



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARCO FRANCISCO PINTO NETO DA SILVA

***Incidência de Artrite Reumatoide e Alimentação: qual a
evidência?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

DRA. CÁTIA CRISTINA MARQUES DUARTE

ABRIL 2019

Incidência de Artrite Reumatoide e Alimentação: qual a evidência?

Artigo de Revisão

Marco Francisco Pinto Neto da Silva¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

(marco_silva184@hotmail.com)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica: Medicina

Orientador: Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo, Professor Auxiliar com Agregação na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coorientador: Dra. Cátia Duarte, Assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, abril de 2019

Resumo

A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune que se manifesta, predominantemente por inflamação poliarticular. Afeta cerca de 1% da população mundial e o seu surgimento deve-se à combinação de fatores de suscetibilidade genética, exposições ambientais, ou simplesmente a eventos de natureza estocástica. Na comunidade científica acredita-se que certos alimentos da dieta, condição imprescindível à sobrevivência humana, podem ter influência no aparecimento da doença. O objetivo deste trabalho prende-se com a avaliação da relação entre o consumo de alguns fatores dietéticos com incidência de artrite reumatoide, quer como fator de risco, quer como fator protetor. Na pesquisa realizada, foram encontrados diversos estudos sobre vários fatores dietéticos, que foram selecionados conforme a quantidade de artigos publicados e foram posteriormente analisados. Os resultados encontrados foram muito díspares entre alimentos diferentes e, por vezes, no mesmo alimento. No entanto, são necessários mais estudos prospectivos com amostras de maiores dimensões de modo a tirar conclusões mais assertivas acerca desta relação.

Palavras-chave: artrite reumatoide, incidência, fator de risco, dieta.

Abstract

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by inflammation of multiple joints. It affects about 1% of the world population and it is caused by the combination of genetic susceptibility, environmental exposures, or due to events of a stochastic nature. In the scientific community it is believed that certain dietary foods, a condition essential to human survival, may have an influence on the onset of the disease. The objective of this article is to evaluate the connection between the consumption of some dietary factors with incident rheumatoid arthritis, both as a risk factor and as a protective factor. In the research conducted, several studies on multiple dietary factors were found, which were selected according to the number of articles published and then analysed. The results were very disparate between different foods and in some cases in the same food. However, further prospective studies with larger samples are needed to draw more assertive conclusions about this relation.

Keywords: rheumatoid arthritis, incidence, risk factor, diet.

Índice

1. Introdução	1
2. Materiais e Métodos	3
3. Resultados	5
3.1. Café.....	5
3.2. Chá.....	6
3.3. Álcool.....	7
3.4. Dieta mediterrânea.....	9
3.5. Ácidos gordos e peixe	11
3.6. Consumo de carne	13
3.7. Refrigerantes	14
3.8. Sal	15
3.9. Vegetais e azeite	17
3.10. Vitaminas presentes na dieta.....	18
3.11. Fruta.....	21
4. Discussão e conclusão.....	22
5. Agradecimentos	24
6. Referências bibliográficas	25

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.....	4
--	---

Lista de Abreviaturas

ACR - American College of Rheumatology
aMed score - alternate Mediterranean score
Anti-CCP - Anticorpo anti peptídeo citrulinado
AR - Artrite Reumatoide
CACORA - Case–Control Study on Rheumatoid Arthritis
CI - Confidence Interval
DM - Diabetes Mellitus
DM2 - Diabetes Mellitus Tipo 2
EIRA - Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis
FFQ - Food Frequency Questionnaires
FR - Fator Reumatoide
HDL - High-density lipoprotein cholesterol
HLA - Antígeno Leucocitário Humano
HLA-SE - Antígeno Leucocitário Humano – Epítipo Partilhado
HR - Hazard Ratio
HTA - Hipertensão Arterial
IMC - Índice de Massa Corporal
IRR - Incidence Rate Ratio
IWHS - Iowa Women’s Health Study
NHS - Nurses’ Health Study
NHS II - Nurses’ Health Study II
OR - Odds Ratio
PUFA - Ácidos Gordos Polinsaturados de Cadeia Longa
RR - Relative Risk
TA - Tensão Arterial
Th17 - T helper cell 17
TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa
UI - Unidades Internacionais
VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

1. Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma patologia inflamatória crônica com envolvimento articular sinovial^{1,2}, que pode induzir destruição articular e periarticular², e concomitantemente manifestações sistêmicas de gravidade e prognóstico variável¹⁻³, condicionando o bem-estar físico do doente³. Manifesta-se classicamente por poliartrite simétrica das pequenas articulações das mãos, mas pode afetar também outras articulações⁴. A inflamação predispõe à rigidez articular com predomínio matutino, que induz limitação importante dos movimentos e dor⁴. Laboratorialmente, na maioria dos casos, de AR associa-se a fator reumatoide (FR) e/ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados (anti-CCP) positivos^{4,5}. A presença destes fatores no soro, quando combinados, têm grande especificidade e sensibilidade⁴. Radiologicamente é muito característico o aparecimento de erosões ósseas^{4,5}. As manifestações extra-articulares podem envolver vários sistemas e múltiplos órgãos⁶, como a pele ou o sistema respiratório⁶ e estão associadas a pior prognóstico, com diminuição da esperança média de vida⁶.

Nos doentes com AR a taxa de mortalidade é mais alta^{7,8} mas as causas de morte são semelhantes à população geral. É uma doença que afeta predominantemente o sexo feminino com pico na quinta década de vida^{1,2}. Estima-se que a sua incidência seja de 9 a 24 novos casos por 100 000 indivíduos nos países do sul da Europa², sendo que no norte a incidência é maior, cerca de 20 a 50 novos casos por 100 000^{1,2}. No norte da América a incidência é semelhante ao norte da Europa^{1,2}. A prevalência, tal como se verifica na incidência, é maior nos países do norte^{1,2}, tendo variações de 0,5% a 1,1% e no sul de 0,3% a 0,7%². Diversos fatores têm sido apontados para estas diferenças, tais como a suscetibilidade genética^{1,9,10}, hábitos alimentares¹ ou as diferenças no acesso aos cuidados de saúde¹.

A AR é uma doença multifatorial e surge num contexto de múltiplos fatores genéticos e ambientais^{1,2}. Deve-se em cerca de 50% a 60% à suscetibilidade genética², principalmente ao gene HLA-DRB1 no complexo major de histocompatibilidade e ao gene PTPN22². Entre os fatores de exposição ambiental destacam-se: o tabaco^{2,7,9,11-13} e infeções que podem despoletar os *triggers* genéticos favorecendo assim o aparecimento da doença^{1,11}. A urbanização pode ser também um fator a ter em conta uma vez que em algumas populações, indivíduos com o mesmo historial genético demonstraram ter diferente incidência da doença².

O papel da dieta na AR tem suscitado um interesse progressivo na comunidade científica. Vários alimentos foram objeto de estudo, entre eles o consumo de café, álcool, carnes vermelhas, refrigerantes, nutrientes como as vitaminas C e E, e outros antioxidantes

como os betacarotenos a dieta mediterrânea. Esta relação deve-se, segundo alguns autores, à interação entre o sistema imunológico e antígenos, endógenos ou exógenos, que leva à produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Estas espécies reativas têm influência no estado pró-inflamatório dos doentes, conferindo-lhes uma maior probabilidade de desenvolver doenças inflamatórias.¹⁴ A produção de citocinas pro-inflamatórias e as alterações na sua regulação são também um dos mecanismos propostos como tendo interesse de estudo quanto ao seu papel na potenciação de doenças autoimunes como a AR, sobretudo através da ingestão e suplementação de ácidos gordos.¹⁴ Além destes mecanismos fisiopatológicos, acredita-se que existem outros, ainda desconhecidos, que podem estar envolvidos na patogénese da doença e podem ser influenciados pela alimentação, podendo até conferir proteção.^{15,16}

O objetivo deste trabalho de revisão abrangente da literatura é perceber que alimentos estão relacionados com a incidência de AR uma vez que se trata de um possível ramo de intervenção importante.

2. Materiais e Métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na Pubmed com base numa estratégia PICO: **P**opulação: Adultos >18 anos, Artrite reumatoide; **I**ntervenção: Dieta; **C**omparador: qualquer; **O**utcome: Artrite reumatoide (incidência). Tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “Rheumatoid arthritis” AND “Incidence” AND “Risk factor” AND “Diet”. A pesquisa foi complementada através de pesquisa manual a partir da bibliografia dos diversos artigos. Numa segunda fase, os fatores dietéticos mais frequentemente avaliados foram alvo de uma pesquisa mais detalhada. Foram selecionados os tipos de alimentos mais frequentes na literatura e efetuada pesquisa individual relacionando o seu consumo com a incidência de Artrite Reumatoide.

Foram utilizados artigos publicados entre janeiro de 2000 e setembro de 2018, com estudos apenas em humanos, observacionais, prospectivos e retrospectivos, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos, redigidos em Inglês e Português e com texto completo disponível.

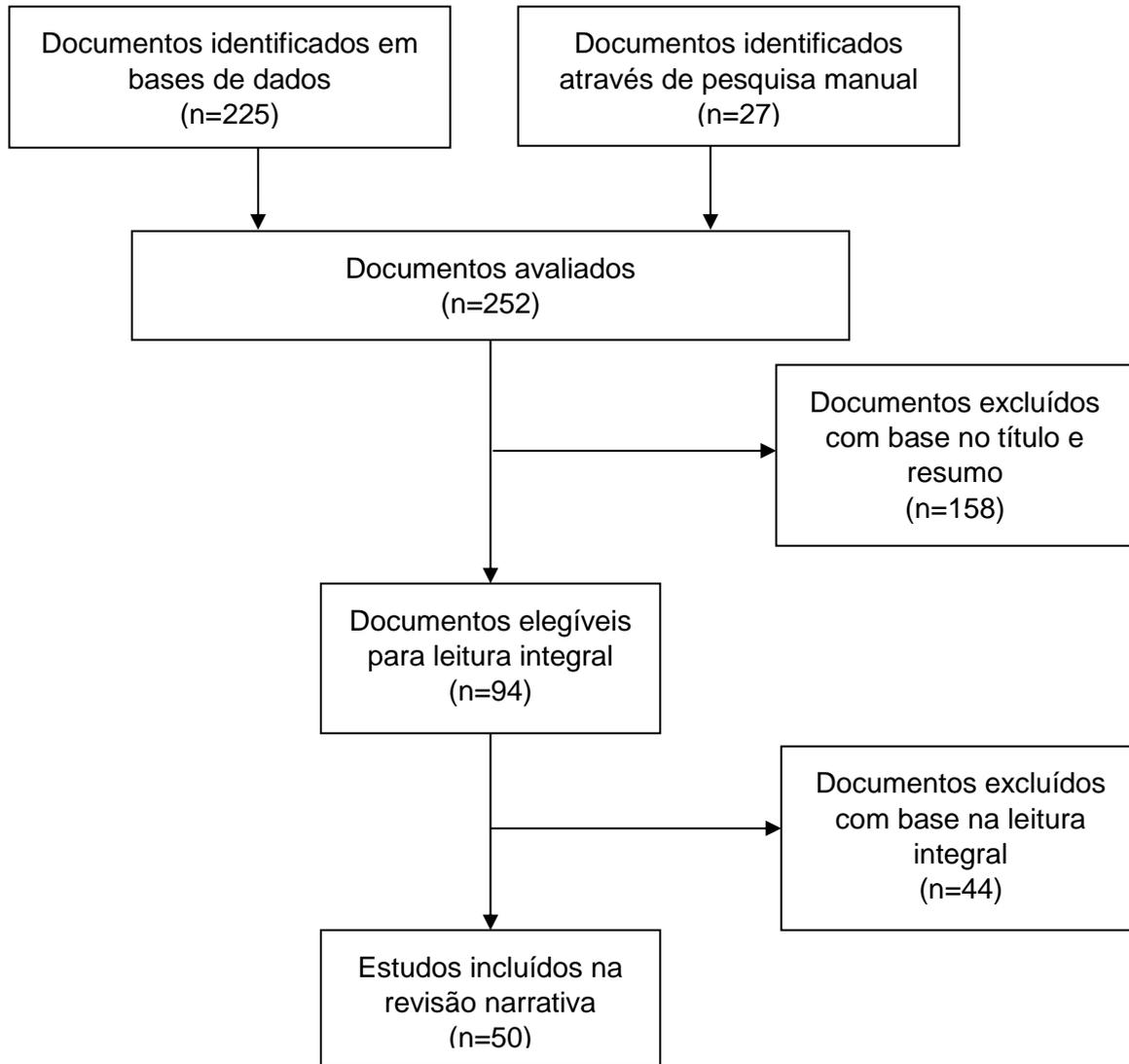


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

3. Resultados

3.1. Café

O café é uma das bebidas mais consumidas no mundo.¹⁷ Estima-se que sejam ingeridas diariamente 2,25 milhares de milhões de chávenas.¹⁸ É uma bebida com muitos componentes biologicamente ativos, com atividade antioxidante, insulinoresistência e alterações no perfil lipídico¹⁸, pelo que poderá desempenhar um papel importante na etiopatogenia de várias doenças, entre as quais a AR.

Um estudo transversal conduzido na Finlândia, com o objetivo de inferir sobre o consumo de café e a sua relação com a positividade de fator reumatoide e com a incidência de AR, incluiu 6 809 participantes que responderam a um questionário para avaliar o consumo de café.¹⁹ Os resultados revelaram que os maiores consumidores de café apresentavam um risco de FR positivo significativamente superior comparando com os menores consumidores (OR 14.80, 95% CI: 1.80-121.79, p=0.008). De seguida foram adicionados à equação estatística variáveis de confundimento tais como o tabagismo, nível de educação, índice de massa corporal, colesterol HDL sérico, e consumo de álcool. Apenas o tabagismo diminuiu a significância estatística da associação previamente encontrada.¹⁹

No mesmo artigo está também descrito um estudo de coorte com 18 981 indivíduos e 126 casos de AR incidente, 89 dos quais FR positivos. Verifica-se também uma relação positiva entre os consumidores de café e AR seropositiva para FR, comparando os maiores com os menores consumidores. Após inclusão de variáveis de confundimento na equação estatística, os resultados continuam a ser estatisticamente significativos (RR 2.20, 95% CI: 1.13-4.27, p=0.01). Estes resultados sugerem uma associação real entre o consumo de café e a AR, embora o mecanismo biológico responsável por essa associação seja desconhecido. Como limitação os autores referem que os dados sobre a ingestão de café podem estar enviesados uma vez que o consumo regular de café atualmente é diferente do que se verificava antes.¹⁹

Na Dinamarca um estudo caso-controlo com 1 284 participantes, sendo 515 casos e 769 controlos, foi realizado com o objetivo de avaliar a relação entre a suscetibilidade genética para a AR e a sua relação com fatores de risco ambientais, entre os quais se encontra o consumo de café. Esta associação foi estudada para dois subtipos de AR, anti-CCP positiva e anti-CCP negativa.²⁰ Concluiu-se que os indivíduos suscetíveis geneticamente com consumo de café elevado têm um risco aumentado para AR anti-CCP positiva (OR 53.3, 95% CI: 15.5-183). Estes resultados podem, ainda assim, estar enviesados uma vez que a amostra de doentes com genes de suscetibilidade genética para a doença era pequena.²⁰

Ted R. Mikuls *et al.* corroboram os resultados anteriores com base no Iowa Women's Health Study (IWHS), um estudo de coorte prospectivo em que foram incluídas inicialmente 41 836 mulheres. Após aplicação dos critérios de elegibilidade ficaram disponíveis para estudo 31 336 mulheres, nas quais foi confirmado o diagnóstico de AR em 158. Os dados quanto ao consumo de café foram aferidos com recurso a Food Frequency Questionnaires (FFQ)²¹, tendo-se verificado uma associação estatisticamente significativa entre o café descafeinado e a AR, mesmo ajustando para possíveis variáveis de confundimento (RR 2.64, 95% CI: 1.46-4.79, p=0.006). Tal como o estudo finlandês a relação foi apenas encontrada em doentes com AR seropositiva para FR.²¹

Karlson E *et al.* encontraram uma associação semelhante no Nurses Health Study (NHS), um estudo prospectivo com 83 124 mulheres. O consumo de café foi avaliado através de questionários submetidos de 4 em 4 anos ao longo de 18 anos (desde 1980 até 1998). Das participantes que terminaram o estudo, cerca de 480 desenvolveram AR confirmada segundo os critérios de 1987 do ACR. O consumo de café (4 ou mais chávenas) associou-se a um risco aumentado de AR (RR 1.4, 95% CI: 1.0-1.8).²² Depois foram incluídos na equação estatística dados quanto ao tabagismo que tornaram a relação estatisticamente não significativa (RR 1.1, 95% CI: 0.8-1.6). Os resultados relativos ao consumo de café descafeinado foram semelhantes aos anteriores.²²

Com resultados muito díspares dos estudos anteriores Rambod *et al.* concluíram, através de um estudo caso-controlo com 500 doentes com AR e 500 controlos, que o consumo de pelo menos um copo de café por mês apresenta uma relação inversa estatisticamente significativa em relação ao desenvolvimento da doença. Dividindo a população estudada em dois grupos (consumidores de 1-7 chávenas de café por mês e consumidores de 8 ou mais chávenas) verificou-se que o primeiro podia prever cerca de 56% dos casos de AR (OR 0.44, 95% CI: 0.25-0.76, p=0.003), e o segundo cerca de 50% (OR 0.50, 95% CI: 0.28-0.90, p=0.02). Este estudo tem, no entanto, limitações importantes como o viés de memória caracteristicamente associado a estudos retrospectivos, que pode não representar relações verdadeiras quanto ao mecanismo causa-efeito encontrado.²³

3.2. Chá

Quanto ao consumo de chá e a sua relação com a incidência da doença, existem três estudos publicados que já foram referidos acima neste artigo de revisão em relação ao consumo de café.

Um deles realizado com base no IWHS, verificou que o consumo de chá se relacionava inversamente com o risco de desenvolver AR. Os indivíduos com maior consumo de chá têm um risco inferior de desenvolver AR quando comparados com os que não ingerem

(RR 0.39, 95% CI:0.16-0.97, p=0.43). Contudo quando analisado o risco atribuível ao chá separando o estudo em mulheres com AR seropositiva e seronegativa para FR, só as mulheres com AR com FR positivo têm uma associação de diminuição de risco (RR 0.24, 95% CI: 0.06-0.98, p=0.26), mesmo após ajustamento para variáveis de confundimento.²¹

Elizabeth W. Karlson *et al.* estudaram também esta relação através da coorte de base populacional NHS concluindo que não existe uma relação evidente de proteção do chá em relação ao aparecimento de AR comparando os indivíduos que bebem mais chá com os que bebem menos (RR 1.1, 95% CI: 0.7-1.8).²²

O estudo de Rambod *et al.* concluiu que apenas o consumo de chá verde se associava a uma redução de risco de AR de 35% (OR 0.65, 95% CI: 0.45-0.93, p=0.01).²³

3.3. Álcool

Sendo a AR uma doença para a qual é sugerido que o consumo de álcool poderá ter impacto, foram efetuados vários estudos no âmbito de tentar perceber a sua influência no aparecimento da doença, nomeadamente o seu eventual papel protetor. Os mecanismos associados são ainda desconhecidos, mas pensa-se que a exposição aguda ao álcool diminui a ativação celular endotelial e o recrutamento de leucócitos em resposta a um estímulo inflamatório. Além disto, pensa-se que o álcool tem também efeito diminutivo sobre a angiogénese devido a baixa expressão de VEGF.²⁴ A diminuição da produção citocinas proinflamatórias, como as interleucinas 6, 8 e 12 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é também relatada como um efeito da exposição ao álcool que favorece a hipótese protetora.^{25,26}

H. Kallberg *et al.* através de dois estudos caso-controlo (EIRA e CACORA) definiram como objetivo a avaliação da relação do consumo de álcool associado a outros fatores (tabagismo e suscetibilidade genética dos alelos HLA-DRB1) com o aparecimento da doença.²⁷

Num dos estudos, o consumo de álcool relacionou-se inversamente com o risco de desenvolver AR, quer na AR anti-CCP negativo (OR 0.5, 95% CI: 0.4-0.7, p<0.001) quer na AR anti-CCP positivo (OR 0.5, 95% CI: 0.3-0.6, p<0,001). No outro estudo o consumo de álcool apenas evidenciou associação inversa com o risco de desenvolver AR anti-CCP positivo (OR 0.6, 95% CI: 0.4-0.9, p<0,001).²⁷

Quanto ao consumo do álcool associado ao tabagismo chegou-se à conclusão em ambos os estudos que os fumadores que não consomem álcool são os indivíduos que têm mais risco de desenvolver AR anti-CCP positiva (EIRA: OR 4.2, 95% CI: 2.6-6.6, p<0.001 e CACORA: OR 4.8, 95%, CI: 2.7-8.5, p<0.001).²⁷ Este estudo concluiu ainda que o efeito

protetor do consumo de álcool era superior nos indivíduos geneticamente suscetíveis ($OR > 5$, $p < 0.001$).²⁷ Por fim, relacionou-se o consumo de álcool associado ao tabagismo e ao genótipo HLA-DRB1 quanto à sua influência no risco de desenvolver AR. Também aqui se concluiu que a redução do risco de AR associada ao álcool era mais forte nos fumadores com maior suscetibilidade genética.²⁷ Apesar da possibilidade de existência de vieses associados, este estudo demonstrou que o consumo de álcool reduz significativamente o impacto que alguns fatores de risco comprovados, tais como o tabaco e o genótipo HLA-DRB1, têm no surgimento de AR.²⁷

Com resultados semelhantes ao estudo anterior, um trabalho com desenho prospectivo realizado por Bing Lu *et al.* ultrapassou algumas das limitações, tal como população da amostra reduzida, uma vez que, neste trabalho, se utilizaram dois grandes estudos de coorte, NHS e NHS II. Este artigo foi efetuado tendo em consideração o consumo cumulativo de álcool.²⁸ Verificou-se uma redução do risco de desenvolver AR nas mulheres com consumo mais elevado de álcool de 52% (HR 0.48, 95% CI: 0.29–0.82, $p = 0.007$). Uma vez obtidos estes resultados procurou-se comparar o impacto do consumo de álcool tendo em conta a seropositividade da doença e verificou-se que a relação era estatisticamente significativa apenas em doentes com AR seropositiva, sendo a redução de risco de 31% (HR 0.69, 95% CI: 0.50-0.95, $p = 0.028$). Separando o consumo de álcool em bebidas individuais concluiu-se que o consumo de cerveja era o único com uma relação estabelecida, porém estatisticamente não significativa ($p > 0.05$).²⁸

Um estudo sueco de 2012 de base populacional de coorte, com 197 casos incidentes de AR entre as 34 141 mulheres estudadas, concluiu que o consumo moderado de álcool (4 copos por semana (>60 g)) reduz o risco de AR em 37% quando comparado com as mulheres que bebem menos de 1 copo por semana ou nenhum (RR 0.63, 95% CI: 0.42-0.96, $p = 0.04$). Nas mulheres com consumo crónico de álcool denotou-se uma redução de risco de 52% quando comparado com as que não reportaram nenhum consumo alcoólico (RR 0.48, 95% CI: 0.24-0.98).²⁵

Maxwell *et al.* também tiveram conclusões semelhantes aos estudos anteriores, num trabalho de desenho transversal realizado no Reino Unido. Utilizaram-se dados relativos a 873 indivíduos com AR e comparou-se com 1004 controlos. Os dados sobre o consumo de álcool foram recolhidos através de questionários distribuídos pelos participantes no início do estudo.²⁹ Concluiu-se que existe uma suscetibilidade acrescida de desenvolver a doença entre os menos consumidores (OR 2.31, 95% CI: 1.73-3.07, $p < 0.0001$) quando comparados com consumidores regulares de álcool. Além disso evidenciou-se uma relação dose-dependente quanto à suscetibilidade de AR, sendo que os que reportam não consumir álcool são os que têm maior probabilidade de desenvolver a doença quando comparados com os

que consomem mais (OR 4.17, 95% CI: 3.01-5.77, $p < 0.0001$). Esta associação é mais forte no subgrupo de indivíduos com AR anti-CCP positivo (OR 2.36, 95% CI: 1.74-3.19, $p < 0.0001$).²⁹

Em oposição aos estudos descritos anteriormente, descrevem-se de seguida dois estudos com resultados diferentes.

Cerhan JR *et al.* não encontraram relação entre o álcool e a incidência de AR (OR 0.83, 95% CI: 0.51-1.36, $p = 0.85$) num estudo de coorte publicado em 2002 com 158 casos confirmados de doença numa população de estudo de 31 336 mulheres.¹³ É um estudo, porém com algumas limitações que podem condicionar os resultados, uma vez que o consumo de álcool não é descrito para a totalidade da vida dos indivíduos.¹³

B. Sundström *et al.* conduziram um estudo caso-controlo com 386 doentes com AR e 1 886 controlos. Comparando os indivíduos com menor consumo de álcool com os de maior consumo, não foi encontrada qualquer relação com o risco de desenvolver a doença (OR 1.21, 95% CI: 0.88-1.65), incluindo em análises de subgrupo específicos (sexo, ou restringindo o estudo a doentes que desenvolveram AR fator reumatoide positivo ou anti-CCP positivo). Esta associação manteve-se estatisticamente não significativa após análise ajustada para diversos fatores como o tabagismo, nível de literacia ou suscetibilidade genética (OR 1.18, 95% CI: 0.85-1.62). Estes resultados diferentes de estudos referidos anteriormente devem, porém, ser analisados com precaução uma vez que o consumo de álcool neste estudo foi menos relatado, tal como no estudo anteriormente descrito.¹⁶

No que concerne ao consumo de álcool conclui-se que apesar do efeito protetor do em relação a várias doenças de cariz inflamatório como descreveu Hansel *et al.*³⁰ incluindo a AR, o seu consumo deve ser desencorajado uma vez que os seus efeitos deletérios noutros aspetos são mais preponderantes. Assim em nenhum momento deve ser incitado o consumo de álcool como fator preventivo do aparecimento de AR.³⁰

3.4. Dieta mediterrânica

A dieta mediterrânica é uma dieta baseada essencialmente em produtos vegetais, com elevado consumo de frutas e legumes, azeite que tem propriedades antioxidantes³¹, leguminosas, consumo moderado de carnes brancas e peixe e reduzido de carnes vermelhas e açúcar. O consumo de álcool, nomeadamente sob a forma de vinho tinto, está também contemplado. Porém, esse é objeto de estudo individual quanto à sua relação com a incidência de AR. São desconhecidos os mecanismos que fazem com que esta seja uma dieta associada a baixo risco de desenvolver várias doenças nomeadamente do foro cardiovascular.³² Os potenciais mecanismos de atuação relacionados com a ingestão dos alimentos supracitados

são: diminuição da tensão arterial (TA), dos lípidos e dos marcadores inflamatórios.³² Assim, com a diminuição da inflamação prevê-se vitalidade e melhoria das funções do organismo, esperando-se que tenha impacto inclusivamente no aparecimento de doenças inflamatórias como a AR.

Em 2015, com o objetivo de avaliar a relação entre a incidência de AR em mulheres e a dieta mediterrânica, foi realizado um estudo baseado nas coortes NHS e NHS II já anteriormente referidos, com 83 245 participantes do NHS e 91 393 do NHS II, e 913 casos de AR incidente. Através de FFQ's, obtiveram-se os dados quanto ao consumo dos alimentos contemplados na dieta mediterrânica e foram categorizados segundo o alternate Mediterranean diet score (aMed score 0-9). Este score divide as participantes em grupos diferentes quanto ao número de alimentos consumidos. incluídos na dieta mediterrânica, sendo tanto mais elevado quanto maior a ingestão de alimentos. A relação estatística foi ajustada para múltiplas variáveis de confundimento (idade, rendimento mensal médio, tabagismo, idade da menarca, número de gravidezes e amamentação, hormonoterapia, atividade física, história de DM, uso de multivitamínicos, consumo de refrigerantes, consumo de café, IMC e energia total).³³ Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre o aMed score e a incidência de AR (HR 0.98, 95% CI: 0.80-1.20, p=0.85) comparando as mulheres com maior e menor aMed score, quer para AR seropositiva (HR 1.10, 95% CI: 0.85-1.42, p=0.51) quer para AR seronegativa (HR 0.80, 95% CI: 0.57-1.13, p=0.60).³³ Segundo os próprios autores, este estudo tem poucas limitações uma vez que foi um estudo prospetivo, o que por si só diminui a ocorrência do viés de memória associado ao consumo alimentar. Além disso os resultados foram ajustados para numerosas variáveis de confundimento o que dá mais força estatística ao estudo.³³

Como forma de complementar a informação recolhida do estudo anteriormente descrito, Kari Johansson *et al.* realizaram um estudo com o mesmo objetivo tendo em conta vários aspetos como o subtipo da doença, sexo, e outros fatores de risco. Para isso utilizaram dados epidemiológicos de 5 388 pessoas do estudo sueco EIRA já descrito anteriormente, sendo que optaram por um desenho retrospectivo com 1 721 doentes com AR e 3 667 controlos. Tal como o estudo anterior o score da dieta mediterrânica varia de 0 a 9 e foi calculado através das respostas de um FFQ.³² Após ajuste para possíveis variáveis de confundimento, verificaram que a dieta mediterrânica estava associada com uma redução da probabilidade de desenvolver AR, sendo um acréscimo de uma unidade no score da dieta responsável por uma redução de 8% na probabilidade de ter AR (OR 0.95, 95% CI: 0.92-0.99). Os scores mais altos (6-9) reduzem a probabilidade de AR em 34% quando comparado com os scores mais baixos (0-2) (OR 0.66, 95% CI: 0.55-0.79). Quando separado por sexos esta associação inversa verifica-se apenas em homens (OR 0.49, 95% CI: 0.33-0.73) e quando estratificado por subtipos de AR, apenas em doentes seropositivos para FR (OR 0.69,

95% CI: 0.54-0.88) e para anti-CCP (OR 0.72 95% CI: 0.57-0.92). A análise deste estudo deve, segundo os autores, ser feita com precaução uma vez que podem existir vieses, nomeadamente o consumo da dieta mediterrânica que engloba variados e numerosos alimentos e que não é facilmente quantificável com recurso a um questionário.³²

3.5. Ácidos gordos e peixe

O aumento do consumo de alimentos contendo ácidos gordos polinsaturados de cadeia longa (PUFA's) n-3, aumenta conseqüentemente os seus metabolitos no organismo, tais como eicosanoides, que têm particularidades anti-inflamatórias.³⁴ Em algumas populações o consumo de ácidos gordos de cadeia longa é consideravelmente elevado, e este pode ser um fator importante na incidência de doenças inflamatórias onde se inclui a AR.³⁵ Este efeito anti-inflamatório é, no entanto, minimizado como descreveram E.Y. Huang *et al.* num artigo de revisão publicado em 2013. O consumo PUFA's presente na dieta deve-se essencialmente a ácidos gordos ómega-6 e ómega-3 e o rácio de consumo para estes dois tipos de ácidos gordos deve ser 4:1³⁶ de modo a maximizar o seu potencial anti-inflamatório. Porém, nas sociedades ocidentalizadas o que se verifica na realidade é uma dieta com uma proporção diferente do recomendado com maior consumo de ómega-6 presente principalmente em alimentos processados.³⁷

Em 2012, foi realizado um estudo prospetivo de coorte com 32 232 indivíduos com o objetivo de avaliar a potencial papel anti-inflamatório dos PUFA's na AR. Os dados da dieta foram obtidos através de questionários. A ingestão de PUFA's foi avaliada pela quantidade de peixe ingerido, nomeadamente bacalhau, salmão, peixe panado (peixe magro), peixe branco, truta, arenque e cavala (peixe gordo) e categorizado em cinco níveis conforme a ingestão diária de peixe.³⁸

O consumo prolongado da quantidade correspondente a uma refeição semanal de peixes gordos como o salmão, equivalente a quatro refeições de peixe magro, tem uma redução de risco de AR de cerca de 52% (RR 0.48, 95% CI: 0.33-0.71). Quando considerado o consumo total de peixe a longo prazo, uma vez ou mais por semana, foi encontrada uma diminuição de risco de 29% (RR 0.71, 95% CI: 0.48-1.04). Verificou-se ainda uma relação dose-dependente nas doentes que consomem menos de 0,35g/dia, aumentando o risco de AR progressivamente quanto menor fosse o consumo. Contudo, para consumos superiores a 0,35g/dia, o risco relativo de AR manteve-se constante. O uso de suplementos de óleos de peixe não demonstrou associação significativa com a incidência de AR. Sendo um trabalho prospetivo, o viés associado à memória tem menor probabilidade de ocorrer. Os autores consideraram uma limitação o facto de não terem dados suficientes do subtipo de AR quanto à positividade de FR e anti-CCP³⁸, ao contrário de outros estudos.

Com conclusões semelhantes ao estudo anterior em relação ao consumo de peixe, um grupo de investigadores fez um estudo caso-controlo de base populacional com 2 863 mulheres (1 349 casos e 1 514 controlos) e 1 181 homens (550 casos e 631 controlos) que reportaram o consumo de peixe através de questionários.³⁹ Concluíram que o consumo regular de peixes ricos em óleo tem uma relação ligeira de proteção quanto ao aparecimento da doença (OR 0.8, 95% CI: 0.6-1.0). A principal limitação deste estudo foi a avaliação do consumo de peixe rico em óleo, que foi feita apenas através de uma pergunta do questionário e, segundo os autores a associação encontrada pode ser em parte explicada por outros fatores dietéticos.³⁹

Um estudo de 2017, apesar de não estudar diretamente a influência da ingestão de PUFA's na incidência de AR, demonstrou que em indivíduos anti-CCP positivos sem diagnóstico de artrite, a probabilidade de desenvolverem a doença era menor quando o nível sérico de PUFA's no organismo era maior, mais especificamente o ácido docosapentaenóico (OR 0.52, 95% CI: 0.27-0.98, $p=0.04$).³⁵

Contudo, outros estudos apresentam resultados diferentes. Um estudo prospetivo com 80 551 mulheres no qual o consumo de PUFA's foi avaliado através de FFQ com 120 itens, sendo o consumo de PUFA's calculado e padronizado. Foram identificados durante o período de seguimento 3 348 casos de AR autoreportada. Verificou-se que o consumo de PUFA's não tinha associação com o aparecimento de AR quando comparado os que consomem mais com os que consomem menos (HR 1.01, 95% CI: 0.90-1.13). Estes resultados podem dever-se a vários fatores, nomeadamente diferenças no consumo de peixe reportado nos questionários em relação aos trabalhos anteriormente descritos. Os autores consideraram que apesar de ser um estudo com uma amostra grande, o facto dos casos de AR não terem sido confirmados por entidades qualificadas é uma possível fonte de erro de medição que pode ter enviesado os resultados.⁴⁰

Um estudo transversal de caso-controlo foi realizado na China com 968 doentes com AR e 1 037 controlos com o mesmo objetivo dos anteriores. Os indivíduos responderam a um FFQ, tendo sido este o meio por onde foi avaliado a sua dieta.⁴¹ No que concerne a resultados, verificou-se que os indivíduos com AR são os que consomem menor quantidade de peixe ($p=0.0001$)⁴¹. Porém não se verificou uma associação estatisticamente significativa de proteção entre o consumo de peixe e a doença (OR 0.864, 95% CI: 0.65-1.16, $p=0.325$).

Merete Pedersen *et al.* através de uma coorte prospetiva com 57 053 participantes e no qual apenas 69 indivíduos desenvolveram AR⁴², concluiu que o consumo adicional de peixes gordos (30 g/dia) em relação ao consumo da população geral, avaliado através do FFQ, se associou a uma redução de 49 % do risco de vir a desenvolver AR (IRR 0.51, 95% CI: 0.25-1.05, $p=0.06$). No entanto, quando avaliado o consumo de peixe classificado como

peixe com gordura intermédia, este estava associado a aumento do risco de AR (IRR 2.74, 95% CI:1.39–5.42, $p=0.004$). Segundo os autores, este achado é passível de ter sido casual uma vez que não corrobora nenhum dos estudos efetuados anteriormente.⁴²

Um estudo caso-controlo com 118 casos e 581 controlos, realizado na Índia, no qual o consumo de PUFA's foi aferido através do quantidade de peixe e óleo alimentar ingeridos reportados através de um questionário⁴³, revelou uma associação protetora quanto à doença. Contudo, quando avaliada a partir do uso diário de óleo alimentar a relação não foi estatisticamente significativa. Dado tratar-se de um estudo retrospectivo com uma população pequena pode existir um viés associado à memória visto que os doentes com AR diagnosticada há vários anos provavelmente alteraram a sua dieta por recomendação médica.⁴³

3.6. Consumo de carne

O consumo de carne a nível mundial aumentou de 61g por pessoa por dia em 1961 para 80g em 2011. Este aumento deve-se essencialmente ao aumento do poder económico da população e à crescente urbanização que se tem manifestado por elevados níveis de consumismo. É expectável que continue a aumentar nos próximos anos a nível global.⁴⁴ Apesar de não se conhecerem os mecanismos que estão implicados no desenvolvimento da AR, o consumo de carne é um fator dietético muito importante no mundo ocidental, tornando-se assim relevante verificar se existe alguma relação causal com a inflamação. São vários os estudos que implicam o consumo de carne na etiologia da AR, os quais são descritos de seguida.

Através do estudo NHS já descrito anteriormente, 121 700 mulheres foram questionadas quanto a estilos de vida e historial médico. Entre o intervalo avaliado confirmaram-se 807 casos de AR. O risco de desenvolver AR foi analisado quanto ao consumo de proteína total, animal e vegetal, ferro total e ferro proveniente da dieta, suplementos de ferro, ferro heme, carne, e carne de aves.⁴⁵ Não foi encontrada qualquer associação, após ajustamento para fatores de confundimento, entre a AR e o consumo geral de carne (RR 1.17, 95% CI: 0.89-1.55; $P = 0.12$), mesmo quando analisados os componentes individualmente.⁴⁵

Na China, um estudo caso-controlo concluiu que o consumo de carne não se associa ao risco de doença (OR 1.047, 95% CI: 0.945-1.160, $p=0.382$).⁴¹

Conclusões semelhantes foram obtidas no estudo de Pedersen *et al.* no qual não foi encontrada relação consistente entre o consumo de carne (carnes vermelhas, aves, e carne processada) e a doença (OR 1.36, 95% CI: 0.75-2.47, $p=0.31$).⁴²

Pelo contrário, Dorothy J. Pattison *et al.* obtiveram resultados ligeiramente diferentes quanto ao papel do consumo de carnes vermelhas e dos seus componentes específicos no aparecimento de poliartrite, grupo no qual a AR se enquadra. Fez-se um estudo caso-controlo a partir de uma coorte populacional feita em Inglaterra. Foram identificados os casos de AR incidente (88) e combinados com dois controlos cada um (176).⁴⁶ Após análise ajustada para potenciais confundidores, os resultados revelaram que os indivíduos com maior consumo de carne e produtos derivados (OR 2.3, 95% CI: 1.1-4.9, p=0.03) e proteínas totais (OR 2.9, 95% CI: 1.1-7.5, p=0.04) tinham um risco acrescido de desenvolver poliartrite inflamatória. Uma das principais diferenças deste estudo em relação aos anteriores, é o facto de não ter incluído doentes com diagnóstico de AR, mas sim doentes com poliartrite inflamatória, podendo justificar os resultados encontrados. Dado que nem todos os doentes com poliartrite inflamatória evoluem para AR, poderá estar associado a uma sobrestimação do risco.⁴⁶

Esta possível associação foi também estudada no estudo caso-controlo com 118 casos e 581 controlos realizado na Índia, já descrito acima. Foi avaliada por porções de carne consumida e foi encontrada uma relação inversa (OR<1). Estes resultados porém, têm pouco significado segundo os autores, uma vez que se devem à redução drástica do consumo de carne por parte dos doentes no momento de diagnóstico de AR por indicação médica, condição verificada principalmente nos doentes que já tinham diagnóstico de AR há muito tempo.⁴³

3.7. Refrigerantes

Tal como o consumo de carne, também o consumo de refrigerantes tem aumentado nos últimos anos. Em consequência deste facto, o risco de obesidade e de desenvolver doenças do foro metabólico como a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DM2) é também mais elevado, tanto em jovens como em adultos.⁴⁷ Apesar de não se conhecerem os mecanismos, a obesidade e a DM2 têm influência no aparecimento de AR.⁴⁸ Além disto, o consumo elevado de açúcar, presente em grandes quantidades nos refrigerantes, está também implicado na modulação da inflamação através da elevação de marcadores inflamatórios como Proteína C Reativa, haptoglobina e transferrina.⁴⁹

Existem dois estudos que relacionam o consumo de refrigerantes e o aparecimento de AR. O primeiro a ser descrito é, tal como em outros estudos anteriormente citados, um estudo prospetivo realizado através do NHS com 79 570 mulheres e do NHS II com 107 330. O consumo de refrigerantes foi obtido através de um FFQ. Com maior relevância foram colhidos dados sobre o consumo de cola, com e sem cafeína, e outros refrigerantes açucarados, nomeadamente os refrigerantes denominados “dieta”, uma vez que são considerados uma alternativa mais saudável. Os novos casos de AR detetados e confirmados

foram 857 (559 casos no NHS e 298 no NHS II). Usaram-se modelos separados para analisar a doença na sua totalidade, e também dividida em subgrupos (AR seropositiva e AR seronegativa). O consumo cumulativo de refrigerantes foi também equacionado na análise estatística.⁴⁸ Os resultados obtidos considerando a AR como um grupo denotaram uma relação positiva apenas na coorte NHS. Tendo em conta apenas o subgrupo de AR seropositiva os resultados foram ligeiramente diferentes. Neste caso, a relação causal positiva aplica-se aos dois estudos. Os indivíduos que bebem uma porção ou mais de refrigerante por dia tinham um risco aumentado em 63% comparando com os indivíduos que bebem menos de uma porção de refrigerante por dia (HR 1.63, 95% CI: 1.15-2.30, p=0.004). Quanto a AR seronegativa não foi encontrada qualquer associação. Verificou-se também que a idade de aparecimento da doença influencia os resultados. No NHS II o aparecimento da maioria dos casos de AR ocorreu numa idade superior, sendo a relação estatística mais forte nesta faixa (>55 anos) (HR 2.64, 95% CI: 1.56-4.46; p=0.0001). Quando se restringiu a análise à idade de aparecimento inferior a 55 anos os resultados deixaram de ser estatisticamente significativos. Os refrigerantes denominados de “dieta” não tiveram qualquer relação com a doença sugerindo que podem ser mais inócuos no que concerne aos seus efeitos na inflamação e conseqüentemente na AR.⁴⁸

O segundo estudo apresentado é um estudo com desenho transversal e foi realizado na tentativa de complementar o anterior. Foram usados dados relativos a 1 209 indivíduos, e o objetivo era relacionar o consumo de refrigerantes com o aparecimento de doença articular de caráter inflamatório, no seu conceito generalizado. O consumo de refrigerantes foi aferido através de FFQ e foi dividido em categorias, de modo a facilitar a análise estatística. Neste caso, a informação sobre a artrite foi retirada de uma base de dados designada Nutrition and Health Examination Surveys.⁵⁰ As conclusões retiradas deste estudo são semelhantes às encontradas no estudo anterior. Ou seja, o consumo de refrigerantes está significativamente associado ao aparecimento de artrite, mesmo quando a análise foi ajustada para possíveis variáveis de confundimento, tais como outros fatores dietéticos, atividade física, entre outros (OR 3.01 95% CI: 1.20-7.59, p<0.021). À semelhança do trabalho anteriormente descrito, os refrigerantes light ou de “dieta” não se associaram de forma significativa com a inflamação articular (OR 1.21, 95% CI: 0.35-4.23, p<0.759).⁵⁰

3.8. Sal

O consumo de sal tem sido largamente estudado quanto à sua influência em doenças cardiovasculares tal como Hipertensão Arterial (HTA). Mais recentemente tem sido proposto como tendo um papel importante na inflamação, nomeadamente em modelos animais através da indução de células Th17⁵¹ que são as células dominantes na artrite e são

as principais responsáveis da progressão para artrite destrutiva.⁵¹ A fim de verificar esta relação alguns estudos foram desenvolvidos recentemente.

Para a realização de um estudo caso-controlo, Sundström B *et al.* recorreram a dados prospetivos de uma população que participou num programa de intervenção sueco com 2 272 indivíduos, dos quais 386 são doentes com AR e 1 886 controlos retirados da mesma base de dados.⁵² Quando analisados todos os indivíduos, independentemente de outras variáveis, não foi encontrado qualquer risco adicional de desenvolver a doença, comparando os maiores consumidores com os que consomem menos. Porém, quando analisados os indivíduos que desenvolveram a doença em menos tempo após o início do período de estudo, foi encontrada uma relação positiva de risco nos maiores consumidores (OR 1.61, 95% CI: 0.99-2.62, $p=0.054$).⁵² Foi também analisada a possível interação entre o tabagismo e o consumo de sal. Verificou-se, quando se comparou no grupo de fumadores os maiores e menores consumidores sal, que o risco de desenvolver AR é aproximadamente o dobro nos maiores consumidores (OR 2.26, 95% CI: 1.06-4.81, $p=0.036$). A corroborar estes resultados verifica-se que não se identificou risco acrescido de AR atribuível ao tabaco, nos indivíduos que têm baixo consumo de sal. Quando ajustado para outros fatores de risco como índice de massa corporal, nível educacional, entre outros, os resultados mantiveram-se significativos. Demonstrou-se também que o risco atribuível ao consumo de sal é mais preponderante em doentes anti-CCP positivos e HLA-SE positivos.⁵²

Eva Salgado *et al.* desenvolveram um estudo transversal com o intuito de avaliar esta relação. Para isso usaram dados epidemiológicos de um estudo de coorte anterior (“Seguimiento Universidad de Navarra”) que tinha como objetivo estudar a influência da dieta, hábitos e atividade física em diversas doenças, entre as quais se encontra a AR. Após exclusão dos participantes não elegíveis, o estudo foi realizado com base em informação de 18 555 indivíduos. O consumo de sal foi aferido por FFQ e calculado por uma fórmula que tem em conta a quantidade de sal presente em cada alimento. A doença foi assumida com base em registos dos doentes que reportaram que têm a doença.⁵¹ O consumo médio de sal da população de estudo foi de 3,47g. Foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre os indivíduos com maior consumo de sal e o aparecimento de AR (OR 1.4, 95% CI: 1.1-1.9, $p=0.02$). Após ajuste para vários fatores de confundimento (idade, sexo, doenças cardiovasculares, entre outros) a relação continuou significativa (OR 1.5, 95% CI: 1.1-2.1, $p=0.03$). A análise estatística revelou ainda uma relação dose-dependente ($p=0.02$). Além disto, tal como no trabalho anteriormente descrito, encontrou-se uma relação significativa entre o consumo de tabaco e os indivíduos que mais consomem sal. Neste artigo fez-se também um estudo caso-controlo de frequência ajustado para idade e sexo. O estudo foi com 1 960 indivíduos, sendo 392 casos de AR reportada pelos próprios doentes, e 1 568

controles. À semelhança dos resultados anteriores também se verificou que o consumo de sal é um importante fator de risco no aparecimento da doença comparando os maiores consumidores com os menores (OR 1.6, 95% CI: 1.1-2.3, $p=0.02$).⁵¹

A fim de complementar os estudos anteriores, nomeadamente a relação evidenciada entre os maiores consumidores de sal e o tabagismo, um trabalho de 2016 analisou esta associação quanto ao seu efeito na AR anti-CCP positiva.⁵³ Basearam-se no estudo de coorte EIRA já referido anteriormente.²⁷ Concluíram que o tabagismo aumenta o risco de AR apenas nos maiores consumidores de sal (OR 1.7, 95% CI: 1.2-2.4, $p<0.05$) sendo a relação ainda mais forte nos fumadores pesados (OR 2.9, 95% CI: 1.9-4.5, $p<0.05$). Inversamente os maiores consumidores de sal têm maior risco de desenvolver AR anti-CCP positiva apenas nos fumadores pesados (OR 2.1, 95% CI: 1.1-4.0, $p<0.05$). Verificou-se também uma associação dose-dependente ($p<0.0001$). A maior limitação deste estudo inclui as dificuldades para aferir o consumo de sal de uma forma rigorosa.⁵³

Tal como já foi referido noutros alimentos, o estudo realizado na Índia incluiu também o consumo de sal que foi aferido tendo em conta o consumo de alimentos tais como peixe e carne salgados, pickles e paparis (um prato típico indiano com alto teor em sal).⁴³ Foi encontrada uma correlação negativa, mas segundo os autores os doentes com AR estavam com dieta hipossalina, o que diminui a relevância estatística da relação encontrada.⁴³

3.9. Vegetais e azeite

Athena Linos *et al.* através de um estudo caso-controlo com 145 casos de AR e 188 controlos avaliaram o impacto do consumo de azeite e vegetais no surgimento da doença. A informação quanto ao consumo dos alimentos em questão foi aferida por FFQ. Os casos de AR foram retirados de uma base de dados hospitalar e todos cumpriram os critérios de AR do ACR.⁵⁴ Concluiu-se que os indivíduos que consomem mais azeite têm um menor risco de desenvolver a doença (OR 0.39, 95% CI: 0.19-0.82, $p=0.03$) comparando com os de menor consumo.⁵⁴ Quanto ao consumo de vegetais, esta relação apenas foi estatisticamente significativa em relação aos dois quartis superiores de consumo de vegetais cozinhados (OR 0.39, 95% CI: 0.20-0.77, $p=0.001$; OR 0.48, 95% CI: 0.25-0.92, $p=0.001$). Concluiu-se também que o consumo de azeite e de vegetais cozinhados é independente quanto ao risco de desenvolver a doença. Apesar dos resultados consistentes, na perspetiva dos autores é importante ter em consideração que se trata de um estudo retrospectivo que implica com grande probabilidade um viés de memória associado, principalmente com componentes tão específicos da dieta.⁵⁴

Com resultados diferentes dos estudos anteriores existem mais dois trabalhos que se propuseram a esclarecer esta relação. Um dos trabalhos é o artigo já referido acima⁴² com

57 053 participantes, mas em que apenas 69 indivíduos desenvolveram AR. Concluiu-se que o consumo de azeite não demonstrou qualquer relação com a doença (OR 1.00, 95% CI: 0.92-1.08, $p=0.92$), assim como o consumo de vegetais (OR 0.95, 95% CI: 0.75-1.19, $p=0.64$). Segundo os autores, as conclusões podem dever-se à reduzida amostra populacional de doentes.⁴² O outro estudo é um caso-controlo que teve como foco principal o consumo de café como fator de risco para AR. Contudo, também teve em conta outros fatores dietéticos onde se inclui o azeite e os vegetais mas onde não se verificaram diferenças no consumo entre os casos e os controlos tendo em conta o risco de desenvolver a doença.²³

3.10. Vitaminas presentes na dieta

A vitamina D, apesar do seu papel essencial no metabolismo ósseo, tem sido estudada quanto ao seu papel imunomodulador que se manifesta particularmente importante no contexto de doenças autoimunes. Em modelos animais, demonstrou-se mesmo a supressão da autoimunidade.⁵⁵ Apesar da fonte primordial de vitamina D ser a irradiação solar, a dieta tem um papel importante no suprimento das necessidades, sendo responsável por cerca de 20%.⁵⁶

Foi realizado um estudo de coorte de base populacional (IWHS) com 29 368 mulheres e com 152 casos de AR incidente. Este estudo contemplou também a ingestão de cálcio e a sua relação com a doença uma vez que a ingestão de Vitamina D e cálcio estão fortemente interligados. Como em muitos dos estudos anteriores, a aferição dos fatores da dieta foi realizada com recurso a FFQ.⁵⁵ O consumo de vitamina D relacionou-se inversamente com o aparecimento da doença (RR 0.67, 95% CI: 0.44-1.00, $p=0.05$), mesmo ajustando para potenciais confundidores. O consumo de cálcio dietético revelou também uma relação inversa de risco para a doença que foi anulada quando ajustada. A ingestão de vitamina D denotou uma associação ao tabagismo uma vez que reduz o risco de AR atribuível ao tabaco. A maior limitação deste estudo, segundo os autores, é o facto de não ter sido medida a vitamina D proveniente da irradiação solar que pode ter influenciado os resultados.⁵⁵

Com conclusões que não corroboram o trabalho anterior, existe outro realizado através do NHS e NHS II, coortes já referidas anteriormente. A informação sobre a ingestão de vitamina D foi conseguida através de FFQ's, não só a nível de alimentação propriamente dita, mas também através do uso de multivitamínicos e suplementos, analisados separadamente. Foram confirmados 722 casos de AR elegíveis para estudo.⁵⁷ Não foi encontrada qualquer relação estatisticamente significativa acerca do objetivo do estudo, mesmo separando a relação quanto ao consumo de vitamina D cumulativo (RR 1.0 95% CI: 0.8-2.3, $p=0.9$), por alimentos, por suplementos e presente na alimentação. A única associação relevante encontrada foi no NHS II e apenas para suplementação de vitamina D

superior a 400 UI/dia (RR 2.3, 95% CI: 1.1-5.1, $p=0.04$). Ainda assim, a relação observada foi uma relação positiva, o que antagoniza os resultados anteriormente descritos. O facto de serem dados reportados pelos doentes e não confirmados por entidades médicas competentes é uma fonte possível de vieses.⁵⁷

Estes dois trabalhos com resultados díspares entre si, levaram um grupo de investigadores a realizar um ensaio clínico para clarificar a existência de relação da ingestão de vitamina D com AR.⁵⁸ Os participantes foram selecionados aleatoriamente a partir de 36 282 indivíduos e foi efetuada uma administração de um suplemento de cálcio (1000g) com vitamina D (400 UI) com o objetivo de se comparar com um grupo placebo. Os doentes com AR submetidos ao estudo foram 163.

Não foi encontrada associação entre a toma de suplementação e a probabilidade de desenvolver AR (HR 1.04, 95% CI: 0.76-1.41, $p=0.82$) mesmo tendo em conta fatores externos ao estudo como a possível falta de adesão à ingestão dos suplementos (HR 1.15, 95% CI: 0.75-1.75, $p=0.53$). Ainda assim, tendo em consideração outros meios de obtenção de vitamina D como a dieta e a irradiação solar, verificou-se que a incidência de AR no grupo placebo tem uma relação linear, sendo que o menor número de casos surgiu nos grupos com menor ingestão de vitamina D e com menor irradiação solar. Já no grupo que tomou o suplemento, os casos de AR incidente acontecem tanto no grupo com menor ingestão de vitamina D e menor irradiação solar como no grupo com maior irradiação e ingestão. Esta última conclusão corrobora o estudo anteriormente descrito em que a suplementação com vitamina D aparentemente tem uma relação positiva com a AR. A medição da vitamina D sérica é um método que, quanto aos autores, seria menos suscetível de classificações erradas. Além disso, não tiveram em conta outros fatores que são passíveis de alterar a concentração de vitamina D, como a etnia, atividade física, entre outros.⁵⁸

No que concerne à vitamina E existem menos estudos publicados. Num ensaio clínico randomizado e em dupla ocultação foram apurados dados relativos ao efeito da suplementação de vitamina E em várias doenças, nomeadamente a AR que tinha uma amostra de 106 casos confirmados.⁵⁹ O primeiro parâmetro avaliado relacionou apenas AR confirmada e posteriormente foram definidos subgrupos de doença (AR seropositiva, seronegativa, poliartrite inflamatória, AR auto-reportada e AR definida pelo Connective Tissue Disease Screening Questionnaire). Concluiu-se então a associação da vitamina E com AR não era estatisticamente significativa (RR 0.89, 95% CI: 0.61-1.31, $p=0.56$). Com resultados semelhantes, os subgrupos não evidenciaram nenhuma relação estatisticamente significativa.⁵⁹

James R. Cerhan *et al.* realizaram, através do estudo de coorte de base populacional IWHS, um trabalho semelhante ao referido acima referente à vitamina D, mas neste caso com

o objetivo de avaliar as vitaminas C e E. No estudo participaram 29 368 mulheres e foram confirmados 152 casos de AR.⁶⁰

Quanto ao consumo de vitamina C os resultados demonstraram relações estatisticamente não significativas (RR 0.72, 95% CI: 0.48-1.09, p=0.11), assim como o consumo de vitamina E (RR 0.85, 95% CI: 0.54-1.33, p=0.41). Tendo em consideração a toma de suplementos vitamínicos, a relação foi também estatisticamente não significativa. Tal como em muitos dos estudos anteriores, a principal limitação é a medição pouco precisa dos alimentos através de questionários.⁶⁰

No mesmo estudo foram avaliados também outros elementos antioxidantes da dieta como zinco, cobre, manganês e revelou-se que o consumo destes elementos tem uma relação positiva modesta com o aparecimento de AR. O carotenoide β -criptoxantina, presente nos citrinos denotou uma relação protetora (RR 0.59, 95% CI: 0.39-0.90, p=0.01).⁶⁰

Em relação à vitamina C, um outro estudo caso-controlo de base populacional foi desenvolvido, também com o intuito de avaliar a relação da ingestão de vitamina C na dieta (através do consumo de fruta e vegetais) com o aparecimento de poliartrite inflamatória. O consumo dietético foi aferido com base em informação reportada por parte dos participantes em diários dietéticos de 7 dias. Os 73 indivíduos que desenvolveram poliartrite inflamatória foram combinados com 2 controlos cada.⁶¹ O risco de poliartrite inflamatória foi maior nos participantes com baixo consumo de fruta, vegetais e vitamina C. Os que consomem menos alimentos com vitamina C têm um risco três vezes superior quando comparados com os que consomem mais (OR 3.3, 95% CI: 1.4-7.9, p=0.01). Ainda assim, segundo os autores a amostra deste estudo era muito pequena, sendo necessários estudos adicionais para validar estes resultados.⁶¹

Quanto ao estudo prospetivo de coorte de Merete Pedersen *et al.* já referido neste trabalho na análise de outros fatores dietéticos, concluiu-se que não há relação entre a ingestão de vitamina D e outras vitaminas como a A, a E e a C com AR.⁴²

Dois estudos mais antigos, avaliaram os níveis de antioxidantes como alfa tocoferol, beta caroteno, retinol e selénio, substâncias antioxidantes. A relevância destes estudos prende-se com facto de se considerar a oxidação reativa um dos processos envolvidas na inflamação articular. São dois estudos caso-controlo em que foram comparados os níveis séricos dos antioxidantes nos doentes em que desenvolveriam a doença com os níveis de controlos, e avaliar uma eventual relação de causalidade.^{62,63} Os resultados foram semelhantes em ambos os estudos. Verificou-se que os valores séricos das substâncias previamente referidas estão relacionados com o aparecimento da doença. Os indivíduos com menores valores de alfa tocoferol, beta caroteno, retinol e selénio têm maior probabilidade de desenvolver a doença quando comparados com os controlos.^{62,63}

3.11. Fruta

A fruta tem um papel antioxidante no organismo que está relacionado com aparecimento da doença.¹⁴ Apesar do consumo de fruta ser característico da dieta mediterrânica, já descrita acima, é importante individualizá-lo uma vez que é abrangente a todas as populações e culturas gastronómicas.

Assim, Yang Hu *et al.*, através das coortes NHS e NHS II, não encontraram associação com o risco de desenvolver AR nos indivíduos que consomem mais fruta (HR 0.86, 95%CI: 0.71-1.04, p=0.25) e nos que consomem menos fruta (HR 0.93, 95%CI: 0.77-1.12, p=0.25).³³

Um estudo que recorreu à coorte IWHS, descreve uma relação inversa com AR incidente (RR 0.63, 95% CI: 0.42-0.96, p=0.03). Contudo, após ajustamento para outros fatores de risco de AR esta tornou-se estatisticamente não significativa (RR 0.72, 95%CI: 0.46-1.12, p=0.13).⁶⁰

O estudo multicêntrico transversal já referido acima verificou, ao contrário dos estudos anteriores, uma relação modesta positiva entre o consumo de fruta e a doença (OR 1.013, 95% CI: 1.003-1.023, p=0.013), excetuando o consumo de citrinos onde se denotou um papel protetor para a AR (OR 0.990, 95% CI: 0.981-0.999, p=0.04).⁴¹

Da mesma forma, um trabalho com desenho caso controlo de base populacional que relacionou o consumo de fruta com surgimento de poliartrite inflamatória descreve uma tendência modesta de proteção, ainda que não significativa do ponto de vista estatístico (OR 1.6, 95% CI: 0.8-3.3, p=0.3).⁶¹

Com conclusões semelhantes, um estudo da mesma autora verificou uma relação inversa, neste caso estatisticamente significativa, na qual os menores consumidores de fruta têm um risco significativamente maior de desenvolver AR mesmo quando ajustado para outros fatores de risco (OR 2.1, 95% CI: 1.1-4.2, p=0.03). Ainda assim, segundo os autores é um estudo com uma amostra pequena para ser possível tirar ilações seguras sobre esta relação, sendo necessário um estudo complementar com uma amostra maior.⁴⁶

Por fim, um estudo prospetivo de coorte também já referido anteriormente, com 80 551 indivíduos e em que 3 348 desenvolveram AR, verificou-se também uma relação de proteção do consumo de fruta (HR 0.79, 95% CI: 0.72-0.87) mesmo nos menores consumidores (HR 0.88, 95% CI: 0.80-0.97).⁴⁰

4. Discussão e conclusão

Os fatores dietéticos analisados neste trabalho são os que estão mais descritos na comunidade científica e sobre os quais foi analisada a relação entre o seu consumo com o desenvolvimento de AR. Verificaram-se conclusões diferentes sobre eles.

O café foi o alimento mais coerente em termos de resultados nos estudos descritos. A principal conclusão relativa ao consumo de café foi um aumento do risco de desenvolver AR entre os indivíduos com maior ingestão. Apenas um estudo descreveu resultados diferentes, onde se verificou diminuição do risco de AR nos indivíduos com maior consumo. Também os refrigerantes e a dieta hipersalina demonstraram uma relação positiva de causalidade entre o seu consumo e o aparecimento da doença, apesar de existirem francamente menos estudos a descrever a sua relação com a incidência da doença. Quanto ao consumo de carne, a maioria dos artigos demonstrou inexistência de relação com AR incidente e apenas um artigo descreveu uma relação significativa entre a dieta com alto teor em carnes vermelhas e o aparecimento de poliartrites inflamatórias. A dieta mediterrânica, o consumo de álcool, de ácidos gordos, de peixe e de vitaminas são alguns dos fatores dietéticos descritos como protetores em relação ao aparecimento de doenças inflamatórias, nomeadamente AR. Esta relação é, contudo, inconsistente uma vez que existem alguns trabalhos que a corroboram e outros que a refutam. Assim, há indícios que seja uma associação real, mas devem-se ter ainda algumas reservas. Com menos estudos a corroborar o seu potencial efeito protetor, o consumo de fruta e legumes tem resultados menos concordantes e não há muitos artigos a estudar individualmente estes alimentos o que torna mais difícil a sua interpretação.

Segundo a generalidade dos autores, existem numerosas limitações nos seus trabalhos de investigação que podem ser uma fonte importante de vieses, diminuindo a fiabilidade de alguns resultados acima descritos. Entre as principais limitações encontra-se a dificuldade em aferir corretamente e com precisão o consumo dos fatores dietéticos em estudo. Também a identificação dos doentes com AR não foi feita de forma equiparável em todos os trabalhos, o que pode tornar a interpretação dos resultados difícil e incorreta. O número de indivíduos em estudo, em alguns artigos, é demasiado pequeno, nomeadamente o número de doentes com AR incidente, o que não permite uma extrapolação fidedigna das conclusões para a população em geral.

Por fim é importante referir a necessidade de realização de mais trabalhos de investigação neste âmbito, principalmente prospetivos e com o maior número de indivíduos possível. A AR é uma doença que pode ser muito incapacitante e o seu aparecimento deve ser minimizado através de todas as estratégias ao alcance dos profissionais de saúde e de

toda a população em geral. O desenvolvimento e validação de formas mais adequadas de aferir a dieta dos indivíduos em estudo é também um ponto importante de forma a ultrapassar uma das principais dificuldades encontradas pelos autores dos artigos supracitados.

De uma forma geral, conclui-se que os hábitos de vida saudável a nível de alimentação associam-se a uma diminuição do risco de aparecimento de AR, pelo que a adoção de um estilo de vida saudável com uma dieta equilibrada deve ser encorajado de uma forma consistente e assertiva.

5. Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Veríssimo, orientador desta dissertação, pela disponibilidade e ajuda para a elaboração da mesma.

Agradeço à Dra. Cátia Duarte, coorientadora deste trabalho, pelo empenho, apoio e disponibilidade que me prestou durante toda a realização da dissertação.

Agradeço à Catarina pelo amor, carinho e por me ouvir nos momentos bons e especialmente nos momentos menos bons.

Finalmente agradeço à minha família e aos meus amigos pelo conforto e felicidade proporcionada ao longo deste período.

6. Referências bibliográficas

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–6.
2. Tobón GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A288–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.019>
3. Laires PA, Mesquita R, Veloso L, Martins AP, Cernadas R, Fonseca JE. Patient's access to healthcare and treatment in rheumatoid arthritis: The views of stakeholders in Portugal. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:1–8.
4. Heidari B. Rheumatoid arthritis: Early diagnosis and treatment outcomes. *Casp J Intern Med*. 2011;2(1):161–70.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569–81.
6. Report E. BAB_2-PPD.pdf. 2003;722–7.
7. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tjhuis GJ, Nurmohamed MT, van den Bos GAM, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(4):487–93.
8. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine*. 2013;80(1):29–33.
9. Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, Suarez-Almazor ME, Thomson G, Criswell LA. Impact of Shared Epitope Genotype and Ethnicity on Erosive Disease: A Meta-Analysis of 3,240 Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):400–12.
10. Ioannidis JPA, Tarassi K, Papadopoulos IA, Voulgari P V., Boki KA, Papasteriades CA, et al. Shared epitopes and rheumatoid arthritis: Disease associations in Greece and meta-analysis of Mediterranean European populations. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(6):361–70.
11. Rutherford A, Nikiphorou E, Galloway J. Rheumatoid arthritis. *Comorbidity Rheum Dis* 2017;388(10055):53–79. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
12. Stamp LK, Cleland LG. Nutrition and Rheumatic Diseases Tenth Edit. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. Elsevier Inc.; 2017. 1096-1114.e5 p. Available

from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323316965000681>

13. Cerhan JR, Saag KG, Criswell LA, Merlino LA, Mikuls TR, Cerhan JR, et al. Blood Transfusion , Alcohol Use , and Anthropometric Risk Factors for Rheumatoid Arthritis in Older Women. 2002;29(2).
14. Bala A, Mondal C, Haldar PK, Khandelwal B. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants. *Inflammopharmacology*. 2017;25(6):595–607.
15. Pattison DJ, Symmons DPM, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc* 2004;63(01):137–43. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0029665104000151
16. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Diet and alcohol as risk factors for rheumatoid arthritis: a nested case–control study. *Rheumatol Int*. 2015;35(3):533–9.
17. Kempf K, Herder C, Erlund I, Kolb H, Martin S, Carstensen M, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: A clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):950–7.
18. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT, Diseases C, Mott CS, Arbor A. HHS Public Access. 2017;28(2):180–7.
19. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):631–5.
20. Pedersen M, Jacobsen S, Garred P, Madsen HO, Klarlund M, Svejgaard A, et al. Strong combined gene-environment effects in anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis: A nationwide case-control study in Denmark. *Arthritis Rheum*. 2007;56(5):1446–53.
21. T.R. M, J.R. C, L.A. C, L. M, A.S. M, M. B, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: Results from the Iowa women’s health study. *Arthritis Rheum* 2002;46(1):83–91. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34121653%250A>
22. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3055–60.
23. Rambod M, Nazarinia M, Raieskarimian F. The impact of dietary habits on the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2643–8.

24. Waldschmidt TJ, Cook RT, Kovacs EJ. Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting. *Alcohol* 2006;38(2):121–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839859>
25. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: A population based cohort study. *BMJ*. 2012;344(7865):1–10.
26. Hsieh CC, Sprod LK, Hydock DS, Carter SD, Schneider CM. NIH Public Access. 2011;35(6):909–15.
27. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P, et al. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: Results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(2):222–7.
28. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: A prospective study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):1998–2005.
29. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2010;49(11):2140–6.
30. Hansel B, Thomas F, Pannier B, Bean K, Kontush A, Chapman MJ, et al. Relationship between alcohol intake, health and social status and cardiovascular risk factors in the urban Paris-Ile-De-France Cohort: Is the cardioprotective action of alcohol a myth. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(6):561–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2010.61>
31. Khanna S, Jaiswal KS, Gupta B. Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Front Nutr* 2017;4(November). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2017.00052/full>
32. K. J, J. A, L. A, D. DG. Mediterranean diet and risk of rheumatoid arthritis: A population-based case-control study. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):2–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623404253%0Ahttp://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1680-2>
33. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Hu FB, Karlson EW, Lu B. Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):597–606.
34. Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutr Rev*. 2010;68(5):280–9.

35. Gan RW, Bemis EA, Demoruelle MK, Striebich CC, Brake S, Feser ML, et al. The association between omega-3 fatty acid biomarkers and inflammatory arthritis in an anti-citrullinated protein antibody positive population. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(12):2229–36.
36. Huang EY, Devkota S, Moscoso D, Chang EB, Leone VA. The role of diet in triggering human inflammatory disorders in the modern age. *Microbes Infect* 2013;15(12):765–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2013.07.004>
37. Holden AEC, Ramirez AG, Gallion K. Depressive symptoms in latina breast cancer survivors: A barrier to cancer screening. *Heal Psychol*. 2014;33(3):242–8.
38. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1949–53.
39. Rosell M, Wesley AM, Rydin K, Klareskog L, Alfredsson L. Dietary fish and fish oil and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology*. 2009;20(6):896–901.
40. Krok-Schoen JL, Brasky TM, Hunt RP, Rohan TE, Baker TA, Li W, et al. Dietary Long-Chain n-3 Fatty Acid Intake and Arthritis Risk in the Women’s Health Initiative. *J Acad Nutr Diet* 2018;118(11):2057–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.04.005>
41. He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin YB, Li X, et al. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis-a cross section multicenter study. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2016;35(12):2901–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3383-x>
42. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M, et al. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. - *Travel Doctor Online*. 2005;32(7). Available from: <http://www.traveldoctoronline.net/diet-and-risk-of-rheumatoid-arthritis-in-a-prospective-cohort-MTU5OTYwNTk=.htm>
43. Paul B, Pariyapurath R. Risk factor assessment of rheumatoid arthritis in North Kerala. *Eur J Rheumatol* 2018;5(3):184–90. Available from: <http://www.eurjrheumatol.org/eng/makale/3115/215/Full-Text>
44. Sans P, Combris P. World meat consumption patterns: An overview of the last fifty years (1961-2011). *Meat Sci* 2015;109:106–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.05.012>
45. Benito-Garcia E, Feskanich D, Hu FB, Mandl LA, Karlson EW. Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):1–8.

46. Pattison DJ, Symmons DPM, Lunt M, Welch A, Luben R, Bingham SA, et al. Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: Evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3804–12.
47. Foster J, Yaoyuneyong G. Collaborative cross-disciplinary client-based projects: A case study. *Int J Fash Des Technol Educ.* 2014;7(3):154–62.
48. Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, et al. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(3):959–67.
49. Manuscript A, Beverages SS. NIH Public Access. 2011;121(11):1356–64.
50. De Christopher LR, Uribarri J, Tucker KL. Intake of high-fructose corn syrup sweetened soft drinks, fruit drinks and apple juice is associated with prevalent arthritis in US adults, aged 20-30 years. *Nutr Diabetes [Internet].* 2016;6(3):e199-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2016.7>
51. Salgado E, Bes-Rastrollo M, De Irala J, Carmona L, Gómez-Reino JJ. High sodium intake is associated with self-reported rheumatoid arthritis: A cross sectional and case control analysis within the SUN cohort. *Med (United States).* 2015;94(37):1–6.
52. Sundström B, Johansson I, Rantapää-Dahlqvist S. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: Results from a nested case-control study. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(3):487–93.
53. Jiang X, Sundström B, Alfredsson L, Klareskog L, Rantapää-Dahlqvist S, Bengtsson C. High sodium chloride consumption enhances the effects of smoking but does not interact with SGK1 polymorphisms in the development of ACPA-positive status in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):943–6. Available from: <http://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2015-209009>
54. A. L, V.G. K, E. K, Y. K, E. G, S. P. Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: A role for olive oil and cooked vegetables? *Am J Clin Nutr* 1999;70(6):1077–82. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=29580582>
55. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72–7.
56. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67–80.
57. Costenbader KH, Feskanich D, Benito-garcia E, Holmes M, Karlson EW. NIH Public

Access. 2009;67(4):530–5.

58. Racovan M, Walitt B, Collins CE, Pettinger M, Parks CG, Shikany JM, et al. Calcium and vitamin D supplementation and incident rheumatoid arthritis: The Women's Health Initiative Calcium plus Vitamin D trial. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3823–30.
59. Karlson EW, Shadick NA, Cook NR, Buring JE, Lee IM. Vitamin E in the primary prevention of rheumatoid arthritis: The women's health study. *Arthritis Care Res.* 2008;59(11):1589–95.
60. Cerhan JR, Saag KG, Merlino LA, Mikuls TR, Criswell LA. Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(4):345–54.
61. Pattison DJ, Silman AJ, Goodson NJ, Lunt M, Bunn D, Luben R, et al. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63(7):843–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194581><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1755070>
62. Of A, Rheumatic THE. Serum antioxidant and risk of rheumatoid arthritis Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. 2015;(November):51–3.
63. Comstock GW, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Bendich A, Masi AT, et al. Serum concentrations of α tocopherol, β 3 carotene, and retinol preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(5):323–5.