



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

RONILSO ALVES PINTO

**DIETOTERAPIA DO RESVERATROL COMO
COADJUVANTE ANTI-INFLAMATÓRIO NO
TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DA ARTRITE
REUMATOIDE**

Ronilso Alves Pinto

**DIETOTERAPIA DO RESVERATROL COMO
COADJUVANTE ANTI-INFLAMATÓRIO NO
TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DA ARTRITE
REUMATOIDE**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Fisioterapia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

Prof. Orientador: Dr. Diego Santos Fagundes

Ariquemes - RO
2013

Ronilso Alves Pinto

**DIETOTERAPIA DO RESVERATROL COMO COADJUVANTE
ANTI-INFLAMATÓRIO NO TRATAMENTO
FISIOTERAPÊUTICO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Monografia apresentada ao curso de graduação em Fisioterapia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Orientador: Dr. Diego Santos Fagundes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Profa. Ms. Flaviany Alves Braga
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Profa. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá
Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA

Ariquemes, 25 de Junho de 2013.

Aos meus pais Raimundo Pinto de Souza e Juracy Maria Alves de Castro e à minha esposa Vanessa Leles Pereira, pessoas que amo e que tornam brilhantes este sucesso alcançado.

AGRADECIMENTOS

À Deus, o meu Grandioso Mestre, que me concedeu saúde, vigor e sabedoria durante todo o meu trajeto acadêmico, e que sempre foi a minha grande base e inspiração para todas as minhas conquistas.

Ao professor e orientador Dr. Diego Santos Fagundes pelo seu profissionalismo e por toda dedicação prestada através de seus conhecimentos científicos e metodológicos. E ainda por ter sido peça fundamental na conclusão do nosso curso.

A minha família em geral, em especial meus pais Raimundo Pinto de Souza e Juracy Maria Alves de Castro, e meus irmãos e sobrinhos, pela confiança e motivação.

À minha esposa Vanessa Leles Pereira, que em todo tempo esteve ao meu lado me auxiliando e me prestando suporte absoluto.

Ao Pastor Moisés Ferreira de Moraes, pelas suas orações em meu favor e pelo amparo e apoio oferecidos diante das dificuldades enfrentadas.

Aos professores e colegas de curso, principalmente meus parceiros de grupo de estágio Luiz Fernando Schneider, Marcelo Fernandes da Silva, Larissa Mortene dos Santos e Márcia Rejane, pela parceria e contribuição, pois juntos cursamos uma fase importante de nossas vidas.

Aos meus amigos, pelos incentivos, em particular ao meu grande amigo Cleiton Alves Galdino, que tem sido um irmão pra mim em todo tempo, colaborando significativamente para esta preciosa conquista.

A todos que, de algum modo, contribuíram para a concretização e finalização deste trabalho.

As grandes idéias surgem da observação dos pequenos detalhes.

Augusto Cury

RESUMO

A inflamação é uma reação dos tecidos vascularizados a um agente agressivo, sendo observada na Artrite Reumatoide (AR) como sinovite que ocasiona erosões ósseas e, em alguns casos, manifestações extra-articulares. A fisioterapia associada à ingestão do resveratrol aparece como alternativa de tratamento da AR, destacando seus efeitos na inflamação. Este trabalho visa descrever a dietoterapia do resveratrol como coadjuvante anti-inflamatório no tratamento fisioterapêutico da AR. Para isso a metodologia utilizada consistiu em estudo descritivo, relativo e atual, através de levantamento bibliográfico científico. Considera-se que, a dietoterapia com a ingestão de resveratrol como coadjuvante da fisioterapia, combina uma terapia saudável que pode proporcionar melhorias no que se refere ao quadro inflamatório da AR. Todavia, é necessária a elaboração de mais estudos para se tornar mais sólida esta combinação terapêutica.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Fisioterapia; Inflamação; Resveratrol.

ABSTRACT

Inflammation is a reaction of vascularized tissues to an aggressive agent, being observed in Rheumatoid Arthritis (RA) as synovitis which causes bone erosions and, in some cases, extra-articular manifestations. Physical therapy associated with ingestion of resveratrol appears as an alternative treatment of RA, highlighting its effects on inflammation. This paper aims to describe the dietary treatment of resveratrol as an adjuvant anti-inflammatory in physical therapy for RA. The methodology used for this study consisted of descriptive and relative current through scientific literature. It is considered that the intake of dietary treatment with resveratrol as an adjunct therapy, combined therapy which can provide healthful improvements in relation to the inflammation of rheumatoid arthritis. However, it is necessary to prepare for further studies to become more solid this combination therapy.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Physical Therapy; Inflammation; Resveratrol.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fase Sinovite	20
Figura 2 – Fase Pannus	20
Figura 3 – Fase Anquilose	21
Figura 4 – Estrutura do trans-resveratrol	26
Figura 5 – Estrutura do cis-resveratrol	26

ABREVIATURAS

AA	Ácido Araccdônico
AINH	Anti-inflamatórios não hormonais
AR	Artrite Reumatoide
ARA	<i>American Rheumatism Association</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COX-1	Ciclooxigenase – 2 (constitutiva)
COX-2	Ciclooxigenase – 2 (indutiva)
DeCS	Descritores Controlados em Saúde
DMCD	Drogas modificadoras do curso da doença
ELAM-1	Molécula-1 de adesão de leucócitos endotelial
FAEMA	Faculdade de Educação e Meio Ambiente
FOA ₂	Fosfolipase A ₂
cFOA ₂	Fosfolipase A ₂ citosólica
sFOA ₂	Fosfolipase A ₂ secretora
ICAM-1	Molécula-1 de adesão intercelular
IL-1	Interleucina- 1

IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL- 6	Interleucina- 6
IL- 8	Interleucina- 8
IL-12	Interleucina- 12
iNOS	Óxido Nítrico Sintetase induzível
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
5-LOX	Lipoxigenase 5
15-LOX	Lipoxigenase 15
LPS	Lipopolissacarídeo
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
NO	Óxido Nítrico
PGE2	Prostaglandina
SIRT-1	Sirtuína-1
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
VCAM-1	Molécula-1 de adesão celular vascular

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL.....	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 INFLAMAÇÃO	16
4.2 ARTRITE REUMATOIDE (AR).....	18
4.2.1 Tratamento da AR	21
4.2.1.1 Tratamento fisioterapêutico da AR	23
4.3 DIETOTERAPIA DO RESVERATROL COMO COADJUVANTE ANTI- INFLAMATÓRIO NO TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DA AR.....	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

INTRODUÇÃO

No Japão e na China existem inúmeras práticas alimentares milenares e saudáveis que deram origem ao conceito de alimentos funcionais. Estes alimentos contribuem no funcionamento do organismo e auxiliam a prevenir ou mesmo curar disfunções e patologias. Alimento funcional faz parte da dieta habitual, mas, além dos nutrientes fundamentais, apresenta compostos biológicos bioativos que favorecem a saúde. (FRANÇA et al., 2010).

França et al. (2010) mencionam que os alimentos funcionais que modulam a função das células do sistema imune, podem contribuir para uma nova imunoterapia para o tratamento de doenças tão diversificadas como o câncer, infecções virais persistentes e autoimunidade. O resveratrol, encontrado principalmente nas cascas das uvas, faz parte deste grande número de alimentos benéficos e terapêuticos ao ser humano. E entre suas ações já comprovadas, destaca-se o efeito específico na inflamação.

Inflamação é uma resposta defensiva do organismo a um agente agressivo, caracterizada morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício. (BRASILEIRO FILHO, 2006). Uma resposta inflamatória normalmente é autolimitada e abrange a regulação negativa da expressão de proteínas próinflamatórias, ampliação da expressão de proteínas anti-inflamatórias e uma mudança do tônus vascular que favorece o processo de recrutamento primitivo das células imunes. A inflamação prolongada contribui para a patogênese de muitas doenças inflamatórias, incluindo bronquite, gastrite, esclerose múltipla, câncer e artrite reumatoide (AR). (CARLI, 2009).

A AR é uma patologia autoimune de causa não esclarecida, e se caracteriza por sinovite, erosão óssea e, em alguns casos, com manifestações extra-articulares. (MANGINI; MELO, 2003). Com a evolução da doença, os pacientes frequentemente afetados em seus anos mais produtivos, desenvolvem incapacidade para realizar suas atividades, tanto da vida diária como profissional, com impacto significativo para o paciente e para a sociedade.

O tratamento da AR envolve educação do paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional, além das abordagens cirúrgicas. (DA MOTA et al., 2012). A fisioterapia aparece como uma

das principais alternativas de tratamento da AR, destacando-se métodos no controle da inflamação. (ARAÚJO; SANTOS, 2010).

Na atualidade há um interesse inovador na investigação de plantas medicinais como opção ao tratamento de doenças como câncer e inflamações crônicas. A atividade eficiente dos produtos naturais pode-se iniciar com a participação do sistema imunológico. (CARLI, 2009). Carpen e Foppa (2012) esclarecem que o resveratrol com sua atividade biológica age no organismo com fins terapêuticos, atuando inclusive como anti-inflamatório.

O resveratrol é um polifenol natural, produzido por mais de 70 espécies de plantas em resposta a situações estressantes. Pode ser encontrado nas partes lenhosas do pinho, videira, nozes, amendoins, na pele das uvas, no vinho tinto, em bagas e outros frutos silvestres. (PARRILA; SANMIGUEL; MARTÍN, 2008). Zhang et al. (2009) expõem que este composto tem sido vastamente empregado para o tratamento de doenças auto-imunes como a AR.

Deste modo, a dietoterapia com ingestão de resveratrol como coadjuvante antiinflamatório no tratamento fisioterapêutico da AR surge como uma nova combinação terapêutica, que pode reforçar estudos para um conhecimento diferenciado com relação ao tratamento desta afecção.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever a dietoterapia do resveratrol como coadjuvante anti-inflamatório no tratamento fisioterapêutico da artrite reumatoide.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Explicar a inflamação e suas características relacionando os mediadores envolvidos no processo inflamatório;
- Conceituar a artrite reumatoide discorrendo sobre seus principais sinais e sintomas e tratamentos pertinentes para melhora do quadro clínico;
- Discorrer sobre a intervenção fisioterapêutica na artrite reumatoide dando ênfase no controle da inflamação como objetivo principal;
- Definir o resveratrol, suas ações no organismo, focando nos efeitos anti-inflamatórios e relacionando-os à artrite reumatoide e ao tratamento fisioterapêutico nesta patologia.

3 METODOLOGIA

Estudo descritivo, relativo e atual, através de levantamento bibliográfico científico publicado na base de dados indexada Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e em livros da Biblioteca Júlio Bordignon da Faculdade de Educação e Meio Ambiente– FAEMA.

Foram incluídos na pesquisa artigos em português, espanhol e inglês; publicados no período de 2001 a 2012 e com as palavras-chave em consonância com os descritores Controlados em Saúde - DeCS, a conhecer: Artrite Reumatoide/ Artritis Reumatoide/ Rheumatoid Arthritis, Fisioterapia/Fisioterapia/ Physical Therapy, Inflamação/Inflamación/Inflammation e Resveratrol/Resveratrol/Resveratrol.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 INFLAMAÇÃO

Inflamação ou flogose (do grego *phlogos*, do latim *inflamare*, que significam pegar fogo) é uma reação dos tecidos vascularizados a um agente agressivo distinguida morfológicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício. (BRASILEIRO FILHO, 2006). Em outras palavras é definida como reação complicada de tecidos vascularizados à infecção, exposição a toxinas ou lesão celular, culminando em extravasamento de proteínas plasmáticas e leucócitos. (LOPES; CAMPOS; NASCIMENTO, 2011). Não obstante, este mecanismo de defesa em muitos casos causa danos ao organismo. (BRASILEIRO FILHO, 2006).

Na antiguidade os gregos já conceituavam a reação inflamatória pelos seus sintomas e sinais correspondentes, considerados sinais cardinais: calor, rubor, tumor e dor. (BRASILEIRO FILHO, 2006). O “calor” é o aumento da temperatura no local; o “rubor” é a dilatação de pequenos vasos com aumento da permeabilidade vascular; já o terceiro sinal, o “tumor”, é devido ao edema ocasionado pelo extravasamento de plasma no local. Esses três sintomas desempenham pressão nos nociceptores que provocam o quarto sinal, a “dor”. (DUNDER, 2009). Somente no século XIX, as alterações funcionais tiveram sua importância reconhecida. Jhon Hunter, em 1774, em uma das primeiras observações científicas sobre inflamação sugeriu sua relação com fenômenos circulatórios. (BRASILEIRO FILHO, 2006).

Lima et al. (2007) explicam que a reação inflamatória em fase aguda caracteriza-se por uma variedade de eventos interrelacionados, entre os quais aumento no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular na região lesada, exsudação de fluido (edema), dor localizada, migração e acúmulo de leucócitos inflamatórios dos vasos sanguíneos para o interior do tecido, formação de tecido de granulação e reparo tecidual. Os autores destacam que as respostas defensivas, incluindo a inflamação, são geralmente favoráveis ao organismo, agindo para limitar a sobrevivência e propagação dos patógenos invasores, promover a sobrevivência do tecido, reparo e recuperação, e conservar a energia do organismo. No entanto, uma inflamação extensiva, de longo período ou não regulada é altamente prejudicial ao organismo.

Uma resposta inflamatória comum é autolimitada e abrange a regulação negativa da expressão de proteínas próinflamatórias, ampliação da expressão de proteínas anti-inflamatórias e uma mudança do tônus vascular que favorece o processo de recrutamento primitivo das células imunes. **A inflamação prolongada contribui para** a patogênese de muitas doenças inflamatórias, incluindo bronquite, gastrite, esclerose múltipla, câncer e **AR**. (CARLI, 2009, grifo meu).

Na fase aguda da inflamação, com a atuação do Fator Nuclear Kappa Beta (NF- κ B), ocorre uma rápida entrada de granulócitos, mais especificamente neutrófilos, seguidos pela ação de monócitos e macrófagos no tecido comprometido (SERHAN; SAVIL, 2005). O NF- κ B é um fator transcricional relacionado à ativação dos macrófagos através da ligação a regiões promotoras de genes relacionados a expressão de mediadores próinflamatórios como o Fator de Necrose tumoral- alfa (TNF- α), o Óxido Nítrico Sintase induzível (iNOS), a Interleucina-6 (IL-6), e a Ciclooxigenase-2 indutiva (COX-2). (CARLI, 2009).

Com o infiltrado de macrófagos sobrevém liberação de radicais peróxidos livres e de mediadores pró-inflamatórios como as prostaglandinas (PGE₂), a bradicinina e a histamina. (DUNDER, 2009). No princípio da cascata inflamatória encontram-se as fosfolipases A₂ (FOA₂), enzimas da família das catalases com disposição de hidrolisar fosfolipídios de membrana. As FOA₂ secretam ácidos de cadeia livre (YEDGAR; COHEN; SHOSEYOV, 2006), em especial o ácido aracdônico (AA). Dentre as FOA₂ destacam-se duas isoformas, a FOA₂ citosólica (cFOA₂) e secretora (sFOA₂). A cFOA₂ hidrolisa o fosfolipídios através de canais Ca⁺² dependentes, tornando a cFOA₂ importante na inflamação, pois ela atua na produção de eicosanoides que geram a ativação de monócitos e a adesão endotelial. Já a sFOA₂ possuem participação na resposta imune inata contra bactérias gram positivas. (GRÖNROOS et al., 2005).

Atuando como sinalizador celular para a liberação da cFOA₂ que fica armazenada em células inflamatórias, contribuindo para produção do AA, as FOA₂ têm função relevante na inflamação crônica (BOYANOVSKY; WEBB, 2009), pois atuam como um sinalizador celular para a liberação da cFOA₂ que fica armazenada em células inflamatórias, cooperando para produção do AA. (GILROY et al., 2004). O AA, por sua vez, tem papel essencial na inflamação, pois pode ser metabolizado pelas enzimas ciclooxigenase (COX-1 constitutiva e COX-2 indutiva) e lipoxigenase (15-LOX e 5-LOX), por vias diferentes, gerando eicosanoides distintos como

tromboxanos, leucotrienos e PGE₂; estas substâncias estão relacionadas aos processos patogênicos de inflamação. (DUNDER, 2009).

A PGE₂ é fundamental para o domínio do fluxo sanguíneo e dilatação das veias. (LEVY et al., 2001). Apresenta diversas funções no organismo como aumentar a contração do útero no momento do parto, indução de sono, além de estarem relacionadas aos mecanismos de proteção gástrica. (WALLACE, 2008). Células adjacentes ao local da inflamação sofrem influência direta dos mediadores encontrados no exsudato inflamatório líquido; dentre eles destacam-se elementos da cascata do sistema complemento que provocam liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos. (DUNDER, 2009).

Carli (2009) revela que, nos macrófagos, o Lipopolissacarídeo (LPS) é o estímulo melhor caracterizado para a indução de genes transcricionais codificadores de proteínas próinflamatórias. De tal estimulação deriva a síntese de enzimas como a iNOS, responsável pela produção de óxido nítrico (NO). O NO produzido pela iNOS através da conversão de L-Arginina em L-citrulina, exerce um papel essencial nas reações inflamatórias.

Carli (2009) cita que além do NO, outras moléculas imunológicas estão envolvidas em processos inflamatórios. A interleucina-1 (IL-1), a IL-6, a interleucina-12 (IL-12) e o TNF- α são conhecidas por serem citocinas próinflamatórias que possuem uma multiplicidade de atividades biológicas vinculadas a imunopatogenicidade de doenças inflamatórias crônicas e agudas. A função do TNF- α inclui ativação e quimiotaxia dos leucócitos, indução da expressão de moléculas de adesão nos neutrófilos, células endoteliais e na regulação da produção de outras citocinas próinflamatórias.

Dunder (2009) alega que a inflamação se trata de uma resposta imune natural e que por isso há uma tendência do organismo em voltar à condição de homeostasia, pois o mesmo secreta mediadores anti-inflamatórios. Entretanto, as reações inflamatórias muitas vezes provocam implicações ao organismo, principalmente quando se tornam crônicas como no caso da AR.

4.2 ARTRITE REUMATOIDE (AR)

A **Artrite Reumatoide (AR)** é uma patologia autoimune de causa não esclarecida e **se caracteriza por inflamação** sinovial e erosão óssea e, em alguns

casos, com manifestações extra-articulares. (MANGINI; MELO, 2003, grifo meu). Louzada-Junior et al. (2007) a definem como uma doença autoimune, de caráter inflamatório e de etiologia desconhecida, caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que ocasiona deformidade e destruição das articulações, em virtude da destruição óssea e cartilaginosa. Podendo ocorrer manifestações sistêmicas associadas. Fellet et al. (2002) relacionam sua etiologia a fatores emocionais, ambientais, hereditários e imunológicos.

A AR foi inicialmente denominada Gota Astênica, por Augustin-Jacob Landré-Beauvais em 1800, em sua tese de doutorado com o título "*Doit-on admettre une nouvelle espèce de goutte, sous la dénomination de goutte asthénique primitive?*". E somente em 1907, o termo AR foi atribuído por Sir Archibald Garrod. De acordo com a *American Rheumatism Association* (ARA) e com o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, os critérios para classificação da AR são: rigidez matinal com duração de ao menos uma hora, edema de tecidos moles de três ou mais áreas articulares, edemas das articulações interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas ou do punho, edemas simétricos, nódulos reumatóides, presença de fator reumatóide diagnosticado por exame clínico, erosões radiográficas e/ou osteopenia periarticular nas articulações da mão e/ou punho. (KÜLKAMP et al., 2009).

Em geral a AR se aloja de maneira artilosa, com sintomas gerais, como mialgia, febre baixa, fadiga, astenia e mal-estar, podendo, no entanto, em cerca de 20% a 30% dos casos se iniciar com artrite aguda. A AR pode ser mono ou oligoarticular, de maneira aditiva e com ritmo inflamatório, sendo que a dor se acentua pela manhã e após descanso prolongado. No decorrer da sua evolução, qualquer articulação sinovial pode ser acometida, tendo preferência no início da doença as articulações metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas, ombros e joelhos. (FELLET et al., 2002).

Na AR, o sistema imunológico não funciona perfeitamente e pode investir contra as próprias articulações e alguns órgãos do corpo onde os leucócitos se transferem da corrente sanguínea, invadindo os tecidos das articulações e acarretando inflamação. O líquido sinovial contendo células inflamatórias se acumula na articulação. As células imunológicas e inflamatórias no tecido e no fluido da articulação secretam muitas substâncias, incluindo enzimas, anticorpos e outras

moléculas (citocinas), que invadem a articulação e podem originar agravos à mesma. (SILVA; NOVARETTI; BALDAN, 2009).

As alterações inflamatórias articulares (Figura 1) sobrepõem-se a progressiva desmineralização do osso subcondral (osteopenia periarticular), originando o pannus (Figura 2), que por sua vez, determina comprometimentos da cartilagem hialina, exposição cortical, erosões ósseas marginais e progressiva destruição arquitetural, com prejuízo no alinhamento articular. O estágio mais avançado da patologia distingue-se pela dominação da fibrose, implicação final do tecido de granulação destrutivo com anquilose (Figura 3), deformidade e reabsorção óssea. (SILVA, NOVARETTI; BALDAN, 2009).

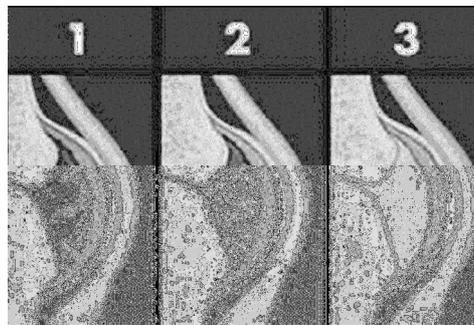


Figura 1- Fase Sinovite

Fonte: FELLET et al., 2002

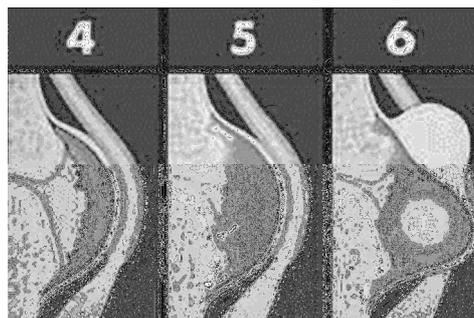


Figura 2- Fase Pannus

Fonte: FELLET et al., 2002

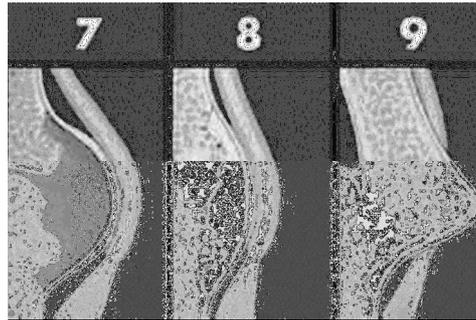


Figura 3- Fase Anquilose

Fonte: FELLET et al., 2002

A inflamação persistente na AR é um fenômeno bastante peculiar. (SILVEIRA; BOERY; BOERY, 2006). Torigoe e Laurindo (2006) comentam que a inflamação se deve à ativação de macrófagos e linfócitos que liberam uma variedade de mediadores inflamatórios como as citocinas, moléculas de adesão e metaloproteinases. Disto deriva um maior recrutamento de células inflamatórias, liberação de radicais livres, migração e proliferação de células endoteliais e agregação plaquetária. Este processo também é explicado na formação da placa aterosclerótica, cujo ponto e mecanismo de ruptura possuem semelhanças com a destruição das estruturas articulares e a sinovite reumatoide. Na AR, diversas pesquisas demonstraram a disfunção vascular endotelial presente nesta patologia ao analisar a redução da complacência arterial nestes pacientes e também a sua relação com a atividade inflamatória.

A maioria dos pacientes com AR, apresenta um quadro clínico diferenciado, com períodos de melhora e exacerbação. Com o progresso da doença, os pacientes, frequentemente afetados em seus anos mais produtivos, desenvolvem incapacidade para realizar suas atividades, tanto da vida diária como profissional, com impacto expressivo para o paciente e para a sociedade. (MANGINI; MELO, 2003).

4.2.1 Tratamento da AR

Para Louzada-Junior et al. (2007), o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são imprescindíveis para o controle da atividade da doença e para prevenir incapacidade funcional e lesão articular irreversível. Em torno de 70% dos pacientes com doença ativa desenvolvem alterações articulares nos dois primeiros

anos da patologia. O acompanhamento e a avaliação clínica da AR, diferentemente de outras doenças crônicas como a hipercolesterolemia ou a hipertensão arterial, não estão baseados apenas em uma única medida quantitativa e patognomônica. A avaliação da dor e do edema articular, da perda funcional, bem como a quantificação do fator reumatoide, da proteína C reativa e da velocidade de hemossedimentação, são úteis para o estabelecimento do diagnóstico, da atividade da patologia e da eficiência terapêutica. A avaliação do prognóstico, que detectaria tanto atividade quanto presença de lesão tecidual na AR, envolve questionários de escore de capacidade funcional.

Külkamp et al. (2009) expõem que as formas de prevenção da AR e tratamento dos acometidos não estão totalmente estabelecidos e a própria cura parece uma meta sem prazo para ser obtida. Além do tratamento fisioterapêutico e farmacológico, fortes evidências têm sido observadas ao longo dos anos com relação aos benefícios do exercício físico no tratamento da AR. Louzada-Junior et al. (2007) mencionam que entre os principais objetivos do tratamento da AR incluem: prevenção e controle da lesão articular, prevenção da perda funcional, redução da dor e melhora da qualidade de vida do paciente.

Da Mota et al. (2012) afirmam que o tratamento da AR envolve educação do paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional, além das abordagens cirúrgicas e dietas, que são utilizadas como terapias alternativas. As terapias farmacológicas incluem uso de AINH, corticoides, DMCD sintéticas e biológicas e drogas imunossupressoras.

Laurindo et al. (2004) comentam que, quando o tratamento cirúrgico é indicado, este deve ser feito o mais precoce possível em situações onde medidas conservadoras não produzam controle dos sintomas, ou não permitam níveis mínimos aceitáveis de atividades de vida diária, como trabalho, atividades domésticas, deambulação por 30 minutos e independência.

Da Mota et al. (2012) explicam que, em condições favoráveis e dependendo da indicação, o tratamento cirúrgico contribui para melhora da função, da mobilidade, do controle da dor e da qualidade de vida do paciente com AR. Os procedimentos cirúrgicos incluem, entre outros: sinovectomia, liberação de neuropatias compressivas (por exemplo, túnel do carpo), reparo e transferência de tendões, artroplastia total e estabilização de vértebras cervicais instáveis.

Como o paciente com AR é muitas vezes acompanhado por uma equipe multidisciplinar, é indispensável que todos os profissionais tenham os mesmos objetivos e trabalhem em conjunto e em harmonia. (DA MOTA et al., 2012)

4.2.1.1 Tratamento fisioterapêutico da AR

No tratamento da AR, o paciente tem o direito de receber informações sobre suas condições e sobre as alternativas terapêuticas disponíveis, e de participar ativamente das escolhas. O paciente que entende sua condição e compreende a ação dos medicamentos, os métodos de prevenção de deformidades e o processo de reabilitação, apresenta melhor evolução clínica. O paciente deve ser esclarecido sobre o papel dos exercícios, da proteção articular e das técnicas específicas de fisioterapia, para que possa dedicar-se às atividades de prevenção de deformidades articulares. Além disso, deve ser norteado sobre as possibilidades de ajuste de equipamentos domésticos e de modificação do ambiente de trabalho. (DA MOTA et al., 2012).

Da Mota et al. (2012) elucidam que, durante as fases de atividade da doença, o repouso contribui para a diminuição do processo inflamatório, devendo-se atentar, porém, para a possibilidade de complicações, como rigidez articular e deformidades em flexão. A cinesioterapia trabalha exercícios passivos, nas fases iniciais, e exercícios ativos, isométricos e/ou isotônicos. O objetivo desses programas de exercícios é garantir manutenção, restauração ou ganho da amplitude de movimento articular, fortalecimento e alongamento muscular, capacidade aeróbica e desempenho para habilidades peculiares.

Os exercícios dinâmicos como caminhada, corrida, bicicleta, hidroginástica e natação melhoram o condicionamento cardiovascular e podem auxiliar na prevenção da limitação relacionada à AR. Os meios físicos podem ser utilizados como adjuvantes no domínio da algia, da contratatura muscular e da rigidez da articulação. (DA MOTA et al., 2012).

Ferreira et al. (2008) descrevem que a hidroterapia é uma das alternativas terapêuticas mais antigas da fisioterapia e que é um recurso extremamente empregado no processo de reabilitação, especialmente em pacientes reumáticos, por possuir determinadas vantagens com relação às propriedades físicas e efeitos fisiológicos proporcionados pelo meio aquático. É comumente sugerida para

pacientes com artrite, pois propicia uma gama de benefícios, incluindo redução de dor, edema e da sobrecarga sobre as articulações já afetadas. A hidroterapia promove reações diferenciadas daquelas experimentadas em solo, beneficiando o retorno venoso, melhorando a circulação periférica, além de proporcionar um efeito relaxante e massageador, agindo dessa forma nas principais queixas de pacientes com AR, incluindo aquelas relacionadas à inflamação.

No tratamento inclui-se ainda a redução da dor por meio da idealização de atividades de estimulação, repouso regular, alternância nos padrões de movimento articular e uso de órteses e outros dispositivos. Inserida nesta terapia, a órtese é definida como qualquer dispositivo médico usado no corpo do paciente para suportar, alinhar, posicionar, imobilizar, prevenir ou corrigir deformidades, auxiliar na força muscular ou melhorar a função articular. Esta possui a capacidade de reduzir a dor e a inflamação locais pelo alívio da tensão e da carga sobre determinada articulação. (DA MOTA et al., 2012).

Fellet e Scotton (2001) abordam que os principais métodos fisioterápicos utilizados nas complicações da AR incluem: cinesioterapia (através de movimentos ativos e passivos); eletroterapia com ondas curtas, ultra-som e eletroestimulação; termoterapia com compressas quentes e frias, mecanoterapia com mesa Kanavel e bicicletas, Hidroterapia com hidroginástica, turbilhão, tanque hubard e balneoterapia. Os autores afirmam que o objetivo principal do tratamento visa o controle do processo inflamatório.

Silveira, Boery e Boery (2006) alegam que, o efeito do resfriamento em tecido vivo com fins terapêuticos tem sido empregado na fisioterapia em uma série de afecções. O controle de edemas, da inflamação e a redução da dor são as indicações mais comuns para a aplicação da crioterapia. Os efeitos da crioterapia são extremamente importantes no controle da fase aguda da AR. O portador de AR apresenta, durante a crise, um quadro de sinovite inflamatória aguda e a aplicação de modalidades crioterapêuticas nessa fase contribui significativamente para a redução dos sinais e sintomas.

O benefício da crioterapia no tratamento de uma articulação com reação inflamatória está na vasoconstrição com redução de edema e indiretamente no alívio da dor. A redução no metabolismo da membrana sinovial reduz a necessidade de oxigênio desse tecido, diminuindo a progressão do potencial destrutivo da inflamação sobre os componentes articulares, além de minimizar a produção de

novos mediadores inflamatórios, que atuam diretamente no controle da fase aguda. (SILVEIRA; BOERY; BOERY, 2006).

Silva, Novaretti e Baldan (2009) afirmam que os fisioterapeutas utilizam-se frequentemente do laser de baixa intensidade com o intuito de promover um controle do processo inflamatório e da algia, além de beneficiar o processo de cicatrização. Existe a hipótese de que a irradiação da cápsula pode atenuar a dor aguda através do controle da atividade inflamatória na cápsula articular.

No quadro inflamatório, a termoterapia atua promovendo grande alívio do paciente. Sendo que, combinando-a a outros recursos fisioterapêuticos como alongamentos, mobilidade articular e exercícios físicos permitem restaurar efetivamente o quadro inflamatório e funcional do paciente portador da afecção reumática. (ARAÚJO; SANTOS, 2010).

Em detrimento deste tratamento tradicional, as dietas podem ser incluídas como terapia alternativa e são utilizadas geralmente por pacientes com doenças crônicas, como é o caso da AR. Porém, esta terapia deve sempre ser iniciada com orientação médica. (DA MOTA et al., 2012).

4.3 DIETOTERAPIA DO RESVERATROL COMO COADJUVANTE ANTI-INFLAMATÓRIO NO TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO DA AR

Muitas patologias envolvem inflamação, e esta pode ser a etiologia de dano tecidual como ocorre na AR. (LIMA et al., 2007). Sabe-se que a inflamação medeia todas as fases da aterosclerose desde a iniciação até a progressão e, finalmente, a ruptura da placa. A molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1) e a IL-6 facilitam a aderência dos monócitos à superfície endotelial e a migração transendotelial de leucócitos. Este processo está exacerbado quando se elevam os níveis de LPS no sangue devido a maus hábitos alimentares ou predisposição genética e estimula o endotélio a aumentar a expressão de moléculas de adesão e potencializa a resposta inflamatória. (MATOS et al., 2012).

França et al. (2010) mencionam que os alimentos funcionais que modulam a função das células do sistema imune podem contribuir para uma nova imunoterapia para o tratamento de doenças tão diversificadas como o câncer, infecções virais persistentes e autoimunidade. O resveratrol encontrado principalmente nas cascas das uvas faz parte deste grande número de alimentos

benéficos e terapêuticos ao ser humano. E entre suas ações já comprovadas em estudos, destaca-se o efeito específico na inflamação.

O resveratrol é um polifenol natural, produzido por mais de 70 espécies de plantas em resposta a situações estressantes. Um deles é encontrado nas partes lenhosas do pinho, videira, nozes, amendoins, na pele das uvas, no vinho (especialmente o vinho tinto), em bagas e outros frutos silvestres. (PARRILA; SANMIGUEL; MARTÍN, 2008). Rocha (2010) acrescenta que o resveratrol, com sua atividade de fitoalexina, produz respostas a condições adversas tais como radiação ultravioleta e ataque de patógenos. E que este é identificado em amoras, amendoins e uvas, que por sua vez estão inseridas na dieta humana.

Bastos, Rogero e Arêas (2009) definem o resveratrol como uma fitoalexina composta por dois anéis fenólicos ligados por uma dupla ligação. Esse composto existe em duas isoformas: trans-resveratrol (Figura 4) e cis-resveratrol (Figura 5), sendo o trans-resveratrol a forma mais estável, a qual é encontrada em uvas e ainda no vinho tinto.

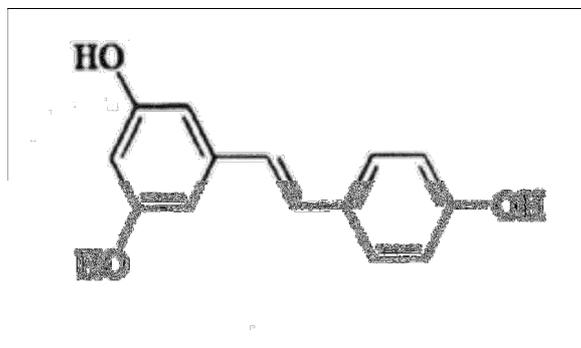


Figura 4- Estrutura do trans-resveratrol

Fonte: SAUTTER, 2005

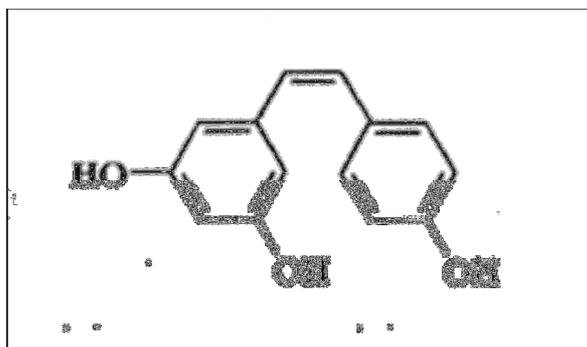


Figura 5- Estrutura do cis-resveratrol

Fonte: SAUTTER, 2005

Estudos realizados demonstram que o **resveratrol apresenta efeitos** antitrombogênicos, antiosteoporóticos, antimicrobianos, antitumorais e **anti-inflamatórios**. O mesmo possui a capacidade de inibição a várias enzimas antiinflamatórias, incluindo a ciclooxigenase e a lipooxigenase. (PARRILA; SANMIGUEL; MARTÍN, 2008, grifo meu). Sautter (2005) ressalta que a atividade antiinflamatória do resveratrol é elucidada pela inibição da transcrição e atividade da ciclooxigenase (COX-1 e COX-2), inibindo também a síntese de tromboxinas, portanto, agindo inclusive como anticoagulante.

O resveratrol, encontrado no vinho tinto, atua impedindo o início da inflamação e da oncogênese, mostrando intenso efeito inibitório na geração de NO por macrófagos ativados e pode inibir a atividade do NF-κB e induzir a apoptose das células transformadas, reduzindo assim, a mortalidade nas doenças coronarianas e em certos tipos de câncer. (CARLI, 2009).

Bastos, Rogero e Arêas (2009) destacam a ação do resveratrol por sua inibição *in vitro* à expressão de citocinas próinflamatórias em células pulmonares estimuladas com LPS e sua supressão a ativação do NF-κB. O resveratrol também bloqueia *in vitro* a expressão gênica das enzimas COX-2 e iNOS e das moléculas de adesão de superfície celular, como a molécula-1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula-1 de adesão de leucócitos endotelial (ELAM-1) e VCAM-1. Uma vez que os genes que codificam para essas proteínas são ajustados pelo fator de transcrição NF-κB, é provável que esse efeito anti-inflamatório do resveratrol seja decorrente da sua ação supracitada sobre o caminho de sinalização do NF-κB.

O resveratrol, com sua atividade biológica, age no organismo com fins terapêuticos, inibindo a peroxidação de lipoproteínas e prevenindo doenças cardiovasculares. (CARPEN; FOPPA, 2012). Este composto protege o sistema cardiovascular por uma série de mecanismos, incluindo: a inibição da oxidação de baixa densidade da lipoproteína mediada pelo resveratrol; a inibição da agregação plaquetária; a síntese de eicosanoides próaterogênicos; a inibição da proliferação celular e a elevação do vasorrelaxamento. O tipo de resveratrol presente no suco de uva e no vinho, é considerado o principal polifenol responsável por propiciar benefícios cardiovasculares devido às propriedades antioxidantes e atividades antiplaquetárias. (MATOS et al., 2012).

O resveratrol possui propriedades anti-inflamatórias que se manifestam como a inibição da expressão de VCAM-1, a adesão de monócitos às células endoteliais, e

interleucina-1 beta (IL-1- β) induzida por LPS, a liberação de IL-6 dos monócitos e a inibição da síntese de TNF- α . O TNF- α é uma potente citocina inflamatória expressa em amplas quantidades no soro e no líquido sinovial de pessoas com AR. Ele promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas IL-1, IL-6 e Interleucina (IL-8), e estimula a produção de proteases. A inibição do TNF- α evidenciou ser uma forma efetiva e veloz de conter a atividade da doença. (DA MOTA, 2012).

Matos et al. (2012) acrescentam ainda, que os mecanismos pelos quais o resveratrol inibe a formação de lesões ateroscleróticas avançadas parecem decorrer do efeito inibitório sobre a oxidação das proteínas de baixa intensidade (LDL- *Low Density Lipoproteins*), a agregação plaquetária e a proliferação vascular de células musculares lisas. A oxidação do LDL é a principal causa de lesão endotelial e indução da expressão de moléculas pró-inflamatórias em células endoteliais.

Yeung et al. (2004) ressaltam que o tratamento de células com resveratrol, potencializa a proteína sirtuína-1 (SIRT-1), produzindo um efeito que está correlacionado com a perda de NF- κ B. Zhang et al. (2009) expõem que o resveratrol extraído de uma planta chamada *Polygonum cuspidatum* encontrada na China, é uma das mais ricas fontes conhecidas de ativador SIRT-1, e tem sido vastamente empregado para o tratamento de doenças auto-imunes como a AR.

Carpen e Foppa (2012) explicam que ainda não existem registros que especifiquem a quantidade diária sugerida de resveratrol. No caso do vinho, atualmente apenas recomenda-se a ingestão de uma “taça” ao dia, pois estudos ainda estão sendo verificados sobre os efeitos da ingestão do resveratrol em períodos prolongados.

Rocha (2010) ressalta que a dietoterapia do resveratrol é estimada em uma concentração para corresponder a sua ingestão diária contida em 1 litro e meio de suco de uva por dia para pessoas de 70 Kg.

É necessário orientar o paciente a sempre consultar o médico antes de iniciar uma dietoterapia, pois o pretendido tratamento alternativo pode induzir algum dano ao paciente. Sendo que tal método não deve substituir a terapia clássica para a AR, apenas ser associado ao tratamento. (DA MOTA et al., 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta inflamatória do organismo, após sofrer uma agressão, normalmente é autolimitada e contribui para o aumento da expressão de proteínas anti-inflamatórias que favorece o processo de recrutamento das células imunes. Porém, a inflamação prolongada coopera para a patogênese de muitas doenças inflamatórias, incluindo a AR.

A AR tem causado complicações expressivas aos seus portadores, sendo muito difícil minimizar os problemas causados por ela no dia a dia. Atualmente há enorme preocupação em determinar possibilidades de tratamento que possam controlar os sintomas nas doenças inflamatórias crônicas como a AR.

A eficácia nos tratamentos propostos tem sido outra preocupação constante. Deste modo, como coadjuvante da fisioterapia, a dietoterapia com a ingestão de resveratrol combina uma terapia saudável que pode proporcionar melhorias ao portador da AR, principalmente no que se refere à inflamação. Isto, com o intuito de reduzir o uso de medicamentos nesta afecção, que conforme já relatado podem trazer prejuízos à saúde.

Por fim, considera-se que a fisioterapia influencia significativamente no tratamento de portadores de AR, e que o resveratrol com suas propriedades benéficas precisa ser mais divulgado. Sendo ainda necessária, a elaboração de mais estudos para se tornar mais sólida esta combinação terapêutica anti-inflamatória.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, L. S.; SANTOS, M. S. B. **Perfil sociodemográfico e o tratamento fisioterapêutico em portadores de afecções reumáticas atendidos no Ambulatório de Fisioterapia do Hospital das Clínicas da UFPE.** Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2010.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; AREAS, J. A. G. **Mecanismos de Ação de Compostos bioativos dos Alimentos não Contexto de Processos Inflamatórios relacionados à obesidade.** Arq Bras Endocrinol Metab , São Paulo, v 53, n. 5, julho de 2009. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302009000500017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 de junho de 2013.

BOYANOVSKY, B.B., WEBB, N.R. Biology of secretory phospholipase A₂. **Cardiovasc Drugs Ther.** V.23, p. 61-72, 2009.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo, Patologia.** 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

CARLI, C. B. A. **Atividade antiinflamatória e antitumoral da fração Terpenoídica e de b-sitosterol obtidos de qualea multiflora.** Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Araraquara, 2009.

CARPEN, K.; FOPPA, T. **Validação de metodologia analítica para o doseamento de resveratrol em vinhos brancos.** RIES, V.1, n.2, p. 49-61, Caçador, 2012.

DA MOTA, L. M. H. et al . Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatóide. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 52, n. 2, abr. 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042012000200002 lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 23 maio 2013.

DUNDER, R. J. **Atividade Antiinflamatória da Fração Hexânica de Agave Sisalana.** Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2009.

FELLET, A. J. et al. Artrite na mulher. **RBM rev. bras. Med.** Grupo Editorial Moreira Jr. pp. 307 a 317. São Paulo, 2002.

FELLET, A. J.; SCOTTON, A. S. Artrite Reumatóide. **RBM rev. bras. Med.** Grupo Editorial Moreira Jr. pp. 39 a 48 São Paulo, 2001.

FERREIRA, L. R. F. et al . Efeitos da reabilitação aquática na sintomatologia e qualidade de vida de portadoras de artrite reumatóide. **Fisioter. Pesqui.** São Paulo, v.15,n.2, 2008.<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180In g=en&nrm=iso>. Acesso em 22 Maio 2013.

FRANÇA et al., Semelhança de alimentos funcionais e biomateriais com relação à tolerância imunológica. **Rev. Simbio-Logias**, V.3, n.4, 2010.

GILROY, D. W.et al. A novel role for phospholipase A2 isoforms in the checkpoint control of acute inflammation. **FASEB J.** V. 18, p. 489-498, 2004.

GRÖNROOS, J. O. et al. Roles of group IIA phospholipase A2 and complement in killing of bacteria by acute phase serum. **Scand J Immunol.** V. 62, p. 413-419, 2005.

KÜLKAMP, W. et al. Artrite reumatóide e exercício físico: resgate histórico e cenário atual. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde.** Vol. 14, N. 1, Santa Catarina, 2009.

LAURINDO, I. M. M. et al. Artrite reumatóide:. Diagnóstico e Tratamento de **Rev. Bras.Reumatol.** , São Paulo, v 44, n. 6, dezembro de 2004. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php? script=sci_arttext&pid = S0482-5004200400600007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 27 de maio de 2013.

LEVY, B. D. et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. **Nat Immunol.** V. 2, p. 612-619, 2001.

LIMA, R. R. et al . Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Rev. Para. Med.** Belém, v. 21, n. 2, jun. 2007. Disponível em < http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010159072007000200006&lng=pt&nrm=isso >. Acesso em 22 maio 2013.

LOPES, P. R. R.; CAMPOS, P. S. F.; NASCIMENTO, R. J. M., **Rev. Ciências. Med. Biol.**, , v.10, n.3, p.317-325, Salvador, 2011.

LOUZADA-JUNIOR, P. et al . Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v. 47, n. 2, abr. 2007 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042007000200002&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 22 maio 2013.

MANGINI, C.; MELO, F. A. F. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v. 43, n. 6, dez. 2003 . Disponível em<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482500420030006000 02&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 14 jun. 2013.

MATOS, R. S. et al. Resveratrol provocantes efeitos antiaterogênicos em um Modelo animais de aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.** , São Paulo, v 98, n. 2, fevereiro de

2012. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2012000200006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22 de maio de 2013. Epub 09 de janeiro de 2012.

PARRILA; F. M.; SANMIGUEL, G. S.; MARTÍN, I. L. E. **Resveratrol: Nuevos retos en el tratamiento antienvjecimiento**. Dossier. Salud Estética. Valencia, 2008.

ROCHA, K. K. H. R. **Efeitos do resveratrol, polifenol da uva, sobre metabolismo basal e hepático, estresse oxidativo e perfil lipídico em ratos submetidos a dieta rica em sacarose e sua associação ao consumo de etanol**. Instituto de Biociências (IBB). Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, 2010.

SAUTTER, C. K. et al. Determinação de resveratrol los sucos de uva no Brasil. **Ciênc. Tecnol. Alimentos**. Campinas, v 25, n. 3, setembro de 2005. Disponível a partir<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101008&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 28 maio 2013.

SERHAN, C. N.; SAVILL, J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. **Nat Immunol**. V.6, p. 1191-1197, 2005.

SILVA, D. P. S.; NOVARETTI, A. P. O. C.; BALDAN, C. Efeito analgésico do laser de baixa intensidade (LILT) na artrite reumatóide aguda. **Rev Inst Ciênc Saúde**; 27(1):35-8, São Paulo, 2009.

SILVEIRA, D. W. S.; BOERY, E. N., BOERY R. N. S. O. Reflexões acerca da crioterapia na fase aguda da Artrite Reumatóide e suas correlações com a crioglobulinemia. Departamento de Saúde, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB). **Rev.Saúde.Com**; 2(2): 153-160, Jequié, 2006.

TORIGOE, D. Y.; LAURINDO, I. M. M. Artrite reumatóide e Doenças cardiovasculares. **Rev. Bras. Reumatol.** , São Paulo, 2006. Disponível a partir do <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048250042006000700010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 14 de junho de 2013.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself?. **Physiol Rev**. V. 88, p.1547-1565. 2008.

YEDGAR, S., COHEN, Y., SHOSEYOV, D. Control of phospholipase A₂ activities for the treatment of inflammatory conditions. **Biochem Biophys Acta**. V.1761, p. 1373-1382, 2006.

YEUNG, F. et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase **The EMBO Journal** (2004) 23, 2369–2380. European Molecular Biology Organization. Department of Biochemistry and Molecular Genetics. University of Virginia, Charlottesville, USA, 2004.

ZHANG, J. et al. S. The type III histone deacetylase Sirt1 is essential for maintenance of T cell tolerance in mice. **J Clin Invest**, v. 119, n.10, p. 3048-58, 2009.