Joe, 1993</b>	Evening primrose oil in rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Karatay, 2006</b>	General or personal diet: the individualized model for diet challenges in patients with rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Kavanagh, 1995</b>	The effects of elemental diet and subsequent food reintroduction on rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Khan, 2011</b>	Clinical evaluation of herbal medicines for the treatment of Rheumatoid Arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kjeldsen-Kragh, 1991</b>	Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kjeldsen-Kragh, 1994</b>	Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kjeldsen-Kragh, 1994</b>	Vegetarian Diet for Patients with Rheumatoid Arthritis - Status Two Years after Introduction of the Diet.	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kolahi, 2015</b>	Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study	Não mediu ICAD.
<b>Kremer, 1987</b>	Fish-oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis. A double-blinded, controlled, crossover study.	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kremer, 1990</b>	Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis.	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Kremer, 1995</b>	Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal antiinflammatory drugs. Clinical and immune correlates	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Lau, 1993</b>	Effects of Maxepa fish oil supplementation on non-steroidal anti-inflammatory drug requirement in patients with mild rheumatoid arthritis.	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Leventhal, 1993</b>	Treatment of Rheumatoid Arthritis with Gammalinolenic Acid	Não mediu ICAD.

<b>Leventhal, 1993</b>	Treatment of rheumatoid arthritis with gammadlinolenic acid.	Não mediu ICAD.
<b>Leventhal, 1994</b>	Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil	Não mediu ICAD.
<b>Leventhal, 1994</b>	Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrant seed oil. Br. J. Rheumatol.	Não mediu ICAD.
<b>Li, 2018</b>	Efficacy and Safety of 22-Oxa-Calcitriol in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Phase II Trial	Grupo controle e intervenção com hipocalcemia.
<b>Lindqvist, 2019</b>	Influence of blue mussel ( <i>Mytilus edulis</i> ) intake on fatty acid composition in erythrocytes and plasma phospholipids and serum metabolites in women with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Magaro, 1988</b>	Influence of diet with different lipid composition on neutrophil chemiluminescence and disease activity in patients with rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Magaro, 1992</b>	Effect of fish oil on neutrophil chemiluminescence induced by different stimuli in patients with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Mandel, 2010</b>	<i>Bacillus coagulans</i> : A viable adjunct therapy for relieving symptoms of rheumatoid arthritis according to a randomized, controlled trial.	Não mediu ICAD.
<b>McDougall, 2002</b>	Effects of a Very Low-Fat, Vegan Diet in Subjects with Rheumatoid Arthritis	Não é ensaio.
<b>McKellar, 2007</b>	A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Mirtaheri, 2015</b>	Effects of Alpha-Lipoic Acid Supplementation on Inflammatory Biomarkers and Matrix Metalloproteinase-3 in Rheumatoid Arthritis Patients	Não mediu ICAD.
<b>Mohammad-Shahi, 2016</b>	Soy milk consumption, markers of inflammation and oxidative stress in women with rheumatoid arthritis: A randomized cross-over clinical trial.	Não mediu ICAD.
<b>Nesher, 2003</b>	Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis.	Não é ensaio.
<b>Nielsen, 1992</b>	The effects of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind trial	Não mediu ICAD.
<b>Nordstrom, 1995</b>	Alpha-linolenic acid in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled and randomized study: flaxseed vs. safflower seed	Não mediu ICAD.
<b>Nourmohammadi, 2010</b>	Effects of Antioxidant Supplementations on Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis Patients	Não mediu ICAD.
<b>Park, 2013</b>	Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-design multicenter study in Korea	Não mediu ICAD.

<b>Peltonen, 1997</b>	Faecal microbial flora and disease activity in rheumatoid arthritis during a vegan diet	Não mediu ICAD.
<b>Peretz, 1992</b>	Adjuvant treatment of recent onset rheumatoid arthritis by selenium supplementation: preliminary observations.	Não é ensaio.
<b>Peretz, 2001</b>	Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial	Não mediu ICAD.
<b>Petersson, 1991</b>	Treatment of rheumatoid arthritis with selenium and vitamin E.	Artigo não encontrado.
<b>Pineda, 2011</b>	A randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot study of probiotics in active rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Pirouzpanah, 2017</b>	The effect of chamomile tea consumption on inflammation among rheumatoid arthritis patients: randomized clinical trial.	Não mediu ICAD.
<b>Podas, 2007</b>	Is rheumatoid arthritis a disease that starts in the intestine? A pilot study comparing an elemental diet with oral prednisolone	Não é ensaio.
<b>Proudman, 2013</b>	Fish oil in recent onset rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind controlled trial within algorithm-based drug use	Modificou medicação ao longo do ensaio.
<b>Proudman, 2015</b>	Plasma n-3 fatty acids and clinical outcomes in recent-onset rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Rastmanesh, 2008</b>	A Pilot Study of Potassium Supplementation in the Treatment of Hypokalemic Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial	Grupo controle e intervenção com hipocalémia.
<b>Reed, 2014</b>	Treatment of Rheumatoid Arthritis with Marine and Botanical Oils: An 18-Month, Randomized, and Double-Blind Trial	Não é ensaio.
<b>Remans, 2004</b>	Nutrient supplementation with polyunsaturated fatty acids and micronutrients in rheumatoid arthritis: clinical and biochemical effects	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Salesi, 2012</b>	Is Vitamin D Effective on the Disease Activity Index (DAS28) in Rheumatoid Arthritis?	Não mediu ICAD.
<b>Salvador, 2008</b>	Avaliação da ingestão de ácidos graxos, antioxidantes e da composição corporal em mulheres com artrite reumatoide	Não é ensaio.
<b>Sarzi-Puttini, 2000</b>	Diet therapy for rheumatoid arthritis: A controlled double-blind study of two different dietary regimens	Não mediu ICAD.
<b>Shishavan, 2015</b>	Effects of Vitamin K on Matrix Metalloproteinase-3 and Rheumatoid Factor in Women with Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind, PlaceboControlled Trial	Não mediu ICAD.



<b>Skoldstam, 1992</b>	Effect of six months of fish oil supplementation in stable rheumatoid arthritis. A double blind, controlled study	Não mediu ICAD.
<b>Skoldstam, 2005</b>	Weight reduction is not a major reason for improvement in rheumatoid arthritis from lacto-vegetarian, vegan or Mediterranean diets	Não é ensaio.
<b>Soubrier, 2018</b>	A randomised, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy of high doses of vitamin D on functional disability in patients with rheumatoid arthritis	Grupo controle e intervenção com hipovitaminose.
<b>Sundrarjun, 2004</b>	Effects of n-3 Fatty Acids on Serum Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ and Soluble Tumour Necrosis Factor Receptor p55 in Active Rheumatoid Arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Tomic-Smiljanic, 2019</b>	Influence of different supplementation on platelet aggregation in patients with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Trentham, 1993</b>	Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis.	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Tulleken, 1990</b>	Vitamin e status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Vaghef-Mehabany, 2014</b>	Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis	Estudo utilizou mesma população que outro autor (Alipour).
<b>Vaghef-Mehabany, 2017</b>	Effects of probiotic supplementation on lipid profile of women with rheumatoid arthritis: A randomized placebo-controlled clinical trial	Não mediu ICAD.
<b>Vaghef-Mehabany, 2018</b>	Formulation and Design of Probiotic Supplements for Rheumatoid Arthritis Patients	Resultado já anteriormente relatado.

<b>Vandelaar, 1992</b>	Food intolerance in rheumatoid arthritis. I. A double blind, controlled trial of the clinical effects of elimination of milk allergens and azo dyes	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Vandertempel, 1990</b>	Effects of fish oil supplementation in rheumatoid arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Vasiljevic, 2016</b>	Evaluation of the effects of different supplementation on oxidative status in patients with rheumatoid arthritis	Não mediu ICAD.
<b>Wolker, 2000</b>	Efficacy of Fish Oil Concentrate in the treatment of Rheumatoid Arthritis	Não utilizou critérios de 1987 ou 2010.
<b>Yamauchi, 1989</b>	A double blind trial of alfacalcidol on patients with rheumatoid arthritis (RA).	Artigo não encontrado.
<b>Yxfeldt, 2003</b>	Homocysteine in patients with rheumatoid arthritis in relation to inflammation and B-vitamin treatment	Grupo controle e intervenção com hiperhomocisteinemia.
<b>Zurier, 1996</b>	Gammalinolenic acid treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, placebo- controlled trial.	Não é ensaio.

Fonte: o autor

## APÊNDICE 2

Figura 6: Ficha de extração

<b>FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS POR ARTIGO versão 28.02.2020</b>	
<b>AVALIADOR:</b>	
<b>DATA DA AVALIAÇÃO:</b>	
<b>PARECER:</b>	
<input type="checkbox"/> APROVADO	
<input type="checkbox"/> REPROVADO. PORQUÊ:	
<input type="checkbox"/> NECESSITA CONTACTAR O AUTOR PARA OBTER MAIS DADOS. QUAIS:	
<hr/>	
<b>TÍTULO DO ARTIGO:</b>	
<b>AUTOR:</b>	
<b>REFERÊNCIA COMPLETA:</b>	
<b>FORMA DE RECUPERAÇÃO:</b>	
<input type="checkbox"/> BASE ELETRÔNICA	
<input type="checkbox"/> REFERÊNCIA CRUZADA	
<input type="checkbox"/> CONTATO COM AUTORES	
<hr/>	
<b>ELEGIBILIDADE: O ARTIGO APRESENTA TODOS OS SEGUINTE CRITÉRIOS?</b>	
Estudo clínico randomizado e controlado	
<input type="checkbox"/> SIM	
<input type="checkbox"/> NÃO	
População: Pacientes adultos (>18 a), com artrite reumatoide (critérios de 1987 ou 2010).	
<input type="checkbox"/> SIM	
<input type="checkbox"/> NÃO	
Intervenções: qualquer intervenção dietética (incluindo suplementos e probióticos).	
<input type="checkbox"/> SIM	
<input type="checkbox"/> NÃO	

Comparação: ausência de intervenção/placebo (pode incluir comparação entre diferentes dietas se houver um terceiro grupo de ausência de intervenção/placebo).

- SIM  
 NÃO

Desfechos: atividade de doença medida por desfecho clínico (índices compostos de atividade de doença, critérios de melhora ACR, dor, rigidez matinal, contagem articular, índices de capacidade funcional ou índices de qualidade de vida)

- SIM  
 NÃO

Ausência de ensaio da mesma coorte e mesmos desfechos mais recente já publicado (a ideia é usarmos o mais recente e desprezarmos os antigos)

- SIM  
 NÃO

**RESULTADO DA ELEGIBILIDADE:**

- ALGUM NÃO: EXCLUÍDO (BUSCAR REFERÊNCIAS CRUZADAS)  
 TODOS SIM: PREENCHER REFERÊNCIAS CRUZADAS E EXTRAÇÃO COMPLETA DE INFORMAÇÕES

---

**REFERÊNCIAS CRUZADAS** (SUGESTÃO: USAR LOCALIZADOR DOS TERMOS: "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL", "DIET" E "RHEUMATOID ARTHRITIS"):

-

## EXTRAÇÃO COMPLETA DE INFORMAÇÕES

1. OBJETIVO DO ESTUDO:
2. PERÍODO DO ESTUDO:
3. CRITÉRIO DE AR UTILIZADO:
  - 1987
  - 2010
4. TIPO DE PUBLICAÇÃO:
  - ARTIGO NA ÍNTEGRA
  - RESUMO DE CONGRESSO
  - DISSERTAÇÃO
  - TESE
  - OUTROS. QUAIS:
5. LOCALIZAÇÃO (cidade/ país/ hospital):
6. CRITÉRIOS DE PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO:
  - a. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:
  - b. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:
7. POPULAÇÃO:
  - a. TOTAL DE PARTICIPANTES:
  - b. USO DE MEDICAMENTO
    - i. AINE
      - SIM
      - NÃO
      - NÃO INFORMADO
    - ii. CORTICOIDES
      - SIM
      - NÃO
      - NÃO INFORMADO
    - iii. DMARD sintético
      - SIM
      - NÃO
      - NÃO INFORMADO
    - iv. DMARD biológico
      - SIM
      - NÃO
      - NÃO INFORMADO
  - c. TABELA 1 (copiar e colar abaixo):

Desfechos: atividade de doença medida por índices compostos de atividade de doença

SIM

NÃO

Ausência de ensaio da mesma coorte e mesmos desfechos mais recente já publicado (a ideia é usarmos o mais recente e desprezarmos os antigos)

SIM

NÃO

**RESULTADO DA ELEGIBILIDADE:**

ALGUM NÃO: EXCLUÍDO (BUSCAR REFERÊNCIAS CRUZADAS)

TODOS SIM: PREENCHER REFERÊNCIAS CRUZADAS E EXTRAÇÃO COMPLETA DE INFORMAÇÕES

---

**REFERÊNCIAS CRUZADAS** (SUGERIDO: USAR LOCALIZADOR DOS TERMOS: "RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL", "DEB" e "RHEUMATOID ARTHRITIS")

**8. GRUPOS INTERVENÇÃO E CONTROLE:****a. INTERVENÇÃO 1**

- i. QUAL:
- ii. NÚMERO DE PACIENTES – INÍCIO DO ESTUDO:
- iii. TOTAL DE PARTICIPANTES MULHERES (%):
- iv. FAIXA ETÁRIA e/ou MÉDIA (DP):
- v. TEMPO DE DOENÇA:
- vi. ATIVIDADE DE DOENÇA AO INÍCIO DO ESTUDO:
- vii. NÚMERO DE PACIENTES – FINAL DO ESTUDO:
- viii. TEMPO DE INTERVENÇÃO:

**b. INTERVENÇÃO 2**

- i. QUAL:
- ii. NÚMERO DE PACIENTES – INÍCIO DO ESTUDO:
- iii. TOTAL DE PARTICIPANTES MULHERES (%):
- iv. FAIXA ETÁRIA e/ou MÉDIA (DP):
- v. TEMPO DE DOENÇA:
- vi. ATIVIDADE DE DOENÇA AO INÍCIO DO ESTUDO:
- vii. NÚMERO DE PACIENTES – FINAL DO ESTUDO:
- viii. TEMPO DE INTERVENÇÃO:

**c. INTERVENÇÃO 3**

- i. QUAL:
- ii. NÚMERO DE PACIENTES – INÍCIO DO ESTUDO:
- iii. TOTAL DE PARTICIPANTES MULHERES (%):
- iv. FAIXA ETÁRIA e/ou MÉDIA (DP):
- v. TEMPO DE DOENÇA:
- vi. ATIVIDADE DE DOENÇA AO INÍCIO DO ESTUDO:
- vii. NÚMERO DE PACIENTES – FINAL DO ESTUDO:
- viii. TEMPO DE INTERVENÇÃO:

**d. CONTROLE:**

- i. QUAL:
- ii. NÚMERO DE PACIENTES – INÍCIO DO ESTUDO:
- iii. TOTAL DE PARTICIPANTES MULHERES (%):
- iv. FAIXA ETÁRIA e/ou MÉDIA (DP):
- v. TEMPO DE DOENÇA:
- vi. ATIVIDADE DE DOENÇA AO INÍCIO DO ESTUDO:
- vii. NÚMERO DE PACIENTES – FINAL DO ESTUDO:
- viii. TEMPO DE INTERVENÇÃO:

**9. VARIÁVEIS ANALISADAS COM RESPECTIVOS RESULTADOS:****a. AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE DE DOENÇA:**

- DOR
- RIGIDEZ MATINAL
- DAS 28
- CDAI
- SDAI
- CRITÉRIOS ACR DE MELHORA
- OUTROS. QUAIS:

**b. AVALIOU USO DE MEDICAMENTOS?**

- NÃO
- SIM. QUAL:

**c. OUTROS?**

- NÃO
- SIM. QUAL:

**10. ANÁLISE ESTATÍSTICA:**

- DIFERENÇA DE MÉDIA
- FEZ ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR (*INTENTION TO TREAT*)
- FEZ ANÁLISE POR PROTOCOLO (*PER PROTOCOL*)
- OUTROS. QUAIS:



## 11. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE PELO COCHRANE RISK OF BIAS TOOL (RoB):

[https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm)

### a. VIÉS DE SELEÇÃO:

#### i. GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA ALEATÓRIA

- ⊖ BAIXO RISCO DE VIÉS  
 ⊕ ALTO RISCO DE VIÉS  
 ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Selection bias	Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence

#### ii. OCULTAMENTO DA ALOCAÇÃO

- ⊖ BAIXO RISCO DE VIÉS  
 ⊕ ALTO RISCO DE VIÉS  
 ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations before assignment

### b. VIÉS DE PERFORMANCE:

- ⊖ BAIXO RISCO DE VIÉS  
 ⊕ ALTO RISCO DE VIÉS  
 ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Performance bias	Blinding of participants and personnel	Describe all measures used, if any, to blind trial participants and researchers from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study

### c. VIÉS DE DETECÇÃO:

- ⊖ BAIXO RISCO DE VIÉS  
 ⊕ ALTO RISCO DE VIÉS  
 ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Detection bias	Blinding of outcome assessment	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessment from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessment

## d. VIÉS DE ATRITO:

- BAIXO RISCO DE VIÉS
- + ALTO RISCO DE VIÉS
- ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Attrition bias	Incomplete outcome data*	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition or exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses for the review	Attrition bias due to amount, nature, or handling of incomplete outcome data

## e. VIÉS DE REPORTE:

- BAIXO RISCO DE VIÉS
- + ALTO RISCO DE VIÉS
- ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Reporting bias	Selective reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found	Reporting bias due to selective outcome reporting

## f. OUTROS VIESES:

- BAIXO RISCO DE VIÉS
- + ALTO RISCO DE VIÉS
- ? RISCO DE VIÉS NÃO ESTÁ CLARO

Bias domain	Source of bias	Support for judgment	Review authors' judgment (assess as low, unclear or high risk of bias)
Other bias	Anything else, ideally prespecified	State any important concerns about bias not covered in the other domains in the tool	Bias due to problems not covered elsewhere

## 12. CONFLITOS DE INTERESSE:

- SIM
- NÃO
- NÃO FOI ESPECIFICADO, NEM DECLARADO

## 13. CONCLUSÃO DO ARTIGO:

## 14. OUTRAS OBSERVAÇÕES:

---

**CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:****15. CONCLUSÃO DO CONSENSO:**

- a. DATA DA REUNIÃO ENTRE AVALIADORES:
- b. HOUVE CONSENSO ENTRE OS AVALIADORES:

 SIM NÃO FONTES DE DISCORDÂNCIA