



CURSO DE NUTRIÇÃO

JÚLIA CAMATTI

**INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS AUTOIMUNES**

Sinop/MT

2024

CURSO DE NUTRIÇÃO

JÚLIA CAMATTI

**INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS
CRÔNICAS AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à Banca Avaliadora do Departamento de Nutrição, do Centro Universitário de Sinop – UNIFASIPE, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.
Orientador(a): Me. Rafael Morales

Sinop/MT

2024

JÚLIA CAMATTI

**INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO EM CONDIÇÕES INFLAMATÓRIAS CRÔNICAS
AUTOIMUNES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora do Curso de Nutrição – do centro Universitário de Sinop – UNIFASIPE como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Aprovado em:

Professor Orientador: Me. Rafael L. Morales
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Professor(a) Avaliador(a):
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE

Professora Avaliadora: Larissa Naiana Rauber
Departamento de Nutrição – UNIFASIPE
Coordenador do Curso de Nutrição

Sinop/MT

2024

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho especialmente às pessoas que acreditam no meu potencial e que estão presentes na minha vida, me acompanhando e incentivando.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço primeiramente a Deus, pela saúde, inteligência, força e bençãos para ter chegado até aqui.
- Agradeço aos meus pais por ter me proporcionado oportunidades de estudar e realizar meus sonhos profissionais.
- Agradeço ao meu orientador que com seus conhecimentos me auxiliou a escrever um trabalho de qualidade.
- Agradeço aos meus familiares e amigos que me apoiaram nos momentos difíceis e foram compreensíveis nos meus momentos de ausência enquanto me dedicava a este trabalho.
- Agradeço às pessoas que convivi ao longo dos anos e que colaboraram de alguma forma para minha formação acadêmica.

EPÍGRAFE

O destino não é uma questão de sorte, é uma questão de escolha; não é algo a ser esperado, é algo a ser alcançado.

William Jennings Bryant

CAMATTI, Júlia. **Influência da Nutrição em Condições Inflamatórias Crônicas Autoimunes**. 50 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso. Centro Universitário Fasipe – UNIFASIPE

RESUMO

As doenças autoimunes representam um desafio significativo para a saúde, uma vez que resultam em uma complexa falha no sistema imunológico, levando-o a atacar as próprias células e tecidos do organismo. Essas condições clínicas apresentam uma ampla gama de manifestações, tornando os pacientes suscetíveis a lesões graves e sintomas que, muitas vezes, se desenvolvem gradualmente ao longo do tempo. Neste contexto, o foco deste estudo está direcionado a três doenças autoimunes específicas: Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Diabetes Tipo 1. Essas enfermidades, embora notoriamente desafiadoras de tratar, destacam a importância crucial da nutrição na gestão das doenças autoimunes. A influência do estado nutricional e da composição da dieta na modulação do sistema imunológico é um aspecto central deste estudo. Para investigar essa interligação, foi realizada uma revisão de literatura abrangente que ressalta como as escolhas alimentares podem desempenhar um papel fundamental na evolução e progressão das doenças autoimunes. Uma dieta adequada pode ajudar a controlar a inflamação, minimizar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, destaca-se o impacto da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico, uma área de crescente interesse na pesquisa em doenças autoimunes. Este estudo tem como objetivo geral demonstrar como a alimentação pode desempenhar um papel significativo nas condições autoimunes crônicas. Além disso, busca-se compreender a complexa interconexão entre dieta, inflamação e doenças autoimunes, reconhecendo a importância da dieta na manutenção da saúde de todos os indivíduos, incluindo aqueles que enfrentam as complexidades das doenças autoimunes. O âmbito dessa pesquisa é poder contribuir para a promoção de estratégias nutricionais que visam melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essas condições desafiadoras e de difícil tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Alimentação saudável; Doenças autoimune; Nutrição.

CAMATTI, Júlia. **The Influence of Nutrition in Conditions of Chronic Inflammatory Autoimmune Diseases**. 50 pages. Undergraduate Thesis. Fasipe University Center – UNIFASIPE

ABSTRACT

Autoimmune diseases represent a significant health challenge, as they result from a complex failure in the immune system, leading it to attack the body's own cells and tissues. These clinical conditions present a wide range of manifestations, making patients susceptible to serious injuries and symptoms that often develop gradually over time. In this context, the focus of this study is on three specific autoimmune diseases: Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus and Type 1 Diabetes. These illnesses, although notoriously challenging to treat, highlight the crucial importance of nutrition in the management of autoimmune diseases. The influence of nutritional status and diet composition on immune system modulation is a central aspect of this study. To investigate this interconnection, a comprehensive literature review was carried out that highlights how dietary choices can play a fundamental role in the evolution and progression of autoimmune diseases. A proper diet can help control inflammation, minimize symptoms and improve patients' quality of life. Furthermore, the impact of the intestinal microbiota on the regulation of the immune system stands out, an area of growing interest in research into autoimmune diseases. This study aims to demonstrate how diet can play a significant role in chronic autoimmune conditions. Furthermore, we seek to understand the complex interconnection between diet, inflammation and autoimmune diseases, recognizing the importance of diet in maintaining the health of all individuals, including those facing the complexities of autoimmune diseases. The scope of this research is to be able to contribute to the promotion of nutritional strategies that aim to improve the prognosis and quality of life of patients affected by these challenging and difficult-to-treat conditions.

KEYWORDS: Autoimmune diseases; Healthy eating; Nutrition.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classes dos linfócitos.....	18
Figura 2: Prevalência da Diabetes Mellitus em adultos ≥ 18 anos de acordo com o sexo, nas capitais dos estados brasileiros e distrito federal.....	20
Figura 3: Prevalência de pessoas (20-79 anos) com Diabetes Mellitus no mundo	21
Figura 4: Erupções na pele de pessoa com Lúpus Eritematoso Sistêmico	23
Figura 5: Modelo de patogenia do LES	24
Figura 6: Inflamação Artrite Reumatoide	25
Figura 7: Dieta mediterrânea e inflamação	27
Figura 8: Hidroxilação vitamina D.....	31
Figura 9: Efeitos imunomoduladores vitamina D.....	32
Figura 10: Estrutura básica dos flavonoides e suas classes	39
Figura 11: Causas da disbiose e doenças relacionadas	41
Figura 12: Efeitos dos nutrientes e padrões alimentares no sistema imune.....	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC - Ácidos graxos de cadeia curta

ANA - Anticorpos antinucleares

ANCA - Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo

AR - Artrite reumatoide

DAI - Doenças autoimunes

DM - Dieta mediterrânea

DM1 - Diabetes tipo 1

EM - Esclerose múltipla

IDF - Federação Internacional de Diabetes

LB - Linfócitos B

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

LPS - Lipopolissacarídeos

MG - Miastenia gravis

PTI - Púrpura trombocitopênica

TH - Tireoidite de Hashimoto

SÚMARIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Justificativa	13
1.2. Problematização	14
1.3. Objetivos	15
1.3.1. Objetivo Geral.....	15
1.3.2. Objetivos Específicos	15
Metodologia	16
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. Doenças Autoimunes	17
2.2. Epidemiologia das Doenças Autoimunes	19
2.2.1. Artrite Reumatoide	19
2.2.2. Diabetes	19
2.2.3. Lúpus Eritematoso Sistêmico	21
2.4. Doenças Autoimunes: Sinais e Sintomas	22
2.4.1. Diabetes Mellitus tipo 1	22
2.4.2. Lúpus Eritematoso Sistêmico	22
2.4.3. Artrite reumatoide	24
2.5. Inflamação e Alimentação	25
2.7. Interrelação Nutrição e imunidade	28
2.8. Macronutrientes	29
2.8.1. Carboidratos.....	29
2.8.2. Proteínas	29
2.8.3. Lipídeos	30
2.9. Micronutrientes	30
2.10. Fitonutrientes	38
2.10.1. Polifenóis	38
2.10.2. Flavonoides	39
2.11. Microbiota Intestinal e Doenças Autoimune	40
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é considerado um sistema complexo constituído por vários componentes celulares e macromoleculares sendo eles: 1.Linfócitos, existem dois tipos principais, linfócitos T e linfócitos B, que desempenham papéis cruciais na resposta imunológica. Os linfócitos T auxiliam na resposta imune celular, enquanto os linfócitos B produzem anticorpos. 2.Fagócitos: incluem macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, que são responsáveis por "comer" (fagocitar) microrganismos invasores. 3.Anticorpos (Imunoglobulinas): essas proteínas são produzidas pelos linfócitos B que se ligam a antígenos, como vírus e bactérias, para neutralizá-los. 4.Citocinas: são proteínas sinalizadoras que regulam a resposta imunológica, incluindo a inflamação. Barreiras físicas e químicas: a pele, muco, ácido gástrico e outras barreiras naturais que impedem a entrada de patógenos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Assim, uma característica importante desse sistema refere-se à habilidade intrínseca para distinguir autoantígenos dos não próprios, ou seja, tolera imunologicamente antígenos correlacionados ao próprio e responde apenas a xenoantígenos. Entretanto, quando esses mecanismos de tolerância fracassam, desencadeiam-se processos e reações os quais, chamamos de autoimunidade, capaz de desencadear inúmeras doenças de caráter imunológico (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A condição autoimune acontece quando o sistema imunológico ataca e danifica os próprios tecidos, células e órgãos em vez de protegê-los de invasores desconhecidos, como vírus e bactérias. Várias partes do corpo, como articulações, pele, músculos, vasos sanguíneos e órgãos, podem ser acometidos por doenças autoimunes. Artrite reumatóide, lúpus, diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doença celíaca são alguns exemplos de doenças autoimunes que apresentam alta incidência e prevalência. Embora as explicações para o entendimento do desenvolvimento de doenças autoimunes, ainda não estejam completamente fundamentadas, acredita-se que um conjunto de fatores genéticos, ambientais e hormonais estejam envolvidos (KITCHEN et al. 2020).

Nos últimos anos percebe-se um aumento das DAIs, principalmente nos países ocidentais, afetando em torno de 5% da população, dessa estimativa aproximadamente 80% dos indivíduos com doenças autoimunes são mulheres (KIVITY; EHRENFELD, 2010).

Sabe-se que a maioria das doenças autoimunes tem uma etiologia e patogênese desconhecidas, mas existem mecanismos comuns na imunopatogênese de várias reações autoimunes. A citrulinização das proteínas hospedeiras e sua conversão em autoantígenos por gatilhos ambientais são de particular interesse. Além disso, fatores genéticos e ambientais prejudicam a capacidade do sistema imunológico de distinguir o próprio do não-próprio e que substâncias tóxicas, infecções, proliferação de epítomos, disfunções da homeostase imunológica e ingredientes dietéticos podem afetar o sistema imunológico de reconhecimento (VOJDANI; POLLARD; CAMPBELL, 2014).

Existe uma conexão potencial entre autoimunidade e os gatilhos ambientais, uma vez que as evidências acumuladas mostram que os fatores ambientais afetam negativamente a capacidade do sistema imunológico de distinguir o que é próprio do que não é. Além disso, pesquisas e publicações sobre fatores ambientais na autoimunidade têm crescido em média 7% a cada ano desde 1997. Outro fator importante, refere-se ao fato de que novas tecnologias, indústrias, invenções, produtos químicos e medicamentos, bem como novos alimentos e dietas estão sendo introduzidos no mundo em constante mudança e em ritmo acelerado, com isso, os elementos da dieta, infecções, epítomos, disfunções da homeostase imunológica e substâncias tóxicas podem afetar o corpo (VOJDANI; POLLARD; CAMPBELL, 2014).

Há muito tempo, a autoimunidade e a nutrição estão interligadas. No entanto, nos últimos anos, muitos dados têm demonstrado que alguns elementos dietéticos determinam as respostas imunitárias relacionadas às infecções, alergias e doenças autoimunes. Embora a relação precisa entre fatores dietéticos e o início ou modulação da autoimunidade seja uma descoberta recente, o conhecimento atual sobre os benefícios da nutrição nesse período nos motiva a buscar uma nutrição baseada em evidências para ajudar os pacientes a fazer escolhas alimentares diárias (SELMY; TSUNAYAMA, 2010).

1.1. Justificativa

Levando em consideração o atual cenário sobre doenças autoimunes, esse estudo justifica-se ao abordar a influência da alimentação em condições inflamatórias crônicas autoimunes. A relação entre a dieta e doenças autoimunes é um campo de pesquisa crucial devido seu papel no impacto na qualidade de vida dos afetados. O sistema imunológico é

regulado principalmente pela alimentação e uma dieta inadequada pode desencadear ou agravar condições autoimunes como artrite reumatoide, lúpus e diabetes tipo 1. Além disso, os problemas relacionados à dieta e à saúde podem ser complexos e variados, incluindo deficiências nutricionais, sensibilidades alimentares e o desencadeamento de surtos inflamatórios. Portanto, é essencial compreender como as escolhas alimentares podem afetar quem tem essas doenças e desenvolver estratégias de manejo dietético eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

1.2. Problematização

A problematização em torno da influência da alimentação e dieta na melhora do tratamento e prevenção de doenças crônicas autoimunes suscita uma série de questionamentos cruciais. Primeiramente, como as escolhas alimentares podem impactar o curso dessas doenças autoimunes? Há um efeito significativo das dietas restritivas na progressão das Doenças Autoimunes (DAI) e quais são as implicações dessas restrições dietéticas? Além disso, como a saúde do nosso intestino se relaciona com o desencadeamento e evolução dessas DAI, considerando a crescente pesquisa sobre a microbiota intestinal?

Ademais, a atuação do nutricionista nesse contexto é de extrema importância, uma vez que a dieta desempenha um papel crítico na saúde geral e pode ser um elemento chave no manejo das DAI. O acompanhamento nutricional pode ajudar a reduzir os sintomas, minimizar a inflamação e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, compreender as consequências das doenças autoimunes é fundamental, já que essas condições frequentemente causam impactos significativos na vida dos pacientes, incluindo dor crônica, limitações funcionais e desafios emocionais.

Por isso, a importância de estudar a relação entre alimentação e DAI reside na necessidade de desenvolver abordagens terapêuticas mais abrangentes e eficazes para o manejo dessas doenças complexas. O conhecimento nessa área pode levar a estratégias nutricionais personalizadas e inovadoras que proporcionem um melhor prognóstico e qualidade de vida para aqueles que enfrentam o desafio das DAI. Portanto, a investigação desses aspectos é crucial para avançar na compreensão e gestão das doenças autoimunes.

Contudo, fica o principal questionamento, a alimentação pode influenciar no tratamento e na prevenção de doenças crônicas autoimunes?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo Geral

Demonstrar o impacto da alimentação em condições inflamatórias crônicas autoimunes.

1.3.2. Objetivos Específicos

- Determinar a interconexão entre dieta, inflamação e doenças autoimunes;
- Explorar o papel da microbiota intestinal na regulação do sistema imunológico e no desenvolvimento de doenças autoimunes;
- Listar sobre as doenças autoimunes: diabetes tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.
- Impacto dos macronutrientes, micronutrientes e fitonutrientes em DAI.

Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura exploratória e qualitativa, que iniciou-se em agosto de 2023 até junho de 2024, analisando as informações por meio de literaturas, utilizando como base de dados, *Eletronic Library Online (SciELO)*, *National Library of Medicine (PubMed)*, *Nature Articles*, *Revista de Reumatologia* e livros selecionando obras em português, inglês. Para o desenvolvimento do trabalho, os descritores utilizados foram: doenças autoimunes, nutrição, inflamação, microbiota intestinal. O recorte temporal foi de 2009 a 2021, sendo de grande importância para a construção do projeto de TCC, tendo em vista que as obras são referências clássicas da imunologia, auxiliando no desenvolvimento da fundamentação teórica.

2. REVISÃO DE LITERATURA

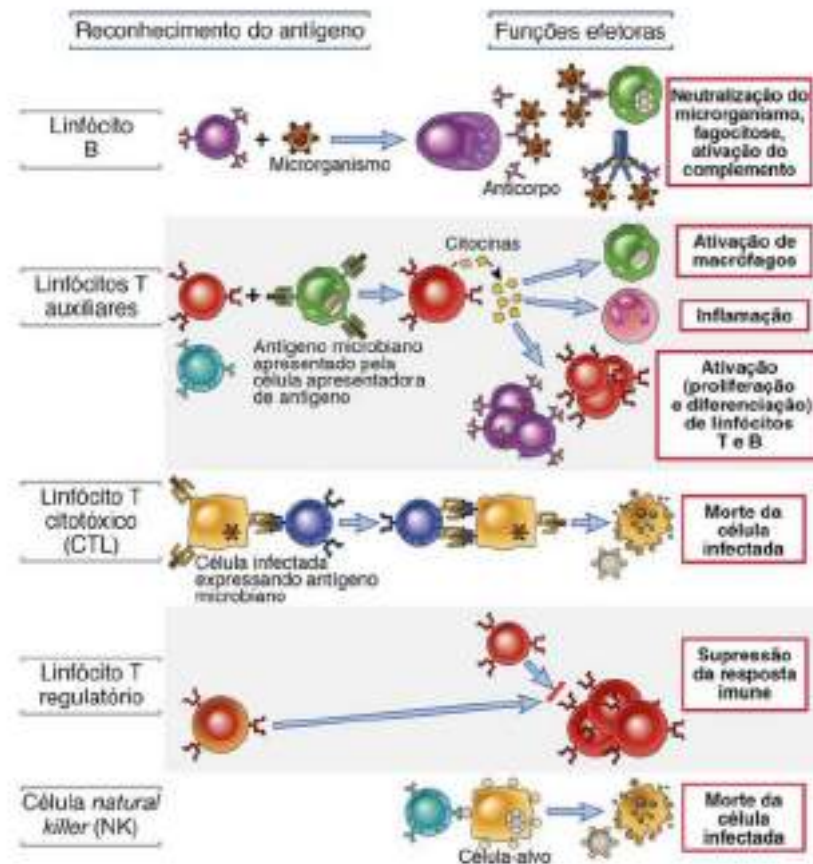
2.1. Doenças Autoimunes

As doenças autoimunes (DAI) ocorrem quando o sistema imunológico de uma pessoa não consegue diferenciar entre o que é próprio e o que não é próprio do corpo. A autotolerância é um processo importante do sistema imunológico que, muitas vezes, previne o desenvolvimento de doenças autoimunes. Ela refere-se à capacidade do sistema imunológico de identificar tecidos e células do organismo como "não alvos" e, portanto, não desencadear uma resposta imunológica contra eles. A autotolerância ajuda o sistema imunológico a não atacar as células do próprio corpo quando funciona bem (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A autotolerância é o termo utilizado para descrever a habilidade do sistema imunológico em resistir à ação de células B (linfócitos B) e T (linfócitos T) por meio de mecanismos centrais e periféricos. A tolerância central dos linfócitos B ocorre na medula óssea, na qual os receptores de LB são inicialmente expressos. Durante esse processo, é possível que sejam gerados receptores autorreativos, mas mecanismos de autotolerância central impedem que os linfócitos B autorreativos sejam liberados na periferia do organismo (SOUZA et al. 2010).

Por outro lado, a tolerância periférica dos linfócitos B se estabelece na periferia do corpo. Nesse contexto, linfócitos B autorreativos maduros que, ao encontrarem o autoantígeno solúvel na ausência de linfócitos T auxiliares, se tornam anérgicos, o que significa que eles se tornam incapazes de responder quando expostos novamente ao antígeno. Caso um linfócito B anérgico encontre um linfócito T auxiliar ativado, pode ser eliminado por meio da interação entre o Fas do linfócito B e o FasL do linfócito T. Além disso, na ausência das vias normais de coestimulação, os linfócitos B anérgicos demonstram uma maior sensibilidade à apoptose quando o Fas se liga ao seu ligante (FasL) (SOUZA et al. 2010).

Figura 1: Classes dos linfócitos



Fonte: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI (2015)

Cada tipo de doença pode ser única para um órgão ou sistema e pode ser causada por fatores intrínsecos ou externos. Os intrínsecos são definidos por fatores individuais que podem ter como causas os polimorfismos presentes nas moléculas de histocompatibilidade, as células da imunidade inata e adquirida, bem como algumas influências hormonais. Além disso, as causas externas estão associadas aos problemas de envolvimento com o entorno, por meio de infecções bacterianas (SOUZA et al. 2010).

Os autoantígenos de um ou mais órgãos específicos são afetados por doenças relacionadas a órgãos com o objetivo final. Assim, a doença é restrita a esses órgãos. Como ilustrações de doenças: o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), a tireoidite de hashimoto (TH), a miastenia gravis (MG), a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) e a vasculite causada por vírus são algumas das doenças específicas. anemia hemolítica, pênfigo vulgar, anticorpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), doenças autoimunes, síndrome de goodpasture, febre reumática aguda (hipertireoidismo), anemia perniciosa, vitiligo e doença autoimune de Addison. Todas são caracterizadas pela reação a um ou mais antígenos restritos a determinados tecidos ou células (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), doença do soro, glomerulonefrite pós-estreptocócica, miocardite autoimune, poliartrite nodular e esclerose múltipla (EM) são os exemplos mais comuns de doenças autoimunes sistêmicas. Vários antígenos responsáveis por essas doenças foram identificados como alvos de respostas nucleares, citoplasmáticas e de membrana celular que ocorrem naturalmente c

2.2. Epidemiologia das Doenças Autoimunes

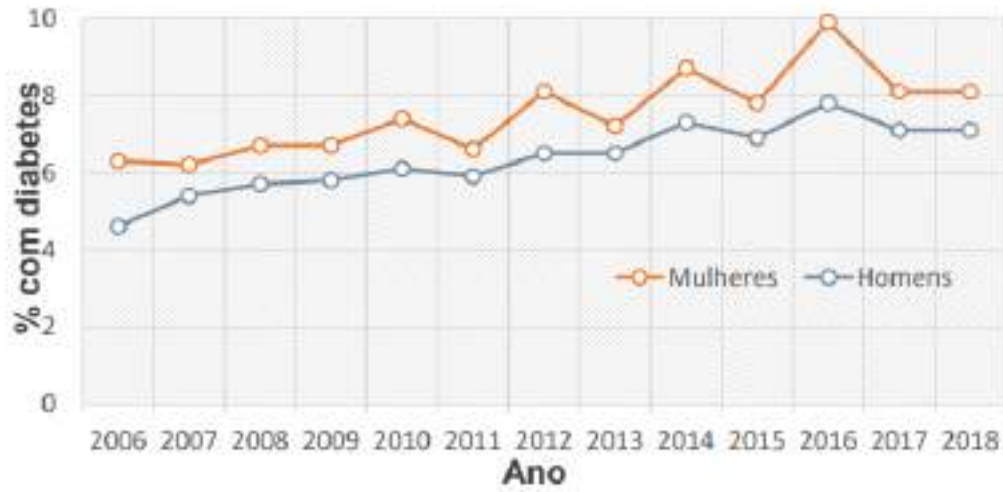
2.2.1. Artrite Reumatoide

Segundo a Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (2019), a artrite reumatoide apresenta uma prevalência que varia de 0,5% a 1,5% na população, tornando-se uma preocupação significativa em termos de saúde pública. A doença afeta mais mulheres que homens, com uma proporção de mulheres para homens de 3 para 1. O início dos sintomas costuma ocorrer entre as idades de 30 e 55 anos, impactando a vida de inúmeras pessoas. Infelizmente, essa condição é caracterizada por uma progressão contínua e estudos apontam que quase metade de todos os pacientes experimenta um prejuízo funcional importante em apenas 10 anos após o diagnóstico. Além disso, deve ser salientado que esta doença reduz a esperança de vida, afeta tanto homens como mulheres e rouba-lhes as suas preciosas vidas. Esta situação representa, portanto, um desafio significativo para a saúde e o bem-estar das populações afetadas.

2.2.2. Diabetes

Em 2018, um estudo foi realizado para avaliar a prevalência de diabetes mellitus em adultos com 18 anos ou mais nas capitais dos estados brasileiros e no Distrito Federal e mais uma vez, foi observado que as mulheres eram mais afetadas pela doença. No entanto, é igualmente notável que a prevalência de diabetes em homens tem aumentado de maneira expressiva. Essa tendência de crescimento é consistente com o cenário mundial e ressalta a importância de políticas de saúde voltadas para o controle e prevenção da diabetes. É fundamental que esforços contínuos sejam direcionados para combater essa doença e promover a conscientização sobre fatores de risco, mudanças de estilo de vida saudável e o acesso a tratamentos adequados para a população, independentemente do sexo (FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DIABETES, 2019).

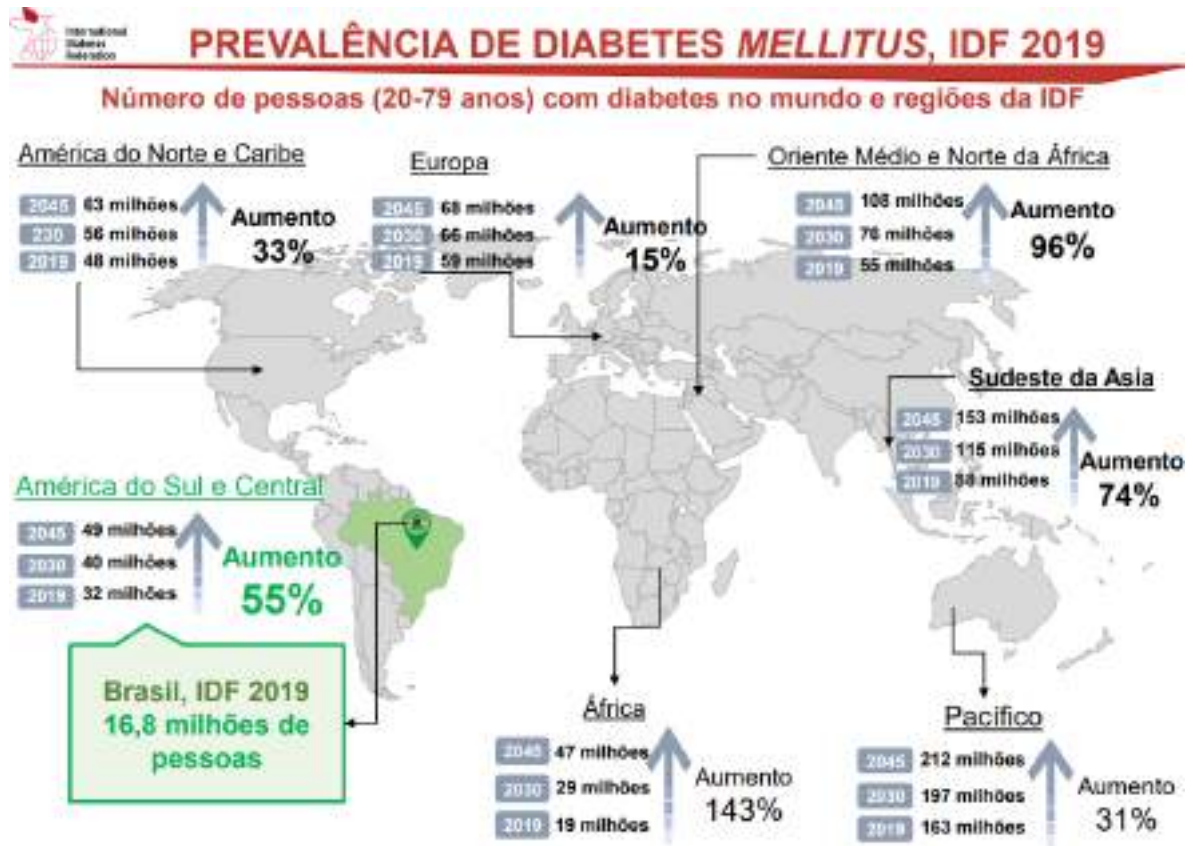
Figura 2: Prevalência da Diabetes Mellitus em adultos ≥ 18 anos de acordo com o sexo, nas capitais dos estados brasileiros e distrito federal



Fonte: FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (2019)

De acordo com os dados do IDF (Federação Internacional de Diabetes) de 2019, os cinco países com o maior número de crianças e adolescentes de 0 a 14 anos diagnosticados com diabetes tipo 1 são a Índia, os Estados Unidos, o Brasil, a China e a Rússia. É importante ressaltar que, embora as mulheres sejam mais afetadas por essa condição, houve um aumento significativo na prevalência em homens, com de 54% para homens e 28% para mulheres entre 2006 e 2008. Esses números refletem a tendência global de aumento na prevalência da diabetes, e a estimativa do IDF aponta que apenas em 2019, cerca de 16,8 milhões de pessoas no Brasil estavam vivendo com essa condição. Portanto, a diabetes é um problema de saúde crescente e de relevância global.

Figura 3: Prevalência de pessoas (20-79 anos) com Diabetes Mellitus no mundo



Fonte: FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE DIABETES (2019)

2.2.3. Lúpus Eritematoso Sistêmico

Nos Estados Unidos nota-se que 1 em 700 mulheres entre 20 e 60 anos de idade (cerca de 1 em 250 mulheres negras) com incidência de Lúpus, destacando-se como uma doença que acomete mais o sexo feminino. Existe também uma relação de 10:1 entre mulheres e homens (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Um estudo epidemiológico conduzido na cidade de Natal, localizada no estado do Rio Grande do Norte, Brasil, revelou que a incidência de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é de aproximadamente 8,7 casos por 100 mil habitantes. Essa pesquisa abordou uma diferenciação interessante, na qual demonstrou que o LES é mais prevalente na área urbana em comparação à área rural. A observação dessa diferença na distribuição geográfica da doença ressalta a influência potencial de fatores ambientais, sociais e de estilo de vida nas taxas de incidência do LES (COSTA; COIMBRA, 2014).

2.4. Doenças Autoimunes: Sinais e Sintomas

2.4.1. Diabetes Mellitus tipo 1

Caracterizada pela deficiência de insulina e hiperglicemia. Ocorre a destruição imunomediada das células β (BETA) produtoras de insulina das ilhotas de Langerhans no pâncreas que causa a deficiência de insulina nos pacientes com diabetes tipo 1. A falta de insulina resulta em níveis elevados de glicose no sangue, o que pode levar a complicações de saúde se não for adequadamente controlada (DIMEGLIO et al. 2019).

Devido à deficiência de insulina característica da doença, é essencial a terapia com o hormônio da insulina, pode-se utilizar de ação rápida, intermediária e prolongada, a escolha depende das necessidades individuais de cada pessoa. Monitorar os níveis de glicose no sangue é importante e pode ser feito com dispositivos como mediadores de glicose e mediadores de glicose contínua (AKIL et al. 2021).

Os principais sintomas da diabetes tipo 1 incluem aumento da sede (polidipsia), necessidade frequente de urinar à noite (poliúria), sentir fome intensa mesmo após as refeições. Pode-se ocorrer perda de peso inexplicada, mudanças de humor frequentes, fadiga constante, visão turva e recorrentes infecções (PRIMAVERA et al. 2020).

A descoberta da DM1 geralmente ocorre quando há manifestação dos sintomas. O diagnóstico é confirmado por meio de testes de glicose no sangue e de hemoglobina A1c, que medem os níveis de glicose no sangue ao longo do tempo. Além disso, exames de urina para detectar a presença de glicose e corpos cetônicos também podem ser realizados. É comum, especialmente em crianças e adolescentes, o diabetes tipo 1 pode ser diagnosticado durante uma internação hospitalar devido a complicações como cetoacidose diabética. Nesses casos, deve-se realizar testes adicionais para confirmar o diagnóstico e iniciar o tratamento adequado (AKIL et al. 2021).

2.4.2. Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) pode apresentar uma grande variedade de sintomas, que podem variar de indivíduo para indivíduo. Os sintomas que são mais comuns incluem: desconfortos, febre, dor nos músculos e articulações, sensação de inchaço nas articulações, erupções na pele, particularmente no rosto, pescoço e couro cabeludo, sensível à luz solar, úlceras no nariz ou na boca, queda das madeixas, problemas com os rins, com o coração e com os pulmões; distúrbios neurológicos, como dificuldades de memória, dores de cabeça e convulsões. Nem todas as pessoas com lúpus têm todos esses sintomas e que a

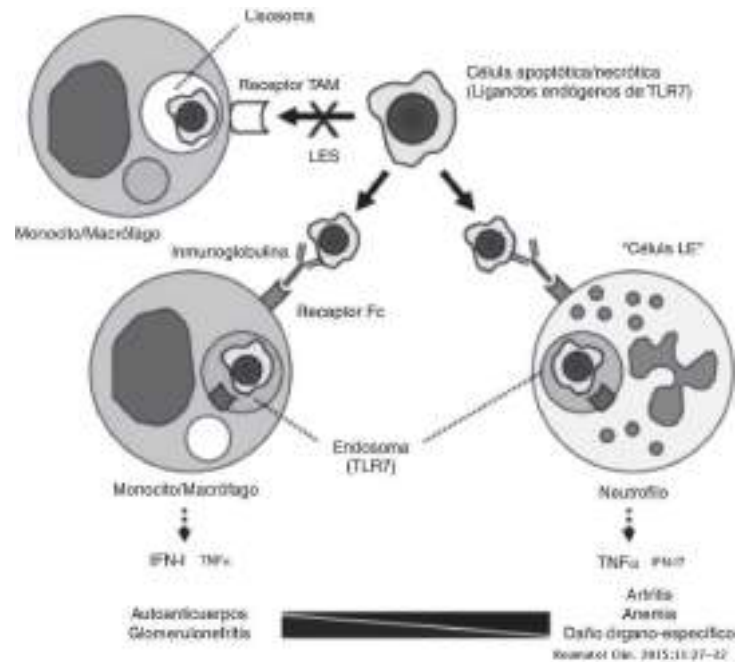
intensidade dos sintomas pode variar com o tempo. É fundamental consultar um médico para fazer um diagnóstico preciso se você suspeita de ter lúpus (COSTA; COIMBRA, 2014).

Figura 4: Erupções na pele de pessoa com Lúpus Eritematoso Sistêmico



Fonte: GONZÁLEZ (2017)

A inflamação que ocorre na LES, acontece a partir do distúrbio no sistema imunológico, no qual é produzido anticorpos antinucleares (ANA), que atacam componentes do corpo ao invés de protegê-lo. Esses anticorpos se ligam ao material genético celular e outras moléculas, formando complexos imunes que circulam na corrente sanguínea e se depositam nos tecidos. A presença desses complexos imunes nos tecidos desencadeia a resposta inflamatória. A inflamação crônica pode causar danos progressivos aos órgãos afetados. O tratamento é para controlar a inflamação e prevenir danos adicionais (GONZÁLEZ, 2017).

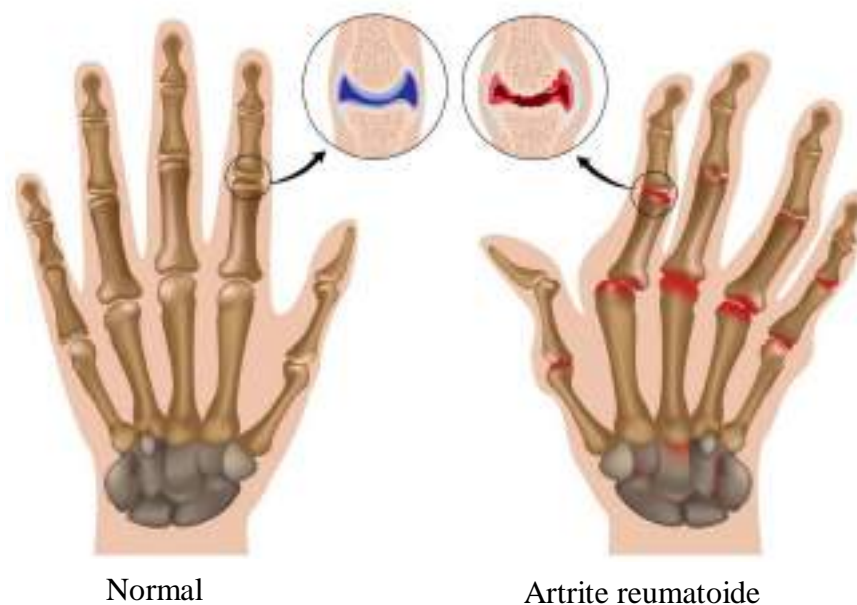
Figura 5: Modelo de patogenia do LES

Fonte: LARRINOA (2015)

2.4.3. Artrite reumatoide

A inflamação crônica e a hiperplasia sinovial frequentemente afetam múltiplas articulações e são manifestações de uma doença sistêmica conhecida como artrite reumatoide (AR). A poliartrite simétrica e periférica é considerada a doença articular degenerativa mais comum. Danos e deformidades nas articulações são o resultado da erosão óssea e cartilaginosa (YILMAZ et al. 2011).

Esse processo inflamatório ocorre devido a um estímulo, como uma infecção ou fatores genéticos. Ao fazê-lo, são liberadas citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-1 (IL-1), que causam inflamação. As células imunes, como os macrófagos, também se infiltram nas articulações, liberam mais substâncias inflamatórias, causam inchaço, dor e rigidez. Conforme a inflamação persiste, a cartilagem e o osso podem ser danificados, resultando em danos articulares irreversíveis. O tratamento da artrite visa controlar essa inflamação, aliviar os sintomas e preservar as funções articulares (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 6: Inflamação Artrite Reumatoide

Fonte: Adaptado de MEDLINEPLUS (2017)

2.5. Inflamação e Alimentação

Os hábitos alimentares de uma pessoa podem ter um impacto cada vez mais significativo tanto nos componentes que contribuem para o desenvolvimento de doenças autoimunes quanto na eficácia do tratamento. De tal forma, sabe-se que fatores externos podem ter um grande impacto no desenvolvimento de doenças autoimunes, embora não haja uma causa definida para esse problema (BOUILLON, 2017).

Ter uma melhor compreensão da relação entre nutrição e inflamação pode nos ajudar a prevenir e tratar doenças crônicas, identificando ingredientes da dieta que podem alterar a predisposição a condições inflamatórias crônicas e afetar sua terapia. Além disso, as vias de sinalização intracelular, são responsáveis pelo fator de transcrição e a produção de mediadores inflamatórios, as quais são algumas das vias envolvidas no controle da inflamação, conforme demonstrado por pesquisas. Os componentes dietéticos flavonoides vegetais, probióticos, gorduras poli-insaturadas de cadeia longa, vitaminas antioxidantes e vitaminas com cadeia longa de gorduras poli-insaturadas, demonstram ter um potencial de alterar a predisposição a condições inflamatórias crônicas e podem ter um papel na sua terapia (CALDER, 2009).

De acordo com Freire, (2019), foi demonstrado que a dieta inclui ingestão de fibras, gordura e açúcar, altera a composição e o funcionamento da microbiota intestinal. Isso pode afetar o sistema imunológico e levar ao progresso de doenças autoimunes. A dieta tem sido associada ao aumento das citocinas pró-inflamatórias e à diminuição da quantidade de bactérias

benéficas, o que pode levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Diante disso, constatou-se que uma dieta rica em fibras estimula o desenvolvimento de substâncias bacterianas favoráveis e a produção de ácidos graxos de cadeia curta, que são anti-inflamatórios e podem proteger contra doenças autoimunes.

É pertinente ressaltar ainda que, de várias maneiras, uma dieta rica em nutrientes pode ajudar a diminuir a inflamação. Por exemplo, uma dieta rica em frutas, grãos integrais vegetais e fontes de proteína magra pode fornecer ao corpo os nutrientes necessários e os antioxidantes que ajudam a reduzir a inflamação. Esses alimentos têm uma baixa quantidade de gorduras saturadas e trans que podem aumentar a inflamação. Além disso, os ácidos graxos ômega-3 encontrados em sementes, nozes e peixes gordurosos têm características anti-inflamatórias e podem ajudar a diminuir a inflamação no corpo. Por outro lado, uma dieta rica em alimentos processados, carboidratos refinados e gorduras saturadas e trans pode aumentar a inflamação. Portanto, seguir uma dieta saudável pode não só ajudar a diminuir a inflamação no corpo, como também auxiliar as pessoas com doenças autoimunes (CECCARELLI; PERRICONE, 2016).

De acordo com Zhao (2016), manter uma dieta rica em ômega 3, incluindo sementes e castanhas, frutas vermelhas e cítricas, iogurtes naturais, azeite de oliva, abacate, óleo de coco, legumes e outros probióticos, é fundamental para uma alimentação saudável e anti-inflamatória.

2.6. Dietas Pró-inflamatórias e Dietas

A dieta pró-inflamatória, caracterizada pela alta ingestão de alimentos processados, açúcares refinados, gorduras saturadas e baixa ingestão de frutas, vegetais e grãos integrais, pode ter efeitos prejudiciais ao sistema imunológico, pois promove a inflamação crônica, suprime as respostas imunitárias, perturba a microbiota intestinal, aumenta estresse oxidativo e prejudica a absorção de nutrientes. Adotar uma dieta anti-inflamatória rica em alimentos integrais e ricos em nutrientes pode ajudar a manter um sistema imunológico saudável e o bem-estar geral (VENTER et al. 2020).

A dieta ocidental é um modelo de dieta pro-inflamatória e tem sido associada a impactos negativos significativos na microbiota intestinal. Uma das consequências é a redução da diversidade microbiana no intestino, o que pode levar ao desequilíbrio da microbiota, conhecido como disbiose, associado a uma série de problemas de saúde. Além disso, essa dieta pode alterar a composição microbiana, aumentando bactérias potencialmente prejudiciais e diminuindo as benéficas, fator que contribui para inflamação e distúrbios metabólicos (BARREA et al. 2020).

Em relação às mudanças na microbiota induzidas pela dieta ocidental, não apenas promovem inflamação no intestino, mas também sistemicamente, no que está relacionado a

condições como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, a microbiota alterada pelo consumo predominante de gorduras saturadas e açúcares pode produzir metabólitos que afetam negativamente a saúde. Essa dieta pode comprometer a integridade da barreira intestinal, levando ao chamado "intestino permeável", o que desencadeia respostas imunológicas e contribui para a inflamação sistêmica e doenças autoimunes (BARREA et al. 2020).

Diets anti-inflamatórias têm sido destacadas na literatura científica por sua capacidade de diminuir a inflamação sistêmica, aumentar a imunidade e prevenir ou controlar doenças autoimunes. Fazem parte dessa dieta alimentos ricos em nutrientes, antioxidantes, ácidos graxos ômega-3, fibras e bioativos, enquanto evitam alimentos processados, açúcares refinados e gorduras trans. Um exemplo de dieta anti-inflamatória é a dieta mediterrânea, rica em frutas, vegetais, peixes, azeite de oliva, nozes e grãos integrais, esta demonstrou reduzir os marcadores inflamatórios e melhorar a resposta imune (NOBS et al. 2020).

Hart et al. (2021), confirmam em seus estudos que um estilo de vida saudável, uma dieta mediterrânea e anti-inflamatória regula os níveis de inflamação e favorece para melhores aspectos na saúde em geral.

Figura 7: Dieta mediterrânea e inflamação



Fonte: Adaptado de BAREA et al. (2020)

A dieta mediterrânea, composta pelo consumo abundante de frutas, vegetais, legumes, grãos integrais, peixes, azeite de oliva e nozes, em que seus componentes chave são gorduras

poli-insaturadas, resveratrol e polifenóis, têm sido associadas a efeitos anti-inflamatórios e protetores contra doenças crônicas. Na imagem 7 mostra a interação entre alguns alimentos específicos da DM com o sistema imunológico. Estudos sugerem que a dieta mediterrânea pode modular a inflamação de várias maneiras, incluindo a redução dos níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e a regulação de vias inflamatórias no corpo. Além disso, a abundância de antioxidantes na dieta mediterrânea pode ajudar a neutralizar os radicais livres e reduzir o estresse oxidativo, outro importante contribuinte para a inflamação crônica (ESTRUCH et al. 2018).

É imprescindível ressaltar que a dieta mediterrânea é muito apreciada pelos profissionais da área da saúde, em 2003, foi considerada a dieta modelo de alimentação saudável tanto para adultos quanto para crianças e sem mantém na contemporaneidade, demonstrando um papel importante na prevenção de doenças e redução ao risco à morte (MANKIEWICZ-ŻURAWSKA; JAROSZ-CHOBOT, 2019).

2.7. Interrelação Nutrição e imunidade

Um sistema imunológico forte e eficaz depende de uma nutrição saudável. Os nutrientes necessários para apoiar a função imunológica e ajudar o corpo a se defender contra doenças e infecções são fornecidos por uma dieta balanceada (VENTER C. et al. 2020).

As vitaminas como A, C, D e E, assim como minerais como zinco, ferro e selênio são essenciais para produção e função das células imunes, e modulação da resposta inflamatória contribuindo para a defesa do organismo. Ácidos graxos (ômega 3) também favorecem a uma melhor resposta do sistema imunológico (VELDHOEN; FERREIRA, 2015).

Freire et al. (2019) afirma que o estado nutricional de uma pessoa implica diretamente no equilíbrio e desequilíbrio de seu sistema imunológico. Portanto, uma dieta saudável e equilibrada é vital para melhorar a saúde, além de ajudar na regressão de comorbidades relacionadas e prevenir o surgimento de novas infecções.

O excesso de peso e obesidade podem fazer com que as células do sistema imunológico, como macrófagos e linfócitos, apresentem disfunção, comprometendo a capacidade do corpo de combater infecções e responder da maneira adequada a estímulos imunológicos. Além disso, a obesidade pode afetar a resposta imune a patógenos, vacinas e outras agressões, tornando os indivíduos obesos mais suscetíveis a infecções e menos responsivos a intervenções imunológicas (WILLEMSSEN et al. 2019).

O estado da dieta nutricional refere-se à ingestão de nutrientes da alimentação propriamente dita e de suplementos, fazendo parte do estado nutricional. Assim, o estado

nutricional é extremamente importante no equilíbrio do sistema imunológico e a composição da dieta assume papel crucial na manutenção da saúde de todas as pessoas, inclusive para portadores de doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico (ARABI; MOLAZADEH; REZAEI, 2019).

2.8. Macronutrientes

Os macronutrientes são essenciais para os organismos, com isso, são amplamente utilizados em processos vitais como crescimento, desenvolvimento corporal e funções fisiológicas. Diversas teorias têm abordado os efeitos dos macronutrientes ou de suas moléculas derivadas, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos, na regulação do peso corporal, na manutenção da homeostase e na resposta imunológica (ISLAM et al. 2020).

2.8.1. Carboidratos

Os carboidratos ajudam na resposta imune fornecendo energia vital para as células do sistema imunológico. Células como linfócitos e macrófagos precisam de muita energia para proliferar, diferenciar e fazer suas funções efetoras durante a resposta imune, especialmente durante infecções ou inflamações. A glicose, um carboidrato simples, fornece energia a essas células de forma rápida e eficaz. Estudos mostram que a glicose é necessária para a ativação e função dos linfócitos T, que são essenciais para a resposta imune adaptativa (CALDER, 2021).

Além de servir como fonte de energia, os carboidratos desempenham papéis estruturais e de sinalização importantes na imunidade. Eles são partes dos glicoconjugados, que incluem glicolipídios e glicoproteínas, os quais são encontrados na superfície das células imunológicas. Esses glicoconjugados são essenciais para a comunicação celular, a identificação de patógenos e a resposta imune. Estudos recentes mostram que a função das células dendríticas pode ser afetada pela modulação do metabolismo da glicose. Isso melhora a apresentação de antígenos e a ativação das células T. De tal forma, os carboidratos são essenciais para a regulação e coordenação das funções imunológicas e para fornecer a energia necessária às respostas imunológicas (AWAD et al. 2022).

2.8.2. Proteínas

As proteínas desempenham um papel importante na inflamação e no sistema imunológico e impacta ambos processos de várias maneiras. Várias proteínas orquestram a inflamação, uma resposta fisiológica complexa a estímulos nocivos. Como mediadores, proteínas como citocinas, quimiocinas e proteínas de fase aguda controlam a intensidade e a

duração das reações inflamatórias. Além disso, proteínas como proteína C reativa (PCR) e amiloide A sérica (SAA) funcionam os biomarcadores de inflamação que ajudam do diagnóstico e monitoramento de condições inflamatórias (JUNG; KIM, 2022).

O sistema imunitário depende muito de proteínas para funcionar corretamente. Proteínas como proteínas do complemento, anticorpos e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) estão entre essas proteínas. Estas proteínas são essenciais para a apresentação de antígenos e reconhecimento de patógenos. Avanços recentes explicaram a complexa interação entre proteínas e vias inflamatórias/imunes, oferecendo novas percepções sobre intervenções terapêuticas para distúrbios inflamatórios e doenças relacionadas ao sistema imunológico (JUNG; KIM, 2022).

2.8.3. Lipídeos

Os lipídios são componentes fundamentais do sistema imunológico e atuam de várias maneiras cruciais. Eles formam parte das membranas celulares, asseguram a integridade e a fluidez essenciais para a função das células imunes, como fagócitos e linfócitos. Além disso, os lipídios são uma importante fonte de energia para essas células, permitindo-lhes sustentar a alta atividade metabólica necessária durante as respostas imunes. Certos lipídios, como os eicosanoides, desempenham papéis vitais na sinalização celular e na regulação da resposta inflamatória, modulam a atividade das células imunes e influenciam a produção de citocinas (VENTER et al. 2020).

Essenciais na modulação da inflamação, os lipídios, com ácidos graxos ômega-3 apresentam propriedades anti-inflamatórias que ajudam a controlar a resposta inflamatória. Eles também desempenham um papel na resposta imune adaptativa, influenciam a formação de lipídios antigênicos e a sinalização durante a ativação imune. Lipídios como esfingolipídios e ceramidas regulam a proliferação, diferenciação e morte celular, impactam a função e a sobrevivência das células imunes. Portanto, uma dieta equilibrada, rica nos tipos adequados de lipídios, é crucial para a eficácia do sistema imunológico (VENTER et al. 2020).

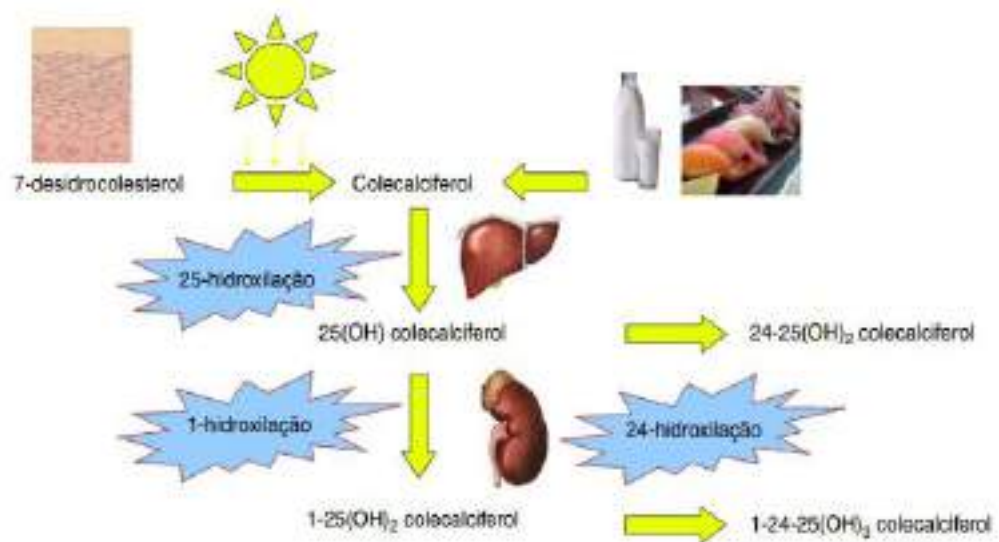
2.9. Micronutrientes

Nutrientes como minerais e vitaminas ajudam a regular o sistema imunológico, fornecem uma resposta imune eficaz contra patógenos e infecções. A vitamina C e a vitamina D estão entre as vitaminas conhecidas por fortalecer o sistema imunológico e reduzir o risco de infecções respiratórias. Além disso, minerais como ferro, zinco e selênio são importantes para o sistema imunológico, visto que ajudam na produção de células de defesa e na regulação das

reações inflamatórias. Uma dieta rica em nutrientes, combinada com um estilo de vida saudável, como atividade física regular e sono adequado, pode fortalecer o sistema imunológico e diminuir a suscetibilidade a doenças. Essas descobertas enfatizam a importância de uma alimentação saudável e variada para melhorar a saúde imunológica e geral (CALDER, 2021).

Os níveis adequados de vitamina D desempenham um papel crucial no contexto das doenças autoimunes devido à sua capacidade de modular a resposta imune e regular a função das células do sistema imunológico. Alguns estudos têm demonstrado uma associação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais (MARQUES et al. 2010).

Figura 8: Hidroxilação vitamina D

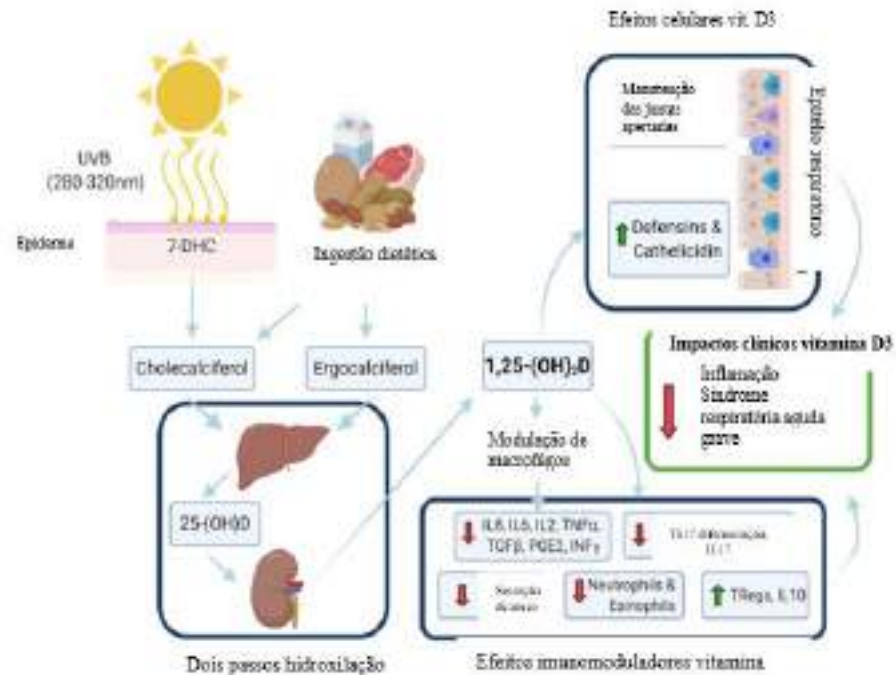


Fonte: adaptado de BELLAN et al. (2015)

Vários estudos têm sugerido que o metabólito ativo 1,25(OH)₂D desempenha um papel importante na regulação do sistema imunológico. Observações indicam que o 1,25(OH)₂D possui efeitos que modulam a resposta imune do organismo. Por exemplo, em experimentos de laboratório, foi observado que o 1,25(OH)₂D pode influenciar a diferenciação de certas células do sistema imunológico, como os monócitos, os quais reduzem a produção de citocinas inflamatórias. Além disso, esse metabólito também pode afetar a maturação das células dendríticas, que desempenham um papel na ativação dos linfócitos T, promovendo um tipo específico de resposta imune chamada Th2. Esses efeitos sugerem que o 1,25(OH)₂D pode

influenciar a maneira como nosso sistema imunológico responde a diferentes estímulos. (BELLAN et al. 2015).

Figura 9: Efeitos imunomoduladores vitamina D



Fonte: adaptado de SHAKOOR et al. (2021)

A vitamina D é um precursor do hormônio esteroide solúvel em gordura que surge da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) do 7-desidrocolesterol (7-DHC) na epiderme da pele, na qual é transformado no precursor circulante colecalciferol. No fígado, o colecalciferol é hidroxilado para formar 25-hidroxivitamina D, que é transformada no hormônio ativo 1,25-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) nos rins. A vitamina D desempenha papéis em uma ampla gama de sistemas corporais, inclusive nas respostas imunes inatas e adaptativas, como mostrado na Fig. 9. A vitamina D aumenta a imunidade celular inata por meio da estimulação da expressão de peptídeos antimicrobianos, como catelicidina e defensinas. As defensinas mantêm junções estreitas e comunicantes, aderem e aumentam a expressão de genes antioxidantes. A vitamina D é conhecida por manter a integridade dessas junções [com baixos níveis de expressão do receptor de vitamina D levando ao aumento da expressão de claudina-2 e inflamação]. A vitamina D também promove a diferenciação de monócitos em macrófagos, ao mesmo tempo que aumenta a produção de superóxido, a fagocitose e a destruição bacteriana. Além disso, a vitamina D é capaz de modular a resposta imune adaptativa, pois suprime a

função das células T auxiliares tipo 1 (Th1) e diminui a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-2 e interferon-gama (INF- γ). A vitamina D também promove citocinas anti-inflamatórias pelas células Th2 e suprime indiretamente as células Th1, desvia as células pró-inflamatórias para um fenótipo anti-inflamatório, bem como estimula as células T reguladoras supressivas (SHAKOOR et al. 2021).

O diabetes tipo 1 é caracterizado pela destruição das células beta pancreáticas devido a uma resposta autoimune, resultando em uma deficiência completa na produção de insulina. Já no diabetes tipo 2, os principais mecanismos envolvidos são a disfunção das células beta, a resistência periférica à insulina e a presença de inflamação sistêmica. A vitamina D tem sido associada a todos esses processos, exercendo efeitos diretos na função das células beta por meio da interação com os receptores de vitamina D (VDR) e da expressão local da enzima 1 α -hidroxilase (JORGE et al. 2018).

A vitamina D pode aumentar a sensibilidade à insulina estimulando a expressão de VDR em tecidos periféricos e ativando o receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), que regula o metabolismo dos ácidos graxos em músculos esqueléticos e tecido adiposo. Adicionalmente, a vitamina D pode agir indiretamente na secreção de insulina e na sensibilidade à insulina, regulando a concentração e o fluxo de cálcio nas membranas das células beta e nos tecidos periféricos (JORGE et al. 2018).

Um estudo aberto com 19 indivíduos com artrite reumatoide utilizando suplementação com altas doses de alfacalcidol (ou 1-hidroxicolecalciferol, análogo à vitamina D) oral por três meses, enquanto também faziam a utilização de DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) convencionais, os resultados mostraram uma redução da gravidade dos sintomas de AR em 89% dos pacientes, sendo 45% com remissão completa e 44% com resultados considerados satisfatórios. Os efeitos colaterais não foram observados nesses pacientes (BELLAN et al. 2015).

Devido sua função imunomoduladora, os estudos tem investigado a relação entre LES e vitamina D. Estudos demonstraram que há uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com LES. A deficiência de vitamina D pode estar associada a uma maior atividade da doença e a um pior prognóstico. A suplementação de vitamina D pode ser considerada como parte do manejo terapêutico de pacientes com LES, visando melhorar a qualidade de vida e reduzir a progressão da doença, já que a vitamina D desempenha um papel importante na

regulação da resposta imune e na modulação da inflamação, o que pode ser relevante no contexto do LES (MARQUES et al. 2010).

A vitamina C desempenha um papel essencial no suporte às funções celulares do sistema imunológico inato e adaptativo. Ela se acumula em neutrófilos, melhorando quimiotaxia, fagocitose e geração de espécies reativas de oxigênio, essenciais para a morte microbiana. Nos macrófagos, facilita a apoptose e eliminação de neutrófilos gastos, protegendo os tecidos. Também apoia a função de barreira epitelial da pele contra patógenos e estresse oxidativo. No sistema imunológico adaptativo, a vitamina C promove a diferenciação e proliferação de células B e T e atua como cofator para enzimas reguladoras das respostas imunológicas. Assim, ela melhora as funções das células imunitárias e regula as respostas imunológicas, sustentando a integridade e eficácia do sistema imunológico (CARR; MAGGINI, 2017).

Em um estudo prospectivo de 4 anos com 279 pacientes japoneses com LES, observou-se que a ingestão de vitamina C (109,99 mg/dia) estava significativamente inversamente associada ($p = 0,005$) ao risco de desenvolvimento de LES ativo. Os pesquisadores sugeriram que as propriedades antioxidantes da vitamina C modulavam as funções imunológicas, regulavam a liberação de mediadores inflamatórios, diminuía o estresse oxidativo e suprimiam a produção de autoanticorpos nos indivíduos com LES. Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, envolvendo 39 pacientes com LES, após 12 semanas de terapia combinada com vitamina C (500 mg/dia) e vitamina E (800 UI/dia), observou-se redução da peroxidação lipídica, sem afetar outros marcadores de estresse oxidativo ou funções endoteliais (ISLAM et al. 2020).

O zinco desempenha um papel crítico no sistema imunológico, um vez que influencia vários aspectos da função imunológica, incluindo desenvolvimento e diferenciação de células imunológicas. É essencial para o desenvolvimento e diferenciação de células imunológicas, como células T, células B e células natural killer (NK), necessário para o bom funcionamento do timo e da medula óssea, que são órgãos imunológicos primários envolvidos na produção de células imunológicas. Em relação à sinalização intracelular, o zinco está envolvido nas vias de sinalização intracelular que regulam a ativação e função das células imunológicas. Ele modula moléculas de sinalização, como fosfoinosítídeo 3-quinase (PI3K), quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e fosfolipase C (PLC), que são essenciais para as respostas das células imunológicas (WESSELS et al. 2021).

Atuar como antioxidante e ajudar a proteger as células imunológicas do estresse oxidativo e dos danos causados pelos radicais livres é crucial, por isso, o zinco regula a

produção de citocinas inflamatórias e ajuda a equilibrar a resposta imunológica a infecções e estímulos inflamatórios. Desse modo, o zinco ainda pode modular a atividade das células imunológicas envolvidas na imunidade inata e adaptativa. (SKRAJNOWSKA; BOBROWSKA-KORCZAK, 2019).

O zinco está envolvido na manutenção da integridade das barreiras da pele e das mucosas, que são a primeira linha de defesa contra patógenos. Ele apoia a função das células epiteliais e das células imunológicas que residem nessas barreiras, como mastócitos e células dendríticas. Em relação à defesa antiviral: O zinco tem propriedades antivirais e pode inibir a replicação de vários vírus. Foi demonstrado que a suplementação de zinco aumenta a resposta imunológica contra infecções virais e reduz a gravidade das doenças causadas por vírus. Globalmente, o zinco é crucial para o bom funcionamento do sistema imunitário e a sua deficiência pode prejudicar as respostas imunitárias, aumentar a susceptibilidade a infecções e contribuir para condições inflamatórias e autoimunes (WESSELS et al. 2021).

A vitamina A também ajuda no sistema imunológico adaptativo. O ácido retinóico, com seu metabólito ativo, afeta as células do sistema imunológico, incluindo as células T e B. O ácido retinóico ajuda a diferenciar as células T em células T reguladoras, que mantêm a tolerância imunológica e evitam respostas autoimunes. Além disso, aumenta a produção de anticorpos pelas células B, o que fortalece a resposta do corpo às infecções (HALL et al., 2011; GRIZOTTE-LAKE et al. 2018).

De acordo com estudos recentes a vitamina A é crucial para a regulação imunológica. Por exemplo, um estudo de Brown e Noelle (2015) descobriu que o ácido retinóico estimula a produção de células T reguladoras do intestino, que são essenciais para manter a homeostase intestinal e prevenir a inflamação. Este é um papel importante do ácido retinóico na regulação do sistema imunitário intestinal. (BROWN; NOELLE, 2015).

Diante disso, vários estudos sublinham o papel significativo da vitamina E na função imunitária. Por exemplo, pesquisa de Lee et al. (2018) destacaram que a suplementação de vitamina E melhorou as respostas imunológicas mediadas por células T e reduziu a inflamação ao modular a produção de citocinas. Além disso, um estudo de Jiang et al. (2014) demonstraram que a suplementação de vitamina E melhorou a função imunológica em indivíduos idosos e aumentou a proliferação de linfócitos e a produção de anticorpos. Em uma meta-análise conduzida por Xiong et al. (2023) indicaram que a suplementação de vitamina E pode melhorar a função imunológica e reduzir o risco de infecções, especialmente em adultos mais velhos. Estas descobertas sublinham coletivamente a importância da vitamina E no apoio à saúde imunitária e sugerem o seu potencial como intervenção nutricional para reforçar a imunidade.

Há evidências entre a ingestão de ômega-3 e benefícios para o sistema imunológico. Estes ácidos graxos, encontrados principalmente em peixes gordurosos como salmão e sardinha, têm demonstrado efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Sugere-se que o ômega-3 pode ajudar a reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), enquanto aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, como interleucina-10 (IL-10). Além disso, o ômega-3 pode melhorar a função de células imunes, como linfócitos T e células natural killer (NK), fortalecendo assim a resposta imunológica do corpo contra patógenos e infecções (CALDER, 2021).

Os ácidos graxos ômega-3 têm a capacidade de controlar a ativação das células imunológicas de várias maneiras. Esses mecanismos incluem: Incorporação nas membranas celulares: Alguns ácidos graxos ômega-3, como EPA e DHA, podem ser incorporados às membranas celulares das células imunológicas com grande sucesso. A sinalização celular e a função do receptor podem ser afetadas pela fluidez da membrana aumentada por esta incorporação (VENTER et al. 2020).

Os ácidos graxos ômega-3, especialmente EPA e DHA, possuem propriedades anti-inflamatórias significativas que podem ajudar a reduzir a inflamação no corpo. Eles modulam as respostas inflamatórias, ajudam a aliviar sintomas de condições inflamatórias e a apoiar a função imunológica geral. Além disso, o ômega-3 pode influenciar a ativação e a função de células imunológicas, como macrófagos, neutrófilos e células T, regulando assim as respostas imunológicas e mantendo a homeostase do sistema imune (GUTIÉRREZ et al. 2019).

Além de suas propriedades anti-inflamatórias, os ácidos graxos ômega-3 melhoram a fagocitose, aumentando a capacidade de macrófagos e neutrófilos de engolir e eliminar patógenos. Eles também influenciam a produção de citocinas, regulando a comunicação entre células imunológicas e os processos inflamatórios. Ao apoiar a função adequada das células imunológicas, os ácidos ômega-3 melhoram a capacidade de resposta do sistema imune, aumentando a eficiência no combate às infecções e na manutenção do equilíbrio imunológico (GUTIÉRREZ et al. 2019). A tabela 1 seguinte exemplifica as vitaminas e sais minerais que contribuem para o aumento da resposta imune e em quais alimentos encontramos:

Tabela 1: Vitaminas e minerais importantes para o sistema imunológico e os alimentos onde são encontrados.

Nutriente	Fontes alimentares
Ômega 3	<ul style="list-style-type: none"> · Peixes; · Oleaginosas: castanhas, nozes, amêndoas, pistache e sementes; · Óleos vegetais: azeite e óleo de canola; · Camarão; · Folhas verde-escuras; · Leguminosas.
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> Ovos; • Leite e queijos; • Fígado; • Legumes, verduras e frutas de cor alaranjada: abóbora, mamão, manga e cenoura; • Legumes e verduras de cor verde-escuros: agrião, couve, espinafre e rúcula.
Vitamina C	Frutas cítricas: laranja, limão, mexerica e acerola.
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> Exposição aos raios solares; • Óleos de fígado de peixes: atum, linguado, bacalhau, salmão, cavala e sardinha.
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> • Gema de ovo; • Fígado; • Vegetais verde-escuros; • Sementes oleaginosas; • Óleos vegetais; • Germe de trigo.
Zinco	<ul style="list-style-type: none"> Azeite; · Salmão e atum; · Chia e linhaça; · Ostras e camarão; · Gema de ovo; · Leite integral; · Amendoim e castanha de caju

Fonte: CAVALCANTI (2020).

2.10. Fitonutrientes

2.10.1. Polifenóis

Os polifenóis são substâncias químicas encontrados em plantas que contém vários grupos fenólicos em suas estruturas. Eles são reconhecidos por sua atividade antioxidante e por seus benefícios à saúde. Os polifenóis são amplamente distribuídos na natureza e são encontrados em uma variedade de alimentos, como frutas, vegetais, chás, café, vinho e chocolate. Eles são divididos em diferentes classes, como flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas, cada um com propriedades únicas e potenciais efeitos benéficos para a saúde (SANTOS-BUELGA, 2021).

Os polifenóis exercem seus efeitos ativando caminhos dentro das células, como a via do ácido araquidônico, a sinalização NF- κ B, as proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs), a via de PI3K / Akt e modulação epigenética. Por intermédio da regulação desses caminhos, os polifenóis influenciam a resposta imune do organismo e auxiliam no tratamento de doenças autoimunes (KHAN et al. 2019).

Um exemplo de polifenol é a curcumina, a qual tem sido estudada para determinar como pode melhorar doenças autoimunes. A curcumina possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomoduladoras, que podem ser úteis do tratamento de condições autoimunes, de acordo com pesquisas pré-clínicas e clínicas. Por exemplo, a curcumina pode ajudar a modular a resposta imunológica diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e a atividade das células imunes hiperativas, que estão envolvidas nas doenças autoimunes (KAHKHAIE et al. 2019).

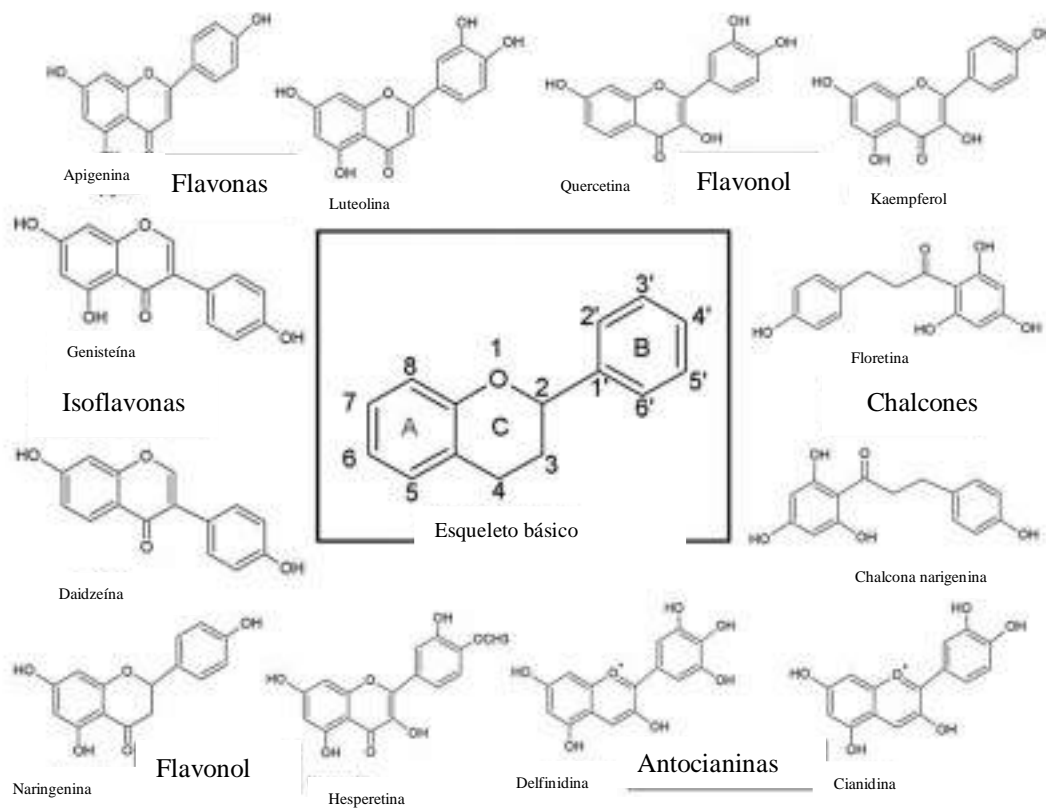
Foi demonstrado que a curcumina pode inibir citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 e IFN- γ . Ao reduzir a inflamação, a curcumina pode ajudar a aliviar os sintomas associados a doenças autoimunes. A curcumina é geralmente considerada segura para o consumo e relativamente barata em comparação aos medicamentos convencionais para doenças autoimunes. Isso o torna uma opção atraente para pacientes que procuram maneiras naturais e econômicas de controlar sua condição. Embora a curcumina se mostre promissora como suplemento dietético para pacientes com doenças autoimunes, é essencial consultar os profissionais de saúde antes de iniciar qualquer novo regime de suplementos, especialmente se já estiver sob medicação ou em tratamento para doenças autoimunes (BRIGHT, 2021).

2.10.2. Flavonoides

Os flavonoides são compostos vegetais diversificados que pertencem a uma classe maior de fitonutrientes e são responsáveis pelas cores vibrantes de frutas, vegetais e flores. Conhecidos por suas propriedades antioxidantes, os flavonoides têm sido amplamente estudados por seus potenciais benefícios à saúde, incluindo efeitos anti-inflamatórios, anticancerígenos e protetores cardiovasculares (PÉREZ-CANO; CASTEL, 2016).

Podem ser subdivididos em diferentes subgrupos, dependendo do carbono do anel C ao qual o anel B está ligado e do grau de insaturação e oxidação do anel C. Quando o anel B está ligado na posição 3 do anel C, os flavonoides são chamados de isoflavonas. Aqueles em que o anel B está ligado na posição 4 são chamados de neoflavonoides. Quando o anel B está ligado na posição 2, os flavonoides podem ser subdivididos em vários subgrupos com base nas características estruturais do anel C. Esses subgrupos incluem flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, flavanóis (ou catequinas), antocianinas e chalconas (PANCHE et al. 2016).

Figura 10: Estrutura básica dos flavonoides e suas classes



Fonte: adaptado de PANCHE et al. (2016).

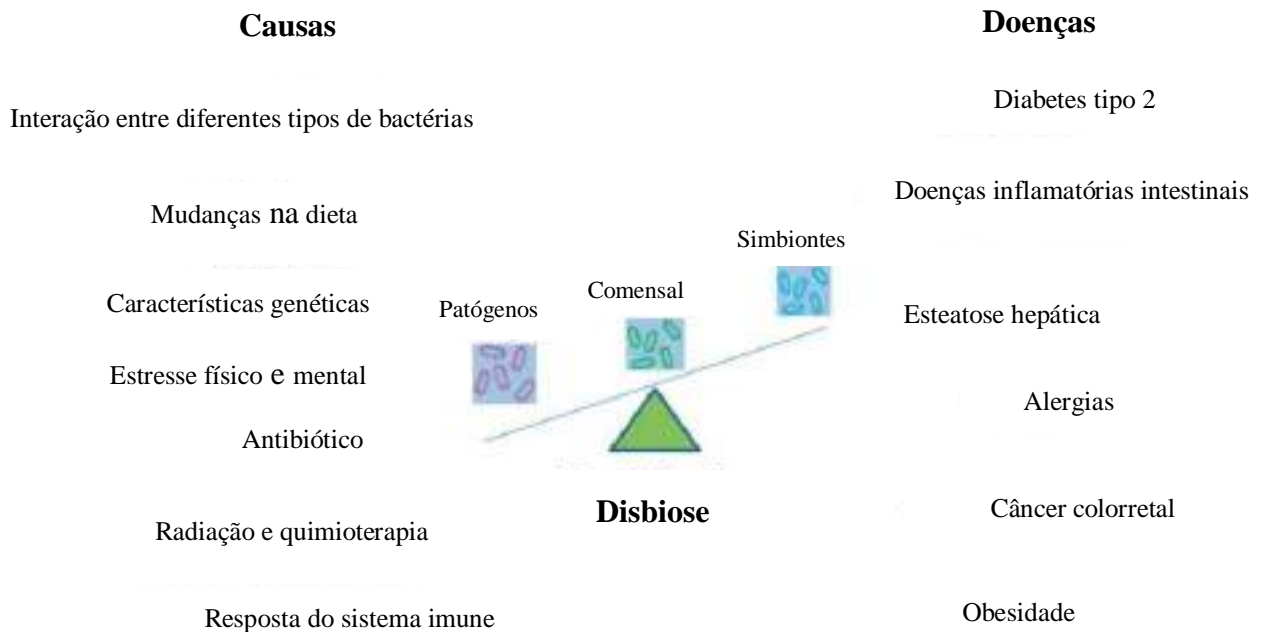
Os flavonoides, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras e imunomoduladoras, são sugeridos como uma abordagem terapêutica promissora para doenças autoimunes. Eles têm a capacidade de modular o equilíbrio entre diferentes tipos de células imunológicas envolvidas em tais doenças, como células Th1, Th2, Th17 e Treg. Ao influenciar essas células, os candidatos promissores para futuras investigações no tratamento de doenças autoimunes (KURSVIETIENÉ et al. 2016).

2.11. Microbiota Intestinal e Doenças Autoimune

A microbiota pode alterar doenças autoimunes, afetando o desenvolvimento e a funcionalidade do sistema imunológico. A disbiose, ou um desequilíbrio na microbiota intestinal, tem sido associada a várias doenças autoimunes, como doença celíaca, inflamatória intestinal e artrite reumatoide. Existem evidências de que moléculas provenientes da microbiota, como butirato e lactato, desempenham um papel na regulação da resposta imune que é responsável pela doença celíaca. Além disso, pesquisas mostraram que bioprodutos derivados da microbiota, como polissacarídeos, melhoram a função de barreira e diminuem a inflamação causada pela gliadina em organoides do intestino humano. Essas descobertas sugerem que a microbiota pode ser um alvo para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças autoimunes (FREIRE, 2019).

A microbiota é uma sociedade de microrganismos. Dentro e sobre o corpo humano; a microbiota intestinal é a mais estudada, tendo em vista que desempenha várias funções importantes, como: digestão e metabolismo: a microbiota ajuda o corpo humano a quebrar carboidratos complexos, fibras e outros nutrientes que ele não consegue digerir sozinho. Este processo produz ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), como o butirato e o lactato, que fornecem energia ao epitélio intestinal e foram demonstrados a desempenhar um papel na regulação da resposta imunitária na doença celíaca. (FREIRE, 2019).

Dessa forma, destaca-se que há um papel importante da microbiota tanto no desenvolvimento quanto no funcionamento do sistema imunológico, ajudando-o a distinguir entre substâncias inofensivas e prejudiciais. É fundamental na proteção contra patógenos: por competir por recursos e produzir compostos antimicrobianos, além disso, a microbiota ajuda a impedir que bactérias perigosas se desenvolvam, influencia na moderação do humor e no comportamento: a microbiota pode se conectar ao cérebro através do eixo intestino-cérebro e afetar o humor, o comportamento e as funções cognitivas. No geral, a microbiota é uma parte imprescindível para a preservação da saúde e do bem-estar dos seres humanos (FREIRE, 2019).

Figura 11: Causas da disbiose e doenças relacionadas

Fonte: Adaptado de TOMASELLO et al. (2016)

A disbiose é um estado de desequilíbrio entre os vários organismos do intestino humano. Para a ocorrência da disbiose alguns fatores são levados em consideração principalmente: fatores hereditários, alguns medicamentos, idade, má nutrição e estresse físico e/ou psicológico, que também resultam na desregulação do sistema imunológico. Todos os estes podem levar ao desencadeamento de doenças, principalmente as doenças autoimunes (TOMASELLO et al. 2016).

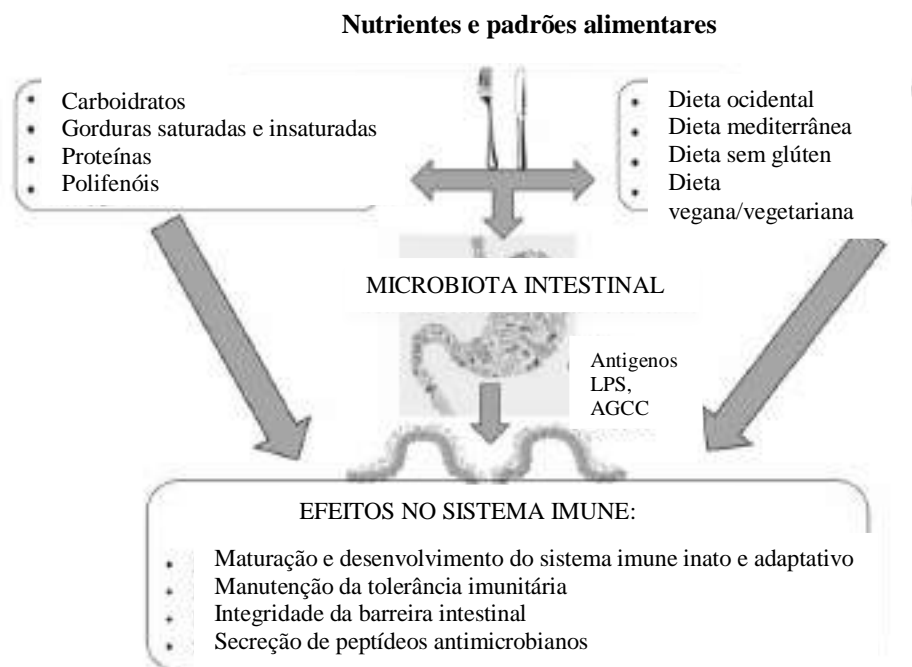
Em todo o mundo, houve uma transição nutricional, que caracterizou a dieta ocidental como rica em gorduras saturadas, em carboidratos simples, mas baixa em fibras alimentares e alta em consumo de alimentos industrializados. Esse tipo de dieta pode afetar negativamente a composição da microbiota, desbalanceado as colônias de bactérias, podendo levar à inflamação e disbiose intestinal e como resultado, o desenvolvimento de doenças. Assim, a dieta é um dos elementos que têm um impacto direto na composição da microbiota intestinal, que participa do metabolismo de nutrientes e absorção (SINGH et al. 2017).

Os padrões alimentares da dieta ocidental e mediterrânea têm efeitos significativos na interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico, com implicações distintas para a saúde. Enquanto a dieta ocidental, com seu alto consumo de alimentos processados e gorduras prejudiciais tende a perturbar a microbiota intestinal, aumentar a inflamação e comprometer a função imunológica, a dieta mediterrânea, caracterizada por uma variedade de alimentos

vegetais, gorduras saudáveis e polifenóis, promove a diversidade da microbiota, possui efeitos anti-inflamatórios e melhora a resposta imunológica (GARCIA-MONTEIRO et al. 2021).

Em síntese, a dieta ocidental tende a ter um impacto negativo na saúde intestinal e imunológica, enquanto a dieta mediterrânea tem um efeito mais positivo, apoiando uma interação saudável entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico. A adoção de uma dieta de estilo mediterrâneo pode ser uma estratégia eficaz para reduzir o risco de doenças crônicas e promover o bem-estar geral através da manutenção da saúde intestinal e imunológica (GARCIA-MONTEIRO et al. 2021).

Figura 12: Efeitos dos nutrientes e padrões alimentares no sistema imune



Fonte: Adaptado de BARREA et al. (2020)

Na imagem acima vê-se a interação entre microbiota intestinal, dieta e o sistema imunológico. Os macros e micronutrientes assim como os padrões alimentares influenciam a composição da microbiota intestinal, que por meio de antígenos, LPS e AGCC, influencia o sistema imune. Portanto, os micro-organismos apresentam função na maturação e desenvolvimento do sistema imune inato e adaptativo, na tolerância imunitária e na integridade da barreira intestinal (BARREA et al. 2020).

Lobionda et al. (2019) afirmam que a composição da microbiota intestinal pode ser influenciada por uma dieta rica em fibras que pode aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e a expressão de proteínas em junções estreitas, preserva a integridade

intestinal e promove a produção de citocinas anti-inflamatórias, previne ou trata problemas autoimunes, como inflamações nos intestinos.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A relação entre a nutrição e doenças autoimunes é um campo de estudo essencial e promissor. A análise dos estudos revela a importância crucial dos nutrientes para a regulação do sistema imunológico e no controle das respostas inflamatórias, aspectos fundamentais para o manejo de doenças autoimunes como diabetes tipo 1, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

A influência das vitaminas, minerais e ácidos graxos para a modulação imunológica e o combate à inflamação é substancial. Além disso, os fitonutrientes, incluindo polifenóis e flavonoides, trazem consigo benefícios significativos para a imunidade. A homeostase entre as bactérias benéficas e patogênicas no trato intestinal também se destaca como um fator relevante no tratamento de doenças autoimunes. Uma microbiota intestinal saudável pode potencializar a imunidade e controlar a inflamação e os nutrientes assumem um papel de destaque para a modulação dessa microbiota.

O reconhecimento do impacto da dieta na saúde imunológica abre caminho para o desenvolvimento de estratégias nutricionais personalizadas. Neste contexto, o profissional nutricionista, a partir dessa compreensão, pode implementar intervenções dietéticas que visam não apenas melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também prevenir a progressão das doenças autoimunes.

Portanto, a adoção de uma dieta equilibrada e rica em nutrientes, aliada a uma microbiota intestinal saudável, é vital para minimizar os sintomas e prevenir doenças autoimunes. A nutrição adequada desempenha um papel fundamental na promoção da saúde imunológica e no manejo efetivo dessas condições, reafirmando a necessidade de uma abordagem dietética cuidadosa e personalizada para indivíduos com doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro. Elsevier, 2015.
- ARABI, S.; MOLAZADEH, M.; REZAEI, N. Nutrition, immunity, and autoimmune diseases. In: *Nutrition and immunity*. Cham: Springer, 2019. p. 415-436.
- AKIL, AMMIRA AI-SHABEEBh, et al. Diagnosis and Treatment of Type 1 Diabetes at the Dawn of the Personalized Medicine Era. **Journal of Translational Medicine**, vol. 19, no. 1, 1 Apr. 2021. Disponível em: <http://doi.org/10.1186/s12967-021-02778-6>. Acesso em: 27 maio 2024.
- ALIKO, A. et al. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 40, n. 7, jul. 2011.
- AWAD, K. et al. Carbohydrates metabolic signatures in immune cells: response to infection. *Frontiers in Immunology*, v. 13, 4 jul. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.123456/full>. Acesso em: 2 maio 2024.
- BARREA, LUIGI, et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 18, p. 3066-3090, 21 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1792826>. Acesso em: 04 maio 2024.
- BELLAN, MATTIA, et al. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 256-263, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.007>. Acesso em: 12 maio 2024.
- BRIGHT, JOHN J. “CURCUMIN and AUTOIMMUNE DISEASE.” **ADVANCES in EXPERIMENTAL MEDICINE and BIOLOGY**, 2021, pp. 425–451, link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-46401-5_19, https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_19. Acesso em: 12 maio 2024.
- BROWN, CHRYSOTHEMIS C., and RANDOLPH J. NOELLE. “Seeing through the Dark: New Insights into the Immune Regulatory Functions of Vitamin A.” **European Journal of Immunology**, vol. 45, no. 5, May 2015, pp. 1287–1295, <https://doi.org/10.1002/eji.201344398>. Acesso em: 12 maio 2024.
- BOUILLON, R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 8, 7 abr. 2017.
- CARR, Ac; MAGGINI, S. Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 3 nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29099763/>. Acesso em: 29 maio 2024.
- CALDER, P. C. et al. Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition. **British Journal of Nutrition**, v. 101, maio. 2009.

CALDER, PHILLIP C. “Nutrition and Immunity: Lessons for COVID-19.” **European Journal of Clinical Nutrition**, 23 June 2021, <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00949-8>.

CAVALCANTI, Isabella. Alimentação, imunidade e COVID-19. Disponível em: https://www.academia.edu/44553138/ALIMENTA%C3%87%C3%83O_IMUNIDADE_E_COVID_19. Acesso em: 12 maio 2024.

CECCARELLI, F.; AGMON-LEVIN, N.; PERRICONE, C. Genetic Factors of Autoimmune Diseases. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, 2016.

CHI, HONGBO. Immunometabolism at the intersection of metabolic signaling, cell fate, and systems immunology. **Cellular & Molecular Immunology**, 21 fev. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00840-x>. Acesso em: 10 maio 2024.

CONTRA, A.; MUSCULOESQUELÉTICA, D. **Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor -SBED Artrite Reumatóide**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://sbed.org.br/wp-content/uploads/2019/02/42.pdf#:~:text=Epidemiologia%20e%20Aspectos%20Econ%C3%B4micos%20preval%C3%Aancia%20varia%20de%200%2C5%25>>. Acesso em: 25 out. 2023.

COSTA, L. M. D.; COIMBRA, C. C. B. E. Lúpus Eritematoso Sistêmico: Incidência e Tratamento em Mulheres. **Uningá Review**, v. 20, n. 1, 10 out. 2014. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1562>. Acesso: 12 out. 2023.

DE, B. et al. **do diabetes mellitus no Brasil**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://diabetes.org.br/wp-content/uploads/2021/06/SB_Dados_Epidemiologicos_do_Diabetes_-_High_Fidelity.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.

DE VITO, ROBERTA, et al. Olive oil and nuts in rheumatoid arthritis disease activity. **Nutrients**, v. 15, n. 4, p. 963, 1 jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15040963>. Acesso em: 4 jul. 2023.

DIMEGLIO, LINDA A., et al. Type 1 Diabetes. **The Lancet**, vol. 391, no. 10138, June 2019, pp. 2449–2462. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31320-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31320-5). Acesso em: 27 maio 2021.

ESTRUCH, RAMÓN, et al. “Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts.” **New England Journal of Medicine**, vol. 378, no. 25, 21 June 2018, p. e34, www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1800389, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800389>. Acesso em: 4 jul. 2023.

FARIAS, A. DE O.; MELO, A. C. DE; FERREIRA, J. C. DE S. A importância da alimentação saudável para os portadores de doença autoimune. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, 18 set. 2021.

FREIRE, R. et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, 7 maio 2019.

GARCÍA-MONTERO, CIELO, et al. “Nutritional Components in Western Diet versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. **Implications for Health and Disease**.” **Nutrients**, vol. 13, no. 2, 22 Feb. 2021, p. 699,

<https://doi.org/10.3390/nu13020699>.

GUTIÉRREZ, SARAY, et al. “Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells.” **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 20, 11 Oct. 2019, p. 5028, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6834330/.

GORZYNIK-DEBICKA, MONIKA, et al. Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3, p. 686, 28 fev. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms19030686>. Acesso em: 11 maio 2024.

GRIZOTTE-LAKE, MAYARA, et al. “Commensals Suppress Intestinal Epithelial Cell Retinoic Acid Synthesis to Regulate Interleukin-22 Activity and Prevent Microbial Dysbiosis.” **Immunity**, vol. 49, no. 6, Dec. 2018, pp. 1103-1115.e6, [www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(18\)30526-0](http://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(18)30526-0), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.11.018>.

GUANAES, M. et al. O envolvimento da articulação temporomandibular na artrite reumatóide. Involvement of temporomandibular joint in rheumatoid arthritis. **med. biol.**, n. 3, p. 310–316, 2011.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Elsevier Editora Ltda, 2011. E-book. ISBN. Disponível em: <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Tratado%20de%20Fisiologia%20Médica.pdf>. Acesso em: 1 set. 2023.

HALL, JASON A., et al. “The Role of Retinoic Acid in Tolerance and Immunity.” **Immunity**, vol. 35, no. 1, July 2011, pp. 13–22, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.07.002>.

HANG, John; SMITH, Jane; DOE, Michael; et al. The impact of nutrition on immune response. *Journal of Health Research*, v. 15, n. 4, p. 235-247, 2020.

HART, MICHAEL J., et al. Dietary Patterns and Associations with Biomarkers of Inflammation in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. **Nutrition Journal**, vol. 20, no. 1, 12 Mar. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12937-021-00674-9>. Acesso em: 27 maio 2021.

ISLAM, MD ASIFUL, et al. “Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review.” **Frontiers in Immunology**, vol. 11, 2020, p. 1477, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793202/, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01477>.

JIANG, Qing. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 72, p. 76-90, July 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035>. Acesso em: 27 jun. 2024.

JORGE, ANTONIO JOSÉ LAGOEIRO, et al. “Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases.” **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2018, <https://doi.org/10.5935/2359-4802.20180025>.

JUNG, SEUNG MIN; KIM, WAN-UK. Targeted immunotherapy for autoimmune disease. **Immune Network**, v. 22, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e9>. Acesso em: 19 Maio 2024.

KAHKHAIE, KOLSOU REZAIE, et al. “Curcumin: A Modulator of Inflammatory Signaling Pathways in the Immune System.” **Inflammopharmacology**, vol. 27, no. 5, 28 May 2019, pp. 885–900, <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00607-3>.

KHAN, HARRON, et al. Polyphenols in the Treatment of Autoimmune Diseases. **Autoimmunity Reviews**, vol. 18, no. 7, July 2019, pp. 647–657. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.001>. Acesso em: 21 de maio, 2024.

KITCHING, A. R. et al. ANCA-associated vasculitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, 27 ago. 2020.

KIVITY, S.; EHRENFELD, M. Can we explain the higher prevalence of autoimmune disease in women? **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 6, n. 5, set. 2010.

KURSVIETIENE LOLITA, et al. Multiplicity of Effects and Health Benefits of Resveratrol. **Medicina**, vol. 52, no. 3, 1 Jan. 2016, pp. 148–155. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.03.003>. Acesso em: 27 maio 2024.

LEE, GA; HAN, SUNG. The role of vitamin E in immunity. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1614, 1 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10111614>. Acesso em: 12 maio 2024.

LOBIONDA, S. et al. The Role of Gut Microbiota in Intestinal Inflammation with Respect to Diet and Extrinsic Stressors. **Microorganisms**, 19 ago. 2019.

Lupus Eritematoso Sistémico – Reumatólogo en Monterrey Dr. Kiber González Padilla. Disponível em: <https://reumatologomonterrey.mx/especialidades/lupus-eritematoso-sistemico/>. Acesso em: 3 nov. 2023.

MANKIEWICZ-ŻURAWSKA, IRENA, and PRZERZEMYSŁAWA JAROSZ-CHOBOT Nutrition of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes the Recommendations of the Mediterranean Diet. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, vol. 25, no. 2, 2019, pp. 74–80. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/pedm.2019.85817>. Acesso em: 27 maio 2021.

MARQUES, CLÁUDIA DINIZ LOPES, et al. “A Importância Dos Níveis de Vitamina D Nas Doenças Autoimunes.” **Revista Brasileira de Reumatologia**, vol. 50, no. 1, Feb. 2010, pp. 67–80, www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en, <https://doi.org/10.1590/s0482-50042010000100007>.

NOBS, SAMUEL PHILLIP, et al. Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease. **Annual Review of Nutrition**, vol. 40, no. 1, 23 Sept. 2020, pp. 189–219. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-120919-094440>. Acesso em: 27 maio 2021.

PANCHE A. N., et al. Flavonoids: An Overview. **Journal of Nutritional Science**, vol. 5, no. e47, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>. Acesso em: 27 maio 2024.

PÉREZ-CANO, FRANCISCO; CASTELL, MARGARIDA. Flavonoids, inflammation and immune system. **Nutrients**, v. 8, n. 10, p. 659, 21 out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8100659>. Acesso em: 12 maio 2024

PRIMAVERA, MARINA, et al. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. **Frontiers in**

Endocrinology, vol. 11, no. 248, 2 June 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00248>. Acesso em: 27 maio 2024.

RENGASAMY, KANNAN R.R., et al. The role of flavonoids in autoimmune diseases: therapeutic updates. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 194, p. 107-131, fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.09.009>. Acesso em: 12 maio 2024.

Rheumatoid arthritis: MedlinePlus Genetics. Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/rheumatoid-arthritis/>. Acesso: 05 nov. 2023.

RÚA-FIGUEROA FERNÁNDEZ DE LARRINOVA, I. Lo mejor del año en lupus eritematoso sistémico. **Reumatología Clínica**, v. 11, n. 1, jan. 2015.

SANTOS-BUELGA, CELESTINO. Polyphenols and Human Beings: From Epidemiology to Molecular Targets. **Molecules (Basel, Switzerland)**, vol. 26, no. 14, 12 July 2021, p. 4218. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26144218>. Acesso em: 27 maio 2024.

SELMİ, C.; TSUNNEYAMA, K. Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 9, n. 5, mar. 2010.

SINGH, R. K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, 8 abr. 2017.

SHAKOOR, HIRA, et al. “Immune-Boosting Role of Vitamins D, C, E, Zinc, Selenium and Omega-3 Fatty Acids: Could They Help against COVID-19?” **Maturitas**, vol. 143, Jan. 2021, pp. 1–9, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7415215/, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003>.

SKRAJNOWSKA, DOROTA, and BARBARA BOBROWSSKA-KORCZAK. “Role of Zinc in Immune System and Anti-Cancer Defense Mechanisms.” **Nutrients**, vol. 11, no. 10, 22 Sept. 2019, p. 2273, www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2273/html, <https://doi.org/10.3390/nu11102273>.

SONG, SHIREN, et al. Comparison of Non-Anthocyanin Polyphenol Accumulation in the Berry Skins of Muscadine and European Grapes during Ripening in China. **Journal of Food Biochemistry**, vol. 43, no. 6, 13 Nov. 2018, pp. e12696–e12696. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jfbc.12696>. Acesso em: 25 fev. 2024.

SOUZA, A. W. S. DE et al. Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 6, dez. 2010.

TOMASELLO, G. et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 160, n. 4, 2016.

VELDHOEN, MARC, and CRISTINA FERREIRA. Influence of Nutrient-Derived Metabolites on Lymphocyte Immunity. **Nature medicine**, vol. 21, no. 7, 29 June 2015, pp. 709–718. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm.3894>. Acesso em: 27 maio 2021.

VENTER, CARINA, et al. "Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango." **Nutrients**, vol. 12, no. 3, 19 Mar. 2020, p. 818, <https://doi.org/10.3390/nu12030818>.

VOJDANI, A.; POLLARD, K. M.; CAMPBELL, A. W. Environmental Triggers and Autoimmunity. **Autoimmune Diseases**, 2014.

YILMAZ, H. H. et al. Clinical and magnetic resonance imaging findings of the temporomandibular joint and masticatory muscles in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology International**, 21 jan. 2011.

ZHAO, Z. et al. Celiac Disease Autoimmunity in Patients with Autoimmune Diabetes and Thyroid Disease among Chinese Population. **PLOS ONE**, 18 jul. 2016.

WESSELS, INGA, et al. Annual Review of Nutrition Dietary and Physiological Effects of Zinc on **the Immune System**. 2021, www.annualreviews.org/docserver/fulltext/nutr/41/1/annurev-nutr-122019-120635.pdf?expires=1715781515&id=id&accname=guest&checksum=E44DB4F1B5FC3A4C4C31EAD4B5EBAF51, <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-122019->.

WILLEMSSEN, Lisa et al. Peritoneal macrophages have an impaired immune response in obesity which can be reversed by subsequent weight loss. **BMJ Open Diabetes Research & Care**, v. 7, n. 1, p. e000751, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000751>. Acesso em: 29 maio 2024.

XIONG, Zheyu, et al. Vitamin E and Multiple Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-Analyses. **Nutrients**, v. 15, n. 15, p. 3301-3301, 25 jul. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15153301>. Acesso em: 07 maio 2024.