

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde  
de Lisboa



**Adesão à Dieta Mediterrânica e Índice Inflamatório da Dieta em doentes com Artrite Reumatoide: Relação com a atividade da doença, capacidade funcional e impacto global**

Sofia Margarida Chinita Charneca

Orientadora: Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica

Lisboa, 2024

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde  
de Lisboa



**Adesão à Dieta Mediterrânica e Índice Inflamatório da Dieta em doentes com Artrite Reumatoide: Relação com a atividade da doença, capacidade funcional e impacto global**

Sofia Margarida Chinita Charneca

Orientador: Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica

Lisboa, 2024

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de Fevereiro de 2024.

## AGRADECIMENTOS

À minha querida família. A todos, mas em particular aos meus pais, avós e irmã, ao João e aos meus amigos, a minha total gratidão, por me permitirem estudar o que mais gosto rodeada de amor, compreensão e apoio incondicional. Agradeço-lhes tudo o que são e tudo o que fazem diariamente por mim.

Um agradecimento muito especial à Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro, por me ter recebido enquanto Nutricionista Estagiária no Laboratório de Nutrição da FMUL, onde recolhi os dados que apresento nesta Dissertação, e por me ter guiado da melhor forma ao longo do percurso profissional que se foi construindo desde então. Desde o primeiro dia e em todos os dias desde então, foi uma orientadora absolutamente excepcional. Estarei eternamente grata por tudo.

À minha colega e amiga Margarida Ferro, com quem iniciei este projeto e com quem foi um gosto começar a traçar este caminho. Agradeço-lhe o companheirismo, a partilha e a calma que lhe é característica em todos os momentos.

Na pessoa do Professor Doutor João Eurico da Fonseca, agradeço a toda a equipa do Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, por toda a colaboração no processo de recrutamento de participantes e no desenvolvimento deste estudo. Da mesma forma, agradeço aos profissionais do Centro de Investigação Clínica deste hospital, pela flexibilidade e ajuda na logística das consultas e, como não poderia deixar de ser, agradeço aos doentes que aceitaram participar neste trabalho com gosto e entusiasmo, e sem os quais o desenvolvimento deste estudo não teria sido possível.

Por fim, mas não menos importante, este trabalho representa o culminar de mais um ciclo de estudos e, por isso, não posso deixar de agradecer a todos os que de forma direta ou indireta me permitiram chegar até aqui. Aos professores e, especialmente, à Professora Doutora Elisabete Carolino, pela ajuda incansável no tratamento estatístico dos dados aqui apresentados, aos funcionários, e aos amigos e colegas que conheci durante este capítulo importante do meu desenvolvimento académico e pessoal, agradeço toda a aprendizagem científica e humana.

Muito obrigada a todos.

## LISTA DE PUBLICAÇÕES

1. Lista de publicações científicas desenvolvidas no âmbito da presente tese:
  - **Sofia Charneca**, Margarida Ferro, João Vasques, Elisabete Carolino, Joana Martins-Martinho, Ana Margarida Duarte-Monteiro, Eduardo Dourado, João Eurico Fonseca, Catarina Sousa Guerreiro. The Mediterranean diet, and not dietary inflammatory index, is associated with rheumatoid arthritis disease activity, the impact of disease and functional disability. *European Journal of Nutrition*. 2023.
  - **Sofia Charneca**, Ana Hernando, Patrícia Costa-Reis, Catarina Sousa Guerreiro. Beyond Seasoning - The Role of Herbs and Spices in Rheumatic Diseases. *Nutrients*. 2023. 15(12):2812.
  
2. Lista de publicações científicas desenvolvidas no âmbito do projeto (anteriores ao espaço temporal de desenvolvimento desta tese):
  - Margarida Ferro, **Sofia Charneca**, Eduardo Dourado, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca. Probiotic Supplementation for Rheumatoid Arthritis: A Promising Adjuvant Therapy in the Gut Microbiome Era. *Frontiers in Pharmacology*. 2021.
  - **Sofia Charneca**, Margarida Ferro, João Vasques, Joana Martins Martinho, Ana Margarida Duarte-Monteiro, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca, Adesão à Dieta Mediterrânica em doentes com Artrite Reumatoide: relação com a atividade da doença, capacidade funcional e impacto global. Poster exposto no XXIII Congresso Português de Reumatologia. 2021.
  - Margarida Ferro, **Sofia Charneca**, João Vasques, Eduardo Dourado, Ana Margarida Duarte-Monteiro, Joana Martinho, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca. Ângulo de fase na Artrite Reumatoide – uma nova variável com valor prognóstico?. Poster exposto no XXIII Congresso Português de Reumatologia, 2021.
  - **Sofia Charneca**, Margarida Ferro, João Vasques, Eduardo Dourado, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca. Adherence to the Mediterranean Diet is associated with patient-reported functional status in Rheumatoid Arthritis. Poster exposto no Congresso da ESPEN 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.09.356>. **Trabalho premiado – “Travel Awards”**.
  - **Sofia Charneca**, Margarida Ferro, João Vasques, Eduardo Dourado, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca. Índice de Massa Corporal e Composição Corporal na Artrite Reumatoide: qual a relação com a capacidade funcional e o impacto global da doença?. Poster exposto no XXIII Congresso Anual da APNEP. 2021.
  - Margarida Ferro, **Sofia Charneca**, João Vasques, Eduardo Dourado, Catarina Sousa Guerreiro, João Eurico Fonseca. Is bioelectrical phase angle associated with functional status and disease impact in patients with Rheumatoid Arthritis?. Poster exposto no Congresso EULAR 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/annrhumdis-2021-eular.4119>

## RESUMO

**Introdução:** A modificação dos hábitos alimentares tem sido sugerida como uma promissora intervenção não farmacológica na Artrite Reumatoide(AR). A Dieta Mediterrânica(DM) e o Índice Inflamatório da Dieta(IID) são duas das intervenções sugeridas neste contexto.

**Objetivo:** Avaliar a relação entre adesão à DM e IID com a atividade da doença, o impacto global da doença e a capacidade funcional em indivíduos com AR.

**Metodologia:** Foram recrutados indivíduos com AR seguidos no Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte(HSM-CHULN). O IID foi calculado com base no questionário de frequência alimentar(QFA) e a adesão à DM foi obtida através do questionário PREDIMED. A atividade da doença foi avaliada através do *Disease Activity score in 28 joints* (DAS28 e DAS28-PCR). O impacto da doença e a capacidade funcional foram avaliados utilizando os questionários *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease*(RAID) e *Health Assessment Questionnaire*(HAQ), respetivamente.

**Resultados:** Foram incluídos 120 participantes(73,3% do género feminino, 61,8±10,1 anos). Comparativamente aos indivíduos com uma menor adesão à DM, os indivíduos com maior adesão à DM apresentaram scores significativamente inferiores no DAS28-PCR(mediana 3,27(2,37) vs. 2,77(1,49), p=0,030), no RAID(mediana 5,65(2,38) vs. 3,51(4,51), p=0,032) e no HAQ(mediana 1,00(0,56) vs. 0,56(1,03), p=0,013). Uma maior adesão à DM reduziu em 70% a probabilidade de ter uma pontuação de DAS28 mais elevada(OR=0,303, IC95%=(0,261; 0,347), p=0,003). Uma menor adesão à DM está associada a pontuações de DAS28-PCR( $\beta$ =-0,164, p=0,001), de RAID( $\beta$ =-0,311, p < 0,0001) e de HAQ( $\beta$ =-0,089, p=0,001), independentemente da idade, género, índice de Massa Corporal(IMC) e farmacoterapia. O IID não se verificou significativamente diferente do IID da população portuguesa(0,00±0,17 vs. -0,10±1,46, p=0,578) e não foram encontradas associações entre a ingestão de macronutrientes ou o IID com os índices clínicos da AR.

**Conclusão:** Uma maior adesão à DM mostrou-se associada a uma menor atividade da doença, a um menor impacto global da doença e a um menor grau de incapacidade funcional em indivíduos com AR.

**Palavras-Chave:** Dieta Mediterrânica, Artrite Reumatoide, Atividade da doença, Impacto global da doença, Capacidade funcional

ABSTRACT

**Introduction:** Lifestyle interventions, including dietary interventions, have been suggested as promising non-pharmacological therapeutic approaches in Rheumatoid Arthritis (RA). The Mediterranean Diet (MD) and the Dietary Inflammatory Index (DII) are two of the interventions suggested in this context.

**Purpose:** To assess the relationship between adherence to the MD and DII, with disease activity, disease impact, and functional status in RA patients.

**Methods:** RA patients followed at the Rheumatology Department of Hospital de Santa Maria-Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte(HSM-CHULN) in Lisbon, Portugal, were recruited. DII was calculated using dietary intake data collected with a food frequency questionnaire(FFQ). Adherence to the MD was obtained using the 14-item Mediterranean Diet assessment tool from the PREDIMED trial. Disease Activity Score of 28 Joints(DAS28) and the DAS28 calculated with C-Reactive Protein were used to assess disease activity. Impact of disease and functional status were evaluated using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease(RAID) questionnaire and the Health Assessment Questionnaire(HAQ), respectively.

**Results:** 120 patients (73.3% female, 61.8±10.1 years of age) were included. Patients with higher adherence to the MD had significantly lower DAS28-CRP (median 3.27(2.37) vs. 2.77(1.49), p=0.030), RAID (median 5.65(2.38) vs. 3.51(4.51), p=0.032) and HAQ(median 1.00(0.56) vs. 0.56(1.03), p=0.013) scores. Higher adherence to the MD reduced the odds of having a higher DAS28 by 70% (OR=0.303, 95%CI=(0.261, 0.347), p=0.003). Lower adherence to MD was associated with higher DAS28-CRP ( $\beta$  =-0.164, p=0.001), higher RAID ( $\beta$  =-0.311, p < 0.0001), and higher HAQ scores ( $\beta$  =-0.089, p=0.001), irrespective of age, gender, BMI and pharmacological therapy. Mean DII of our cohort was not significantly different from the Portuguese population (0.00±0.17 vs. -0.10±1.46, p=0.578). No associations between macronutrient intake or DII and RA disease outcomes were found.

**Conclusions:** Higher adherence to the Mediterranean Diet was associated with lower disease activity, lower impact of disease, and lower functional disability in RA patients.

**Keywords:** Mediterranean Diet, Rheumatoid Arthritis, Disease activity, Disease impact, Functional disability

## ÍNDICE GERAL

Agradecimentos .....	i
Lista de publicações .....	ii
Resumo .....	iii
<i>Abstract</i> .....	iv
Índice de tabelas .....	vii
Índice de figuras .....	vii
Índice de gráficos .....	vii
Lista de abreviaturas .....	viii
<b>1. Introdução</b> .....	1
<b>2. Fundamentação Teórica</b>	
2.1. Artrite Reumatoide	
2.1.1. Epidemiologia global e em Portugal .....	2
2.1.2. Definição, etiologia e fisiopatologia .....	3
2.1.3. Terapêutica farmacológica e intervenções não farmacológicas .....	5
2.2. Alimentação e Artrite Reumatoide	
2.2.1. A dieta como medida preventiva e coadjuvante da terapêutica .....	7
2.2.2. Dieta Mediterrânica .....	9
2.2.3. Índice Inflamatório da Dieta .....	11
2.2.4. A influência da dieta na microbiota intestinal e interesse para a AR .....	13
<b>3. Objetivos</b>	
3.1. Objetivo geral .....	14
3.2. Objetivos específicos .....	15
<b>4. Metodologia</b>	
4.1. Tipo de estudo .....	15
4.2. População .....	15
4.3. Critérios de inclusão .....	15
4.4. Critérios de exclusão .....	15
4.5. Recolha de dados sociodemográficos, de estilo de vida e antropométricos .....	15
4.6. Avaliação da ingestão alimentar.....	16
4.7. Avaliação clínica .....	16
4.8. Considerações éticas .....	17
<b>5. Tratamento estatístico</b> .....	18

<b>6. Resultados</b>	
6.1. Caracterização da amostra .....	18
6.2. Dieta Mediterrânica .....	21
6.3. Ingestão alimentar e Índice Inflamatório da Dieta .....	24
<b>7. Discussão</b> .....	25
<b>8. Conclusão</b> .....	30
<b>9. Perspetivas futuras</b> .....	31
<b>10. Referências Bibliográficas</b> .....	33
<b>11. Anexos</b> .....	46
11.1. Anexo 1: Questionário de Frequência Alimentar .....	46
11.2. Anexo 2: Versão portuguesa do questionário desenvolvido no âmbito do estudo PREDIMED .....	49
11.3. Anexo 3: Avaliação da Capacidade Funcional (Questionário HAQ) .....	50
11.4. Anexo 4: Avaliação do Impacto da Doença (Questionário RAID) .....	52
11.5. Anexo 5: Aprovação pela Comissão de Ética do CAML .....	53
11.6. Anexo 6: Consentimento informado, esclarecido e livre para participação em estudo de investigação .....	54
11.7. Anexo 7: Resultados obtidos na regressão ordinal com a variável DAS28 .....	55
11.8. Anexo 8: Resultados obtidos na regressão linear múltipla com as variáveis DAS28- PCR, RAID e HAQ .....	56
11.9. Anexo 9: Flyer – Adultos .....	57
11.10. Anexo 10: Flyer – Idosos .....	58
11.11. Anexo 11: Artigo original publicado no <i>European Journal of Nutrition</i> .....	59

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Fórmulas para o cálculo do DAS28 e do DAS28-PCR e a sua classificação .....	4
<b>Tabela 2</b> – Resumo dos métodos e materiais utilizados na recolha de dados .....	17
<b>Tabela 3</b> – Características sociodemográficas e clínicas da amostra, de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica .....	19
<b>Tabela 4</b> – Resumo dos resultados obtidos na regressão ordinal com a variável DAS28 .....	22
<b>Tabela 5</b> – Resumo dos resultados obtidos na regressão linear múltipla com as variáveis DAS28-PCR, RAID e HAQ .....	23
<b>Tabela 6</b> – Ingestão de macronutrientes e micronutrientes global e de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica .....	24

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Resumo da fisiopatologia da Artrite Reumatoide .....	3
<b>Figura 2</b> – A Pirâmide da Dieta Mediterrânica .....	10

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Atividade da doença de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica .....	21
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

- AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta
- ACR - *American College of Rheumatology*
- AD – Articulações dolorosas
- AR – Artrite Reumatoide
- Anti-CCP - Anti-péptido citrulinado cíclico
- AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides
- AT – Articulações tumefactas
- AGMI – Ácidos gordos monoinsaturados
- AGPI - Ácidos gordos polinsaturados
- AGS – Ácidos gordos saturados
- DALYs – *Disability adjusted life years*
- DAS – *Disease activity score*
- DAS28 – *Disease activity score in 28 joints*
- DAS28-PCR - *Disease activity score in 28 joints calculated with C-reactive protein*
- DCNT – Doenças crónicas não transmissíveis
- DHA - Ácido docosohexanoico
- DM – Dieta Mediterrânica
- DMARDs - *Disease-modifying antirheumatic drugs*
- bDMARDs – *Biologic disease-modifying antirheumatic drugs*
- DP – Desvio padrão
- EULAR - *European League Against Rheumatism*
- EVA – Escala visual analógica
- EPA - Ácido eicosapentanoico
- FR – Fator reumatóide
- HAQ - *Health assessment questionnaire*
- SF-36 – *Short-form health survey*
- HSM-CHULN – Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
- IMC – Índice de massa corporal
- IID – Índice inflamatório da dieta
- IAN-AF - Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física
- IL – Interleucina
- JAK - Janus quinases
- LPS – Lipopolissacarídeo
- MTX – Metrotexato

PGA – *Patient global assessment*

PCR – Proteína C-reativa

PCR-as – Proteína-C-reativa de alta sensibilidade

PREDIMED - *PREvención con DIeta MEDiterránea*

QFA – Questionário de frequência alimentar

RAID - *Rheumatoid arthritis impact of disease*

RCT - *Randomised controlled trial*

TNF – *Tumor necrosis factor*

T2T - *Treat to Target*

UNESCO - Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

VS – Velocidade de sedimentação

## 1. Introdução

A prática de uma alimentação desadequada é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Concretamente, em 2017, 11 milhões de mortes e 255 milhões de anos de vida perdidos ou vividos com incapacidade (*Disability Adjusted Life Years*, DALYs) no mundo foram atribuídos a fatores de risco relacionados com a alimentação (1). Pelo contrário, uma dieta de elevada qualidade<sup>1</sup> verificou-se estar inversamente associada ao risco de mortalidade por todas as causas, assim como à incidência e mortalidade por diversas DCNT (2). Uma vez que as DCNT, devido à sua lenta progressão, representam um enorme encargo financeiro e estrutural para os sistemas de saúde (3), torna-se imperativo que a alimentação e as suas áreas afins sejam exploradas, com vista à melhoria da saúde das populações e à manutenção de sistemas de saúde sustentáveis. As doenças reumáticas, uma família heterogénea de DCNT que inclui mais de 100 doenças degenerativas, inflamatórias e autoimunes, são exemplos de doenças que resultam em custos elevados à escala global e cujo tratamento permanece um enorme desafio (4).

A dieta tem vindo a ser reconhecida como tendo um papel relevante na resposta imunológica, patogénese e prognóstico das doenças reumáticas, em particular na Artrite Reumatoide (AR) (5). Na verdade, é frequente indivíduos com AR reportarem que a dieta influencia os seus sintomas e, em consequência, evitam determinados alimentos com o objetivo de prevenir o agravamento da doença (6). Em concordância, a modificação dos hábitos alimentares tem sido sugerida como uma promissora intervenção não farmacológica na AR, sendo a modulação de cascatas inflamatórias e o consumo de compostos com ação antioxidante alguns dos mecanismos propostos para este potencial benefício (7). A Dieta Mediterrânea (DM) e o Índice Inflamatório da Dieta (IID) são dois dos conceitos mais estudados no que diz respeito à alimentação e nutrição na AR, e serão explorados na presente dissertação. Relevante para esta temática, distúrbios na complexa interação entre a microbiota intestinal, o metabolismo e o sistema imunológico dos indivíduos parece ser um ponto-chave no quadro de inflamação crónica que se verifica em grande parte das DCNT (8), incluindo na AR (9), o que justifica a sua discussão e, em particular, quando o cerne do trabalho é a dieta.

Perante os factos acima apresentados, esta dissertação centra-se no estudo dos hábitos alimentares (DM e IID) de indivíduos com AR e na sua relação com as manifestações clínicas da doença, incluindo também uma reflexão compreensiva sobre os possíveis mecanismos que poderão ser responsáveis pela estreita ligação que parece existir entre as variáveis em estudo, designadamente a microbiota intestinal.

---

<sup>1</sup> Avaliada através das ferramentas *Healthy Eating Index*, *Alternate Healthy Eating Index*, and *Dietary Approaches to Stop Hypertension*.

## **2. Fundamentação teórica**

### **2.1. Artrite Reumatoide**

#### **2.1.1. Epidemiologia global e em Portugal**

As doenças reumáticas e músculo-esqueléticas são frequentes e representam uma das principais causas de incapacidade no mundo (10). Especificamente no caso da AR, segundo os dados da mais recente análise sistemática nesta matéria, em 2020, cerca de 17,6 milhões de pessoas viviam com esta doença em todo o mundo (11). No mesmo ano, a prevalência global de AR padronizada para a idade foi aproximadamente de 208 casos por 100.000 habitantes, sendo a doença duas a três vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens (11). Esta prevalência global, na ordem dos 0,21%, é cerca de metade do valor reportado na meta-análise conduzida por Almutairi et al. (12), onde a prevalência global da AR foi de 460 casos por 100.000 habitantes. A origem das discrepâncias que se verificam na literatura é provavelmente multifatorial, tendo em consideração que os estudos apresentam importantes discrepâncias metodológicas. Não obstante, parece existir um consenso quanto ao claro aumento das taxas de prevalência e incidência desta doença nas últimas três décadas (11–13), o que reforça que a AR como um dos desafios globais de saúde pública da atualidade.

Em Portugal, as doenças reumáticas e músculo-esqueléticas também se incluem nas DCNT mais frequentes e, segundo o estudo EpiReumaPt (14), a prevalência de AR é de 0,7%. Este valor é semelhante ao verificado em Espanha onde, com a amostra do estudo EPISER2016 (15), foi reportada uma prevalência estimada de 0,82% (16). Relativamente a outros países da Europa, embora com resultados heterogêneos entre estudos, a evidência coloca a hipótese de existir uma discrepância geográfica, em que países do Norte podem apresentar taxas de AR superiores (17,18), comparativamente a países da Europa Meridional ou Mediterrânica (19,20). As disparidades geográficas no cenário epidemiológico da AR foram também reportadas à escala global, sendo a prevalência geralmente mais elevada em países industrializados e meios urbanos, em comparação com países em desenvolvimento e zonas rurais (21).

Várias limitações são discutidas nos trabalhos que estudam a epidemiologia da AR, nomeadamente os critérios de diagnóstico da doença que foram utilizados, o diagnóstico auto-reportado, entre outras. No entanto, é geralmente aceite que o ambiente urbano é diferente do ambiente no qual os humanos evoluíram e vem acompanhado de poluição, alterações na exposição microbiana, no estilo de vida (incluindo na alimentação), entre outros, e em última instância o cenário epidemiológico atual sugere que doenças inflamatórias e autoimunes parecem aumentar com esta urbanização (22). Naturalmente, o racional de que fatores ambientais podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento e progressão destas doenças tem vindo a ser investigado, inclusive na AR.

### 2.1.2. Definição, etiologia e fisiopatologia

A AR é uma doença autoimune inflamatória crônica que afeta primordialmente as articulações e resulta em destruição articular e óssea progressiva que, por sua vez, levam a um elevado grau de incapacidade e diminuição da qualidade de vida (23,24). À luz da evidência atual, considera-se que a AR surge em consequência de múltiplos fatores, onde estímulos ambientais e do estilo de vida, em indivíduos geneticamente predispostos e com modificações epigenéticas, perturbam a tolerância imunológica e desencadeiam uma série de mecanismos que levam à inflamação na membrana que reveste as articulações (sinovite) e desregulação dos leucócitos e das células estromais (23). Além da inflamação sinovial e destruição de cartilagem e osso, que podem originar deformidade, a AR caracteriza-se também pela produção de autoanticorpos e envolvimento sistêmico (25).

A presença de autoanticorpos, como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP), é também uma característica da AR que, em conjunto com a carga inflamatória, impulsionam a destruição progressiva associada a esta doença (26). Já foi reportado que a presença destes anticorpos pode anteceder o início da AR por vários anos, sugerindo que a sua produção é um processo precoce no desenvolvimento da AR e enfatizando o seu potencial valor preditivo para esta doença (27,28). Neste contexto, é relevante mencionar que o conceito de AR pré-clínica tem vindo a ser cada vez mais abordado pela comunidade científica nas últimas décadas.

Os eventos pré-clínicos da AR dividem-se em várias fases sequenciais, com início num indivíduo geneticamente predisposto e sob influência de fatores ambientais que desencadeiam perturbações no sistema imune, nomeadamente ao nível das mucosas, incluindo as do intestino (29). A resposta imunológica persistente a antigénios alterados desencadeia uma quebra na tolerância e, como consequência, a autoimunidade, que numa fase posterior se traduz num envolvimento sistêmico e amplificação da inflamação (29). Assim, pensa-se que esta fase pré-clínica, com a presença de mediadores imunológicos como os autoanticorpos e as citocinas, precede o início da doença articular clinicamente evidente, com a inflamação crônica e danos tecidulares associados (24). A Figura 1 resume os eventos chave na fisiopatologia da AR.



**Figura 1** – Resumo da fisiopatologia da Artrite Reumatoide.

Fonte: Adaptado de Smolen. et al. (23).

A AR é uma doença de natureza complexa e, embora a sua etiologia não seja ainda completamente conhecida, é reconhecido que depende de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (30), como ilustrado acima. É irrefutável que, no que diz respeito aos fatores de risco, devem ser considerados tanto os fatores inerentes ao indivíduo, como os fatores relacionados com o ambiente que o rodeia. Os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de AR destacados na literatura incluem fatores genéticos, epigenéticos, hormonais e reprodutivos, fatores socioeconómicos, agentes infecciosos e microbiota, tabagismo, estilo de vida e alimentação (31). Os fatores de risco relacionados com os hábitos alimentares serão explorados mais adiante na presente dissertação.

No que se refere às decisões terapêuticas na AR, entre outros fatores inerentes ao doente, estas são baseadas na atividade da doença (32). Várias ferramentas já foram desenvolvidas para a avaliação da atividade da doença na AR, seja para orientar a prática clínica regular, seja para uniformizar a metodologia dos trabalhos científicos nesta área. Uma das ferramentas mais utilizadas atualmente é o score de atividade da doença em 28 articulações (*Disease Activity Score of 28 Joints*, DAS28) (33,34). O DAS28 foi desenvolvido e validado na década de 90 (35) e representa uma escala modificada do score de atividade da doença (*Disease Activity Score*, DAS) (36,37), que incluía 2 contagens articulares (o Índice Articular de Richie e uma contagem articular de 44 articulações tumefactas, AT). O DAS28, desenvolvido por motivos de conveniência e aplicabilidade prática, considera apenas 28 articulações e origina resultados tão válidos como índices com contagens articulares mais compreensivas (35). Além da contagem das AT e articulações dolorosas (AD), o DAS28 engloba a velocidade de sedimentação (VS) e uma avaliação global na perspetiva do doente (*Patient Global Assessment*, PGA), obtida através da escala visual analógica (EVA, de 0 a 100) (38). Posteriormente, foi desenvolvida uma versão do DAS28 calculada com a Proteína C Reativa (PCR), o DAS28-PCR, também muito utilizada (39,40). As fórmulas de cálculo destes índices e a sua classificação estão resumidas na Tabela 1.

**Tabela 1** – Fórmulas para o cálculo do DAS28 e do DAS28-PCR e a sua classificação.

<b>Fórmula</b>	
DAS28	$0,56*\sqrt{(AD)} + 0,28*\sqrt{(AT)} + 0,70*\ln(VS) + 0,014*(PGA)$
DAS28-PCR	$0,56*\sqrt{(AD)} + 0,28*\sqrt{(AT)} + 0,36*\ln(PCR+1) + 0,014*PGA + 0,96$
<b>Classificação</b>	
Remissão	$DAS28 \leq 2,6$
Atividade baixa	$2,6 < DAS28 \leq 3,2$
Atividade moderada	$3,2 < DAS28 \leq 5,1$
Atividade alta	$DAS28 > 5,1$

Fonte: adaptado de Anderson et al. (41). Abreviaturas: AD, Articulações Dolorosas; AT, Articulações Tumefactas; DAS28: *Disease Activity Score* calculado com a Velocidade de Sedimentação; DAS28-PCR: *Disease Activity Score* calculado com a Proteína C Reativa; PCR, Proteína C Reativa; PGA, *Patient Global Assessment*; VS, Velocidade de Sedimentação.

A utilização do DAS28-PCR para avaliação da atividade da doença é uma opção interessante, por a PCR ser mais sensível a alterações na inflamação a curto-prazo e a VS contemplar uma influência superior de uma série de fatores, como a própria idade e o género (42). No que diz respeito à classificação da atividade da doença, as recomendações do *American College of Rheumatology* (ACR) não fazem distinção entre o DAS28 calculado com a VS e o DAS28-PCR, o que pressupõe a utilização dos mesmos valores de corte para a classificação de ambos (41). No entanto, é importante referir que vários estudos já demonstraram que o DAS28-PCR é por norma inferior ao DAS28 calculado com a VS, não sendo por isso ideal a utilização dos mesmos critérios de classificação para os dois índices (43–46).

Mesmo com todas as limitações associadas, entre os vários materiais desenvolvidos para avaliar a atividade da AR, os índices DAS28 e DAS28-PCR são especialmente valiosos por englobarem uma avaliação clínica (contagem articular realizada pelo médico), uma avaliação bioquímica (VS ou PCR) e uma avaliação da perspetiva do doente (PGA). Pela natureza e história natural desta doença, além da sua atividade, é oportuno avaliar outros parâmetros, incluindo a capacidade funcional e o impacto da doença na perspetiva do doente. Para estes fins, as ferramentas mais utilizadas são o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (47) e o *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease* (RAID) (48), respetivamente.

### **2.1.3. Terapêutica farmacológica e intervenções não farmacológicas**

Tratar adequadamente a AR é um enorme desafio e geralmente implica farmacoterapia dirigida durante toda a vida. As opções terapêuticas para esta doença têm vindo a evoluir de forma considerável nas últimas décadas, com um impacto marcado nas suas consequências, nomeadamente no dano articular e na manutenção da qualidade de vida dos doentes. O desenvolvimento científico nesta área permitiu aprimorar os fármacos disponíveis que, atualmente, podem vir a prevenir a progressão de danos irreversíveis nas articulações em até 90% dos doentes (49).

No passado, a terapêutica disponível para esta população era unicamente sintomática e incluía os salicilatos (dos quais derivaram os anti-inflamatórios não esteroides, AINEs), os analgésicos e a fisioterapia (50). Desde então um longo caminho foi percorrido e estão hoje disponíveis fármacos que podem manipular a inflamação característica da AR e prevenir deformações irreversíveis nas articulações, como os fármacos modificadores de doença reumática (*Disease-modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs) (50,51). Numa primeira instância, surgiram os DMARDs sintéticos convencionais, onde se incluem o metrotexato (MTX), a

hidroxicloroquina (HCQ) e a sulfassalazina e, posteriormente, os DMARDs biológicos (bDMARDs), responsáveis por uma grande revolução na prestação de cuidados a estes doentes, como os inibidores do fator de necrose tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), os inibidores da Interleucina(IL)-6, entre outros (51). No contexto do sucesso dos bDMARDs, foram ainda desenvolvidos os inibidores seletivos das Janus quinases (JAK), que são denominados DMARDs sintéticos direcionados (51). Nos dias de hoje, o tratamento precoce com MTX, em conjunto com glucocorticoides, e subsequentemente com outros DMARDs sintéticos, bDMARDs ou DMARDs sintéticos direcionados otimiza os resultados obtidos e previne tanto quanto possível a incapacidade associada à AR (49).

Atualmente, a estratégia recomendada para o controlo da AR é denominada *Treat to Target* (T2T) que, à semelhança do que acontece noutras doenças, consiste na intervenção terapêutica com objetivos muito concretos e mensuráveis. A estratégia T2T na AR, através da avaliação da atividade da doença e ajuste terapêutico em concordância, tem como objetivo primordial alcançar a remissão clínica, sendo a baixa atividade da doença também um alvo razoável em indivíduos com doença estabelecida há muitos anos (52). Até o objetivo ser alcançado, a terapêutica farmacológica deve ser ajustada pelo médico assistente pelo menos a cada 6 meses (52).

Não obstante, a discussão sobre a definição de remissão e as suas implicações para os objetivos terapêuticos na prática clínica permanece aberta, sendo o tratamento “em excesso” apontado como uma das possíveis consequências da estratégia T2T (53). Não há dúvidas de que a T2T é uma abordagem valiosa e que proporciona os melhores resultados aos doentes. No entanto, implica o risco de levar o médico a escalar o tratamento injustificadamente, nomeadamente devido à PGA (53), um dos parâmetros utilizados para o cálculo da atividade da doença. Isto pode acontecer num cenário em que a PGA é o único fator que impede os doentes de atingirem os *targets* de remissão, definidos em concordância com os critérios ACR/EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*), o que segundo Ferreira et al. (54) não é raro. Uma grande proporção de doentes com um bom controlo da inflamação mantém uma PGA elevada, o que reflete essencialmente a fadiga, a dor e fatores psicológicos, que são domínios desadequados para definir as doses da terapêutica imunossupressora (54). Assim, conclui-se que, além da preocupação em diagnosticar e tratar a AR o mais cedo possível, o tratamento farmacológico por excesso deve também ser uma preocupação a ser considerada na prestação de cuidados a esta população.

Embora o desenvolvimento das opções terapêuticas acima mencionadas para o tratamento da AR tenham sido acompanhadas de valiosos progressos no que diz respeito ao controlo da doença, sabe-se que muitas limitações prevalecem, mesmo quando se trata dos fármacos de nova geração. Num estudo realizado em Portugal com doentes sob bDMARDs verificou-se que, mesmo considerando ajustes terapêuticos e seguimento regular, há uma fração de doentes que mantém

atividade moderada da doença, assim como limitação funcional e baixa qualidade de vida (55). Adicionalmente, no contexto económico nacional, é relevante mencionar que em Portugal esta terapêutica é subsidiada pelo estado e está associada a um custo substancial (55). Estes factos realçam que ainda há muito por investigar, testar e aplicar, de modo a conseguir obter uma gestão adequada e sustentada da AR.

É possível constatar que estamos perante uma doença que implica inevitavelmente custos duplamente elevados para a economia nacional, seja pelo grau de incapacidade elevado (que pode levar a baixas por invalidez ou à diminuição da produtividade no trabalho), seja pelo custo elevado da terapêutica farmacológica. Além disto, trata-se de uma doença cujo a medicação, por si só, não parece ser suficiente para promover a melhor funcionalidade e qualidade de vida possível aos doentes. É, portanto, nítida a necessidade de novas estratégias que possam de alguma forma contribuir para o controlo da AR e melhoria dos seus sintomas. As intervenções no âmbito do estilo de vida são já reconhecidas por entidades de renome na reumatologia e é realçado que a abordagem profissional na AR deve ser realizada de forma integrativa e no seio de uma equipa multidisciplinar (56). Ao contrário de outros fatores de risco ambientais, os fatores do estilo de vida e os hábitos alimentares são passíveis de ser modificados, o que torna lógico que as disciplinas da alimentação e nutrição sejam exploradas como alguns dos possíveis motores da abordagem não farmacológica nesta área.

## **2.2. Alimentação e Artrite Reumatoide**

### **2.2.1. A dieta como medida preventiva e coadjuvante da terapêutica**

A dieta está entre os fatores ambientais modificáveis que poderão contribuir para o desenvolvimento da AR em indivíduos geneticamente suscetíveis e tem vindo a ser cada vez mais estudada como um promissor alvo de intervenção para a prevenção, mas também para o tratamento da AR (57,58). A dieta poderá exercer o seu impacto de forma direta, através da disponibilidade de nutrientes e compostos com propriedades pró ou anti-inflamatórias, ou de forma indireta, através do seu impacto na gestão de comorbilidades, incluindo a doença cardiovascular, a diabetes e a obesidade (59).

A investigação nesta área centra-se quer em nutrientes, quer em alimentos, quer em padrões alimentares. Relativamente aos nutrientes de forma isolada, alguns dos mais estudados na AR são os AGPI n-3 e a vitamina D. Segundo uma revisão sistemática de 23 estudos aleatorizados e controlados (*randomized controlled trial*, RCT) sobre o efeito da suplementação de AGPI n-3 nesta população, verifica-se um benefício muito limitado, tendo sido reportados pequenos efeitos não estatisticamente significativos em parâmetros clínicos da AR, como nas AD e AT, níveis de PCR, PGA e dor (60). Por sua vez, relativamente à vitamina D, a revisão sistemática e meta-análise conduzida por Guan et al. (61), que incluiu um total de 6 estudos, verificou-se que a

suplementação de vitamina D resultou numa melhoria significativa do DAS28, das AD e dos níveis de VS em indivíduos com AR, sendo destacada a limitada qualidade metodológica e heterogeneidade dos estudos. Em suma, alguns estudos já foram conduzidos com o intuito de avaliar o efeito destes compostos em *outcomes* clínicos na AR, mas uma característica comum da evidência refletida nestas revisões é o facto de várias limitações metodológicas prevalecerem e ser extremamente desafiante comparar estudos, pelas diferenças na sua duração, dosagem, compostos ativos, entre outros fatores, sendo necessários mais estudos para comprovar os resultados obtidos. Nesta matéria destacam-se ainda as ervas aromáticas e as especiarias, que parecem possuir um potencial que vai muito além do seu uso culinário para tempero, nomeadamente a sua riqueza em compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ter interesse para a reumatologia, incluído a AR, e já foram objeto de estudos com resultados promissores (62).

Quanto aos alimentos, a revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais desenvolvida por Asoudeh et al. (63), identifica uma associação inversa significativa entre a ingestão de peixe e o risco de AR, sendo os mecanismos para estes resultados provavelmente relacionados com as propriedades anti-inflamatórias dos ácidos gordos polinsaturados (AGPI) n-3 presentes no peixe, como o ácido eicosapentanoico (EPA) e ácido docosahexanoico (DHA). Não se verificaram associações quanto ao consumo de carnes vermelhas, carnes de aves ou laticínios (63). Outros trabalhos foram realizados com foco noutros alimentos, incluindo o azeite, os hortícolas, as bebidas não alcoólicas (como o café e o chá) e os laticínios, sendo realçado entre estes o potencial protetor dos hortícolas, assim como de dietas de estilo mediterrânico (64), que serão abordadas posteriormente.

Por último, os padrões alimentares têm vindo a ser cada vez mais explorados e valorizados, visto que os nutrientes não são ingeridos de forma isolada, mas sim no seio de uma matriz e de um padrão alimentar específicos, em que os seus componentes interagem de forma sinérgica entre si e estas interações são consideradas significantes para o seu efeito promotor de saúde (65,66). Além da DM e do IID, que serão abordados ao longo deste trabalho, muitas outras intervenções dietéticas já foram exploradas na AR. A título de exemplo, os efeitos na AR de uma dieta com a exclusão de carne, glúten e produtos lácteos, em comparação com uma dieta de controlo equilibrada incluindo estes elementos, foram estudados por Guagnano et al. (67). Ao fim de três meses de intervenção, não se verificaram diferenças no DAS28 em nenhuma das dietas, mas ambas tiveram um efeito significativo no peso corporal dos participantes e observaram-se melhorias significativas na EVA da dor, na qualidade de vida (avaliada através do questionário SF-36, *Short Form Health survey*) e na PCR de elevada sensibilidade (PCR-as) apenas no grupo de intervenção (67). O jejum intermitente também já foi referenciado como uma promissora intervenção na AR, tendo diminuído significativamente o DAS28 e o DAS28-PCR de indivíduos

com AR durante o ramadão (68). Curiosamente, um RCT que estudou o efeito de um jejum de sete dias (com uma ingestão de 300-350kcal/dia de sumos/caldos de hortícolas) seguido de uma dieta de base vegetal não mostrou benefícios em comparação com uma dieta baseada nas *guidelines* para uma alimentação adequada e anti-inflamatória (69).

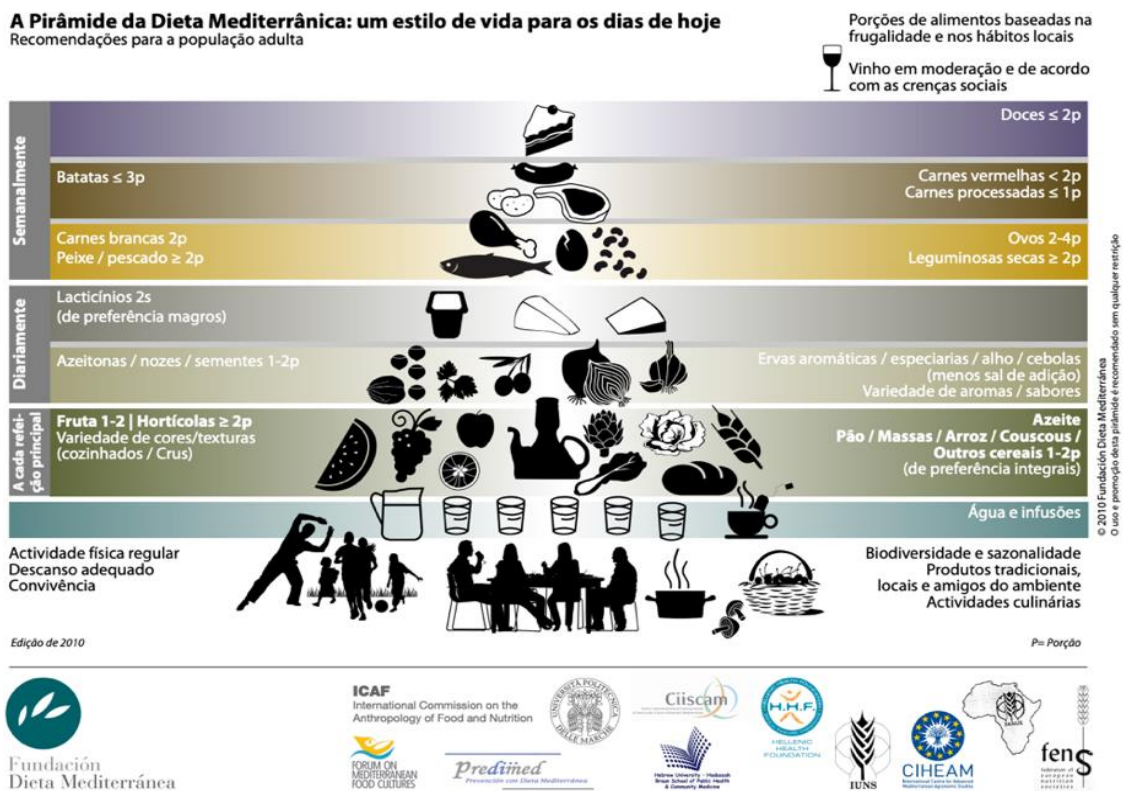
Sobre o efeito da dieta e dos seus componentes na AR de um modo geralista, independentemente do facto de existirem limitações metodológicas importantes na evidência disponível e a significância clínica dos efeitos que se observam nestes estudos serem questionados, não parece haver dúvidas de que é recomendada a prática de uma alimentação designada saudável e a obtenção de um peso adequado nesta população (70). Além da composição da dieta, o próprio estado nutricional e nível de adiposidade poderá ser um alvo importante para os fins a serem abordados. Importa mencionar que a obesidade também pode representar um fator de risco para o desenvolvimento da AR. Os estudos nesta matéria assinalam uma associação positiva entre os níveis de adiposidade e o risco de AR. Indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) e um perímetro da cintura mais elevados pressupõem um maior risco de desenvolver AR, sendo reportado por uma meta-análise que o risco relativo por um aumento de 5kg/m<sup>2</sup> aos 18 anos foi de 1,17 e o risco relativo por um aumento de 10 centímetros no perímetro da cintura foi de 1.13 (71). Atualmente, reconhece-se que o tecido adiposo tem uma estreita ligação com a produção de moléculas pró-inflamatórias e que a obesidade está associada a um estado fisiológico de inflamação de baixo grau que poderá, por sua vez, potenciar as respostas inflamatórias tipicamente observadas nas doenças reumáticas (72). Desta forma, a gestão do peso corporal e a otimização do estado nutricional representa por si só uma promissora intervenção não farmacológica na AR.

### **2.2.2. Dieta Mediterrânica**

O conceito e designação de DM foi introduzido por Ancel Keys, fisiologista e investigador americano, altamente reconhecido pelos seus contributos para o estudo da relação entre a dieta, a doença e a mortalidade, em especial no “Estudo dos Sete Países” (73,74). Atualmente, a DM é distinguida pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) como Património Cultural Imaterial da Humanidade, e constitui por definição um padrão alimentar promotor da saúde que enfatiza uma série de aspetos alimentares e não alimentares, como a tradição e a partilha de conhecimentos (75). Embora a DM espelhe os hábitos dos povos do mediterrâneo, os estudos indicam que nos últimos anos a adesão desta população a este padrão alimentar é baixa ou moderada, o que enfatiza a necessidade da sua promoção, mesmo nos países onde a DM tem as suas raízes (76).

A DM envolve um conjunto de competências relativas à ingestão alimentar, mas também no que diz respeito às culturas, criação e colheita dos alimentos, à sua conservação e confeção e,

particularmente, à partilha e à convivialidade à volta da mesa (77). Quanto à componente dietética, a DM caracteriza-se pelo consumo de azeite virgem extra, hortofrutícolas, cereais integrais, frutos oleaginosos e sementes, leguminosas e uma quantidade moderada de pescado, laticínios e carne (78). Este padrão alimentar é ainda marcado pela presença de ervas aromáticas e especiarias, bebidas fermentadas (incluindo o vinho) e infusões (79). A Figura 2 ilustra uma versão moderna da pirâmide da DM desenvolvida pela ‘Fundação Dieta Mediterrânica’, que inclui as bases dietéticas deste padrão alimentar, assim como a forma de selecionar, de cozinhar e de consumir os alimentos.



**Figura 2 - A Pirâmide da Dieta Mediterrânica.**

Fonte: *Mediterranean Diet Foundation* (79).

Os benefícios para a saúde deste padrão alimentar têm vindo a ser documentados na literatura científica nas últimas décadas. Uma maior adesão à DM está associada à redução do risco de doenças crónicas e de mortalidade (80). A título de exemplo, a DM já mostrou estar associada a efeitos benéficos na saúde cardiovascular (81), no risco de cancro (82), na esteatohepatite não-alcoólica ou metabólica (83), em condições neurológicas como doença de Parkinson e de Alzheimer (84), na fragilidade e capacidade funcional em idosos (85), na prevenção e controlo da diabetes (86) e, claro, nas doenças reumáticas, nomeadamente na AR (87).

Os diversos elementos que constituem a DM conferem-lhe uma composição nutricional que se tem verificado promotora de saúde. O azeite virgem extra, a fonte de gordura de adição privilegiada neste padrão alimentar, é constituído maioritariamente por ácidos gordos monoinsaturados (AGMI), especificamente o ácido oleico, que por possuir apenas uma dupla ligação o torna mais resistente a processos de oxidação e contribui para o seu poder antioxidante (88). Além disto, o azeite virgem extra contém naturalmente outros componentes presentes em menor proporção, com potencial antimicrobiano, antioxidante e anti-inflamatório (88). Os frutos oleaginosos, alimentos com elevada densidade nutricional, também contribuem para o perfil de gorduras favorável da DM, contendo uma pequena proporção (4-16%) de ácidos gordos saturados (AGS) e uma elevada proporção de ácidos gordos insaturados, sejam AGMI ou AGPI, cujos efeitos benéficos na saúde estão bem documentados (89). Os frutos oleaginosos contêm ainda vitaminas, minerais, fibra e uma variedade de fitoquímicos, incluindo os carotenoides, fitoesteróis e compostos fenólicos, entre outros, que têm também sido associados a ações antioxidantes e anti-inflamatórias (90). A abundância em fibra dietética, vitaminas, minerais e compostos bioativos da DM deve-se também à sua riqueza em hortícolas, frutas, leguminosas e ao tempero com ervas aromáticas e especiarias (91–94). Paralelamente, as técnicas culinárias típicas do mediterrânico, incluindo os refogados com o uso do azeite, do tomate e das ervas aromáticas, são responsáveis por preservar ou até potenciar a abundância nutricional dos alimentos de qualidade que compõem este padrão alimentar (95–97).

Mediante o exposto, é coerente que os mecanismos propostos pelos quais a DM poderá traduzir-se em efeitos benéficos na AR se relacionem com a modulação de processos inflamatórios por diversas vias, abrangendo a modulação da microbiota intestinal e metabolitos por ela produzidos (98), que serão explorados mais à frente. Vários estudos investigaram os efeitos da DM na AR e evidências preliminares indicam que este padrão alimentar poderá reduzir a dor e aumentar a funcionalidade nesta população (87,99). Salienta-se ainda que a MD é uma intervenção dietética especialmente promissora e sustentável, por se tratar de um padrão alimentar não restritivo e relativamente acessível de ser implementado, especialmente em países cuja localização geográfica é próxima ao mediterrâneo, pela disponibilidade abundante dos produtos que integram este padrão alimentar.

### **2.2.3. Índice Inflamatório da Dieta**

A evidência relativa à associação entre o conceito de inflamação e as mais diversas condições de saúde e a hipótese de, teoricamente, a redução da inflamação poder contribuir para a prevenção ou tratamento destas condições levou Cavicchia et al. (100) a publicar pela primeira vez em 2009 o IID. Este índice foi desenvolvido com o intuito de fornecer uma ferramenta capaz de caracterizar a dieta de um indivíduo num espectro contínuo, desde o máximo potencial anti-

-inflamatório até ao máximo potencial pró-inflamatório (100). Em 2014, Shivappa et al (101) publicaram uma nova versão do IID, também com fim à avaliação do potencial inflamatório da dieta, mas agora com um algoritmo de pontuação otimizado constituído por 45 parâmetros derivados de uma extensa revisão da literatura atualizada, que incorpora evidência proveniente de culturas celulares, de modelos animais e de estudos epidemiológicos sobre o efeito da dieta na inflamação. Embora o IID tenha o intuito de avaliar a dieta como um todo, este foi desenvolvido através de trabalhos que examinaram o efeito de elementos específicos de forma isolada. Para a sua elaboração, foi considerado o efeito de cada parâmetro dietético em seis biomarcadores inflamatórios: IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-a PCR. O IID não se limita ao efeito dos macro e micronutrientes, incorporando também uma série de compostos bioativos consumidos através da dos alimentos e/ou bebidas. Os 45 elementos que compõem o IID são:  $\beta$ -caroteno, ácido fólico, açafrão, AGMI, AGPI, AGPI n-3, AGPI n-6, AG saturados, AG trans, álcool, alecrim, alho, antocianidinas, cafeína, cebola, chá verde/preto, colesterol, curcuma, energia, eugenol, flavan-3-ol, flavonas, flavononas,, flavonóis, ferro, fibra, gengibre, gordura total, hidratos de carbono, isoflavonas, magnésio, niacina, pimenta, proteína, riboflavina, selénio, tiamina, tomilho/orégãos, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E e zinco (101).

O racional por trás do interesse no potencial inflamatório da dieta, avaliado pelo IID na AR é semelhante ao da DM, nomeadamente o potencial dos constituintes da dieta em contribuir para a regulação de cascatas inflamatórias no organismo (102,103), tornando lógico o seu estudo numa doença inflamatória crónica, como a AR. O IID já foi associado ao risco de AR, sendo que os indivíduos com o tercil mais elevado nas pontuações do IID, refletindo a dieta mais pró-inflamatória, tinham uma probabilidade cerca de três vezes superior de ter AR, comparativamente aos indivíduos no tercil mais baixo de IID (104). Noutra perspetiva, indivíduos com AR já diagnosticada apresentam uma dieta com um maior potencial inflamatório, avaliado pelo IID, comparativamente a indivíduos saudáveis (105,106). Além da AR, muitas outras condições clínicas com uma componente inflamatória já se mostraram estar associadas ao IID, incluindo diversos tipos de cancro (107), as doenças cardiovasculares (108) a função cognitiva (109) e até mortalidade por todas as causas (110).

Embora o estudo do IID seja uma área emergente no que diz respeito à saúde e à doença, o volume de trabalhos realizados nesta área e evidência disponível é insuficiente e manifestamente inferior ao que se verifica na DM. É clara a necessidade de continuar a estudar a associação entre o IID com a atividade da doença na AR, e a verificação desta associação pode ser um passo crucial para a futura inclusão de recomendações dietéticas nas orientações de tratamento da AR. O mesmo pode ser referido quanto à DM que, embora mais estudada, a sua relação com parâmetros clínicos da AR não está ainda suficientemente caracterizada.

#### **2.2.4. A influência da dieta na microbiota intestinal e interesse para a AR**

O microbioma e a microbiota intestinal têm vindo a ganhar popularidade nas últimas décadas em diversas áreas da saúde, incluindo na reumatologia, sendo destacados como um dos mecanismos pelos quais a dieta pode exercer o seu efeito na AR. Embora por vezes mencionados sem critérios e indiferenciadamente, estes termos referem-se a conceitos claramente distintos. Berg et al. (111) propõem definições coesas e atualizadas com base nos contributos de um painel de peritos nesta área do saber. A microbiota consiste num conjunto de microrganismos de diferentes reinos (incluindo procariontes, como as bactérias e arquea; e eucariontes, como os protozoários, fungos e algas), enquanto o microbioma se define por uma comunidade microbiana característica, num *habitat* razoavelmente bem definido e com propriedades físico-químicas distintas, assim como o seu “teatro de atividades”, ou seja, os seus elementos estruturais, metabolitos, moléculas sinalizadoras e o ambiente circundante (111).

A composição da microbiota no organismo humano varia consoante a sua localização, podendo ser distinguidas certas espécies mais predominantes entre as diferentes mucosas, nomeadamente na microbiota intestinal, oral, respiratória, cutânea, entre outras (112). Relativamente à microbiota intestinal, hoje sabemos que uma alteração da sua composição e função (denominada disbiose) já se mostrou estar associada a um largo espectro de doenças, incluindo as gastrointestinais, neurológicas, metabólicas e muitas mais (113), e a AR não é exceção (114).

Já foram identificadas alterações na microbiota oral de indivíduos em risco de desenvolver AR ou com diagnóstico de AR (115,116), assim como na microbiota das vias aéreas destes doentes (117). Estes factos permitem especular sobre o papel das mucosas, nomeadamente intestinais, orais e pulmonares no desenvolvimento e perpetuação da inflamação associada à AR, assim como hipotetizar que a indução da autoimunidade poderá efetivamente estar relacionada com a microbiota (nas suas diversas localizações no organismo humano), que poderão agir sinergicamente e potenciar efeitos sistémicos (118,119). Reforçando esta teoria, modelos animais de artrite comprovaram que a introdução de determinados estímulos bacterianos é suficiente para desencadear mecanismos de autoimunidade e artrite inflamatória (120).

Especificamente sobre a microbiota intestinal, doentes com AR exibem uma microbiota intestinal distinta, comparativamente a controlos saudáveis (121,122). Numa perspetiva diferente, a própria biodisponibilidade, eficácia e toxicidade dos fármacos pode ser influenciada pela microbiota e pelos seus metabolitos, incluindo no caso dos DMARDs (123). O impacto da modulação da microbiota intestinal enquanto potencial terapêutica adjuvante na AR tem vindo a ganhar popularidade, inclusive tão precocemente quanto na fase pré-clínica desta doença, de modo modificar a sua história natural (124).

Com interesse para a temática abordada pela presente dissertação, entre os diversos fatores endógenos e exógenos reportados como potenciais moduladores da comunidade microbiana que habita o intestino, a dieta surge como um determinante fundamental da composição e função da microbiota intestinal (125). Um padrão alimentar ocidentalizado, rico em gorduras, açúcares e com baixo teor de fibra parece desencadear um aumento na proporção de bactérias oportunistas, lipopolissacarídeo (LPS) e citocinas pró-inflamatórias, enquanto simultaneamente leva a uma diminuição na produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) (126). Pelo contrário, a DM já se mostrou capaz de modular a microbiota intestinal, independentemente do aporte calórico da dieta (127), e de diminuir os níveis séricos da proteína de ligação ao LPS, assim como de aumentar as concentrações fecais de AGCC (128).

O LPS é um dos componentes da membrana exterior de bactérias gram-negativas e um potente ativador da resposta inflamatória (129). Uma barreira intestinal íntegra é capaz de impedir a absorção de LPS, no entanto, um “intestino permeável” permite a translocação do LPS do lúmen do trato digestivo para a corrente sanguínea (endotoxemia), levando a um estado fisiológico de inflamação de baixo grau (129). Os AGCC, produzidos por bactérias no intestino e essencialmente atribuídos à fermentação de fibra proveniente da dieta, são a principal fonte de energia das células do cólon e íleo e têm a capacidade de modular a função da barreira intestinal (130). Além disto, os AGCC possuem também o potencial de modular o sistema imunológico e a inflamação, ao regular a função de células imunes inatas e a diferenciação das células T e das células B (130).

A deterioração da barreira intestinal já foi identificada em modelos animais e em humanos antes do desenvolvimento da AR e a restauração da integridade desta barreira é proposta como uma intervenção que poderá prevenir a transição da autoimunidade para a inflamação na AR (131). A dieta, pelo seu potencial para modular a microbiota e barreira intestinal, fornecendo substratos para a produção de AGCC, torna-se um atraente alvo interventivo por forma a modular estes processos que, em última instância, parecem estar intimamente ligados à fisiopatologia da AR. Por último, destacar que existem outras estratégias reportadas na literatura para a modulação da microbiota intestinal, incluindo uso de probióticos. Já várias estirpes de *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, de forma isolada ou em combinação, foram investigadas na AR e alguns estudos demonstram benefícios na atividade da doença, sendo a *L.casei* uma forte candidata para representar uma intervenção complementar nestes doentes (132).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo geral**

- Estudar a relação entre o padrão alimentar (adesão à DM e IID) e a atividade da doença, capacidade funcional, e impacto global da doença em indivíduos com AR.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Caracterizar a adesão à DM e o IID de indivíduos com AR;
- Correlacionar a adesão à DM e o IID com a atividade da AR, expressa através do DAS28 e DAS28-PCR;
- Correlacionar a adesão à DM e o IID com a capacidade funcional, avaliada através do questionário HAQ;
- Correlacionar a adesão à DM e o IID com o impacto global da doença, obtido através do questionário RAID;
- Comparar os diferentes indicadores clínicos estudados (DAS28, DAS28-PCR, HAQ e RAID) entre grupos de adesão à DM;
- Avaliar a contribuição de fatores confundidores (idade, género, farmacoterapia e IMC) nos resultados obtidos.

## **4. Metodologia**

### **4.1. Tipo de estudo**

A presente dissertação descreve um estudo observacional transversal.

### **4.2. População**

Este estudo observacional transversal incluiu um total de 120 doentes com AR, seguidos em consulta externa no Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (HSM-CHULN).

### **4.3. Critérios de inclusão**

Foram incluídos indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos com AR diagnosticada de acordo com os critérios ACR/EULAR 2010 (26).

### **4.4. Critérios de exclusão**

Foram excluídos indivíduos sem disponibilidade para comparecer à sessão de avaliação nutricional, grávidas ou qualquer indivíduo com uma condição física ou psíquica que impedisse a recolha dos dados em estudo ou o consentimento informado e esclarecido para a sua participação no estudo.

### **4.5. Recolha de dados sociodemográficos, de estilo de vida e antropométricos**

Foi efetuada a recolha de dados de saúde, sociodemográficos e de estilo de vida relevantes no contexto da patologia e da caracterização da população em estudo, incluindo a idade, etnia, género, *status* de menopausa, comorbilidades, hábitos tabágicos, nível educacional e ocupação.

Para a recolha de dados antropométricos, foi realizada a medição da altura (utilizando um estadiómetro), foi determinado o peso corporal (utilizando uma balança digital) e foi medido o perímetro da cintura (utilizando uma fita métrica). Todas as avaliações foram efetuadas de acordo com as orientações para a correta avaliação antropométrica no adulto (133). Através da avaliação do peso corporal e da altura, foi calculado e classificado o IMC dos indivíduos.

#### **4.6. Avaliação da ingestão alimentar**

A avaliação da ingestão alimentar foi efetuada através da aplicação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar (QFA), desenvolvido pela Unidade de Epidemiologia Nutricional do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina do Porto. Este questionário está validado para a população portuguesa (Anexo 1) (134,135).

A avaliação da adesão à DM foi obtida através da utilização do questionário desenvolvido no âmbito do estudo PREDIMED (*PREvención con DIeta MEDiterránea*), o questionário *14-item Mediterranean diet assessment tool* (136,137). A versão portuguesa do questionário foi utilizada (Anexo 2) (138). A adesão à DM foi classificada da seguinte forma: 0–5 pontos, baixa adesão; 6–9 pontos, adesão moderada;  $\geq 10$  pontos, adesão elevada (137).

O IID (101) da amostra foi calculado com base nos dados recolhidos através da aplicação do QFA. Pontuações mais elevadas no IID representam uma dieta mais pró-inflamatória. Por forma a calcular o IID da amostra em estudo, foram utilizados 28 dos 45 parâmetros alimentares possíveis: ácido fólico, AGPI n-3, AGPI n-6, AGS, AG *trans*, AGMI, AGPI, álcool, cafeína, colesterol, energia, ferro, fibra, gordura total, hidratos de carbono, magnésio, niacina, proteína, riboflavina, selénio, tiamina, vitamina A, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D, vitamina E e zinco.

O IID da população portuguesa foi calculado com recurso aos dados do Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF) 2015–2016 (139). Para o IID da população portuguesa foram utilizados apenas 24 nutrientes dos 45 componentes do IID original, devido à falta de informação relativamente a ingestão de AGPI n-3, AGPI n-6, cafeína e selénio.

#### **4.7. Avaliação clínica**

A atividade da doença, a capacidade funcional e o impacto global da doença foram avaliados com base em ferramentas validadas para o efeito: o DAS28 e o DAS28-PCR, o questionário HAQ (Anexo 3) e o questionário RAID (Anexo 4). O DAS28 e o DAS28-PCR, já introduzidos anteriormente, são medidas da atividade da AR que se baseiam em dados clínicos e laboratoriais: as AD e AT de um conjunto de 28 articulações, a VS ou PCR e a saúde global percecionada pelo doente (PGA, sendo 100 o pior estado e 0 o melhor estado de saúde possível, segundo a EVA). As AD e AT foram avaliadas pelo médico reumatologista assistente. Os dados

laboratoriais foram colhidos de acordo com os protocolos de boas práticas *standard* do HSM-CHULN. O DAS28 foi classificado em: remissão ( $DAS28 \leq 2,6$ ), baixa atividade da doença ( $2,6 < DAS28 \leq 3,2$ ), atividade moderada da doença ( $3,2 < DAS28 \leq 5,1$ ) e alta atividade da doença ( $DAS28 > 5,1$ ), de acordo com os valores de corte explanados anteriormente.

Os questionários HAQ e RAID incluem diversos domínios relacionados com a perceção do doente da sua funcionalidade e do impacto global da AR, respetivamente. A versão curta do questionário HAQ foi utilizada, e possui o índice de incapacidade do HAQ e a classificação através da EVA da saúde global e da dor (47). O questionário RAID inclui sete domínios (dor, avaliação da deficiência funcional, fadiga, sono, bem-estar físico, bem-estar emocional e convívio com a doença) e origina uma pontuação do impacto da AR segundo a perspetiva do doente (48). A tabela 2 sumariza os métodos utilizados.

**Tabela 2** – Resumo dos métodos e materiais utilizados na recolha de dados.

<b>Parâmetro</b>	<b>Método/Material</b>
<b>Ingestão Alimentar</b>	Questionário PREDIMED ( <i>14-item Mediterranean diet assessment tool</i> ) Questionário de Frequência Alimentar
<b>Antropometria e Estado Nutricional</b>	Fita métrica (Seca® 201) Balança digital (SECA® 899) Estadiómetro (Tanita® <i>The Leicester Height Measure</i> ) $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m)}^2$
<b>Composição corporal</b>	Bioimpedância elétrica tetrapolar (Bodystat® QuadScan 4000)
<b>Atividade da doença</b>	DAS28 e DAS28-PCR
<b>Impacto da doença</b>	Questionário RAID
<b>Capacidade funcional</b>	Questionário HAQ

Abreviaturas: DAS28: Disease Activity Score in 28 joints (score de atividade da doença em 28 articulações); DAS28-PCR: Disease Activity Score in 28 joints calculated using *C-Reactive Protein* (DAS28 calculado com a Proteína C Reativa); HAQ: Health Assessment Questionnaire (Questionário de Avaliação da Saúde); IMC: Índice de Massa Corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); kg, quilograma; m, metros; PREDIMED, PREvención con DIeta MEDiterránea; RAID: *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease questionnaire* (Questionário de Impacto da Doença na Artrite Reumatóide).

#### **4.8. Considerações éticas**

Este estudo foi desenhado e conduzido de acordo com os princípios éticos explanados na Declaração de Helsínquia, e nas suas alterações posteriores ou princípios éticos equiparáveis. A implementação deste estudo foi aprovada pela Comissão de Ética do Centro Académico de Medicina de Lisboa (Anexo 5). Cada doente que aceitou participar no estudo deu o seu consentimento informado, livre e esclarecido (Anexo 6) por escrito, antes de qualquer avaliação, recolha de dados ou análise inerente ao estudo. A participação dos doentes foi voluntária e não envolveu quaisquer riscos ou custos. Cada doente que aceitou participar foi adequadamente informado sobre o estudo, inclusive que o mesmo pressupõe o tratamento e publicação dos dados

que de forma voluntária foram fornecidos, com a garantia de confidencialidade dada pela equipa de investigação.

## **5. Tratamento estatístico**

A análise estatística dos dados foi realizada com recurso ao software SPSS versão 27.0 (SPSS® Inc., Chicago, IL). A normalidade da distribuição dos dados foi verificada pelos testes de Kolmogorov–Smirnov ou Shapiro–Wilk, de acordo com o tamanho da amostra. Os dados das variáveis categóricas foram descritos como frequências (percentagens). As variáveis contínuas de distribuição normal foram apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). A mediana (intervalo interquartil) foi apresentada quando os dados das variáveis contínuas não apresentavam uma distribuição normal.

Foram criados grupos com base na adesão à DM, utilizando os pontos de corte mencionados anteriormente. As comparações entre grupos foram realizadas com recurso ao teste ANOVA unidirecional para dados com distribuição normal. Quando foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre grupos, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Tukey. A alternativa não paramétrica, teste de Kruskal-Wallis, foi utilizada quando os dados não apresentavam uma distribuição normal. Quando foram identificadas diferenças estatisticamente significativas, foi utilizado o teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparações entre variáveis categóricas, e o teste do qui-quadrado por simulação de Monte Carlo foi utilizado quando as condições para a realização do teste do qui-quadrado não estavam reunidas.

A regressão ordinal múltipla com função de ligação log-log negativa foi utilizada para a análise relativa ao DAS28 controlada para múltiplos confundidores. A regressão linear múltipla foi utilizada para identificar os regressores do DAS28-PCR, do questionário RAID e do questionário HAQ. Relativamente à terapêutica farmacológica, a sulfassalazina foi excluída desta análise devido ao pequeno tamanho da amostra (n=13). Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## **6. Resultados**

### **6.1. Caracterização da amostra**

Foram avaliados 124 indivíduos, dos quais quatro foram excluídos devido a mudança de diagnóstico. Desta forma, a amostra em estudo foi de 120 doentes com AR (73,3% do género feminino, média de idades de 61,8 $\pm$ 10,1 anos) com duração mediana da doença de 11,0(14,8) anos. A pontuação mediana no questionário PREDIMED foi de 8,0(3,0) pontos. A maioria dos participantes (65,5%) encontrava-se acima do peso considerado adequado, de acordo com as

categorias de IMC. A média de IMC foi de  $27,8 \pm 4,5$  kg/m<sup>2</sup> nos homens e de  $28,3 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> nas mulheres.

Relativamente a parâmetros clínicos, o valor mediano do DAS28 e do DAS28-PCR foi de 3,1(1,4) e 2,4(1,3), respetivamente. Segundo o DAS28, um quarto dos participantes (25,7%) estava em remissão clínica, 31,0% apresentou baixa atividade da doença, 36,3% apresentou atividade moderada da doença e 7,1% apresentou elevada atividade da doença. Sobre os resultados auto-reportados pelos participantes, a pontuação média do questionário RAID foi de  $4,4 \pm 2,2$  e a pontuação mediana do questionário HAQ foi de 0,9(1,1). A grande maioria dos participantes apresentava outras comorbidades ou fatores de risco (81,7%) além da AR, sendo os mais prevalentes a dislipidemia (39,2%), a hipertensão arterial (38,3%) e a diabetes mellitus (17,5%). As características sociodemográficas e clínicas da amostra em estudo, de acordo com o seu grau de adesão à DM, estão sumarizadas na Tabela 3.

**Tabela 3** – Características sociodemográficas e clínicas da amostra, de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica.

	Baixa adesão à DM (n=15)	Moderada adesão à DM (n=73)	Elevada adesão à DM (n=32)	<i>p-value</i>
<b>Características sociodemográficas e de estilo de vida</b>				
Idade (anos), média ± DP	60,87±7,34	62,78±9,98	59,94±11,20	0,385 <sup>a</sup>
Caucasiano, n (%)	14 (93,33)	68 (93,15)	30 (93,75)	1,000 <sup>b</sup>
Feminino, n (%)	10 (66,67)	54 (73,97)	24 (75,00)	0,818 <sup>c</sup>
Menopausa, n (%)	9 (90,00)	48 (88,89)	21 (87,50)	1,000 <sup>b</sup>
Comorbilidades, n (%)	11 (73,33)	63 (86,30)	24 (75,00)	0,260 <sup>c</sup>
Nunca fumou, n (%)	6 (40,00)	45 (61,64)	20 (62,50)	0,271 <sup>c</sup>
Classificação do IMC*				
Baixo peso, n (%)	1 (6,67)	6 (8,70)	0 (0,00)	
Peso normal, n (%)	2 (13,33)	19 (27,54)	12 (37,50)	0,237 <sup>b</sup>
Sobrepeso/obesidade, n (%)	12 (80,00)	44 (63,77)	20 (62,50)	
Nível educacional				
Sem educação formal, n (%)	0 (0,00)	1 (1,37)	0 (0,00)	
Pré-escolar, n (%)	4 (26,67)	34 (46,58)	5 (15,63)	
Ensino básico, n (%)	7 (46,67)	15 (20,55)	12 (37,50)	0,074 <sup>b</sup>
Ensino secundário n (%)	3 (20,00)	13 (17,81)	7 (21,88)	
Ensino superior, n (%)	1 (6,67)	10 (13,70)	8 (25,00)	
Ocupação				
Empregado, n (%)	4 (26,67)	32 (43,84)	14 (43,75)	

Reformado, n (%)	6 (40,00)	35 (47,95)	16 (50,00)	0,052 <sup>b</sup>
Desempregado, n (%)	5 (33,33)	6 (8,22)	2 (6,25)	
<b>Características clínicas</b>				
Duração da AR (anos), mediana (IIQ)	5,50(11,00)	10,50(13,25)	11,50(14,75)	0,589 <sup>d</sup>
FR positivo*, n (%)	12(80,00)	44(63,77)	19(63,33)	0,460 <sup>c</sup>
PCR (mg/L)*, mediana(IIQ)	8,60(16,68)	2,35(4,27)	2,40(4,82)	<b>0,047<sup>d</sup></b>
VS (mm/h)*, , mediana (IIR)	28,50(66,00)	22,00(28,00)	22,50(29,00)	0,536 <sup>d</sup>
AD (0-28)*, mediana (IIQ)	2,00(11,00)	0,00(1,00)	0,00(2,00)	0,094 <sup>d</sup>
AT (0-28)*, mediana (IIQ)	0,00(1,25)	0,00(0,75)	0,00(0,00)	0,276 <sup>d</sup>
EVA saúde global, mediana (IIQ)	50,00(26,25)	50,00(20,00)	30,00(31,25)	0,115 <sup>d</sup>
EVA dor, mediana (IIQ)	55,00(10,00)	40,00(30,00)	40,00(51,25)	0,189 <sup>d</sup>
DAS28*, mediana (IIQ)	3,50(3,00)	3,13(1,18)	2,77(1,49)	0,070 <sup>d</sup>
DAS28-PCR*, mediana (IIQ)	3,27(2,37)	2,27(1,26)	2,29(1,20)	<b>0,030<sup>d</sup></b>
HAQ*, mediana (IIQ)	1,00(0,56)	0,87(1,00)	0,56(1,03)	<b>0,013<sup>d</sup></b>
RAID*, mediana (IIQ)	5,65(2,38)	4,45(2,92)	3,51(4,51)	<b>0,032<sup>d</sup></b>
<b>Terapêutica farmacológica</b>				
MTX, n (%)	14(93,33)	54(73,97)	25(80,65)	0,236 <sup>c</sup>
Dose semanal atual de MTX (mg), mediana (IIQ)	17,50(10,00)	12,50(15,00)	17,50(14,50)	0,121 <sup>d</sup>
Hidroxicloroquina, n (%)	2(13,33)	9(12,33)	7(22,58)	0,412 <sup>b</sup>
Sulfassalazina, n (%)	0(0,00)	9(12,33)	4(12,90)	0,361 <sup>b</sup>
bDMARDs, n (%)	2(13,33)	16(21,92)	5(16,13)	0,649 <sup>c</sup>
Glucocorticoides, n (%)	12(80,00)	40(54,79)	19(61,29)	0,189 <sup>c</sup>
Dose semanal atual de glucocorticoides (mg de prednisolona), mediana (IIQ)	2,50(2,50)	2,50(10,00)	2,50(5,00)	0,537 <sup>d</sup>
AINEs, n (%)	5 (33,33)	23 (31,51)	13 (41,94)	0,589 <sup>c</sup>

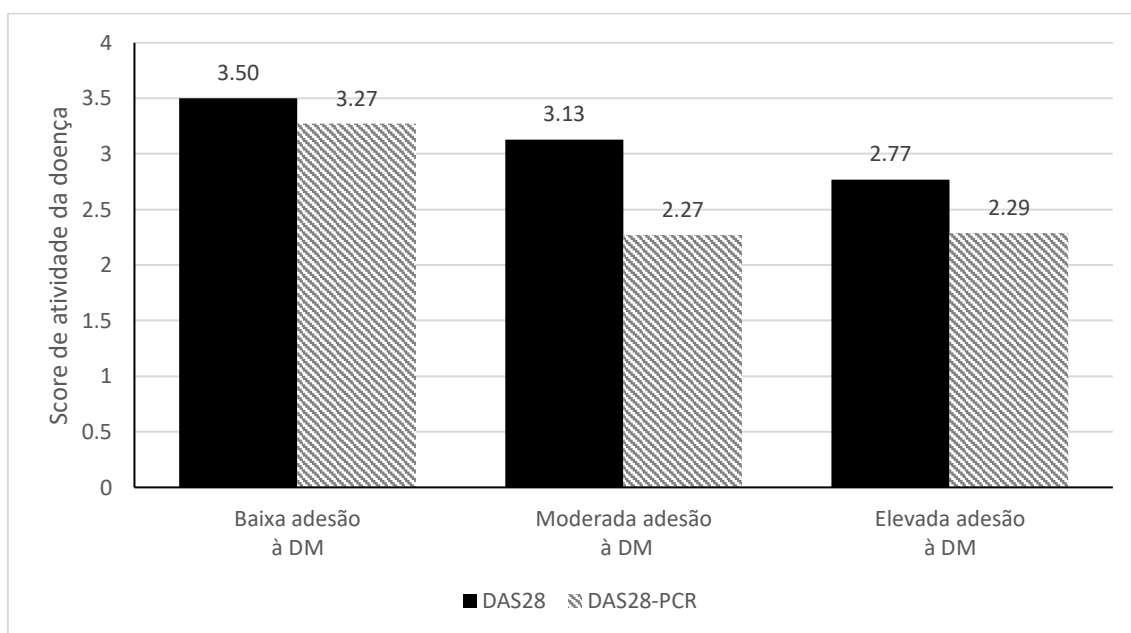
\*Dados em falta: não foi possível calcular o IMC de 4 doentes, 6 doentes não tinham informação relativamente ao FR, 2 relativamente à PCR e VS, 4 relativamente às AD e AT, 7 relativamente ao DAS28 e DAS28-PCR, 2 relativamente ao questionário RAID e 1 relativamente à terapêutica farmacológica. Testes estatísticos utilizados: <sup>a</sup>One-Way ANOVA; <sup>b</sup>Monte Carlo Simulation; <sup>c</sup>Chi-squared test; <sup>d</sup>Kruskal-Wallis Test.

Abreviaturas: AINEs, Ant-inflamatórios não esteroides; AD, Articulações Dolorosas; AT, Articulações Tumefactas; bDMARDs, *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biotecnológicos); DAS28, Disease Activity Score in 28 joints (score de atividade da doença em 28 articulações); DAS28-PCR, Disease Activity Score in 28 joints calculated using *C-Reactive Protein* (DAS28 calculado com a Proteína C Reativa); DP, Desvio Padrão; EVA Dor, Escala Visual Analógica para a dor; EVA Saúde Global, Escala Visual Analógica para a Saúde Global; FR, Fator Reumatóide; HAQ, Health Assessment Questionnaire (Questionário de Avaliação da Saúde); IIQ, Intervalo Interquartil; IMC, Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>); MTX, Metotrexato; PCR, Proteína C Reativa; RAID, *Rheumatoid Arthritis Impact of Disease questionnaire* (Questionário de Impacto da Doença na Artrite Reumatóide); VS, Velocidade de Sedimentação.

## 6.2. Dieta Mediterrânica

Na amostra estudada, 12,5% (n=15) dos participantes revelaram uma baixa adesão à DM, enquanto 60,8% (n=73) e 26,7% (n=32) apresentavam uma moderada e elevada adesão à DM, respetivamente. Os doentes com maior adesão à DM apresentaram scores significativamente mais baixos de DAS28-PCR (p=0,030), de RAID (p=0,032) e de HAQ (p=0,013) (Tabela 3). A mediana do DAS28 também se verificou ser menor entre os pacientes com maior adesão à DM, mas este resultado não foi estatisticamente significativo (p=0,070).

O DAS28-PCR verificou-se ser significativamente mais elevado em doentes com uma baixa adesão à DM, comparativamente a doentes com uma adesão moderada (mediana 3,27(2,37) na baixa adesão vs. 2,27(1,26) na adesão moderada à DM, p=0,042) ou alta à DM (mediana 3,27(2,37) nos grupos de baixa adesão vs. 2,29(1,20) nos grupos elevada adesão à DM, p=0,038). As diferenças na atividade da doença entre os grupos de adesão à DM estão representadas no gráfico 1.



Abreviaturas: DAS28, *Disease Activity Score in 28 joints* (score de atividade da doença em 28 articulações); DAS28-PCR, *Disease Activity Score in 28 joints calculated using C-Reactive Protein* (DAS28 calculado com a Proteína C Reativa); DM, Dieta Mediterrânica.

**Gráfico 1** – Atividade da doença de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica.

Relativamente ao questionário RAID, verificaram-se diferenças significativas apenas entre os grupos de elevada e baixa adesão à DM (mediana 5,65(2,38) nos grupos de baixa adesão vs. 3,51(4,51) nos grupos de elevada adesão à DM, p=0,034). Por sua vez, as pontuações do HAQ foram significativamente mais baixas em doentes com elevada adesão à DM, em comparação com doentes com adesão moderada e baixa à DM (respetivamente, mediana 0,56(1,03) nos grupos de

elevada adesão vs. 0,87(1,00) nos grupos de adesão moderada à DM,  $p=0,048$ ; mediana 0,56(1,03) nos grupos de elevada adesão vs. 1,00(0,56) nos grupos de baixa adesão à DM,  $p=0,027$ ). Na amostra estudada, uma maior adesão à DM [OR=0,303, IC95%=(0,261, 0,347),  $p=0,003$ ] e a toma de uma maior dose de glucocorticoides [OR=0,427, IC95%=(0,375, 0,479),  $p=0,026$ ] diminuiu a probabilidade de uma maior atividade da doença avaliada pelo DAS28, independentemente de idade, género, IMC e terapia farmacológica (MTX, HCQ, glucocorticoides ou bDMARDs) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Resumo dos resultados obtidos na regressão ordinal com a variável DAS28.

		OR	IC 95%		<i>p-value</i>
			OR		
			Limite inferior	Limite superior	
<b>Limite</b>	DAS28 = Remissão				0,248
	DAS28 = Baixa atividade				0,066
	DAS28 = Moderada atividade				0,001
<b>Localização</b>	Score PREDIMED	<b>0,303</b>	<b>0,261</b>	<b>0,347</b>	<b>0,003</b>
	Duração da AR	0,369	0,361	0,378	0,773
	Dose de glucocorticoides	<b>0,427</b>	<b>0,375</b>	<b>0,479</b>	<b>0,026</b>
	Dose de MTX	0,379	0,360	0,397	0,258
	Idade	0,376	0,367	0,386	0,089
	IMC	0,369	0,349	0,389	0,933
	Masculino	0,241	0,086	0,438	0,204
	Não toma MTX	0,569	0,220	0,811	0,256
	Não toma HCQ	0,599	0,343	0,783	0,076
	Não toma glucocorticoides	0,542	0,240	0,769	0,257
	Não toma bDMARDs	0,427	0,200	0,638	0,618
	Não toma AINEs	0,443	0,235	0,632	0,483

Função de ligação: Log-log negativo.

a. Este parâmetro é definido a zero por ser redundante.

Abreviaturas: AINEs, Ant-inflamatórios não esteroides; AR, Artrite Reumatoide; bDMARDs, *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biotecnológicos); DAS28, *Disease Activity Score in 28 joints* (score de atividade da doença em 28 articulações); HCQ, Hidroxicloroquina; IC, Intervalo de confiança; IMC, Índice de Massa Corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); MTX, Metotrexato; OR, *odds ratio*.

A adesão à DM ( $\beta=-0,164$ ,  $p=0,001$ ) e a dose de glucocorticoides ( $\beta=0,174$ ,  $p=0,003$ ) também se mostraram independentemente associadas ao DAS28-PCR. Uma menor adesão à DM e doses mais elevadas de glucocorticoides verificaram-se estar associadas a valores mais elevados de DAS28-PCR, independentemente de idade, género, IMC, duração da doença e terapia farmacológica (Tabela 5, Modelo 1). A adesão à DM ( $\beta=-0,311$ ,  $p<0,0001$ ), o género ( $\beta=1,605$ ,  $p<0,0001$ ), o IMC ( $\beta=0,141$ ,  $p=0,0011$ ), a toma de MTX ( $\beta=-1,610$ ,  $p=0,029$ ) e a dose de

glucocorticoides ( $\beta=0,299$ ,  $p=0,008$ ) verificaram-se estar independentemente associados à pontuação do questionário RAID. Uma menor adesão à DM, ser do género feminino, ter um IMC mais elevado, não tomar MTX e tomar doses mais elevadas de glucocorticoides estavam associados a maiores pontuações no questionário RAID, independentemente da idade e da duração da doença (Tabela 5, Modelo 2). Por fim, a adesão à DM ( $\beta=-0,089$ ,  $p=0,001$ ), o género ( $\beta=0,468$ ,  $p<0,0001$ ), o IMC ( $\beta=0,044$ ,  $p=0,001$ ), a toma de glucocorticoides ( $\beta=0,299$ ,  $p=0,008$ ) e a dose de glucocorticoides ( $\beta=0,117$ ,  $p<0,0001$ ) estavam independentemente associadas ao HAQ. Uma menor adesão à DM, ser do género feminino, apresentar um IMC mais elevado e tomar doses mais elevadas de glucocorticoides estavam associados a pontuações mais elevadas no questionário HAQ, independentemente da idade e da duração da doença (Tabela 5, Modelo 3).

**Tabela 5** – Resumo dos resultados obtidos na regressão linear múltipla com as variáveis DAS28-PCR, RAID e HAQ.

		Coeficientes não padronizados			IC 95% para B	
		B	t	p-value	Limite inferior	Limite superior
<b>Modelo 1:</b>	(Constante)	3,062	3,467	0,001	1,308	4,817
<b>Variável dependente DAS28-PCR</b>	Género	0,135	0,634	0,528	-0,287	0,557
	Idade	0,001	0,070	0,944	-0,019	0,020
	Score de PREDIMED	<b>-0,164</b>	-3,608	<b>0,001</b>	-0,255	-0,074
	IMC	0,027	1,226	0,223	-0,017	0,070
	Duração da AR	0,010	1,022	0,310	-0,009	0,028
	Toma de MTX	-0,239	-0,614	0,541	-1,010	0,533
	Dose MTX	-0,003	-0,151	0,880	-0,042	0,036
	Uso de glucocorticoides	-0,470	-1,428	0,157	-1,123	0,184
	Dose de glucocorticoides	<b>0,174</b>	3,085	<b>0,003</b>	0,062	0,286
	Toma de HCQ	-0,221	-0,837	0,405	-0,745	0,303
	Toma de bDMARDs	-0,376	-1,501	0,137	-0,872	0,121
	Toma de AINEs	-0,086	-0,389	0,698	-0,526	0,354
<b>Modelo 2:</b>	(Constante)	-0,424	-0,256	0,799	-3,716	2,869
<b>Variável dependente: score do RAID</b>	Género	<b>1,605</b>	3,925	<b>0,000</b>	0,793	2,417
	Idade	0,030	1,568	0,120	-0,008	0,067
	Score de PREDIMED	<b>-0,311</b>	-3,655	<b>0,000</b>	-0,480	-0,142
	IMC	<b>0,141</b>	3,459	<b>0,001</b>	0,060	0,222
	Duração da AR	0,028	1,514	0,133	-0,009	0,064
	Toma de MTX	<b>-1,610</b>	-2,210	<b>0,029</b>	-3,055	-0,164
	Dose de MTX	0,065	1,729	0,087	-0,010	0,140
	Toma de glucocorticoides	-0,692	-1,100	0,274	-1,943	0,558
	Dose de glucocorticoides	<b>0,299</b>	2,730	<b>0,008</b>	0,081	0,516
	Toma de HCQ	0,107	0,206	0,837	-0,919	1,133
	Toma de bDMARDs	-0,574	-1,204	0,231	-1,521	0,372
	Toma de AINEs	0,192	0,460	0,647	-0,637	1,021
<b>Modelo 3:</b>	(Constante)	-0,496	-1,016	0,312	-1,464	0,473
<b>Variável dependente: score do HAQ</b>	Género	<b>0,468</b>	3,776	<b>0,000</b>	0,222	0,714
	Idade	0,008	1,460	0,148	-0,003	0,019
	Score de PREDIMED	<b>-0,089</b>	-3,444	<b>0,001</b>	-0,140	-0,038
	IMC	<b>0,044</b>	3,580	<b>0,001</b>	0,020	0,069

Duração da AR	0,010	1,813	0,073	-0,001	0,021
Toma de MTX	-0,210	-0,950	0,345	-0,649	0,229
Dose de MRX	-0,001	-0,082	0,934	-0,024	0,022
Toma de glucocorticoides	<b>-0,418</b>	-2,225	<b>0,028</b>	-0,791	-0,045
Dose de glucocorticoides	<b>0,117</b>	3,673	<b>0,000</b>	0,054	0,180
Toma de HCQ	-0,102	-0,669	0,505	-0,406	0,201
Toma de bDMARDs	-0,211	-1,457	0,148	-0,499	0,076
Toma de AINEs	0,113	0,894	0,373	-0,138	0,364

Abreviaturas: AINEs: Ant-inflamatórios não esteroides; AR: Artrite Reumatoide; bDMARDs: *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biotecnológicos); DAS28: *Disease Activity Score in 28 joints* (score de atividade da doença em 28 articulações); HCQ: Hidroxicloroquina; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corporal (kg/ m<sup>2</sup>); MTX: Metotrexato; OR: *odds ratio*.

Em suma, uma maior adesão à DM foi associada a menores pontuações no DAS28 (p=0,003), no DAS28-PCR (p<0,0001), no questionário RAID (p=0,002) e no questionário HAQ (p=0,011), independentemente da idade, do género, do IMC e da terapia farmacológica. Os resultados obtidos relativamente à análise controlada para os múltiplos confundidores está detalhada em anexo (Anexo 7 e Anexo 8).

### 6.3. Ingestão alimentar e Índice Inflamatório da Dieta

Não se verificaram diferenças significativas quanto à ingestão alimentar entre os diferentes grupos de adesão à DM, com exceção da fibra dietética (Tabela 6). O consumo de fibra dos doentes com baixa adesão à DM foi inferior ao dos indivíduos com uma adesão moderada (p=0,024) e elevada (p=0,002) à DM. Adicionalmente, não se verificaram associações entre macronutrientes isolados e os indicadores clínicos da AR estudados na nossa amostra.

**Tabela 6** – Ingestão de macronutrientes e micronutrientes global e de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânica.

	Amostra total (n=120)	Baixa adesão à DM (n=15)	Moderada adesão à DM (n=73)	Elevada adesão à DM (n=32)	p-value
Energia (kcal), média±DP	2141,93±532.91	2223.91±687.75	2124.63±528.74	2142.96±472.52	0.808 <sup>a</sup>
Energia/kilograma (kcal/kg)*, mediana (IIQ)	28.61(12.33)	30.52(12.19)	28.25(12.45)	30.07(13.26)	0.847 <sup>b</sup>
Proteína (g), média±DP	92.90±25.06	95.58±27.68	92.09±25.69	93.51±22.94	0.877 <sup>a</sup>
Proteína/quilograma (g/kg)*, média±DP	1.33±0.43	1.26±0.31	1.32±0.45	1.37±0.44	0.719 <sup>a</sup>
Hidratos de carbono (g), mediana (IIQ)	222.23(84.00)	222.49(152.69)	225.36(78.63)	214.30(73.77)	0.900 <sup>b</sup>
Açúcar(g), mediana (IIQ)	94.99(51.23)	100.62(109.05)	90.36(42.84)	99.76(49.04)	0.731 <sup>b</sup>
Fibra (g), mediana (IIQ)	23.46(10.31)	16.68(8.88)	23.64(10.28)	25.56(8.91)	<b>0.002<sup>b</sup></b>
Lípidos (g), mediana (IIQ)	92.19(51.70)	110.50(50.74)	89.11(47.60)	102.15(49.19)	0.398 <sup>b</sup>
AGS (g), mediana (IIQ)	23.07(11.30)	30.18(15.16)	22.67(12.51)	23.45(10.10)	0.051 <sup>b</sup>

AGMI (g), mediana (IIQ)	46.23(24.95)	45.83(29.97)	43.64(24.14)	51.78(27.76)	0.378 <sup>b</sup>
AGPI (g), mediana (IIQ)	14.15(7.11)	14.65(9.26)	13.77(6.99)	14.23(8.51)	0.543 <sup>b</sup>
Colesterol (mg), mediana (IIQ)	316.16(187.51)	363.41(178.57)	308.88(185.38)	312.21(151.89)	0.407 <sup>b</sup>
Álcool (g), mediana (IIQ)	0.10(4.97)	0.77(4.97)	0.00(4.97)	0.70(5.72)	0.883 <sup>b</sup>

\*Dados em falta: 4 participantes não foram pesados, pelo que não é possível obter informação sobre a energia/quilograma e proteína/quilograma. <sup>a</sup>One-Way ANOVA; <sup>b</sup>Kruskal-Wallis Test.

Abreviaturas: AGS, Ácidos Gordos Saturados; AGMI, Ácidos Gordos Monoinsaturados; AGPI, Ácidos Gordos Polinsaturados; DP, Desvio Padrão; IIQ, Intervalos Interquartil; Kcal, quilocaloria; Kg, quilograma.

O IID médio da amostra estudada ( $0,00 \pm 0,17$ ) não se mostrou significativamente diferente do IID médio da população portuguesa ( $-0,10 \pm 1,46$ ,  $p=0,578$ ), nem se verificou estar associado a nenhum parâmetro clínico em estudo, nomeadamente a atividade da doença [DAS28 ( $p=0,311$ ) e DAS28-PCR ( $p=0,163$ )], impacto global da doença [RAID ( $p=0,415$ )] ou capacidade funcional [HAQ ( $p=0,562$ )].

Quando questionados sobre restrições alimentares, 1/4 dos participantes ( $n=30$ , 25,0%) assumiu excluir determinados alimentos da sua alimentação por acreditar que traria benefícios ao controlo da AR. As bebidas alcoólicas e o marisco foram as restrições alimentares mais comuns entre os participantes, cada uma reportada por 6% ( $n=7$ ) dos doentes. Outros alimentos e compostos dietéticos mencionados neste contexto foram o açúcar e cereais refinados ( $n=6$ , 5%), as carnes vermelhas e processadas ( $n=5$ , 4%), as frutas cítricas ( $n=4$ , 3%) e o glúten ( $n=2$ , 2%).

## 7. Discussão

Na amostra estudada, verificou-se uma maior proporção de doentes com uma elevada adesão à DM, comparativamente à população geral portuguesa, de acordo com os dados do IAN-AF 2015-2016 (139). No que diz respeito à relação entre a adesão à DM e a atividade da doença, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a adesão à DM e a atividade da AR, avaliada através dos índices DAS28 e DAS28-PCR. A adesão à DM também se verificou significativamente associada ao impacto da global da doença e à capacidade funcional, avaliados pelas pontuações dos questionários RAID e HAQ, respetivamente.

De um modo geral, identificou-se que níveis mais elevados de adesão à DM estão associados a uma menor atividade da doença, a um menor impacto global da doença e a um menor grau de incapacidade funcional em doentes com AR. Estes dados são concordantes com alguma da literatura existente nesta área. Numa coorte italiana, uma maior adesão à DM estava associada a uma menor pontuação no RAID (140), embora não tenham sido identificadas associações quanto à atividade da AR. Não obstante, é relevante considerar que os índices de atividade da doença na amostra estudada eram baixos (DAS28-PCR (mediana)=2,08; Q1-Q3: 1,48-2,98), o que pode explicar a ausência de associação (140). No estudo conduzido por Alawadhi et al. (141), que contou com uma amostra 754 participantes, também se verificou que

indivíduos com uma maior adesão à DM demonstravam pontuações de DAS28 significativamente mais baixas, comparativamente aos que não seguiam este padrão alimentar. Num outro estudo, também realizado com uma coorte italiana de indivíduos com AR, uma elevada adesão à DM foi associada a um DAS28 significativamente menor, a um menor nível de inflamação sistémica (avaliado através da concentração sérica de PCR) e a uma composição da microbiota intestinal considerada mais saudável, comparativamente aos indivíduos com uma adesão baixa ou moderada à DM (142).

A fibra foi o único nutriente cujo consumo foi diferente entre os grupos consoante adesão à DM, o que permite especular sobre se os efeitos promotores de saúde da DM podem ser atribuídos ao impacto da fibra na microbiota intestinal. De acordo com a informação exposta na introdução teórica da presente dissertação, a dieta é capaz de modular a composição e função da microbiota intestinal e já foi reportado que diferentes componentes da dieta influenciarão as comunidades bacterianas intestinais de forma específica (143). A riqueza da DM em fibra é uma das principais características que ligam este padrão alimentar à modulação da microbiota intestinal e ao aumento da produção dos AGCC que, por sua vez, reduzem a inflamação sistémica e melhoram a função da barreira intestinal (98). Na literatura, já foi demonstrado que a ingestão de fibras está negativamente associada à PCR -as e ao risco de AR, o que sugere que a fibra poderá potencialmente influenciar a progressão da AR, devido ao seu impacto na inflamação sistémica (144). Além disto, um estudo prospetivo que contemplou uma intervenção nutricional com barras ou cereais ricos em fibras em indivíduos com AR, durante 28 dias, reportou melhorias na qualidade de vida e capacidade funcional dos participantes (145).

O facto da fisiopatologia da AR incluir um estado de inflamação crónica que poderá ser provocado e/ou agravado pela disbiose é cada vez mais abordado no cerne da comunidade científica (122,146). Em conformidade, as terapêuticas baseadas na modulação da microbiota, onde se incluem as intervenções dietéticas, têm sido cada vez mais sugeridas como uma potencial nova classe terapêutica na AR, já tendo inclusive sido demonstrado que alterações na microbiota intestinal de doentes com AR se podem resolver parcialmente após o tratamento farmacológico (122). Concretamente, a modulação da microbiota intestinal e da integridade e função da barreira intestinal estão entre os mecanismos propostos pelos quais as intervenções dietéticas podem melhorar os resultados relacionados à AR (9,132). Com a evidência atual, a DM parece ser a mais forte candidata para uma terapêutica dietética na AR, uma vez que abrange muitos outros componentes que podem influenciar positivamente a microbiota intestinal além das fibras, como o seu conteúdo em compostos bioativos e o seu perfil favorável de gorduras (147).

De acordo com os critérios de resposta da EULAR para terapia farmacológica, uma alteração de 1,2 na pontuação do DAS28 é considerada uma melhora clínica significativa (38). Comparando este valor aos resultados deste estudo, a diferença de 0,73 na média do DAS28 entre

os grupos de elevada e baixa adesão à DM representa mais da metade deste valor e enquadra-se na categoria de melhoria significativa mínima (38), reforçando o potencial da DM como terapia adjuvante para AR. Além disso, como referido anteriormente, a DM é reconhecida pelos seus benefícios globais para a saúde, uma vez que existe evidência robusta de que uma maior adesão à DM reduz o risco de mortalidade global e de comorbilidades particularmente relevantes para indivíduos com AR, tais como o cancro e as doenças cardiovasculares (148,149).

Até ao momento, foram poucos os estudos de intervenção conduzidos sobre o efeito da DM nos desfechos clínicos da AR. No RCT levado a cabo por Sköldstam et al. (150), os indivíduos do grupo que seguiram uma DM apresentaram uma diminuição significativa no DAS28 (de 0,56) e no HAQ (de 0,15). Outro estudo de intervenção obteve resultados distintos, relatando que o DAS28 permaneceu inalterado entre os grupos de intervenção (no qual foi promovida uma dieta de estilo mediterrânico) e de controlo (150). No entanto, os resultados obtidos relativamente ao HAQ, à dor, à PGA e à duração da rigidez matinal foram significativamente melhores no grupo de intervenção, comparativamente ao grupo de controlo (150). Ainda sobre a evidência dos efeitos obtidos na atividade da doença, um estudo recente demonstrou efeitos benéficos da DM no DAS28 em comparação com uma dieta pobre em gorduras e rica em hidratos de carbono, independentemente da perda de peso (151). Neste ensaio, após 12 semanas de intervenção, a DM reduziu o DAS28 em  $-1,5 \pm 3,01$ . Estas descobertas sugerem que os padrões alimentares podem ser mais relevantes do que a perda de peso *per se* (151).

Noutra perspetiva, o RCT com o maior tamanho amostral realizado nesta área (n=144) e também com a maior duração da intervenção (24 semanas) reportou que a DM combinada com um programa de exercício, em mulheres com AR com baixa atividade da doença sob DMARDs, resultou em melhores resultados na qualidade de vida do doentes, em comparação com cada uma destas intervenções quando implementadas de forma isolada (152). Em concordância, no RCT “MADEIRA”, verificou-se que os participantes do grupo de intervenção, que foram submetidos a uma DM personalizada e recomendações para otimizar os níveis de atividade física, obtiveram valores de DAS28 significativamente inferiores ao verificado no grupo de controlo, que receberam apenas aconselhamento genérico sobre alimentação e atividade física baseados nas diretrizes nacionais para o efeito (153). Além da atividade da doença, esta intervenção também originou benefícios noutros parâmetros, como no peso e na composição corporal, nos níveis séricos de vitamina D e de glicémia, comparativamente ao tratamento *standard* implementado no grupo de controlo (153).

Estes resultados sugerem que os achados sobre os efeitos da DM na AR poderão ser amplificados se combinados com um programa de exercício físico estruturado. Relevante para este assunto, na amostra estudada verificámos que um IMC mais elevado está associado a pontuações mais altas de HAQ e de RAID, refletindo uma pior capacidade funcional e um maior

impacto global da doença. Na mesma linha de raciocínio, já foi relatado que a obesidade diminui a probabilidade de alcançar a remissão e impacta negativamente a atividade da doença na AR (154), reforçando, desta forma, o potencial de intervenções dietéticas que reconheçam o controlo do peso e a otimização do estado nutricional como uma prioridade nesta população.

A ausência de associações entre componentes individuais da dieta e os parâmetros clínicos da AR na nossa coorte apoia a teoria de que é mais relevante considerar e interpretar a dieta como um todo, como um padrão alimentar, ao invés dos seus componentes isolados, como explanado na revisão teórica do presente trabalho. Este conceito tem sido explorado na literatura e intitulado de “sinergia alimentar”, com base na presunção de que as interações entre os alimentos são significativas, e destacando que os estudos sobre os efeitos da dieta na saúde parecem ser mais robustos quando se considera um padrão alimentar sinérgico, em comparação com alimentos ou componentes da dieta de forma individual (65). A análise do padrão alimentar vai além dos nutrientes e alimentos, e examina os efeitos da dieta no seu global, o que é pertinente porque as pessoas, em última instância, não consomem nutrientes isolados, mas refeições que contêm uma variedade de alimentos diferentes que provavelmente interagem entre si (155). Além disto, os efeitos de nutrientes individuais podem ser demasiado pequenos para serem detetados, mas os seus efeitos cumulativos num padrão alimentar podem ser mais evidentes (155).

Contrariamente aos resultados obtidos na presente investigação, já foi reportado que doentes com AR que consumiam peixe mais de duas vezes por semana tinham um DAS28-PCR significativamente mais baixo, em comparação com os que consumiam peixe menos de uma vez por mês (156). Para cada porção adicional de peixe por semana, o DAS28-PCR foi significativamente reduzido em 0,18 (156). É digno de nota que este estudo avaliou uma coorte de doentes americanos e que a pesca e o consumo de pescado são pilares importantes da DM (77).

A discordância destes resultados com os resultados da amostra em estudo podem ser explicados pelos hábitos alimentares e padrões de consumo de peixe distintos entre as populações avaliadas (Estados Unidos da América, EUA, vs. a amostra portuguesa), uma vez que Portugal tem um consumo per capita de pescado mais elevado do que os EUA (157). Na verdade, Portugal tem o maior consumo de peixe per capita da Europa e um dos mais elevados do mundo (158). É evidente que o consumo de uma porção adicional de peixe por semana pode ser mais relevante numa população com menor consumo de peixe, quando comparada com uma população com uma das maiores taxas de consumo deste alimento a nível mundial.

Na amostra estudada, o IID médio ( $0,00 \pm 0,17$ ) não se mostrou significativamente diferente do IID médio da população portuguesa ( $-0,10 \pm 1,46$ ,  $p=0,578$ ). Adicionalmente, não foram encontradas associações entre o IID e os parâmetros clínicos da AR. Em concordância com os nossos resultados, no estudo desenvolvido por Matsumoto et al. (105), o IID não se verificou associado à atividade da doença na AR. No entanto, os autores realçaram que a dieta dos doentes

com AR tinha um IID mais elevado do que o IID dos indivíduos do grupo de controlo, e uma alteração anti-inflamatória na pontuação do IID foi associada à manutenção de uma baixa atividade da doença por 6 anos. O facto de não ter sido encontrada nenhuma associação na atividade da doença aos níveis de resposta definidos pelo EULAR leva os autores a especular se o impacto do IID poderá ser especialmente relevante em contribuir para a manutenção da atividade da doença num nicho de doentes cuja atividade da doença já é relativamente bem controlada (105). Assim, a pontuação do IID pode estar associada à manutenção da baixa atividade da doença o que é especialmente importante, uma vez que, por vezes, pelas mais variadas razões (outras comorbilidades, carga farmacológica adicional, tolerância do doente) não são implementados ajustes adicionais ao tratamento de doentes baixa atividade da AR. Nestes casos, em que é assumido que a balança dos malefícios e benefícios de escalar a terapêutica não favorecem o aumento da farmacoterapia, a dieta pode ser um coadjuvante valioso que, se bem implementada com acompanhamento por nutricionistas, não trará efeitos secundários indesejados. O desenho do trabalho apresentado nesta dissertação não permite avaliar a influencia do IID na manutenção da atividade da doença nestes casos.

Ao comparar as médias do IID da coorte em estudo e da população geral, nas quais não foram encontradas diferenças significativas, é importante salientar que o IID da nossa amostra foi calculado com 28 parâmetros alimentares e para a população portuguesa apenas 24 foram utilizados, devido à falta informação sobre a ingestão dos restantes compostos. Este cálculo distinto pode contribuir para explicar as inconsistências nos nossos resultados, além do facto de o cálculo original do IID conter 45 compostos alimentares e de não ser possível, nem na coorte em estudo, nem na população portuguesa, fazer o cálculo do IID com todos os compostos referidos na fórmula original desta ferramenta. Por outro lado, Tandorsost et al. relataram que os doentes com o IID mais elevado revelavam níveis de DAS28, AD e marcadores inflamatórios séricos significativamente mais elevados, como PCR-as e o TNF- $\alpha$  (106). Embora o DAS28 considere tanto as AD quanto as AT, os autores reportam apenas diferenças significativas para as AD. Na nossa amostra, nenhuma das contagens articulares foi significativamente diferente entre os grupos de adesão à DM ou relativamente ao IID. Ao considerar mais parâmetros clínicos no cálculo da atividade da doença, os resultados para o IID mantiveram-se sem associações significativas. Por outro lado, outros autores reportaram que o IID está positivamente associado ao risco de desenvolver AR (104,159).

Quanto aos estudos de intervenção, uma dieta anti-inflamatória não induziu uma diminuição clinicamente relevante no DAS28, com uma dieta rica em alimentos com propriedades anti-inflamatórias, em comparação com uma dieta de controlo nutricionalmente semelhante à dieta da população geral do país onde o estudo foi realizado (Suécia) (160). Em suma, embora com resultados inconsistentes, a evidência sugere que uma dieta com um maior potencial

inflamatório poderá atuar como um fator de risco para AR e para a sua severidade, sendo necessários mais estudos nesta matéria.

Este estudo tem diversas limitações. Em primeiro lugar, trata-se de um estudo unicêntrico com uma amostra relativamente pequena. Posteriormente, é importante lembrar que o seu desenho observacional não permite extrapolações quanto à causalidade entre a ingestão alimentar e os diferentes desfechos clínicos da AR. Apesar de terem sido utilizadas ferramentas validadas para avaliação da ingestão alimentar, é também relevante reforçar que estes dados são particularmente vulneráveis a erros, uma vez que são auto-reportados pelos doentes. Logicamente, os participantes do estudo tiveram disponível o tempo e apoio necessários para responder integralmente às perguntas que lhes foram propostas, sendo esclarecidos sempre que necessário pelas nutricionistas responsáveis pela recolha de dados relativos à ingestão alimentar. Ainda assim, os dados permanecem reportados e sujeitos a limitações e vieses. Este facto pode contribuir para justificar alguns resultados divergentes com literatura nesta área, bem como nos nossos próprios resultados, como as inconsistências nos achados relativamente à MD e ao IID. O instrumento utilizado para avaliar a adesão à DM continha um total de quatorze questões simples e intuitivas, enquanto o IID foi calculado com base no QFA português, considerado extenso e exaustivo por parte dos doentes, que conta 86 questões e exige uma maior capacidade de atenção e concentração para o seu preenchimento. Não obstante, os resultados obtidos são concordantes com o número crescente de estudos que sugerem que a dieta, especificamente a DM, pode ter um papel relevante no futuro do tratamento da AR.

Finalmente, é frequente, enquanto profissionais de saúde, testemunhar as dúvidas e inquietações dos doentes com AR sobre assuntos afins à alimentação e nutrição. Nesta amostra de doentes, um quarto dos participantes referiu restringir o consumo de determinados alimentos devido à crença de um possível benefício no controlo da AR. Como as restrições alimentares, se mantidas a longo prazo e realizadas sem supervisão de um profissional de saúde qualificado, podem resultar em deficiências nutricionais graves, é obrigatória uma abordagem multidisciplinar na AR. A título de conclusão, é também apropriado salientar que, neste trabalho, a população reside num país mediterrânico e, portanto, à partida poderia ter a oportunidade de seguir uma dieta de estilo mediterrânico, se for adequadamente aconselhada. Por se tratar de um estudo observacional, não foi realizado um aconselhamento estruturado neste sentido. No entanto, foram disponibilizados *flyers* aos participantes, com princípios gerais para a prática de uma alimentação saudável e sustentável (Anexo 9 e Anexo 10).

## **8. Conclusão**

Os resultados deste estudo indicam que uma maior adesão à Dieta Mediterrânica está significativamente associada a uma menor atividade da doença, a um menor impacto global da

doença e a um menor grau de incapacidade funcional em doentes com AR. Estas associações permaneceram significativas após o ajuste para diversas variáveis confundidoras. A presente dissertação contribui para base de conhecimento que sustenta a necessidade de intervenções alimentares em doentes com AR. Estes resultados carecem de ser adequadamente confirmados em estudos de intervenção, no entanto sugerem inequivocamente que a DM poderá ser uma intervenção promissora para complementar as atuais estratégias de tratamento na AR. Os resultados obtidos são concordantes com a evidência crescente nesta área, que reforça a importância de disponibilizar um acompanhamento nutricional adequado nesta população.

### **9. Perspetivas futuras**

Este trabalho vem reforçar a noção de que as necessidades globais desta população não são ainda devidamente reconhecidas ou valorizadas, nem suficientemente investigadas. Os assuntos relativos à dieta são objeto de interesse e dúvidas frequentes por parte destes doentes que, inclusive, agem por iniciativa própria, realizando restrições à sua dieta sem qualquer orientação profissional. Adicionalmente, a alimentação é ainda uma área onde a desinformação é comum, o que confunde e frustra ainda mais estes doentes.

É inequívoco que são necessários nutricionistas a trabalhar com o corpo clínico que acompanha esta população, assim como a realização de mais estudos que possam contribuir para o desenvolvimento de recomendações concretas para a intervenção nutricional na AR. Não parece haver dúvidas de que estudos de intervenção bem conduzidos e metodologicamente consistentes são necessários para averiguar com clareza o papel da dieta na AR. O potencial terapêutico da alimentação e dos seus constituintes vai além do seu impacto na gestão do peso, que é uma das questões mais abordadas pelos profissionais de saúde que acompanham esta população. Estudos futuros devem considerar intervenções nutricionais compreensivas, que passem pelo aumento da literacia alimentar e aumento da aptidão culinária dos participantes (“*cooking skills*”), além da implementação de um plano alimentar individualizado, por forma a garantir a sustentabilidade e cumprimento do mesmo a longo prazo.

O conhecimento sobre os mecanismos pelos quais a dieta poderá exercer os seus efeitos nos parâmetros clínicos da AR é ainda manifestamente insuficiente. O papel das mucosas na perpetuação da inflamação crónica verificada na AR é biologicamente plausível e, em particular, ao nível do intestino, merece ser estudado ao pormenor, especialmente, quando intervenções dietéticas estão envolvidas. Com os necessários meios financeiros, a inclusão do estudo da microbiota intestinal, da integridade da barreira intestinal e de marcadores séricos ou fecais associados à inflamação intestinal poderá trazer informação valiosa sobre os efeitos da intervenção nutricional na AR.

Mesmo que a perspectiva de uma possível coadjuvante terapêutica com foco na modulação da microbiota intestinal por meio da dieta pareça distante, o seu estudo não deve ser descartado, quer em indivíduos com AR quer em indivíduos em risco de desenvolver esta doença. Se for possível identificar de forma clara estas alterações como manifestações inerentes à fase pré-clínica da doença, estas poderão não só representar um parâmetro adicional para o diagnóstico da AR, como também para proceder ao seu tratamento precoce, contrariando estes fenómenos antecipadamente com a intenção de modificar a história natural da doença e prevenir a sua fase clínica (sintomática). Assim, a dieta revela-se como uma intervenção promissora também em contexto preventivo, além de potencial adjuvante da terapêutica.

O trabalho exposto na presente dissertação está publicado (Anexo 11) e representa uma investigação preliminar, observacional, para o desenvolvimento e implementação do estudo “TASTY: *The triad of nutrition, intestinal microbiota and Rheumatoid Arthritis - An exploratory pilot study*”, pela mesma equipa. Este estudo, que conta com financiamento nacional e internacional, reúne nutricionistas, reumatologistas, imunologistas e biólogos com o intuito de compreender qual o efeito da dieta na microbiota e função intestinal e, consequentemente, na atividade da AR, agora com um desenho experimental. Os resultados deste estudo têm potencial de contribuir para preencher as lacunas existentes sobre o impacto da dieta na AR, assim como sobre os mecanismos que poderão sustentar os resultados obtidos.

## 10. Referências Bibliográficas

1. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393(10184):1958–72.
2. Morze J, Danielewicz A, Hoffmann G, Schwingshackl L. Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: A Second Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Acad Nutr Diet*. 2020;120(12):1998-2031.e15.
3. Vandenberghe D, Albrecht J. The financial burden of non-communicable diseases in the European Union: A systematic review. *Eur J Public Health*. 2020;30(4):833–9.
4. Al Maini M, Adelowo F, Al Saleh J, Al Weshahi Y, Burmester GR, Cutolo M, et al. The global challenges and opportunities in the practice of rheumatology: White paper by the World Forum on Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):819–29.
5. Cutolo M, Nikiphorou E. Nutrition and Diet in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*. 2022;14(4):888.
6. Tedeschi SK, Frits M, Cui J, Zhang ZZ, Mahmoud T, Iannaccone C, et al. Diet and Rheumatoid Arthritis Symptoms: Survey Results From a Rheumatoid Arthritis Registry. *Arthritis Care Res*. 2017;69(12):1920–5.
7. Küçükdeveci AA. Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019;33(5):101482.
8. Hosseinkhani F, Heinken A, Thiele I, Lindenburg PW, Harms AC, Hankemeier T. The contribution of gut bacterial metabolites in the human immune signaling pathway of non-communicable diseases. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1–22.
9. Guerreiro CS, Calado Â, Sousa J, Fonseca JE. Diet, microbiota, and gut permeability-the unknown triad in rheumatoid arthritis. *Front Med*. 2018;5(349).
10. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease - A global perspective. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):778–81.
11. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990-2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(10):e594–610.
12. Almutairi K, Nossent J, Preen D, Keen H, Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol Int*. 2021;41(5):863–77.
13. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of

- the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1463–71.
14. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: Results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open.* 2016;2(1):e000166.
  15. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Adult Population in Spain (EPISER 2016 Study): Aims and Methodology. *Reumatol Clínica.* 2019;15(2):90–6.
  16. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020;10(1):21551.
  17. Batko B, Stajszczyk M, Świerkot J, Urbański K, Raciborski F, Jędrzejewski M, et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in Poland: A nationwide study. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):134–40.
  18. Kienitz C, Grellmann C, Hapfelmeier J. Prevalence of Rheumatoid Arthritis in Germany: Analysis of Longitudinal Data of Statutory Health Insurance. *Gesundheitswesen.* 2021;83(5):367–73.
  19. Pina Vegas L, Drouin J, Dray-Spira R, Weill A. Prevalence, mortality, and treatment of patients with rheumatoid arthritis: A cohort study of the French National Health Data System, 2010–2019. *Jt Bone Spine.* 2023;90(1):105460.
  20. Venetsanopoulou AI, Kalpourtzis N, Alamanos Y, Gavana M, Vantarakis A, Hadjichristodoulou C, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Greece: results from the national health examination survey EMENO. *Rheumatol Int.* 2023;43(7):1349–55.
  21. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, Bae SC, Thomas R, Deane KD, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):591–602.
  22. Flies EJ, Mavoa S, Zosky GR, Mantzioris E, Williams C, Eri R, et al. Urban-associated diseases: Candidate diseases, environmental risk factors, and a path forward. *Environ Int.* 2019;133(Pt A):105187.
  23. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016;388(10055):2023–38.
  24. McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328–37.
  25. McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205–19.
  26. 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.
27. Rantapää-Dahlqvist S, De Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies Against Cyclic Citrullinated Peptide and IgA Rheumatoid Factor Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2741–9.
  28. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van De Stadt RJ, Van Der Horst-Bruinsma IE, De Koning MHMT, et al. Specific Autoantibodies Precede the Symptoms of Rheumatoid Arthritis: A Study of Serial Measurements in Blood Donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380–6.
  29. Romão VC, Fonseca JE. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front Med.* 2022;9:689711.
  30. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020;110:102400.
  31. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Front Med.* 2021;8:689698.
  32. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):S685–99.
  33. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5 Suppl 101):S40–4.
  34. England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res.* 2019;71(12):1540–55.
  35. Prevo ML, Hof MA van 't, Kuper HH, Leeuwen MA van, Putte LB van de, Riel PL van. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44–8.
  36. Heijde van der DMFM, Hof van 't MA, Riel van PLCM, Theunisse LAM, Leeuwen van MA, Rijswijk van MH, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(11):916–20.
  37. Van der Heijde DMFM, Van't Hof MA, Van Riel PLCM, Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LBA. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(2):177–81.

38. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR Response Criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(4):745–57.
39. Fransen J, Welsing P, De Keijzer R, Van Riel P. Disease activity scores using C-reactive protein: CRP may replace ESR in the assessment of RA disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004;62(Suppl 1).
40. Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, 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 erythr. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):954–60.
41. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American college of rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res.* 2012;64(5):640–7.
42. Gaujoux-Viala C. C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate in estimating the 28-joint disease activity score. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1785–7.
43. Fleischmann RM, Van Der Heijde D, Gardiner P V., Szumski A, Marshall L, Bananis E. DAS28-CRP and DAS28-ESR cut-offs for high disease activity in rheumatoid arthritis are not interchangeable. *RMD Open.* 2017;3(1):e000382.
44. Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):407–9.
45. Tamhane A, Redden DT, McGwin G, Brown EE, Westfall AO, Reynolds IV RJ, et al. Comparison of the disease activity score using erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in African Americans with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1812–22.
46. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients . *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1221–6.
47. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S14–S18.
48. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1680–5.
49. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review.

- JAMA - J Am Med Assoc. 2018;320(13):1360–72.
50. Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2012;51(Suppl 6):vi28-36.
  51. Findeisen KE, Sewell J, Ostor AJK. Biological therapies for rheumatoid arthritis: An overview for the clinician. *Biol Targets Ther*. 2021;15:343–52.
  52. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–7.
  53. Ferreira RJO, Gossec L, Da Silva JAP. Overtreatment in rheumatoid arthritis: Are there reasons for concern? *RMD Open*. 2022;8(2):e002212.
  54. Ferreira RJO, Duarte C, Ndosi M, de Wit M, Gossec L, da Silva JAP. Suppressing Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Does Patient Global Assessment Blur the Target? A Practice-Based Call for a Paradigm Change. *Arthritis Care Res*. 2018;70(3):369–78.
  55. Fernandes M, Figueiredo A, Oliveira AL, Ferreira AC, Mendonça P, Taulaigo A V, et al. Biological therapy in patients with rheumatoid arthritis in a tertiary center in portugal: A cross-sectional study. *Acta Med Port*. 2021;34(5):362–71.
  56. England BR, Smith BJ, Baker NA, Barton JL, Oatis CA, Guyatt G, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Exercise, Rehabilitation, Diet, and Additional Integrative Interventions for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(8):1603–15.
  57. Philippou E, Nikiphorou E. Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1074–7.
  58. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: Can diet influence disease development and clinical manifestations? *Nutrients*. 2020;12(5):1456.
  59. Nikiphorou E, Philippou E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103333.
  60. Gkiouras K, Grammatikopoulou MG, Myrogiannis I, Papamitsou T, Rigopoulou EI, Sakkas LI, et al. Efficacy of n-3 fatty acid supplementation on rheumatoid arthritis' disease activity indicators: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;1–15.
  61. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Bu H, Wang H. The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020;7:596007.
  62. Charneca S, Hernando A, Costa-Reis P, Guerreiro CS. Beyond Seasoning—The Role of Herbs and Spices in Rheumatic Diseases. *Nutrients*. 2023;15(12):2812.

63. Asoudeh F, Jayedi A, Kavian Z, Ebrahimi-Mousavi S, Nielsen SM, Mohammadi H. A systematic review and meta-analysis of observational studies on the association between animal protein sources and risk of rheumatoid arthritis. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4644–52.
64. Bäcklund R, Drake I, Bergström U, Compagno M, Sonestedt E, Turesson C. Diet and the risk of rheumatoid arthritis – A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;58:152118.
65. Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC. Food synergy: An operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1543S-1548S.
66. Tapsell LC, Neale EP, Satija A, Hu FB. Foods, nutrients, and dietary patterns: Interconnections and implications for dietary guidelines. *Adv Nutr.* 2016;7(3):445–54.
67. Guagnano MT, D'angelo C, Caniglia D, Di Giovanni P, Celletti E, Sabatini E, et al. Improvement of inflammation and pain after three months' exclusion diet in rheumatoid arthritis patients. *Nutrients.* 2021;13(10):3535.
68. Ben Nessib D, Maatallah K, Ferjani H, Kaffel D, Hamdi W. Impact of Ramadan diurnal intermittent fasting on rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2433–40.
69. Hartmann AM, Dell'Oro M, Spoo M, Fischer JM, Steckhan N, Jeitler M, et al. To eat or not to eat—an exploratory randomized controlled trial on fasting and plant-based diet in rheumatoid arthritis (NutriFast-Study). *Front Nutr.* 2022;9:1030380.
70. Gwinnutt JM, Wiczorek M, Rodríguez-Carrio J, Balanescu A, Bischoff-Ferrari HA, Boonen A, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): Systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2):e002167.
71. Ohno T, Aune D, Heath AK. Adiposity and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sci Rep.* 2020;10(1):16006.
72. Alonso-Pérez A, Guillán-Fresco M, López-Fagúndez M, Pazos-Pérez A, Crespo-Golmar A, Piñeiro-Ramil M, et al. Effect and Regulation of Obesity-Associated Low-Grade Chronic Inflammation in Major Rheumatic Diseases. *Rheumato.* 2022;2(4):114–25.
73. Real H, Graça P. Marcos da história da Dieta Mediterrânica, desde Ancel Keys. *Acta Port Nutr.* 2019;17:6–14.
74. Menotti A, Puddu PE. How the Seven Countries Study contributed to the definition and development of the Mediterranean diet concept: A 50-year journey. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25(3):245–52.
75. Bonaccio M, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. The tenth anniversary as a UNESCO world cultural heritage: an unmissable opportunity to get back to the cultural roots of the Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2021;76(2):179–183.

76. Obeid CA, Gubbels JS, Jaalouk D, Kremers SPJ, Oenema A. Adherence to the Mediterranean diet among adults in Mediterranean countries: a systematic literature review. *Eur J Nutr.* 2022;61(7):3327–44.
77. UNESCO. The Mediterranean Diet. Available online: <https://ich.unesco.org/en/RL/mediterranean-diet-00884>.
78. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients.* 2015;7(11):9139–53.
79. Mediterranean Diet Foundation. The Mediterranean Diet Pyramid has Adapted to the New Way of Life. 2010.
80. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: Meta-analysis. *Bmj.* 2008;337:a1344.
81. Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health: A Critical Review. *Circ Res.* 2019;124(5):779–98.
82. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr.* 2021;60(3):1561–86.
83. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(9):1913–31.
84. Solch RJ, Aigbogun JO, Voyiadjis AG, Talkington GM, Darensbourg RM, O’Connell S, et al. Mediterranean diet adherence, gut microbiota, and Alzheimer’s or Parkinson’s disease risk: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2022;434:120166.
85. Silva R, Pizato N, da Mata F, Figueiredo A, Ito M, Pereira MG. Mediterranean Diet and Musculoskeletal-Functional Outcomes in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Heal Aging.* 2018;22(6):655–63.
86. Martín-Peláez S, Fito M, Castaner O. Mediterranean diet effects on type 2 diabetes prevention, disease progression, and related mechanisms. A review. *Nutrients.* 2020;12(8):2236.
87. Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD, et al. The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):737–47.
88. Yubero-Serrano EM, Lopez-Moreno J, Gomez-Delgado F, Lopez-Miranda J. Extra virgin olive oil: More than a healthy fat. *Eur J Clin Nutr.* 2019;72(Suppl 1):8–17.
89. Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts - Implications for cardiovascular health.

- Br J Nutr. 2006;96(Suppl 2):S29-35.
90. Bolling BW, Chen CYO, McKay DL, Blumberg JB. Tree nut phytochemicals: Composition, antioxidant capacity, bioactivity, impact factors. A systematic review of almonds, Brazils, cashews, hazelnuts, macadamias, pecans, pine nuts, pistachios and walnuts. *Nutr Res Rev.* 2011;24(2):244–75.
  91. Wallace TC, Bailey RL, Blumberg JB, Burton-Freeman B, Chen C y. O, Crowe-White KM, et al. Fruits, vegetables, and health: A comprehensive narrative, umbrella review of the science and recommendations for enhanced public policy to improve intake. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(13):2174–211.
  92. Naureen Z, Bonetti G, Medori MC, Aquilanti B, Velluti V, Matera G, et al. Foods of the Mediterranean diet: garlic and Mediterranean legumes. *J Prev Med Hyg.* 2022;63(2 Suppl 3):E12–20.
  93. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(8):1260–70.
  94. Bower A, Marquez S, de Mejia EG. The Health Benefits of Selected Culinary Herbs and Spices Found in the Traditional Mediterranean Diet. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(16):2728–46.
  95. Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Westrin V, Hurtado-Barroso S, Torrado-Prat X, Lamuela-Raventós RM. Mediterranean sofrito home-cooking technique enhances polyphenol content in tomato sauce. *J Sci Food Agric.* 2019;99(14):6535–45.
  96. Rinaldi de Alvarenga JF, Quifer-Rada P, Juliano FF, Hurtado-Barroso S, Illan M, Torrado-Prat X, et al. Using extra virgin olive oil to cook vegetables enhances polyphenol and carotenoid extractability: A Study Applying the sofrito Technique. *Molecules.* 2019;24(8):1555.
  97. Hoffman R, Gerber M. Food processing and the mediterranean diet. *Nutrients.* 2015;7(9):7925–64.
  98. Dourado E, Ferro M, Guerreiro CS, Fonseca JE. Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. *Nutrients.* 2020;12(11):3504.
  99. Philippou E, Petersson SD, Rodomar C, Nikiphorou E. Rheumatoid arthritis and dietary interventions: Systematic review of clinical trials. *Nutr Rev.* 2021;79(4):410–28.
  100. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, et al. A new dietary inflammatory index predicts interval changes in serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Nutr.* 2009;139(12):2365–72.
  101. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689–96.

102. Ricordi C, Garcia-Contreras M, Farnetti S. Diet and Inflammation: Possible Effects on Immunity, Chronic Diseases, and Life Span. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(Suppl 1):10–3.
103. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999–1012.
104. Jandari S, Mosalmanzadeh N, Shadmand Foumani Moghadam MR, Soleimani D, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and healthy eating index-2015 are associated with rheumatoid arthritis. *Public Health Nutr.* 2021;24(18):6007–14.
105. Matsumoto Y, Shivappa N, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, et al. Change in dietary inflammatory index score is associated with control of long-term rheumatoid arthritis disease activity in a Japanese cohort: the TOMORROW study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):105.
106. Tandorost A, Kheirouri S, Moludi J, Seyedmardani S. Association of Dietary Inflammatory Index (DII) with disease activity and inflammatory cytokines in the patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14792.
107. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Association between the dietary inflammatory index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health.* 2018;164:148–56.
108. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(2):200.
109. Jia Y, Yan S, Sun M, Yang Y, Wang L, Wu C, et al. Association between dietary inflammatory index and cognitive impairment: A meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;14:1007629.
110. Garcia-Arellano A, Martínez-González MA, Ramallal R, Salas-Salvadó J, Hébert JR, Corella D, et al. Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1221–31.
111. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès M-CC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020;8(1):103.
112. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
113. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369–79.
114. Horta-Baas G, Romero-Figueroa M del S, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res.*

- 2017;4835189.
115. Cheng Z, Do T, Mankia K, Meade J, Hunt L, Clerehugh V, et al. Dysbiosis in the oral microbiomes of anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(2):162–8.
  116. Esberg A, Johansson L, Johansson I, Dahlqvist SR. Oral microbiota identifies patients in early onset rheumatoid arthritis. *Microorganisms.* 2021;9(8):1657.
  117. Scher JU, Joshua V, Artacho A, Abdollahi-Roodsaz S, Öckinger J, Kullberg S, et al. The lung microbiota in early rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Microbiome.* 2016;4(1):60.
  118. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The Role of the Microbiome in Driving RA-Related Autoimmunity. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:538130.
  119. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):101–7.
  120. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity.* 2010;32(6):815–27.
  121. Chen J, Wright K, Davis JM, Jeraldo P, Marietta E V., Murray J, et al. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis. *Genome Med.* 2016;8(1):43.
  122. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21(8):895–905.
  123. Fan J, Jiang T, He D. Advances in the implications of the gut microbiota on the treatment efficacy of disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1189036.
  124. Lin L, Zhang K, Xiong Q, Zhang J, Cai B, Huang Z, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun.* 2023;103001.
  125. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(1):35–56.
  126. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients.* 2021;13(8):2795.
  127. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, et al. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of

- energy intake. *Gut*. 2020;69(7):1258–68.
128. Seethaler B, Nguyen NK, Basrai M, Kiechle M, Walter J, Delzenne NM, et al. Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;116(4):928–42.
  129. Mohammad S, Thiernemann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol*. 2021;11:594150.
  130. Yao Y, Cai X, Fei W, Ye Y, Zhao M, Zheng C. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(1):1–12.
  131. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schäfter F, Lucas S, Azizov V, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1995.
  132. Ferro M, Charneca S, Dourado E, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE. Probiotic supplementation for rheumatoid arthritis: a promising adjuvant therapy in the gut microbiome era. *Front Pharmacol*. 2021;12:711788.
  133. Direção-Geral da Saúde. Orientação da Direção-Geral da Saúde nº 017/2013 - Avaliação Antropométrica no Adulto. Direção-Geral da Saúde. 2013;
  134. Lopes C. Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo caso-controlo de base populacional. Tese de Doutoramento. Universidade do Porto. 2000.
  135. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and adipose tissue composition of fatty acids and risk of myocardial infarction in a male Portuguese community sample. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(2):276–86.
  136. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E, et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr*. 2010;103(12):1808–16.
  137. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One*. 2012;7(8):e43134.
  138. Afonso L, Moreira T, Oliveira A. Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico – a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. *Factores de Risco*. 2014;
  139. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Guiomar S, Alarcão V, et al. National Food, Nutrition and Physical Activity Survey of the Portuguese general population. IAN-AF 2015-2016: Summary of Results. 2018.
  140. Ingegnoli F, Schioppo T, Scotti I, Ubiali T, De Lucia O, Murgo A, et al. Adherence to Mediterranean diet and patient perception of rheumatoid arthritis. *Complement Ther Med*.

- 2020;52:102519.
141. Alawadhi B, Alsaber A, Shatawan I, Al-Herz A, Setiya P, Saleh K, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with a reduced DAS28 index among patients with rheumatoid arthritis: Case study from KRRD. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(12):2430–40.
  142. Diamanti AP, Panebianco C, Salerno G, Di Rosa R, Salemi S, Sorgi ML, et al. Impact of mediterranean diet on disease activity and gut microbiota composition of rheumatoid arthritis patients. *Microorganisms.* 2020;8(12):1989.
  143. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):705–15.
  144. Liu L, Xie S. Dietary fiber intake associated with risk of rheumatoid arthritis among U.S. adults: NHANES 2010-2020. *Med.* 2023;102(12):e33357.
  145. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova M V., et al. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study. *Nutrients.* 2019;11(10):2392.
  146. Berthelot JM, Bandiakoy ON, Goff B Le, Amador G, Chaux AG, Soueidan A, et al. Another look at the contribution of oral microbiota to the pathogenesis of rheumatoid arthritis: A narrative review. *Microorganisms.* 2022;10(1):59.
  147. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, et al. Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients.* 2021;13(1):7.
  148. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):30–43.
  149. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036.
  150. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G, et al. A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1239–43.
  151. Sadeghi A, Tabatabaiee M, Mousavi MA, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N. Dietary Pattern or Weight Loss: Which One Is More Important to Reduce Disease Activity Score in Patients with Rheumatoid Arthritis? A Randomized Feeding Trial. *Int J Clin Pract.* 2022;6004916.
  152. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA, et al. Effect of a Dynamic Exercise Program in Combination With Mediterranean Diet on Quality of Life in Women With Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7S Suppl 2):S116–22.
  153. Papandreou P, Gioxari A, Daskalou E, Grammatikopoulou MG, Skouroliahou M,

- Bogdanos DP. Mediterranean Diet and Physical Activity Nudges versus Usual Care in Women with Rheumatoid Arthritis: Results from the MADEIRA Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(3):676.
154. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;62(2):157–65.
155. Hu FB. Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(1):3–9.
156. Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT, Lin T-C, Yoshida K, Solomon DH. The relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):327–332.
157. FAO. The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. Towards Blue Transformation. In Brief to The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. Rome, FAO.; 2022.
158. Bjørndal T, Lappo A, Ramos J. An economic analysis of the Portuguese fisheries sector 1960-2011. *Mar Policy*. 2015;51:21–30.
159. Xiang S, Wang Y, Qian S, Li J, Jin Y, Ding X, et al. The association between dietary inflammation index and the risk of rheumatoid arthritis in Americans. *Clin Rheumatol*. 2022;41(9):2647–58.
160. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjørtsson I, Lindqvist HM, Winkvist A. Anti-inflammatory Diet in Rheumatoid Arthritis (ADIRA) - A randomized, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1203–13.

## 11. Anexos

### 11.1. Anexo 1 - Questionário de Frequência Alimentar.

ID

Por favor, antes de iniciar o questionário leia as instruções da página anterior.

Pense durante o último ano quantas vezes por dia, semana ou mês, em média, consumiu cada um dos alimentos referidos. Na coluna referente à quantidade deverá assinalar se sua porção é igual, menor ou maior do que a referida como porção média. Para os alimentos consumidos só em determinadas épocas do ano, anote a frequência com que o alimento é consumido nessa época e assinale com uma cruz (x) na última coluna (Sazonal).

I. P. LÁCTEOS	Frequência alimentar									Quantidade				sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
1. Leite gordo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena = 250 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
2. Leite meio-gordo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena = 250 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
3. Leite magro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena = 250 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
4. Iogurte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um =125g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
5. Queijo (de qualquer tipo incluindo queijo fresco e requeijão)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 fatia = 30g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
6. Sobremesas lácteas: pudim, aeletria e leite creme, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um ou 1 prato sobremesa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
7. Gelados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um ou 2 bolas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
II. OVOS, CARNES E PEIXES	Frequência alimentar									Quantidade				sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
8. Ovos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
9. Frango	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção ou 2 peças=150g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
10. Peru, coelho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção ou 2 peças=150g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
11. Carne vaca, porco, cabrito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =120g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fígado de vaca, porco, frango	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção = 120g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
13. Língua, mão de vaca, tripas, chispe, coração, rim	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
14. Fiambre, chouriço, salpicão, presunto, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 fatias ou 3 rodelas =20g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
15. Salsichas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 médias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
16. Toucinho, bacon	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 fatias=50g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
17. Peixe gordo: sardinha, cavala, carapau, salmão,	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =125g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
18. Peixe magro: pescada, faneca, dourada, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =125g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
19. Bacalhau	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =125g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
20. Peixe conserva: atum, sardinhas, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 lata	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
21. Lulas, polvo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 porção =100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
22. Camarão, amêijoas, mexilhão, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 prato sobremesa =100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
III. Óleos e Gorduras	Frequência alimentar									Quantidade				sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
23. Azeite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
24. Óleos: girassol, milho, soja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
25. Margarina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher chá	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
26. Manteiga	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher chá	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>



IV. PÃO, CEREAIS E SIMILARES	Frequência alimentar									Quantidade				Sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
27. Pão branco ou tostas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um ou 2 tostas = 40g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
28. Pão (ou tostas), integral, centeio, mistura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um ou 2 tostas = 50g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
29. Broa, broa de avintes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 fatia = 80g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
30. Flocos cereais (muesli, com-flakes, chocapic, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena = 40g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
31. Arroz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ prato = 100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
32. Massas: esparguete, macarrão, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ prato = 100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
33. Batatas fritas caseiras	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ prato = 100g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
34. Batatas fritas de pacote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 pacote pequeno = 30g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
35. Batatas cozidas, assadas, estufadas e puré	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 batatas médias = 160g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
V. DOCES E PASTÉIS	Frequência alimentar									Quantidade				Sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
36. Bolachas tipo maria, água e sal ou integrais	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 bolachas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
37. Outras bolachas ou biscoitos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 bolachas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
38. Croissant, pasteis, bolicao, doughnut ou bolos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um; 1 fatia = 80g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
39. Chocolate (tablete ou em pó)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 quadrados; 1 colher sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
40. Snacks de chocolate (Mars, Twix, Kit Kat, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
41. Marmelada, compota, geleia, mel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sobremesa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
42. Açúcar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sobremesa; 1 pacote	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
VI. HORTALIÇAS E LEGUMES	Frequência alimentar									Quantidade				Sazonal
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
43. Couve branca, couve lombarda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 75g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
44. Penca, Tronchuda	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 65g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
45. Couve galega	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 65g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
46. Brócolos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 85g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
47. Couve-flor, Couve-bruxelas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 65g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
48. Grelas, Nabiças, Espinafres	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 72g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
49. Feijão verde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 65g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
50. Alface, Agrião	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena = 15g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
51. Cebola	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ média = 40g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
52. Cenoura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 média = 80g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
53. Nabo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 médio = 78g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
54. Tomate fresco	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ médio = 63g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
55. Pimento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ médio = 68g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
56. Pepino	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	¼ médio = 50g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
57. Leguminosas: feijão, grão de bico	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
58. Ervilha grão, Fava	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>



VII. FRUTOS	Frequência alimentar									Quantidade				sazonalidade
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
59. Maça, pêra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	uma média	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
60. Laranja, Tangerinas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 média; 2 médias	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
61. Banana	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	uma média	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
62. Kiwi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	um médio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
63. Morangos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
64. Cerejas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
65. Pêssego, Ameixa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 médio; 3 médios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
66. Melão, Melancia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 fatia média = 150g	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
67. Diospiro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 médio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
68. Figo fresco, Nêspers, Damascos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 médios	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
69. Uvas frescas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 cacho médio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
70. Frutos conserva pêssego, ananás	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	2 metades ou rodelas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
71. Amêndoas, avelãs, noz, amendoins, pistachio, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	½ chávena (descascado)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
72. Azeitonas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	6 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
VIII. BEBIDAS E MISCELÂNEAS	Frequência alimentar									Quantidade				sazonalidade
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média	A sua porção é:			
											Menor	Igual	Maior	
73. Vinho	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 copo=125ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
74. Cerveja	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 garrafa ou 1 lata=330 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
75. Bebidas brancas: whisky, aguardente, brandy, etc	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 cálice = 40 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
76. Coca-cola, pepsi-cola ou outras colas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 garrafa ou 1 lata=330 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
77. Ice-tea	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 garrafa ou 1 lata=330 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
78. Outros refrigerantes, sumos de fruta ou néctares embalados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 garrafa ou 1 copo = 250 ml	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
79. Café (incluindo pingo, meia de leite e outras bebidas com café)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena café	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
80. Chá preto e verde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 chávena	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
81. Croquetes, rissóis, bolinhos de bacalhau, etc.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	3 unidades	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
82. Maionese	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sobremesa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
83. Molho de tomate, ketchup	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 colher sopa	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
84. Pizza	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Meia pizza-normal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
85. Hambúrguer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Um médio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>
86. Sopa de legumes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	1 prato	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>

Existe algum alimento ou bebida que eu não tenha mencionado e que tenha consumido pelo menos 1 vez por semana mesmo em pequenas quantidades, ou numa época em particular. Por ex: **frutos tropicais, sumos de fruta natural, bebidas espirituosas, café de mistura, alheiras, farinheiras, frutos secos (figo, ameixa, damasco), produtos dietéticos, rebuçados, etc.**

Outros Alimentos	Frequência alimentar									Quantidade				sazonalidade
	Nunca ou <1 mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	6 + por dia	Porção Média				
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>



**11.2. Anexo 2:** Versão portuguesa do questionário desenvolvido no âmbito do estudo PREDIMED.

**Quadro 2**

Descrição do instrumento PREDIMED.

		Critérios para atribuir 1 ponto
1	Utiliza azeite como principal gordura culinária?	Sim
2	Que quantidade de azeite consome num dia (incluindo uso para fritar, temperar saladas, refeições fora de casa, etc.)?	≥ 4 colheres sopa
3	Quantas porções de produtos hortícolas consome por dia? (1 porção: 200 g; considere acompanhamentos como metade de uma porção)	≥ 2 porções por dia (ou ≥1 porção crua ou em salada)
4	Quantas peças de fruta (incluindo sumos de fruta natural) consome por dia?	≥ 3 por dia
5	Quantas porções de carne vermelha, hambúrguer ou produtos cárneos (presunto, salsicha, etc.) consome por dia? (1 porção: 100-150 g)	< 1 porção por dia
6	Quantas porções de manteiga, margarina, ou natas consome por dia? (1 porção: 12 g)	< 1 porção por dia
7	Quantas bebidas açucaradas ou gaseificadas bebe por dia?	<1 por dia
8	Quantos copos de vinho bebe por semana?	≥ 7 copos por semana
9	Quantas porções de leguminosas consome por semana? (1 porção: 150 g)	≥ 3 por semana
10	Quantas porções de peixe ou marisco consome por semana? (1 porção: 100-150 g de peixe ou 4-5 unidades ou 200 g de marisco)	≥3 por semana
11	Quantas vezes por semana consome produtos de pastelaria ou doces comerciais (não caseiros), como bolos, bolachas, biscoitos?	<3 vezes por semana
12	Quantas porções de oleaginosas (nozes, amêndoas, incluindo amendoins) consome por semana? (1 porção 30 g)	≥ 3 por semana
13	Consome preferencialmente frango, peru ou coelho em vez de vaca, porco, hambúrguer ou salsicha?	Sim
14	Quantas vezes por semana consome hortícolas, massa, arroz ou outros pratos confecionados com um refogado (molho à base de tomate, cebola, alho-francês ou alho e azeite)?	≥ 2 vezes por semana
<b>BOA ADESÃO À DIETA MEDITERRÂNICA → PONTUAÇÃO FINAL ≥ 10</b>		

Traduzido e adaptado de Martínez-González M, et al. *Plos One* 2012; 7 (8): e43134. doi:10.1371/journal.pone.0043134.t001

### 11.3. Anexo 3: Avaliação da Capacidade Funcional (Questionário HAQ).

#### G. AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL

HAQ: Health Assessment Questionnaire (0 a 3)

1. Por favor, assinale com um 'x' a opção que melhor descreve as suas capacidades na **ÚLTIMA SEMANA**:

Nº	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?				
03	Levantar-se de forma ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04	Deitar-se e levantar-se da cama?				
05	Cortar um pedaço de carne?				
06	Levar à boca um copo ou uma chávena cheia de café, leite ou água?				
07	Abrir um pacote de leite comum?				
08	Caminhar em locais planos?				
09	Subir cinco degraus?				

2. Por favor assinale auxiliares ou instrumentos que utilize, habitualmente, para a realização de qualquer uma das tarefas anunciadas acima:

- Instrumentos utilizados no vestíário (por exemplo, gancho de botão, fecho de puxar, etc.)
- Cadeira especial ou adaptada       Utensílios especiais ou adaptados       Bengala
- Andarilho       Muletas       Cadeira de rodas

Por favor assinale as atividades para as quais, habitualmente, necessita de **AJUDA DE OUTRA PESSOA**:

- Vestir-se e arranjar-se       Levantar-se       Comer       Andar

3. Por favor, assinale com um 'x' a opção que melhor descreve as suas capacidades na **ÚLTIMA SEMANA**:

Nº	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se da sanita?				
13	Levantar os braços e pegar num objeto com mais ou menos 2,5 quilos, posicionando-o um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para apanhar as suas roupas do chão?				
15	Segurar-se em pé na camioneta ou no metro?				
16	Abrir potes ou frascos de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras nas redondezas onde mora?				
19	Entrar e sair de uma camioneta?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer ou uma esfregona?				

4. Por favor assinale auxiliares ou instrumentos que utilize, habitualmente, para a realização de qualquer uma das tarefas identificadas na questão anterior:

- Assento de sanita elevado       Assento de banheira
- Barra de banheira       Aparelhos de cabo longo na casa de banho
- Aparelhos de cabo longo para segurar       Abridor de frascos (para frascos previamente abertos)

Por favor assinale as atividades para as quais, habitualmente, necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA:

- Higiene  Alcance  
 Agarrar e abrir coisas  Recados e tarefas

5. Suas ATIVIDADES: Até que ponto você é capaz de realizar suas atividades físicas diárias, como caminhar, subir escadas, carregar compras ou mover uma cadeira?

- Completamente  Na maioria das vezes  Moderadamente  Um pouco  Nada

6. Sua DOR: Como classifica a dor que sentiu NA ÚLTIMA SEMANA?

Numa escala de 0 a 100 (onde zero representa "sem dor" e 100 representa "dor severa"), registre o número.

7. Sua SAÚDE: Como classifica a sua saúde?

Numa escala de 0 a 100 (onde zero representa "muito má" e 100 representa "muito boa"), registre o número.

## 11.4. Anexo 4: Avaliação do Impacto da Doença (Questionário RAID).

### H. IMPACTO DA DOENÇA - ARTRITE REUMATOIDE QUESTIONÁRIO RAID

#### 1. Dor

Faça um círculo à volta do número que melhor descreve a dor que sentiu devido à sua artrite reumatoide durante os últimos 7 dias.

Nada 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Extrema

#### 2. Avaliação de deficiência funcional

Faça um círculo à volta do número que melhor descreve as dificuldades que sentiu nas atividades físicas diárias devido à sua artrite reumatoide durante os últimos 7 dias.

Não foi difícil 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Extremas dificuldades

#### 3. Fadiga

Faça um círculo à volta do número que melhor descreve a fadiga que sentiu devido à sua artrite reumatoide durante os últimos 7 dias.

Sem fadiga 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Totalmente exausto(a)

#### 4. Sono

Faça um círculo à volta do número que melhor descreve os distúrbios do sono (ou seja, descansar de noite) que teve devido à sua artrite reumatoide durante os últimos 7 dias.

Não foi difícil 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Extremas dificuldades

#### 5. Bem-estar físico

Tendo em conta o estado geral da sua artrite, como avaliaria o seu nível de bem-estar físico durante os últimos 7 dias? Faça um círculo à volta do número que melhor descreve o seu nível de bem-estar físico.

Muito bom 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Muito mau

#### 6. Bem-estar emocional

Tendo em conta o estado geral da sua artrite, como avaliaria o seu nível de bem-estar emocional durante os últimos 7 dias? Faça um círculo à volta do número que melhor descreve o seu nível de bem-estar emocional.

Muito bom 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Muito mau

#### 7. Convívio com a doença



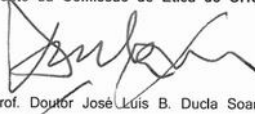
Tendo em conta o estado geral da sua artrite, como conviveu (enfrentou, lidou) com a sua doença durante os últimos 7 dias?

Muito bom 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Muito mal

## 11.5. Anexo 5: Aprovação pela Comissão de Ética do CAML.

	
<b>Presidente</b> Prof. Doutor José Luis B. Ducla Soares (CHULN e CAML)	<b>Exma. Senhora</b> <b>Prof.ª Doutora Catarina Sousa Guerreiro</b> <b>Coordenadora da Licenciatura em Ciências da Nutrição</b> <b>Laboratório de Nutrição do Instituto de Saúde Ambiental</b> <b>Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa,</b>
<b>Vice-Presidente</b> Prof.ª Doutora Maria Luisa Figueira (CAML)	
<b>Membros</b> Prof. Doutor Alexandre Mendonça (CHULN) Prof.ª Doutora Ana Isabel Lopes (CHULN) Prof.ª Doutora Maria do Céu Rueff (CAML) Padre Fernando Sampaio (CHULN) Mestre En.ª Graça Roldão (CHULN) Prof. Doutor João Forjaz Lacerda (CAML) Prof. Doutor João Lavinha (CAML) Prof.ª Doutora Mafalda Videira (CAML) Prof. Doutor Mário Miguel Rosa (CHULN) Dra. Patricia Trindade Gonçalves (CHULN)	Lisboa, 25 de Setembro de 2019
Nossa Ref.º N.º 262/19	
<b>Assunto: Estudo "Avaliação do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de doentes com artrite reumatoide"</b>	
Relator - <i>Prof.ª Doutora Ana Isabel Lopes</i>	
<p>Pela presente informamos que o projeto citado em epígrafe obteve, na reunião realizada em 10 de Setembro de 2019, parecer favorável da Comissão de Ética, considerando-se observados os imperativos que fundeiam as Boas práticas clínicas, os preceitos internacionalmente reconhecidos de qualidade ética e científica que devem ser respeitados na conceção e na realização dos estudos clínicos que envolvam a participação de seres humanos.</p> <p>No uso das competências próprias constantes do disposto no Decreto-Lei. N.º 97/95 de 10 de Maio, e no exercício das suas funções em observância do deliberado na Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril, que aprova a lei da investigação clínica, revista pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 (DR n.º 198-2018, Série I de 2018/10/15) que reforça o papel das comissões de ética no contexto da instituição em que se integram nas diversas vertentes relevantes, nomeadamente, assistencial, institucional de investigação e de formação, e ainda em cumprimento dos regulamentos internos do CHULN, dos códigos deontológicos, das convenções, declarações e diretrizes internacionais, a Comissão de Ética avaliou o estudo, que considera obedecer aos requisitos éticos fundamentais que devem ser respeitados, refletindo o primado da dignidade e da integridade humanas</p> <p>Encontra-se assegurado o direito à integridade moral e física do participante, cumpre as precauções essenciais tendo como designio minimizar eventuais danos para os seus direitos de personalidade, bem como o direito à privacidade e à proteção dos dados pessoais que lhe dizem respeito, em harmonia com o respetivo regime jurídico.</p> <p>Mais se informa que o referido estudo foi autorizado pelo Sr. Diretor Clínico, Dr. Luis Pinheiro</p> <p>Com os melhores cumprimentos,</p> <p> Pelo Presidente da Comissão de Ética do CHULN e CAML</p> <p> Prof. Doutor José Luis B. Ducla Soares</p>	
COMISSÃO DE ÉTICA DO CHULN E DO CAML AVENIDA PROFESSOR EGAS MONIZ 1649-035 LISBOA TEL - 21 780 54 05; FAX - 21 780 56 90 ANA.PIMENTEL@CHLN.MIN-SAUDE.PT	ALAMEDA DAS LINHAS DE TORRES, 117 1769-001 LISBOA Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215 www.chln.pt
	1

**11.6. Anexo 6:** Consentimento informado, esclarecido e livre para participação em estudo de investigação.



HOSPITAL DE  
SANTAMARIA

Projeto Artrite Reumatóide  
Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa  
Serviço de Reumatologia do Hospital de Santa Maria

**CONSENTIMENTO INFORMADO, ESCLARECIDO E LIVRE PARA PARTICIPAÇÃO EM ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO**

**Avaliação do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de doentes com artrite reumatóide**

O tema deste estudo surge da necessidade de se perceber qual o estado nutricional e padrão alimentar dos doentes com artrite reumatóide. A presente recolha de dados decorrerá no Hospital Santa Maria, CHULN, exclusivamente no serviço de Reumatologia.

Este estudo pressupõe a consulta do seu processo clínico, a verificação da informação relativa à sua doença, e avaliação do estado nutricional e padrão alimentar.

O presente estudo não lhe trará nenhuma despesa ou risco, e toda a informação será confidencial e não será revelada a terceiros.

A sua participação é voluntária e pode suspender a sua participação a qualquer altura, sem que tal facto tenha consequências para si.

Declaro ter lido e compreendido este documento, bem como as informações verbais que me foram fornecidas pela equipa de investigação. Foi-me garantida a possibilidade de, em qualquer altura, recusar participar neste estudo sem qualquer tipo de consequências. Desta forma, aceito participar e permito a utilização dos dados que de forma voluntária forneço, confiando em que apenas serão utilizados para esta investigação e nas garantias de confidencialidade que me são dadas pela equipa de investigação.

Catarina Sousa Guerreiro, Nutricionista, Laboratório de Nutrição da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Professor Doutor João Eurico Fonseca, Reumatologista, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE- Hospital Santa Maria.

cfguerreiro@medicina.ulisboa.pt.

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**SE NÃO FOR O PRÓPRIO A ASSINAR POR IDADE OU INCAPACIDADE**

(se o menor tiver discernimento deve também assinar em cima, se consentir)

Nome: \_\_\_\_\_

BI/CC N.º: \_\_\_\_\_ Data de Validade: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Grau de parentesco ou tipo de representação: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Assinatura/s de quem pede consentimento:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### 11.7. Anexo 7: Resultados obtidos na regressão ordinal com a variável DAS28.

		Estimativa	Erro Erro	Wald	df	p-value	IC 95%		OR	IC 95% OR	
							Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
<b>Limite</b>	DAS28 = Remissão	1,607	1,391	1,336	1	0,248	-1,118	4,333			
	DAS28 = Baixa atividade	2,581	1,403	3,384	1	0,066	-0,169	5,330			
	DAS28 = Moderada atividade	4,780	1,454	10,805	1	0,001	1,930	7,630			
<b>Localização</b>	Score PREDIMED	-0,177	0,060	8,542	1	<b>0,003</b>	-0,295	-0,058	<b>0,303</b>	<b>0,261</b>	<b>0,347</b>
	Duração da AR	0,003	0,012	0,083	1	0,773	-0,020	0,027	0,369	0,361	0,378
	Dose de glucocorticoides	0,163	0,073	4,982	1	<b>0,026</b>	0,020	0,306	<b>0,427</b>	<b>0,375</b>	<b>0,479</b>
	Dose de MTX	0,029	0,026	1,278	1	0,258	-0,021	0,080	0,379	0,360	0,397
	Idade	0,023	0,013	2,898	1	0,089	-0,003	0,049	0,376	0,367	0,386
	IMC	0,002	0,028	0,007	1	0,933	-0,052	0,057	0,369	0,349	0,389
	Masculino	-0,353	0,278	1,610	1	0,204	-0,898	0,192	0,241	0,086	0,438
	Feminino	0 <sup>a</sup>			0						
	Não toma MTX	0,572	0,504	1,288	1	0,256	-0,416	1,561	0,569	0,220	0,811
	Toma MTX	0 <sup>a</sup>			0						
	Não toma HCQ	0,670	0,377	3,158	1	0,076	-0,069	1,408	0,599	0,343	0,783
	Toma HCQ	0 <sup>a</sup>			0						
	Não toma glucocorticoides	0,489	0,431	1,283	1	0,257	-0,357	1,334	0,542	0,240	0,769
	Toma glucocorticoides	0 <sup>a</sup>			0						
	Não toma bDMARDs	0,163	0,326	0,249	1	0,618	-0,476	0,801	0,427	0,200	0,638
Toma bDMARDs	0 <sup>a</sup>			0							
Não toma AINEs	0,206	0,293	0,492	1	0,483	-0,369	0,781	0,443	0,235	0,632	
Toma AINEs	0 <sup>a</sup>			0							

Função de ligação: Log-log negativo.

a. Este parâmetro é definido a zero por ser redundante.

Abreviaturas: AINEs, Ant-inflamatórios não esteroides; AR, Artrite Reumatoide; bDMARDs, *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biotecnológicos); DAS28, *Disease Activity Score in 28 joints* (score de atividade da doença em 28 articulações); HCQ, Hidroxicloroquina; IC, Intervalo de confiança; IMC, Índice de Massa Corporal (kg/m<sup>2</sup>); MTX, Metotrexato; OR, *odds ratio*.

**11.8. Anexo 8 – Resultados obtidos na regressão linear múltipla com as variáveis DAS28-PCR, RAID e HAQ.**

		Coeficientes não padronizados		t	p-value	IC 95% para B	
		B	Erro Erro			Limite inferior	Limite superior
<b>Modelo 1:</b>	(Constante)	3,062	0,883	3,467	0,001	1,308	4,817
<b>Variável dependente DAS28-PCR</b>	Género	0,135	0,213	0,634	0,528	-0,287	0,557
	Idade	0,001	0,010	0,070	0,944	-0,019	0,020
	Score de PREDIMED	<b>-0,164</b>	0,046	-3,608	<b>0,001</b>	-0,255	-0,074
	IMC	0,027	0,022	1,226	0,223	-0,017	0,070
	Duração da AR	0,010	0,009	1,022	0,310	-0,009	0,028
	Toma de MTX	-0,239	0,388	-0,614	0,541	-1,010	0,533
	Dose MTX	-0,003	0,020	-0,151	0,880	-0,042	0,036
	Uso de glucocorticoides	-0,470	0,329	-1,428	0,157	-1,123	0,184
	Dose de glucocorticoides	<b>0,174</b>	0,056	3,085	<b>0,003</b>	0,062	0,286
	Toma de HCQ	-0,221	0,264	-0,837	0,405	-0,745	0,303
	Toma de bDMARDs	-0,376	0,250	-1,501	0,137	-0,872	0,121
	Toma de AINEs	-0,086	0,221	-0,389	0,698	-0,526	0,354
<b>Modelo 2:</b>	(Constante)	-0,424	1,659	-0,256	0,799	-3,716	2,869
<b>Variável dependente: score do RAID</b>	Género	<b>1,605</b>	0,409	3,925	<b>0,000</b>	0,793	2,417
	Idade	0,030	0,019	1,568	0,120	-0,008	0,067
	Score de PREDIMED	<b>-0,311</b>	0,085	-3,655	<b>0,000</b>	-0,480	-0,142
	IMC	<b>0,141</b>	0,041	3,459	<b>0,001</b>	0,060	0,222
	Duração da AR	0,028	0,018	1,514	0,133	-0,009	0,064
	Toma de MTX	<b>-1,610</b>	0,728	-2,210	<b>0,029</b>	-3,055	-0,164
	Dose de MTX	0,065	0,038	1,729	0,087	-0,010	0,140
	Toma de glucocorticoides	-0,692	0,630	-1,100	0,274	-1,943	0,558
	Dose de glucocorticoides	<b>0,299</b>	0,109	2,730	<b>0,008</b>	0,081	0,516
	Toma de HCQ	0,107	0,517	0,206	0,837	-0,919	1,133
	Toma de bDMARDs	-0,574	0,477	-1,204	0,231	-1,521	0,372
	Toma de AINEs	0,192	0,418	0,460	0,647	-0,637	1,021
<b>Modelo 3:</b>	(Constante)	-0,496	0,488	-1,016	0,312	-1,464	0,473
<b>Variável dependente: score do HAQ</b>	Género	<b>0,468</b>	0,124	3,776	<b>0,000</b>	0,222	0,714
	Idade	0,008	0,006	1,460	0,148	-0,003	0,019
	Score de PREDIMED	<b>-0,089</b>	0,026	-3,444	<b>0,001</b>	-0,140	-0,038
	IMC	<b>0,044</b>	0,012	3,580	<b>0,001</b>	0,020	0,069
	Duração da AR	0,010	0,006	1,813	0,073	-0,001	0,021
	Toma de MTX	-0,210	0,221	-0,950	0,345	-0,649	0,229
	Dose de MRX	-0,001	0,011	-0,082	0,934	-0,024	0,022
	Toma de glucocorticoides	<b>-0,418</b>	0,188	-2,225	<b>0,028</b>	-0,791	-0,045
	Dose de glucocorticoides	<b>0,117</b>	0,032	3,673	<b>0,000</b>	0,054	0,180
	Toma de HCQ	-0,102	0,153	-0,669	0,505	-0,406	0,201
	Toma de bDMARDs	-0,211	0,145	-1,457	0,148	-0,499	0,076
	Toma de AINEs	0,113	0,127	0,894	0,373	-0,138	0,364

Abreviaturas: AINEs: Ant-inflamatórios não esteroides; AR: Artrite Reumatoide; bDMARDs: *Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs* (fármacos anti-reumáticos modificadores da doença biotecnológicos); DAS28: *Disease Activity Score in 28 joints* (score de atividade da doença em 28 articulações); HCQ: Hidroxicloroquina; IC: Intervalo de confiança; IMC: Índice de Massa Corporal (kg/ m<sup>2</sup>); MTX: Metotrexato; OR: *odds ratio*.

## 11.9. Anexo 9: Flyer – Adultos.

**U** **ME**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA  
MEDICINA  
LISBOA

Qual o seu estado nutricional?

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
<18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Peso adequado
25 - 29,9	Pré-Obesidade
30 - 34,9	Obesidade classe I
35 - 39,9	Obesidade classe II
>40	Obesidade classe III

World Health Organization, 2000

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20%	20% - 30%	>30%
Masculino	< 12%	12% - 20%	> 20%

American Society for Clinical Nutrition, 1996

**LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA

**U** **ME**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA  
MEDICINA  
LISBOA

Qual o seu estado nutricional?

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
<18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Peso adequado
25 - 29,9	Pré-Obesidade
30 - 34,9	Obesidade classe I
35 - 39,9	Obesidade classe II
>40	Obesidade classe III

World Health Organization, 2000

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20%	20% - 30%	>30%
Masculino	< 12%	12% - 20%	> 20%

American Society for Clinical Nutrition, 1996

**LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA

**U** **ME**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA  
MEDICINA  
LISBOA

Qual o seu estado nutricional?

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
<18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Peso adequado
25 - 29,9	Pré-Obesidade
30 - 34,9	Obesidade classe I
35 - 39,9	Obesidade classe II
>40	Obesidade classe III

World Health Organization, 2000

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20%	20% - 30%	>30%
Masculino	< 12%	12% - 20%	> 20%

American Society for Clinical Nutrition, 1996

**LABORATÓRIO DE NUTRIÇÃO**  
UNIVERSIDADE DE LISBOA

### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

Estas recomendações destinam-se a indivíduos adultos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.

1. Consuma pelo menos 2 porções de hortícolas a cada refeição principal (1 porção = 150g).
2. Prefira fruta fresca e da época para a sobremesa e lanches. Consuma 3-5 porções de fruta diárias (1 porção = 150g).
3. Prefira cereais integrais nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deve ingerir 1-2 porções/refeição (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
4. Procure consumir pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana.
5. Consuma carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana.
6. Privilegie o azeite como gordura de adição.
7. Não consuma mais de 5g/dia de sal. Substitua a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
8. Beba diariamente 1,5l a 2l de água ou infusões.
9. Seja todos os dias fisicamente ativo. Caminhe pelo menos 30 minutos/dia.
10. Procure reduzir o desperdício alimentar, planeando as suas refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

Estas recomendações destinam-se a indivíduos adultos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.

1. Consuma pelo menos 2 porções de hortícolas a cada refeição principal (1 porção = 150g).
2. Prefira fruta fresca e da época para a sobremesa e lanches. Consuma 3-5 porções de fruta diárias (1 porção = 150g).
3. Prefira cereais integrais nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deve ingerir 1-2 porções/refeição (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
4. Procure consumir pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana.
5. Consuma carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana.
6. Privilegie o azeite como gordura de adição.
7. Não consuma mais de 5g/dia de sal. Substitua a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
8. Beba diariamente 1,5l a 2l de água ou infusões.
9. Seja todos os dias fisicamente ativo. Caminhe pelo menos 30 minutos/dia.
10. Procure reduzir o desperdício alimentar, planeando as suas refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

Estas recomendações destinam-se a indivíduos adultos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.

1. Consuma pelo menos 2 porções de hortícolas a cada refeição principal (1 porção = 150g).
2. Prefira fruta fresca e da época para a sobremesa e lanches. Consuma 3-5 porções de fruta diárias (1 porção = 150g).
3. Prefira cereais integrais nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deve ingerir 1-2 porções/refeição (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
4. Procure consumir pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana.
5. Consuma carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana.
6. Privilegie o azeite como gordura de adição.
7. Não consuma mais de 5g/dia de sal. Substitua a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
8. Beba diariamente 1,5l a 2l de água ou infusões.
9. Seja todos os dias fisicamente ativo. Caminhe pelo menos 30 minutos/dia.
10. Procure reduzir o desperdício alimentar, planeando as suas refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



## 11.10. Anexo 10: Flyer – Idosos.

**U LISBOA** **M FACULDADE DE MEDICINA LISBOA**

**Qual o seu estado nutricional?**

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
	< 22	Baixo Peso
	22-23,9	Risco de Baixo Peso
	24-26,9	Peso Adequado
Feminino	27-32	Pré-Obesidade
Feminino	> 32	Obesidade
Masculino	27-30	Pré-Obesidade
Masculino	> 30	Obesidade

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20 %	20-30 %	> 30 %
Masculino	< 12 %	12-20 %	> 20 %

American Society for Clinical Nutrition, 1996



### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

- Estas recomendações destinam-se a indivíduos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.
1. Consome pelo menos **2 porções de hortícolas** a cada refeição principal (Sopa + prato | 1 porção = 150g).
  2. Prefere **fruta fresca e da época** para a sobremesa e lanches. Consome **3-5 porções** de fruta diárias (1 porção = 150g).
  3. Prefere **cereais integrais** nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deves ingerir **1-2 porções/refeição** (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
  4. Procura consumir **pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana**.
  5. Consome **carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana**.
  6. Privilegia o **azeite** como gordura de adição.
  7. Não consumas mais de **5g/dia de sal**. Substitui a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
  8. Bebe diariamente **1,5l a 2l de água ou infusões**.
  9. Deves ser **fisicamente ativo** todos os dias, pelo menos **30 minutos**.
  10. Reduz o **desperdício alimentar**, planeando as refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



**U LISBOA** **M FACULDADE DE MEDICINA LISBOA**

**Qual o seu estado nutricional?**

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
	< 22	Baixo Peso
	22-23,9	Risco de Baixo Peso
	24-26,9	Peso Adequado
Feminino	27-32	Pré-Obesidade
Feminino	> 32	Obesidade
Masculino	27-30	Pré-Obesidade
Masculino	> 30	Obesidade

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20 %	20-30 %	> 30 %
Masculino	< 12 %	12-20 %	> 20 %

American Society for Clinical Nutrition, 1996



### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

- Estas recomendações destinam-se a indivíduos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.
1. Consome pelo menos **2 porções de hortícolas** a cada refeição principal (Sopa + prato | 1 porção = 150g).
  2. Prefere **fruta fresca e da época** para a sobremesa e lanches. Consome **3-5 porções** de fruta diárias (1 porção = 150g).
  3. Prefere **cereais integrais** nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deves ingerir **1-2 porções/refeição** (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
  4. Procura consumir **pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana**.
  5. Consome **carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana**.
  6. Privilegia o **azeite** como gordura de adição.
  7. Não consumas mais de **5g/dia de sal**. Substitui a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
  8. Bebe diariamente **1,5l a 2l de água ou infusões**.
  9. Deves ser **fisicamente ativo** todos os dias, pelo menos **30 minutos**.
  10. Reduz o **desperdício alimentar**, planeando as refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



**U LISBOA** **M FACULDADE DE MEDICINA LISBOA**

**Qual o seu estado nutricional?**

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ anos

Altura (A): \_\_\_\_\_ m    Peso (P): \_\_\_\_\_ kg

Índice de Massa Corporal (P/(A)<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Designação
	< 22	Baixo Peso
	22-23,9	Risco de Baixo Peso
	24-26,9	Peso Adequado
Feminino	27-32	Pré-Obesidade
Feminino	> 32	Obesidade
Masculino	27-30	Pré-Obesidade
Masculino	> 30	Obesidade

% Massa Gorda: \_\_\_\_\_ %

	Défice	Saudável	Excesso MG
Feminino	< 20 %	20-30 %	> 30 %
Masculino	< 12 %	12-20 %	> 20 %

American Society for Clinical Nutrition, 1996



### 10 princípios para uma alimentação saudável e sustentável:

- Estas recomendações destinam-se a indivíduos saudáveis. Para casos ou situações específicas deverá consultar um nutricionista.
1. Consome pelo menos **2 porções de hortícolas** a cada refeição principal (Sopa + prato | 1 porção = 150g).
  2. Prefere **fruta fresca e da época** para a sobremesa e lanches. Consome **3-5 porções** de fruta diárias (1 porção = 150g).
  3. Prefere **cereais integrais** nas refeições principais (pão, arroz, massa, outros). Deves ingerir **1-2 porções/refeição** (1 porção = 30g arroz/massa (cru) ou 50g pão).
  4. Procura consumir **pescado, leguminosas e ovos pelo menos 6x/semana e carnes brancas até 2 x/semana**.
  5. Consome **carnes vermelhas menos de 2x/semana e carnes processadas no máximo 1x/semana**.
  6. Privilegia o **azeite** como gordura de adição.
  7. Não consumas mais de **5g/dia de sal**. Substitui a utilização do sal por ervas aromáticas, especiarias, alho e cebolas.
  8. Bebe diariamente **1,5l a 2l de água ou infusões**.
  9. Deves ser **fisicamente ativo** todos os dias, pelo menos **30 minutos**.
  10. Reduz o **desperdício alimentar**, planeando as refeições, comprando e cozinhando apenas o necessário.



## 10.9.Anexo 11: Artigo original publicado no *European Journal of Nutrition*.

European Journal of Nutrition  
https://doi.org/10.1007/s00394-023-03196-8

ORIGINAL CONTRIBUTION



# The Mediterranean diet, and not dietary inflammatory index, is associated with rheumatoid arthritis disease activity, the impact of disease and functional disability

Sofia Charneca<sup>1</sup> · Margarida Ferro<sup>1</sup> · João Vasques<sup>1</sup> · Elisabete Carolino<sup>2</sup> · Joana Martins-Martinho<sup>3,4</sup> · Ana Margarida Duarte-Monteiro<sup>3,4</sup> · Eduardo Dourado<sup>3,4</sup> · João Eurico Fonseca<sup>3,4</sup> · Catarina Sousa Guerreiro<sup>1,5</sup>

Received: 10 January 2023 / Accepted: 13 June 2023  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2023

### Abstract

**Purpose** To assess the relationship between adherence to the Mediterranean Diet (MD) /individual Dietary Inflammatory Index (DII) and disease activity, disease impact, and functional status in Rheumatoid Arthritis (RA) patients.

**Methods** RA patients followed at a hospital in Lisbon, Portugal, were recruited. DII was calculated using dietary intake data collected with a food frequency questionnaire (FFQ). Adherence to the MD was obtained using the 14-item Mediterranean Diet assessment tool. Disease Activity Score of 28 Joints (DAS28) and the DAS28 calculated with C-Reactive Protein (DAS28-CRP) were used to assess disease activity. Impact of disease and functional status were evaluated using the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) questionnaire and the Health Assessment Questionnaire (HAQ), respectively.

**Results** 120 patients (73.3% female, 61.8 ± 10.1 years of age) were included. Patients with higher adherence to the MD had significantly lower DAS28-CRP (median 3.27(2.37) vs 2.77(1.49),  $p=0.030$ ), RAID (median 5.65(2.38) vs 3.51(4.51),  $p=0.032$ ) and HAQ (median 1.00(0.56) vs 0.56(1.03),  $p=0.013$ ) scores. Higher adherence to the MD reduced the odds of having a higher DAS28 by 70% (OR=0.303, 95%CI=(0.261, 0.347),  $p=0.003$ ). Lower adherence to MD was associated with higher DAS28-CRP ( $\beta=-0.164$ ,  $p=0.001$ ), higher RAID ( $\beta=-0.311$ ,  $p<0.0001$ ), and higher HAQ scores ( $\beta=-0.089$ ,  $p=0.001$ ), irrespective of age, gender, BMI and pharmacological therapy. Mean DII of our cohort was not significantly different from the Portuguese population ( $0.00 \pm 0.17$  vs  $-0.10 \pm 1.46$ ,  $p=0.578$ ). No associations between macronutrient intake or DII and RA outcomes were found.

**Conclusions** Higher adherence to the MD was associated with lower disease activity, lower impact of disease, and lower functional disability in RA patients.

**Keywords** Mediterranean diet · Rheumatoid arthritis · Disease activity · Disease impact · Functional disability

### Abbreviations

ACR	American college of rheumatology	FFQ	Food frequency questionnaire
bDMARDs	Biological disease-modifying antirheumatic drugs	HAQ	Health assessment questionnaire
BMI	Body mass index	hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
CRP	C-reactive protein	MD	Mediterranean diet
DAS28	Disease activity score in 28 joints	PREDIMED	Prevención con dieta Mediterránea
DAS28-CRP	Disease activity score in 28 joints calculated with C-reactive protein	RA	Rheumatoid arthritis
DII	Dietary inflammatory index	RAID	Rheumatoid arthritis impact of disease
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	RCT	Randomised clinical trial
EULAR	European league against rheumatism	RF	Rheumatoid factor
ESR	Erythrocyte sedimentation rate	SD	Standard deviation
		SCFA	Short-chain fatty acids
		SJC	Swollen joint count
		TJC	Tender joint count
		VAS	Visual analogue scale

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 24 June 2023

Springer

## Introduction

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic immune-mediated inflammatory disorder characterized by progressive joint damage, autoantibody production, cartilage and bone destruction, and systemic features ultimately causing disability, decreased quality of life and substantial morbidity [1–3]. Among other patient-related factors, treatment decisions in RA are based on disease activity [4]. Several RA disease activity measures have been developed for both regular clinical practice and clinical trials. The most used one is the Disease Activity Score of 28 Joints (DAS28), helping to apply a treat-to-target management strategy in clinical practice [5, 6].

The aetiology of RA is not yet fully understood, as it depends on a complex interaction between genetic and environmental factors [7, 8]. Dietary factors and dietary patterns are among the suggested environmental triggers that may contribute to RA development in genetically susceptible individuals [8–10]. Moreover, a substantial number of patients report that what they eat influences their RA symptoms, thus avoiding certain foods hoping to prevent the worsening of the disease [11]. Accordingly, changing dietary patterns have been suggested as nonpharmacological interventions that could be recommended to minimise the disease burden and optimise functioning in the daily life of established RA patients [12]. The Mediterranean Diet (MD) is one of those suggested strategies.

The MD, defined by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO, as an Intangible Cultural Heritage, is a health-promoting dietary pattern that emphasises non-dietary aspects such as culture, skills, knowledge and traditions [13]. The MD is characterised by the consumption of olive oil, whole grains, fruits and vegetables, a moderate amount of fish, dairy and meat, all seasoned with various condiments and spices, and accompanied by wine or infusions [14]. The health benefits of this dietary pattern are well documented. Higher adherence to the MD is associated with a reduction in the risk of chronic diseases and overall mortality [15].

In recent years, an increasing number of studies investigated the role of the MD in RA. There is preliminary evidence that this dietary pattern might reduce pain and increase physical function in RA patients [16]. Furthermore, the MD is an especially promising and sustainable diet intervention, as it is an overall healthy, well-balanced, non-restrictive dietary pattern with antioxidant and anti-inflammatory properties [17].

The Dietary Inflammatory Index (DII) is also of interest when considering diet and inflammation, as it is a dietary index developed to reflect the inflammatory potential of diet. A variety of health outcomes are associated with the

DII, ranging from cardiovascular diseases [18] to cancer [19] and even all-cause mortality [20]. A recent case-control study reported that individuals with the highest DII scores, indicating the most pro-inflammatory diet, were about three times more likely to have RA than those with the lowest DII [21]. However, data regarding the association of the MD and DII with disease activity in RA is still lacking. Proving this association is a crucial first step to the future inclusion of dietary aspects in RA treatment recommendations.

## Methods

### Aims, study design and population

We conducted a single-centre cross-sectional observational study to assess the relationship between adherence to the MD and individual DII with disease activity, disease impact and functional status in RA patients. Patients who attended their regular follow-up consultation with a rheumatologist at the Rheumatology Department of Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte on Wednesdays, Thursdays and Fridays from December 2019 to July 2021 were recruited to participate in this study. Patients older than 18 years old complying with the European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) 2010 RA classification criteria [22] were included. Exclusion criteria included the inability to attend the nutritional assessment session or any physical or health condition that prevented data collection. Each patient who agreed to participate in the study voluntarily was adequately informed about the project and signed an informed written consent before enrolment. This study was approved by the Lisbon Academic Medical Center Ethical Committee (Ref. N° 262/19).

### Collected data

#### Dietary intake, adherence to the Mediterranean diet and dietary inflammatory index

Dietary intake was collected using a semi-quantitative food frequency questionnaire (FFQ), previously validated for the Portuguese population [23, 24]. Macro and micronutrient intake for the previous 12 months was obtained through the FFQ, which encompasses 82 food items and beverage categories and their frequency of consumption.

Individual scores of adherence to the MD were obtained using the *14-item Mediterranean Diet assessment tool* from the PREDIMED (*PRevenção com dieta Mediterrânea*) trial [25, 26]. The Portuguese version of this questionnaire was used [27]. Each of the 14 items is scored with 1 point if it meets the criteria defined for this dietary

pattern, achieving a final score of up to 14 points. Higher scores represent greater adherence to the MD. Adherence to the MD was classified as follows: 0–5 points, low adherence; 6–9 points, moderate adherence;  $\geq 10$  points, high adherence [26].

DII was calculated based on data collected from the Portuguese FFQ. This index considers diet as a whole, including macronutrients, micronutrients and bioactive compounds [28]. Higher DII scores represent a more pro-inflammatory diet. To calculate the DII of our sample, we used 28 of the 45 possible food parameters (alcohol, energy, fat, fibre, folic acid, iron, magnesium, mono-unsaturated fat, niacin, omega-3, omega-6, protein, polyunsaturated fat, riboflavin, saturated fat, selenium, thiamin, trans fat, vitamin A, vitamin C, vitamin D, vitamin E, zinc, vitamin B12, vitamin B6, caffeine, carbohydrates and cholesterol). We also calculated the DII of the Portuguese population using data from the National Food, Nutrition, and Physical Activity Survey of the Portuguese General Population 2015–2016 [29]. For the DII of the Portuguese population, only 24 nutrients were used due to missing information on omega-3, omega-6, selenium and caffeine intake.

#### Disease activity, the impact of disease and functional status

Disease activity, the impact of disease and functional status were evaluated according to validated assessment tools: the disease activity score of 28 joints calculated with erythrocyte sedimentation rate (DAS28) and with C-reactive protein (DAS28-CRP), the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) questionnaire and the Health Assessment Questionnaire (HAQ), respectively. DAS28 and DAS28-CRP are measures of disease activity in RA based on clinical and laboratory data: Tender Joint Count (TJC) and Swollen Joint Count (SJC) of 28 joints, erythrocyte sedimentation rate (ESR, in mm/hour) or C-reactive protein (CRP, in mg/dL) and global health (with 100 being the worst imaginable health state and 0 the best imaginable health state, as reported on a visual analogue scale, VAS). TJC and SJC were evaluated by a rheumatologist. Laboratory data were collected based on standard protocols. DAS28 was classified as: remission ( $\text{DAS28} \leq 2.6$ ), low disease activity ( $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$ ), moderate disease activity ( $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ ) and high disease activity ( $\text{DAS28} > 5.1$ ). The RAID questionnaire includes seven domains (pain, functional disability, fatigue, emotional well-being, sleep, coping and physical well-being), ultimately originating a patient-derived score of the impact of the disease [30]. The short version of HAQ was used to assess the patient's perception of functional status. This questionnaire includes the HAQ disability index and the HAQ's patient global and pain VAS [31].

#### Anthropometric, clinical, sociodemographic and lifestyle data

Height measurement was performed using a stadiometer (Tanita<sup>®</sup>, The Leicester Height Measure), and body weight was determined using a calibrated digital scale (SECA<sup>®</sup> Model 899). Registered dietitians performed all measurements. Body Mass Index (BMI) was calculated as weight/height squared ( $\text{kg/m}^2$ ). Participants were classified as overweight or obese if  $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$  in individuals under 65 years old or  $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$  in individuals aged  $\geq 65$  years old. The patient's clinical history was recorded, including disease duration, current medication and associated comorbidities. Age, gender, educational level, menopausal status, physical activity, smoking status and family history of disease were also recorded using a structured questionnaire.

#### Statistical analysis

The Normal distribution of the variables was verified using the Kolmogorov–Smirnov or Shapiro–Wilk tests, depending on the sample size. Data from categorical variables were described as frequencies (percentages). Normally distributed continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD). The median (interquartile range) was presented when data from continuous variables were not normally distributed. Groups were created based on the patient's adherence to the MD, using previously mentioned cut-offs. Comparisons between groups were performed using the one-way ANOVA for normally-distributed data. When statistically significant differences between groups were identified the multiple comparisons HSD Tukey test was used. The non-parametric alternative (Kruskal–Wallis) was used when data were not normally distributed. When statistically significant differences were identified the Kruskal–Wallis multiple comparisons test was used. Chi-squared test was used for comparisons between categorical variables, and the Chi-squared test by Monte Carlo simulation was used when the conditions for the chi-squared test were not met. Multiple ordinal regression with a negative-log–log link function was used for the DAS28 analysis, controlled for multiple confounders. Multiple linear regression was used to identify DAS28-CRP, RAID and HAQ regressors. Regarding pharmacological therapy, we excluded sulfasalazine from this analysis due to its small sample size ( $n = 13$ ). Statistical analysis was conducted using SPSS version 27.0 (SPSS<sup>®</sup> Inc., Chicago, IL). A  $p$  value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Sample characterisation

Of the 124 participants evaluated, four were excluded due to a change of diagnosis. In total, 120 patients with RA (73.3% female, mean age of  $61.8 \pm 10.1$  years) with a median disease duration of 11.0(14.8) years were included. Overall, the median PREDIMED score was 8.0 (3.0). Most patients (65.5%) were above their ideal weight based on BMI. The mean BMI was  $27.8 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup> in men and  $28.3 \pm 5.1$  kg/m<sup>2</sup> in women. Median DAS28 and DAS28-CRP were 3.1(1.4) and 2.4(1.3), respectively. A quarter of the patients (25.7%) were in remission ( $\text{DAS28} \leq 2.6$ ), 31.0% had low disease activity ( $2.6 < \text{DAS28} \leq 3.2$ ), 36.3% had moderate disease activity ( $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ ) and 7.1% had high disease activity ( $\text{DAS28} > 5.1$ ). Regarding patient-reported outcomes, the mean RAID score was  $4.4 \pm 2.2$ , and the median HAQ score was 0.9(1.1). Most patients had comorbidities (81.7%). The most prevalent were dyslipidemia (39.2%), arterial hypertension (38.3%) and diabetes mellitus (17.5%).

### Adherence to the Mediterranean diet

Within our sample, 12.5% of the participants had low ( $n = 15$ ), 60.8% had moderate ( $n = 73$ ), and 26.7% had high adherence to the MD ( $n = 32$ ). Patients with higher adherence to the MD had significantly lower DAS28-CRP ( $p = 0.030$ ), RAID ( $p = 0.032$ ) and HAQ ( $p = 0.013$ ) scores (Table 1). Median DAS28 was also lower among patients with higher adherence to the MD, but this was not statistically significant ( $p = 0.070$ ). DAS28-CRP was significantly higher in patients with low adherence to the MD compared to patients with both moderate and high adherence to the MD (respectively, median 3.27(2.37) in the low adherence vs 2.27(1.26) in the moderate adherence to the MD groups,  $p = 0.042$ ; median 3.27(2.37) in the low adherence vs 2.29(1.20) in the high adherence to the MD groups,  $p = 0.038$ ). Differences in disease activity measures between groups of adherence to the MD are illustrated in Fig. 1. For RAID scores, significant differences were only found between the high and low adherence to the MD groups (median 5.65(2.38) in the low adherence vs 3.51(4.51) in the moderate adherence to the MD groups  $p = 0.034$ ). HAQ scores were significantly lower in patients with high adherence to the MD compared to patients with both moderate and low adherence to the MD (respectively, median 0.56(1.03) in the high adherence vs 0.87(1.00) in the moderate adherence to the MD groups,  $p = 0.048$ ; median 0.56(1.03) in the high adherence vs 1.00(0.56) in the low adherence to the MD groups,  $p = 0.027$ ).

Higher adherence to the MD [OR = 0.303, 95% CI = (0.261, 0.347),  $p = 0.003$ ] and higher glucocorticoid dose [OR = 0.427, 95% CI = (0.375, 0.479),  $p = 0.026$ ] independently decreases the chance of increased disease activity evaluated by DAS28, irrespective of age, gender, BMI and pharmacological therapy (methotrexate, hydroxychloroquine, glucocorticoids or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs) (Table 2). Adherence to MD ( $\beta = -0.164$ ,  $p = 0.001$ ) and glucocorticoid dose ( $\beta = 0.174$ ,  $p = 0.003$ ) were also independently associated with DAS28-CRP. Lower adherence to MD and higher glucocorticoid doses were associated with higher values of DAS28-CRP, irrespective of age, gender, BMI, disease duration, and pharmacological therapy (Table 3, Model 1). Adherence to MD ( $\beta = -0.311$ ,  $p < 0.0001$ ), gender ( $\beta = 1.605$ ,  $p < 0.0001$ ), BMI ( $\beta = 0.141$ ,  $p = 0.0011$ ), use of MTX ( $\beta = -1.610$ ,  $p = 0.029$ ) and the dose of glucocorticoids ( $\beta = 0.299$ ,  $p = 0.008$ ) were independently associated with RAID. Lower adherence to MD, being female, having a higher BMI, not taking MTX, and taking higher doses of glucocorticoids were associated with higher RAID scores, irrespective of age and disease duration (Table 3, Model 2). Finally, adherence to MD ( $\beta = -0.089$ ,  $p = 0.001$ ), gender ( $\beta = 0.468$ ,  $p < 0.0001$ ), BMI ( $\beta = 0.044$ ,  $p = 0.001$ ), use of glucocorticoids ( $\beta = 0.299$ ,  $p = 0.008$ ), and dose of glucocorticoids ( $\beta = 0.117$ ,  $p < 0.0001$ ) were independently associated with HAQ. Lower adherence to MD, being female, having a higher BMI, and taking higher doses of corticoids were associated with higher HAQ scores, irrespective of age and disease duration (Table 3, Model 3).

Overall, higher adherence to the DM was associated with lower DAS28 ( $p = 0.003$ ), lower DAS28-CRP ( $p < 0.0001$ ), lower RAID scores ( $p = 0.002$ ) and lower HAQ scores ( $p = 0.011$ ) irrespective of age, gender, BMI and pharmacological therapy.

### Dietary intake and dietary inflammatory index

The dietary intake of the different MD adherence groups was not significantly different, except for dietary fibre (Table 4). The dietary fibre intake of patients with low adherence to the MD was lower than that of patients with moderate ( $p = 0.024$ ) and high ( $p = 0.002$ ) adherence to the MD.

There were no associations between single macronutrients and RA disease outcomes in our cohort. The mean DII of our cohort ( $0.00 \pm 0.17$ ) was not significantly different from the mean DII of the Portuguese population ( $-0.10 \pm 1.46$ ,  $p = 0.578$ ). The DII was not associated with DAS28 ( $p = 0.311$ ), DAS28-CRP ( $p = 0.163$ ), RAID score ( $p = 0.415$ ) or HAQ score ( $p = 0.562$ ) in our cohort.

When inquired about dietary restrictions, a quarter of the patients ( $n = 30$ , 25.0%) reported that they excluded certain foods from their diet because they believed it would benefit RA disease activity or symptom management. Alcoholic

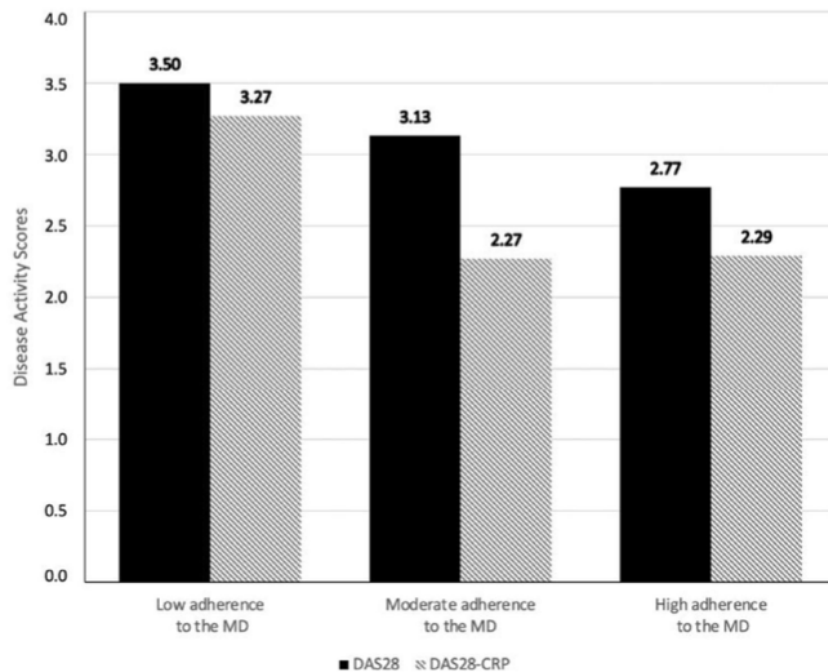
**Table 1** Clinical and sociodemographic characteristics of the study participants according to adherence to the MD

	Low adherence to the MD (n = 15)	Moderate adherence to the MD (n = 73)	High adherence to the MD (n = 32)	p value
<b>Sociodemographic and lifestyle characteristics</b>				
Age (years), mean $\pm$ SD	60.87 $\pm$ 7.34	62.78 $\pm$ 9.98	59.94 $\pm$ 11.20	0.385 <sup>a</sup>
Caucasian, n (%)	14 (93.33)	68 (93.15)	30 (93.75)	1.000 <sup>b</sup>
Female, n (%)	10 (66.67)	54 (73.97)	24 (75.00)	0.818 <sup>c</sup>
Menopause, n (%)	9 (90.00)	48 (88.89)	21 (87.50)	1.000 <sup>b</sup>
Comorbidities, n (%)	11 (73.33)	63 (86.30)	24 (75.00)	0.260 <sup>c</sup>
Never smoked, n (%)	6 (40.00)	45 (61.64)	20 (62.50)	0.271 <sup>c</sup>
BMI classification*				0.237 <sup>b</sup>
Underweight, n (%)	1 (6.67)	6 (8.70)	0 (0.00)	
Normal weight, n (%)	2 (13.33)	19 (27.54)	12 (37.50)	
Overweight or obese, n (%)	12 (80.00)	44 (63.77)	20 (62.50)	
<b>Educational status</b>				
No formal education, n (%)	0 (0.00)	1 (1.37)	0 (0.00)	0.074 <sup>b</sup>
Primary school, n (%)	4 (26.67)	34 (46.58)	5 (15.63)	
Middle school, n (%)	7 (46.67)	15 (20.55)	12 (37.50)	
High school	3 (20.00)	13 (17.81)	7 (21.88)	
University, n (%)	1 (6.67)	10 (13.70)	8 (25.00)	
<b>Occupational status</b>				
Employed, n (%)	4 (26.67)	32 (43.84)	14 (43.75)	0.052 <sup>b</sup>
Retired, n (%)	6 (40.00)	35 (47.95)	16 (50.00)	
Unemployed, n (%)	5 (33.33)	6 (8.22)	2 (6.25)	
<b>Clinical characteristics</b>				
RA disease duration (years), median(IQR)	5.50 (11.00)	10.50 (13.25)	11.50 (14.75)	0.589 <sup>d</sup>
RF positive*, n (%)	12(80.00)	44 (63.77)	19 (63.33)	0.460 <sup>c</sup>
CRP (mg/L)*, median(IQR)	8.60 (16.68)	2.35 (4.27)	2.40 (4.82)	<b>0.047<sup>d</sup></b>
ESR (mm/hour)*, median(IQR)	28.50 (66.00)	22.00 (28.00)	22.50 (29.00)	0.536 <sup>d</sup>
TJC (0–28)*, median(IQR)	2.00 (11.00)	0.00 (1.00)	0.00 (2.00)	0.094 <sup>d</sup>
SJC (0–28)*, median(IQR)	0.00(1.25)	0.00 (0.75)	0.00 (0.00)	0.276 <sup>d</sup>
Global Health VAS, median(IQR)	50.00(26.25)	50.00 (20.00)	30.00 (31.25)	0.115 <sup>d</sup>
Pain VAS, median(IQR)	55.00(10.00)	40.00 (30.00)	40.00(51.25)	0.189 <sup>d</sup>
DAS28*, median(IQR)	3.50 (3.00)	3.13 (1.18)	2.77 (1.49)	0.070 <sup>d</sup>
DAS28-CRP*, median(IQR)	3.27 (2.37)	2.27 (1.26)	2.29 (1.20)	<b>0.030<sup>d</sup></b>
HAQ*, median(IQR)	1.00(0.56)	0.87 (1.00)	0.56 (1.03)	<b>0.013<sup>d</sup></b>
RAID*, median(IQR)	5.65(2.38)	4.45(2.92)	3.51 (4.51)	<b>0.032<sup>d</sup></b>
<b>Pharmacological therapy</b>				
Methotrexate, n (%)	14 (93.33)	54 (73.97)	25(80.65)	0.236 <sup>c</sup>
Current weekly dose of methotrexate (mg), median(IQR)	17.50 (10.00)	12.50 (15.00)	17.50(14.50)	0.121 <sup>d</sup>
Hydroxychloroquine, n (%)	2 (13.33)	9 (12.33)	7(22.58)	0.412 <sup>b</sup>
Sulfasalazine, n (%)	0 (0.00)	9 (12.33)	4(12.90)	0.361 <sup>b</sup>
bDMARDs, n (%)	2 (13.33)	16 (21.92)	5(16.13)	0.649 <sup>c</sup>
Glucocorticoids, n (%)	12 (80.00)	40 (54.79)	19(61.29)	0.189 <sup>c</sup>
Current daily dose of glucocorticoids (mg of prednisolone), median(IQR)	2.50 (2.50)	2.50 (10.00)	2.50(5.00)	0.537 <sup>d</sup>
NSAIDs, n (%)	5 (33.33)	23 (31.51)	13 (41.94)	0.589 <sup>c</sup>

\*Missing data: 4 patients had no information on BMI, 6 on RF, 2 on CRP and ESR, 4 on TJC and SJC, 7 on DAS-28 and DAS28-CRP, 2 on RAID score and 1 on Pharmacological therapy; p-values presented in bold are statistically significant ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup>One-Way ANOVA; <sup>b</sup>Monte Carlo Simulation; <sup>c</sup>Chi-squared test; <sup>d</sup>Kruskal-Wallis Test

*bDMARDs* biological disease-modifying antirheumatic drugs, *BMI* body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), *CRP* C-Reactive protein, *DAS28* disease activity score in 28 joints, *DAS28-CRP* disease activity score in 28 joints calculated using C-reactive protein, *ESR* erythrocyte sedimentation rate, *global health VAS* visual analog scale for global health, *HAQ* health assessment questionnaire, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Pain VAS* visual analog scale for pain, *RAID* rheumatoid arthritis impact of disease questionnaire, *RF* rheumatoid factor, *SJC* swollen joint count, *TJC* tender joint count

**Fig. 1** Disease activity scores according to adherence to the MD. *DAS28* disease activity score in 28 joints, *DAS28-CRP* disease activity score in 28 joints calculated with C-reactive protein



beverages and shellfish were the most common dietary restrictions, reported by seven patients each. Other foods/dietary compounds mentioned were sugar/refined grains ( $n=6$ ), red meat/charcuterie ( $n=5$ ), citric fruits ( $n=4$ ) and gluten ( $n=2$ ).

## Discussion

Our cohort had a higher proportion of patients with a high adherence to the MD than the general Portuguese population, according to the data from the National Food, Nutrition, and Physical Activity Survey of the Portuguese General Population 2015–2016 [29]. In our sample, adherence to the MD was significantly associated with RA disease activity using either DAS28 or DAS28-CRP scores. Adherence to the MD was also significantly associated with the impact of disease and functional disability, assessed by RAID and HAQ scores, respectively. Overall, higher levels of adherence to the MD were associated with lower disease activity, lower impact of disease and lower functional disability in RA patients. These data are concordant with previously published results. For example, in an Italian cohort, higher adherence to the MD was associated with a lower RAID total score [32], although it was not significantly associated with lower disease activity. Of interest, disease activity indexes in the Italian cohort were low (median DAS28-CRP was 2.08,  $q1$ – $q3$ : 1.48–2.98), which could explain the lack

of association [32]. In addition, in another Italian cohort, RA patients with high adherence to the MD had a significantly lower DAS28, a lower level of systemic inflammation (expressed by CRP serum concentration), and a healthier gut microbiota composition than patients with low/moderate adherence to the MD [33].

Fibre, one of the parameters evaluated by DII, was the only single nutrient intake found different between groups, which gives the chance to speculate whether the health promoting effects of the MD may be attributed to its impact on gut microbiota. Diet can shape our gut microbes, affect their composition and function, and different dietary components will influence the gut bacterial communities in a specific manner [34]. The MD richness in dietary fibre is one of the main characteristics linking this dietary pattern to gut microbiota modulation and increased short-chain fatty acids (SCFA) production. In turn, the SCFA reduce systemic inflammation and improve intestinal barrier function [35]. Moreover, we found that dietary fibre intake was significantly higher in patients with higher adherence to the MD. Fibre intake has been shown to be negatively associated with high-sensitivity CRP (hs-CRP) and RA risk, proposing that fibre might potentially influence the progression of RA by mitigating systemic inflammation [36]. Furthermore, a prospective study using a dietary intervention with high-fibre bars or cereals in RA patients for 28 days showed an improvement in patient-related outcomes, including quality of life and functional disability [37]. RA pathophysiology

**Table 2** Ordinal regression results regarding DAS28

	Estimate	Std. error	Wald	df	Sig.	95% confidence interval		Odds ratio	95% confidence interval for odds ratio	
						Lower bound	Upper bound		Lower bound	Upper bound
Threshold										
DAS28 = Remission	1.607	1.391	1.336	1	0.248	- 1.118	4.333			
DAS28 = Low disease activity	2.581	1.403	3.384	1	0.066	- 0.169	5.330			
DAS28 = Moderate disease activity	4.780	1.454	10.805	1	0.001	1.930	7.630			
Location										
PREDIMED score	- 0.177	0.060	8.542	1	<b>0.003</b>	- 0.295	- 0.058	0.303	0.261	0.347
Duration of RA	0.003	0.012	0.083	1	0.773	- 0.020	0.027	0.369	0.361	0.378
Glucocorticoids dose	0.163	0.073	4.982	1	<b>0.026</b>	0.020	0.306	0.427	0.375	0.479
Methotrexate dose	0.029	0.026	1.278	1	0.258	- 0.021	0.080	0.379	0.360	0.397
Age	0.023	0.013	2.898	1	0.089	- 0.003	0.049	0.376	0.367	0.386
BMI	0.002	0.028	0.007	1	0.933	- 0.052	0.057	0.369	0.349	0.389
Gender = Male	- 0.353	0.278	1.610	1	0.204	- 0.898	0.192	0.241	0.086	0.438
Gender = Female	0 <sup>a</sup>			0						
Methotrexate = No	0.572	0.504	1.288	1	0.256	- 0.416	1.561	0.569	0.220	0.811
Methotrexate = Yes	0 <sup>a</sup>			0						
Hydroxychloroquine = No	0.670	0.377	3.158	1	0.076	- 0.069	1.408	0.599	0.343	0.783
Hydroxychloroquine = Yes	0 <sup>a</sup>			0						
Glucocorticoides = No	0.489	0.431	1.283	1	0.257	- 0.357	1.334	0.542	0.240	0.769
Glucocorticoides = Yes	0 <sup>a</sup>			0						
bDMARDs = No	0.163	0.326	0.249	1	0.618	- 0.476	0.801	0.427	0.200	0.638
bDMARDs = Yes	0 <sup>a</sup>			0						
NSAIDs = No	0.206	0.293	0.492	1	0.483	- 0.369	0.781	0.443	0.235	0.632
NSAIDs = Yes	0 <sup>a</sup>			0						

Link function: negative log-log

a. This parameter is set to zero because it is redundant

p-values presented in bold are statistically significant (p < 0.05)

bDMARDs biological disease-modifying antirheumatic drugs, BMI body mass index (kg/m<sup>2</sup>) DAS28 disease activity score in 28 joints, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Table 3** Ordinal regression results regarding DAS28

	Unstandardized coefficients		t	Sig	95.0% confidence Interval for B	
	B	Std. error			Lower bound	Upper bound
Model 1: dependent variable: DAS28-CRP						
(Constant)	3.062	0.883	3.467	0.001	1.308	4.817
Gender	0.135	0.213	0.634	0.528	-0.287	0.557
Age	0.001	0.010	0.070	0.944	-0.019	0.020
PREDIMED score	-0.164	0.046	-3.608	<b>0.001</b>	-0.255	-0.074
BMI	0.027	0.022	1.226	0.223	-0.017	0.070
Duration of RA	0.010	0.009	1.022	0.310	-0.009	0.028
Use of methotrexate	-0.239	0.388	-0.614	0.541	-1.010	0.533
Methotrexate dose	-0.003	0.020	-0.151	0.880	-0.042	0.036
Use of glucocorticoids	-0.470	0.329	-1.428	0.157	-1.123	0.184
Glucocorticoids dose	0.174	0.056	3.085	<b>0.003</b>	0.062	0.286
Use of hydroxychloroquine	-0.221	0.264	-0.837	0.405	-0.745	0.303
Use of bDMARDs	-0.376	0.250	-1.501	0.137	-0.872	0.121
Use of NSAIDs	-0.086	0.221	-0.389	0.698	-0.526	0.354
Model 2: dependent variable: RAID score						
(Constant)	-0.424	1.659	-0.256	0.799	-3.716	2.869
Gender	1.605	0.409	3.925	<b>0.000</b>	0.793	2.417
Age	0.030	0.019	1.568	0.120	-0.008	0.067
PREDIMED score	-0.311	0.085	-3.655	<b>0.000</b>	-0.480	-0.142
BMI	0.141	0.041	3.459	<b>0.001</b>	0.060	0.222
Duration of RA	0.028	0.018	1.514	0.133	-0.009	0.064
Use of methotrexate	-1.610	0.728	-2.210	<b>0.029</b>	-3.055	-0.164
Methotrexate dose	0.065	0.038	1.729	0.087	-0.010	0.140
Use of glucocorticoids	-0.692	0.630	-1.100	0.274	-1.943	0.558
Glucocorticoids dose	0.299	0.109	2.730	<b>0.008</b>	0.081	0.516
Use of hydroxychloroquine	0.107	0.517	0.206	0.837	-0.919	1.133
Use of bDMARDs	-0.574	0.477	-1.204	0.231	-1.521	0.372
Use of NSAIDs	0.192	0.418	0.460	0.647	-0.637	1.021
Model 3: dependent variable: HAQ score						
(Constant)	-0.496	0.488	-1.016	0.312	-1.464	0.473
Gender	0.468	0.124	3.776	<b>0.000</b>	0.222	0.714
Age	0.008	0.006	1.460	0.148	-0.003	0.019
PREDIMED score	-0.089	0.026	-3.444	<b>0.001</b>	-0.140	-0.038
BMI	0.044	0.012	3.580	<b>0.001</b>	0.020	0.069
Duration of RA	0.010	0.006	1.813	0.073	-0.001	0.021
Use of methotrexate	-0.210	0.221	-0.950	0.345	-0.649	0.229
Methotrexate dose	-0.001	0.011	-0.082	0.934	-0.024	0.022
Use of Glicocorticoids	-0.418	0.188	-2.225	<b>0.028</b>	-0.791	-0.045
Glucocorticoids dose	0.117	0.032	3.673	<b>0.000</b>	0.054	0.180
Use of hydroxychloroquine	-0.102	0.153	-0.669	0.505	-0.406	0.201
Use of bDMARDs	-0.211	0.145	-1.457	0.148	-0.499	0.076
Use of NSAIDs	0.113	0.127	0.894	0.373	-0.138	0.364

p-values presented in bold are statistically significant ( $p < 0.05$ )

*bDMARDs* biological disease-modifying antirheumatic drugs, *BMI* body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), *DAS28-CRP* disease activity score in 28 joints calculated with C-reactive protein, *NSAIDs* non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Table 4** Overall caloric and macronutrient intake, and according to adherence to the MD

	Full sample (n = 120)	Low adherence to the MD (n = 15)	Moderate adherence to the MD (n = 73)	High adherence to the MD (n = 32)	p value
Energy (kcal), mean $\pm$ SD	2141.93 $\pm$ 532.91	2223.91 $\pm$ 687.75	2124.63 $\pm$ 528.74	2142.96 $\pm$ 472.52	0.808 <sup>a</sup>
Energy per kilogram (kcal/kg)*, median(IQR)	28.61 (12.33)	30.52 (12.19)	28.25 (12.45)	30.07 (13.26)	0.847 <sup>b</sup>
Protein (g), mean $\pm$ SD	92.90 $\pm$ 25.06	95.58 $\pm$ 27.68	92.09 $\pm$ 25.69	93.51 $\pm$ 22.94	0.877 <sup>a</sup>
Protein per kilogram (g/kg)*, mean $\pm$ SD	1.33 $\pm$ 0.43	1.26 $\pm$ 0.31	1.32 $\pm$ 0.45	1.37 $\pm$ 0.44	0.719 <sup>a</sup>
Carbohydrates (g), median(IQR)	222.23 (84.00)	222.49 (152.69)	225.36 (78.63)	214.30 (73.77)	0.900 <sup>b</sup>
Sugar (g), median(IQR)	94.99 (51.23)	100.62 (109.05)	90.36 (42.84)	99.76 (49.04)	0.731 <sup>b</sup>
Dietary fibre (g), median(IQR)	23.46 (10.31)	16.68 (8.88)	23.64 (10.28)	25.56 (8.91)	<b>0.002<sup>b</sup></b>
Total fat (g), median(IQR)	92.19 (51.70)	110.50 (50.74)	89.11 (47.60)	102.15 (49.19)	0.398 <sup>b</sup>
Saturated fat (g), median(IQR)	23.07 (11.30)	30.18 (15.16)	22.67 (12.51)	23.45 (10.10)	0.051 <sup>b</sup>
Mono-unsaturated fat (g), median(IQR)	46.23 (24.95)	45.83 (29.97)	43.64 (24.14)	51.78 (27.76)	0.378 <sup>b</sup>
Polyunsaturated fat (g), median(IQR)	14.15 (7.11)	14.65 (9.26)	13.77 (6.99)	14.23 (8.51)	0.543 <sup>b</sup>
Cholesterol (mg), median(IQR)	316.16 (187.51)	363.41 (178.57)	308.88 (185.38)	312.21 (151.89)	0.407 <sup>b</sup>
Alcohol (g), median(IQR)	0.10 (4.97)	0.77 (4.97)	0.00 (4.97)	0.70 (5.72)	0.883 <sup>b</sup>

\*Missing data: 4 patients had no information on actual body weight, which prevented the calculation of energy and protein per kilogram of body weight; p-values presented in bold are statistically significant ( $p < 0.05$ ); <sup>a</sup>One-Way ANOVA, <sup>b</sup>Kruskal-Wallis Test

includes a state of chronic inflammation that might be provoked and aggravated by dysbiosis [38–40]. Therefore, microbiome-based therapeutics, where dietary interventions may be included, have been suggested as a potential new class in the RA armamentarium. There are compositional and functional alterations in the gut microbiota of RA patients, which may partially resolve after RA treatment [38]. The modulation of gut microbiota and intestinal barrier integrity and function are among the proposed mechanisms by which dietary interventions may improve RA-related outcomes [41, 42].

The MD is the strongest candidate for a dietary intervention-based therapeutic in RA, as it encompasses many other components that may positively influence gut microbiota in addition to fibre, such as polyphenols and polyunsaturated fatty acids [43]. According to the EULAR response criteria for pharmacological therapy, a change of 1.2 in DAS28 score of an individual patient is considered a significant clinical improvement [44]. The 0.73 difference in mean DAS28 between the high and low adherence to the MD groups represents more than half of this value, and is in the range of minimum significant improvement [44], supporting the potential of MD as an adjunctive RA therapy. Furthermore, the MD is well known for its overall health benefits, as there is robust evidence that greater adherence to the MD reduces the risk of overall mortality and of comorbidities particularly relevant for RA patients, such as cancer and cardiovascular diseases [45, 46].

Few intervention studies with small sample sizes have been conducted regarding the MD effect on RA-related outcomes. In a randomised clinical trial (RCT), patients in the MD group showed a significant decrease in DAS28 of 0.56

and HAQ of 0.15 [47]. A different intervention trial reported that DAS28 remained unchanged in MD and control groups, but HAQ, pain, patient-global assessment, and the reported duration of early morning stiffness were significantly better in the MD group than in controls [48]. A recent study showed beneficial effects of the MD on DAS-28 compared with a low-fat, high-carbohydrate diet, regardless of weight loss [49]. In this trial, after 12 weeks of intervention, the MD reduced DAS-28 by  $-1.5 \pm 3.01$ . These findings suggest that dietary patterns may be more relevant than weight loss and are particularly interesting as bodyweight control is central to the treatment of many health conditions [49]. The RCT with the largest sample size ( $n = 144$ ) and duration of the intervention (24 weeks) reported no statistically significant differences between groups for HAQ Disability Index [50]. However, MD combined with a dynamic exercise program resulted in better results in patients' health-related quality of life compared to each intervention alone in female patients with low disease activity receiving conventional Disease-modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) [50]. These results suggest that current findings on the effects of the MD on RA patients could be amplified if combined with an exercise program and, thus, should be object of further investigation. Furthermore, we found that having a higher BMI was associated with higher HAQ and RAID scores. Obesity has already been reported to decrease the odds of achieving remission and negatively impact disease activity and patient-reported outcomes in RA [51], reinforcing the potential of diet-targeted interventions.

The lack of associations between individual components of diet and clinical parameters of RA in our cohort support the idea that it may be more relevant to interpret diet as a

whole, as in a dietary pattern, instead of its isolated components. This concept has been explored in the literature as 'food synergy', based on the proposition that the interrelations between foods are significant, and highlighting that the evidence for health benefits appears to be stronger when considering a synergistic dietary pattern, compared to individual foods or food components [52]. Dietary pattern analysis goes beyond nutrients and foods and examines the effects of overall diet, which is valuable as people do not eat isolated nutrients, but meals consisting in a variety of different foods that are likely to interact [53]. Furthermore, the effects of single nutrients may be too small to be detected, but their cumulative effects in a dietary pattern may be more evident [53]. Contrary to our findings, it has been reported that RA patients consuming fish more than twice weekly had a significantly lower DAS28-CRP than those who ate fish less than once monthly [54]. This study evaluated a cohort of American patients. For each additional serving of fish per week, DAS28-CRP was significantly reduced by 0.18 [54]. Of note, fishing and fish consumption are also characteristic of the MD [14]. Our contrasting results might be explained by the distinct dietary habits and patterns of fish consumptions among the assessed populations (United States of America, USA, vs. our Portuguese sample) as Portugal has a higher seafood consumption per capita than the USA [55]. In fact, Portugal is reported to have the highest fish consumption per capita in Europe and one of the highest in the world [56]. The consumption of an additional serving of fish per week might be more relevant in a population with a lower fish consumption, when compared to a population with one of the highest rates of seafood consumptions worldwide.

In our cohort, mean DII ( $0.00 \pm 0.17$ ) was not significantly different from the mean DII of the Portuguese population ( $-0.10 \pm 1.46$ ,  $p=0.578$ ) and no associations were found between DII and RA disease outcomes. Similarly to our results, in the trial by Matsumoto et al. [57], DII score was not associated with RA disease activity. However, authors found that the diet of RA patients had a higher DII compared to controls and, in a longitudinal analysis, an anti-inflammatory change in the DII score was associated with maintaining a low disease activity for 6 years. Of interest, no association was found between change in disease activity at the EULAR response level, leading authors to speculate whether the impact of DII may be especially relevant in contributing to maintaining disease activity in patients whose base disease activity is relatively well maintained [57]. The fact that the DII score appeared to be associated with the maintenance of low disease activity is particularly valuable as further treatment adjustments are generally not implemented in low disease activity RA patients. Our study design does not allow for the evaluation of how DII may affect the maintenance of disease activity. Additionally, when comparing mean DII from our cohort and the general population, which were not

significantly different, it is important to point out that the DII of our sample was calculated with 28 food parameters and for the Portuguese population only 24 were used due to missing information on omega-3, omega-6, selenium and caffeine intake. This different calculation may contribute to explain the inconsistencies in our findings.

On the other hand, Tandorsost et al. reported that patients with the highest DII had significantly higher DAS28, TJC, and serum inflammatory markers such as hs-CRP and Tumour Necrosis Factor- alpha [58]. Although DAS28 considers both TJC and SJC, the authors only report significant differences for TJC. In our sample, neither TJC or SJC were significantly different between groups of adherence to the MD or associated with DII. When taking into account more clinical parameters, by calculating disease activity scores, associations were still not found for DII. In a different perspective, other authors found DII to be positively associated with risk of developing RA [21, 59]. As for intervention trials, an anti-inflammatory diet induced no significant clinically-relevant reductions in DAS28 in a crossover RCT, with a diet containing food items with suggested anti-inflammatory properties compared with a control diet nutritionally similar to the diet of the general population of the country where the study took place (Sweden) [60]. Overall, although with inconsistent results, evidence suggests that a diet a higher inflammatory potential measured by DII may possibly act as a risk factor for RA and its severity, and more studies are needed.

Our study has several limitations. First, this study was single-centred and had a relatively small sample. The observational design does not allow extrapolations regarding the causal link between dietary intake and the different RA clinical outcomes. Despite using validated tools for the assessment of dietary intake, this data is particularly vulnerable to errors as it is self-reported. Patients were given adequate time and support to fully answer the questions proposed to them and certified dietitians were responsible for the dietary data collection, being trained to adequately address questions on this subject, but ultimately data remains self-reported and subject to bias and limitations. This may contribute to justify divergent results in the literature, as well as in our results, such as inconsistencies in the findings between the MD and DII with regard to RA disease outcomes. The tool used to assess adherence to the MD consisted of a total of fourteen straightforward questions, while DII was calculated based on a validated Portuguese FFQ with 86 questions, which demanded a wider attention span from patients. Nevertheless, our findings are in line with the increasing number of recent studies suggesting that diet, specifically the MD pattern, may have a relevant role in the future of RA management. Finally, RA patients commonly ask for advice on dietary intake. In our cohort, a quarter of patients restricted certain foods

due to the belief of a possible RA-related benefit. As long-term dietary restrictions, when carried out without the supervision of a dietitian, may lead to nutritional deficiencies, a multidisciplinary approach in RA is mandatory. It is also appropriate to point out that our patient population resides in a Mediterranean country and, therefore, possibly could have the opportunity to follow a MD, if adequately advised. As this was an observational study, dietary counselling was not performed and, to adequately address the relationship between diet and RA, intervention studies are warranted,

## Conclusion

Higher adherence to the MD was significantly associated with lower disease activity, lower impact of disease and lower functional disability in RA patients. These associations remained significant after adjusting for several confounders. Although these findings warrant confirmation by interventional research, our results suggest that the MD is a promising intervention to complement current pharmacological treatment strategies in RA.

**Acknowledgements** The authors wish to express their gratitude to all professionals of the Rheumatology Department of Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, particularly Drs. Cristina Ponte, Joaquim Pereira, Maria João Saavedra and Rita Barros, for supporting the study.

**Author contributions** SC: investigation, visualization, roles/writing—original draft. MF: investigation, visualization, roles/writing—original draft. JV: data curation, writing—review & editing. EC: formal analysis, writing—review & editing. JM-M: resources, writing—review & editing. AMD-M: resources. ED: resources, writing—review & editing. JEF: conceptualisation, methodology, resources, supervision, validation, project administration, writing—review & editing. CSG: conceptualisation, methodology, resources, supervision, validation, project administration, writing—review & editing.

**Funding** No funding was received for conducting this study.

**Data availability** All data supporting the findings of this study is available within the paper. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

## Declarations

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

**Ethical approval** This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards, with the approval of the Lisbon Academic Medical Center Ethical Committee (Ref. N° 262/19). All participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

**Consent for publication** All co-authors have read and approved the submission of this manuscript for publication.

## References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB (2016) Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388(10055):2023–2038. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- McInnes IB, Schett G (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365(23):2205–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- McInnes IB, Schett G (2017) Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 389(10086):2328–2337. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A et al (2020) EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 79(6):S685–S699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- van Riel PLCM, Renskers L (2016) The disease activity score (DAS) and the disease activity score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 34(4):40–44
- England BR, Tiong BK, Bergman MJ, Curtis JR, Kazi S, Mikuls TR et al (2019) 2019 Update of the American College of Rheumatology recommended rheumatoid arthritis disease activity measures. *Arthritis Care Res* 71(12):1540–1555. <https://doi.org/10.1002/acr.24042>
- Scherer HU, Häupl T, Burmester GR (2020) The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun* 110:102400. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>
- Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M (2020) Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: Can diet influence disease development and clinical manifestations? *Nutrients* 12(5):1456. <https://doi.org/10.3390/nu12051456>
- Philippou E, Nikiphorou E (2018) Are we really what we eat? Nutrition and its role in the onset of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 17(11):1074–1077. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.009>
- Romão VC, Fonseca JE (2021) Etiology and risk factors for rheumatoid arthritis: a state-of-the-art review. *Front Med* 8:689698. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.689698>
- Tedeschi SK, Frits M, Cui J, Zhang ZZ, Mahmoud T, Iannaccone C et al (2017) Diet and rheumatoid arthritis symptoms: survey results from a rheumatoid arthritis registry. *Arthritis Care Res* 69(12):1920–1925. <https://doi.org/10.1002/acr.23225>
- Küçükdeveci AA (2019) Nonpharmacological treatment in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 33(5):101482. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101482>
- Bonaccio M, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G (2021) The tenth anniversary as a UNESCO world cultural heritage: an unmissable opportunity to get back to the cultural roots of the Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr* 76(2):179–183. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00924-3>
- UNESCO. The Mediterranean Diet. Available online: <https://www.unesco.org/archives/multimedia/document-1680-eng-2>. Accessed 15 Feb 2022
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A (2008) Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 337:a1344. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1344>
- Forsyth C, Kouvari M, D’Cunha NM, Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Mellor DD et al (2018) The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int* 38(5):737–747. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3912-1>
- Philippou PE, Petersson SD, Rodomar C, Nikiphorou E (2021) Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review

- of clinical trials. *Nutr Rev* 79(4):410–428. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa033>
18. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF et al (2018) Dietary inflammatory index and cardiovascular risk and mortality—a meta-analysis. *Nutrients* 10(2):200. <https://doi.org/10.3390/nu10020200>
  19. Namazi N, Larjani B, Azadbakht L (2018) Association between the dietary inflammatory index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health* 164:148–156. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.04.015>
  20. Garcia-Arellano A, Martínez-González MA, Ramallal R, Salas-Salvadó J, Hébert JR, Corella D et al (2019) Dietary inflammatory index and all-cause mortality in large cohorts: The SUN and PREDIMED studies. *Clin Nutr* 38(3):1221–1231. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.003>
  21. Jandari S, Mosalmanzadeh N, Shadmand Fomani Moghadam MR, Soleimani D, Shivappa N, Hébert JR et al (2021) Dietary inflammatory index and healthy eating index-2015 are associated with rheumatoid arthritis. *Public Health Nutr* 24(18):6007–6014. <https://doi.org/10.1017/S1368980021001105>
  22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62(9):2569–2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
  23. Lopes C (2000) Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo caso-controlado de base populacional. Tese de Doutorado. Universidade do Porto. p.79–115
  24. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H (2007) Intake and adipose tissue composition of fatty acids and risk of myocardial infarction in a male Portuguese community sample. *J Am Diet Assoc* 107(2):276–286. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.11.008>
  25. Fernández-Ballart JD, Piñol JL, Zazpe I, Corella D, Carrasco P, Toledo E et al (2010) Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *Br J Nutr* 103(12):1808–1816. <https://doi.org/10.1017/S0007114509993837>
  26. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D et al (2012) A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS ONE* 7(8):e43134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043134>
  27. Afonso L, Moreira T, Oliveira A (2014) Índices de adesão ao padrão alimentar mediterrânico – a base metodológica para estudar a sua relação com a saúde. Factores de Risco
  28. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR (2014) Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr* 17(8):1689–1696. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>
  29. Lopes C, Torres D, Oliveira A, Severo M, Guiomar S, Alarcão V et al (2018) National Food, Nutrition and Physical Activity Survey of the Portuguese general population IAN-AF 2015–2016: Summary of Results.
  30. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S et al (2009) Elaboration of the preliminary rheumatoid arthritis impact of disease (RAID) score: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 68(11):1680–1685. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100271>
  31. Bruce B, Fries JF (2005) The health assessment questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 23:S14–S18
  32. Ingegnoli F, Schioppo T, Scotti I, Ubiali T, De Lucia O, Murgo A et al (2020) Adherence to Mediterranean diet and patient perception of rheumatoid arthritis. *Complement Ther Med* 52:102519. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102519>
  33. Diamanti AP, Panebianco C, Salerno G, Di Rosa R, Salemi S, Sorgi ML et al (2020) Impact of mediterranean diet on disease activity and gut microbiota composition of rheumatoid arthritis patients. *Microorganisms* 8(12):1989. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8121989>
  34. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F (2018) The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe* 23(6):705–715. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
  35. Dourado E, Ferro M, Guerreiro CS, Fonseca JE (2020) Diet as a modulator of intestinal microbiota in rheumatoid arthritis. *Nutrients* 12(11):3504. <https://doi.org/10.3390/nu12113504>
  36. Liu L, Xie S (2023) Dietary fiber intake associated with risk of rheumatoid arthritis among US adults: NHANES 2010–2020. *Medicine* 102(12):e33357. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033357>
  37. Häger J, Bang H, Hagen M, Frech M, Träger P, Sokolova MV et al (2019) The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: a feasibility study. *Nutrients* 11(10):2392. <https://doi.org/10.3390/nu11102392>
  38. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D et al (2015) The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 21(8):895–905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>
  39. Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, Buckner JH, Robinson WH, Okamoto Y et al (2018) Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol* 14(9):542–557. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0070-0>
  40. Berthelot JM, Bandiaky ON, Le GB, Amador G, Chaux AG, Soueidan A et al (2022) Another look at the contribution of oral microbiota to the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a narrative review. *Microorganisms* 10(1):59. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010059>
  41. Ferro FM, Charneca S, Dourado E, Sousa Guerreiro C, Fonseca JE (2021) Probiotic supplementation for rheumatoid arthritis: a promising adjuvant therapy in the gut microbiome era. *Front Pharmacol* 12:711788. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711788>
  42. Guerreiro CS, Calado Á, Sousa J, Fonseca JE (2018) Diet, microbiota, and gut permeability—the unknown triad in rheumatoid arthritis. *Front Med*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00349>
  43. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarstiano MG, Capacci A et al (2021) Influence of mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients* 13(1):7. <https://doi.org/10.3390/nu13010007>
  44. Fransen J, van Riel PLCM (2009) The disease activity score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 35(4):745–757. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.10.001>
  45. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F (2018) Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr* 72(1):30–43. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.58>
  46. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR (2018) Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Mechanisms and implications. *BMJ* 361:k1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1036>
  47. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G (2003) An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 62(3):208–214. <https://doi.org/10.1136/ard.62.3.208>
  48. McKellar G, Morrison E, McEntegart A, Hampson R, Tierney A, Mackle G et al (2007) A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow. *Ann Rheum Dis* 66(9):1239–1243. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.065151>

49. Sadeghi A, Tabatabaiee M, Mousavi MA, Mousavi SN, Abdollahi Sabet S, Jalili N (2022) Dietary pattern or weight loss: which one is more important to reduce disease activity score in patients with rheumatoid arthritis? A randomised feeding trial. *Int J Clin Pract*. <https://doi.org/10.1155/2022/6004916>
50. García-Morales JM, Lozada-Mellado M, Hinojosa-Azaola A, Llorente L, Ogata-Medel M, Pineda-Juárez JA et al (2020) Effect of a dynamic exercise program in combination with mediterranean diet on quality of life in women with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 26(7S Suppl 2):S116–S122. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001064>
51. Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C (2017) Impact of obesity on remission and disease activity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(2):157–165. <https://doi.org/10.1002/acr.22932>
52. Jacobs DR, Gross MD, Tapsell LC (2009) Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr* 89(5):1543S–1548S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.26736B>
53. Hu FB (2002) Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 13(1):3–9. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002>
54. Tedeschi SK, Bathon JM, Giles JT, Lin T-C, Yoshida K, Solomon DH (2018) The relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70(3):327–332. <https://doi.org/10.1002/acr.23295>
55. FAO (2022) The State of World Fisheries and Aquaculture 2022. Towards Blue Transformation. Rome, FAO. Doi: <https://doi.org/10.4060/cc0461en>
56. Bjørndal T, Lappo A, Ramos J (2015) An economic analysis of the Portuguese fisheries sector 1960–2011. *Mar Policy* 51:21–30. <https://doi.org/10.1016/j.marpol.2014.06.004>
57. Matsumoto Y, Shivappa N, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K et al (2021) Change in dietary inflammatory index score is associated with control of long-term rheumatoid arthritis disease activity in a Japanese cohort: the TOMORROW study. *Arthritis Res Ther* 23(1):105. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02478-y>
58. Tandorost A, Kheirouri S, Moludi J, Seyedmardani S (2021) Association of Dietary Inflammatory Index (DII) with disease activity and inflammatory cytokines in the patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Pract* 75(11):e14792. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14792>
59. Xiang S, Wang Y, Qian S, Li J, Jin Y, Ding X et al (2022) The association between dietary inflammation index and the risk of rheumatoid arthritis in Americans. *Clin Rheumatol* 41(9):2647–2658. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06217-9>
60. Vadell AKE, Bärebring L, Hulander E, Gjerdtsson I, Lindqvist HM, Winkvist A (2020) Anti-inflammatory diet in rheumatoid arthritis (ADIRA) - a randomised, controlled crossover trial indicating effects on disease activity. *Am J Clin Nutr* 111(6):1203–1213. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa019>

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Authors and Affiliations

Sofia Charneca<sup>1</sup> · Margarida Ferro<sup>1</sup> · João Vasques<sup>1</sup> · Elisabete Carolino<sup>2</sup> · Joana Martins-Martinho<sup>3,4</sup> · Ana Margarida Duarte-Monteiro<sup>3,4</sup> · Eduardo Dourado<sup>3,4</sup> · João Eurico Fonseca<sup>3,4</sup> · Catarina Sousa Guerreiro<sup>1,5</sup>

✉ Eduardo Dourado  
eduardo.dourado@edu.ulisboa.pt

Sofia Charneca  
sofiacharneca98@gmail.com

Margarida Ferro  
margarida.ferro97@gmail.com

João Vasques  
joaof\_vasques@hotmail.com

Elisabete Carolino  
etcarolino@estesl.ipl.pt

Joana Martins-Martinho  
joanamartinsmartinho@gmail.com

Ana Margarida Duarte-Monteiro  
amdm@campus.ul.pt

João Eurico Fonseca  
jecfonseca@gmail.com

Catarina Sousa Guerreiro  
cfguerreiro@medicina.ulisboa.pt

<sup>1</sup> Laboratório de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> H&TRC- Health & Technology Research Center, ESTeSL-Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>3</sup> Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>4</sup> Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisbon, Portugal

<sup>5</sup> Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisbon, Portugal