

A importância da nutrição integrativa em pacientes com doenças autoimunes

The importance of integrative nutrition in patients with autoimmune diseases

La importancia de la nutrición integrativa en pacientes con enfermedades autoinmunes

Recebido: 31/05/2023 | Revisado: 12/06/2023 | Aceitado: 13/06/2023 | Publicado: 17/06/2023

Silvana Martins Ferreira Damasceno

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9698-4417>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: silvana.nutri26@gmail.com

Renata de Almeida Silva Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3890-3571>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: renataasfernandes16@gmail.com

Simone Gonçalves de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5839-3052>

Centro Universitário de Brasília, Brasil

E-mail: simone.almeida@ceub.edu.br

Resumo

Nos dias atuais, o comprometimento do sistema imune vem sendo discutido e teorizado com o aumento significativo das doenças autoimunes. Estas, apresentam causas multifatoriais, podendo ser advindas de aptidão genética, exposição a xenobióticos, altos níveis de estresse, agentes infecciosos, má qualidade do sono, uso de drogas e/ou álcool, dependência do tabaco. Ocorrendo o desencadeamento da doença por um ou a combinação de mais fatores. Diante disso, o objetivo do trabalho foi compreender a importância da nutrição integrativa em pacientes com doenças autoimunes, a partir de uma pesquisa bibliográfica em bases científicas como Pubmed, ScieLO, EBSCO e CAPES, considerando artigos publicados entre 2012 e 2023, nas línguas portuguesa e inglesa, sendo excluídos aqueles que não se adequaram ao tema proposto e os estudos com animais. O estudo procurou relacionar os múltiplos fatores que causam agravo ou remissão da doença no indivíduo, bem como suas inúmeras causas de irritação, com medidas de intervenções nutricionais que reduzem a inflamação, apoiam o sistema imunológico e restauram o equilíbrio da saúde do paciente para um melhor bem-estar. Verificou-se que o paciente com doença autoimune requer tratamento de forma global, onde os profissionais estejam atentos a sua totalidade. Os cuidados precisam ir além de drogas para o controle da doença, afinal, alinhar mente e corpo é imprescindível para a remissão da doença, uma vez que a sua manifestação envolve mais que genética e inflamação.

Palavras-chave: Doenças autoimunes; Microbioma gastrointestinal; Comportamento alimentar; Dieta saudável; Vitamina D; Vitaminas.

Abstract

Nowadays, the compromising of the immune system has been discussed and theorized with the significant increase of autoimmune diseases. These diseases have multifactorial causes and can be caused by genetic fitness, exposure to xenobiotics, high levels of stress, infectious agents, poor quality sleep, drug and/or alcohol use, and tobacco dependence. The disease is triggered by one or a combination of more factors. Given this, the objective of the work was to understand the importance of integrative nutrition in patients with autoimmune diseases, from a literature search in scientific databases such as Pubmed, ScieLO, EBSCO and CAPES, considering articles published between 2012 and 2023, in Portuguese and English languages, being excluded those that did not fit the proposed theme and animal studies. The study sought to relate the multiple factors that cause aggravation or remission of the disease in the individual, as well as its numerous causes of irritation, with nutritional intervention measures that reduce inflammation, support the immune system, and restore the patient's health balance for better well-being. It has been found that the patient with autoimmune disease requires treatment in a holistic way, where professionals are attentive to their totality. Care needs to go beyond drugs to control the disease; after all, aligning mind and body is essential for the remission of the disease, since its manifestation involves more than genetics and inflammation.

Keywords: Autoimmune diseases; Gastrointestinal microbiome; Eating behavior; Healthy diet; Vitamin D; Vitamins.

Resumen

En la actualidad, se ha debatido y teorizado sobre el compromiso del sistema inmunitario con el aumento significativo de las enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades tienen causas multifactoriales y pueden estar provocadas por la aptitud genética, la exposición a xenobióticos, altos niveles de estrés, agentes infecciosos, sueño de mala calidad, consumo de drogas y/o alcohol y dependencia del tabaco. La enfermedad se desencadena por uno o una combinación

de más factores. Ante esto, el objetivo del trabajo fue conocer la importancia de la nutrición integrativa en pacientes con enfermedades autoinmunes, a partir de una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas como Pubmed, ScieLO, EBSCO y CAPES, considerando artículos publicados entre 2012 y 2023, en idiomas portugués e inglés, siendo excluidos aquellos que no se ajustaran al tema propuesto y estudios con animales. El estudio buscó relacionar los múltiples factores que causan agravamiento o remisión de la enfermedad en el individuo, así como sus numerosas causas de irritación, con medidas de intervención nutricional que reduzcan la inflamación, apoyen el sistema inmunológico y restablezcan el equilibrio de la salud del paciente para un mejor bienestar. Se constató que el paciente con enfermedad autoinmune requiere un tratamiento de forma holística, en el que los profesionales estén atentos a su totalidad. La atención debe ir más allá de los fármacos para controlar la enfermedad; al fin y al cabo, alinear mente y cuerpo es esencial para la remisión de la enfermedad, ya que su manifestación implica algo más que genética e inflamación.

Palabras clave: Enfermedades autoinmunes; Microbioma gastrointestinal; Comportamiento alimentario; Dieta saludable; Vitamina D; Vitaminas.

1. Introdução

O comprometimento do sistema imune, nos dias de hoje, vem sendo discutido e teorizado com o aumento significativo das doenças autoimunes no mundo. No Brasil não existem referências epidemiológicas concisas quanto à incidência na população, pois são escassos os dados disponíveis devido à falta de políticas específicas de monitoramento das doenças autoimunes, visto que não são doenças de notificação compulsória (Tolentino, 2017).

Atualmente, 5 a 8% da população mundial são afetadas por 80-100 doenças autoimunes. Essa incidência tem aumentado constantemente, indicando uma carga social mais alta das doenças autoimunes para o futuro, principalmente para diabetes mellitus tipo 1, doença de Crohn, artrite reumatóide, síndrome de Sjogren e esclerose múltipla (Wessels & Rink, 2019). Outras que vem se destacando neste cenário são: diabetes mellitus tipo 2, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, tireoidite de Hashimoto, Alzheimer, neuromielite óptica e vasculite. Além de outras com menor representatividade, como a doença de Addison, polimiosite, esclerose sistêmica progressiva, muitos casos de glomerulonefrite (inflamação dos glomérulos renais), e alguns casos de infertilidade (Delves, 2018).

O sistema imune tem como função defender o seu hospedeiro da entrada de microrganismos que podem vir a causar danos, pois este reconhece moléculas estranhas ao organismo impedindo sua propagação e retirando-as. Quando este processo ocorre em algum órgão ou sistema, fazendo com que o corpo passe a combater células saudáveis, gerando várias alterações na resposta imune e confundindo o que é próprio do organismo com invasores e levando a produção de autoanticorpos e células T autorreativas, começa um processo de autoimunidade. Este processo pode aparecer de diversas formas apresentando vários sintomas e sinais diferentes em um ou mais órgãos (Barbosa et al., 2019).

As doenças autoimunes apresentam causas multifatoriais podendo ser aptidão genética, exposição a xenobióticos, altos níveis de estresse, agentes infecciosos, má qualidade do sono, uso de drogas e/ou álcool, dependência do tabaco. Podendo ser um ou a combinação de mais fatores para o desencadeamento da doença. As patologias, por uma resposta imune inadequada, têm como consequência a inflamação específica ou sistemática vindo a causar prejuízos ao funcionamento do órgão (Opazo et al., 2018). O motivo pelo qual a inflamação ocorre não está claro para os cientistas, mas acredita-se que a liberação de citocinas pró-inflamatórias, agregado a pouca síntese de leucotrienos e a modificação da barreira intestinal tornando-a permeável, reduz a absorção dos nutrientes importantes no combate da inflamação (Pinheiro, 2015).

Estudos mostram que frequentemente são encontrados nos pacientes com doenças autoimunes, deficiências de elementos nutricionais tais como vitamina D e zinco, no entanto, o fato do mesmo possuir qualquer tipo de deficiência nutricional, não implica no desenvolvimento de uma doença autoimune, uma vez que dependerá de diversos outros fatores (Wessels & Rink, 2019; Carvalho et al., 2022).

Há algumas décadas, a nutrição vem sendo estudada como uma alternativa de modificar o impacto da função imunológica, da mesma forma como ocorre em outros sistemas corporais, o sistema imunológico também depende de uma

quantidade de nutrientes adequados para um bom funcionamento (Wu et al, 2019). Nesse sentido, a composição da dieta assume um papel fundamental na manutenção da saúde de todos os indivíduos, principalmente para aqueles portadores de qualquer tipo de patologia (Aureliano, 2018).

Dentro deste contexto o presente estudo visa levantar dentro do material bibliográfico a importância da nutrição integrativa no protocolo de tratamento das diversas doenças autoimunes. Permitindo entender o paciente de uma forma holística onde a sua totalidade, corpo e mente, fazem parte do tratamento nutricional. Levando a um suporte nutricional além de nutrir células, corroborando com o tratamento paliativo, a remissão da doença e também na melhora das manifestações agudas e crônicas.

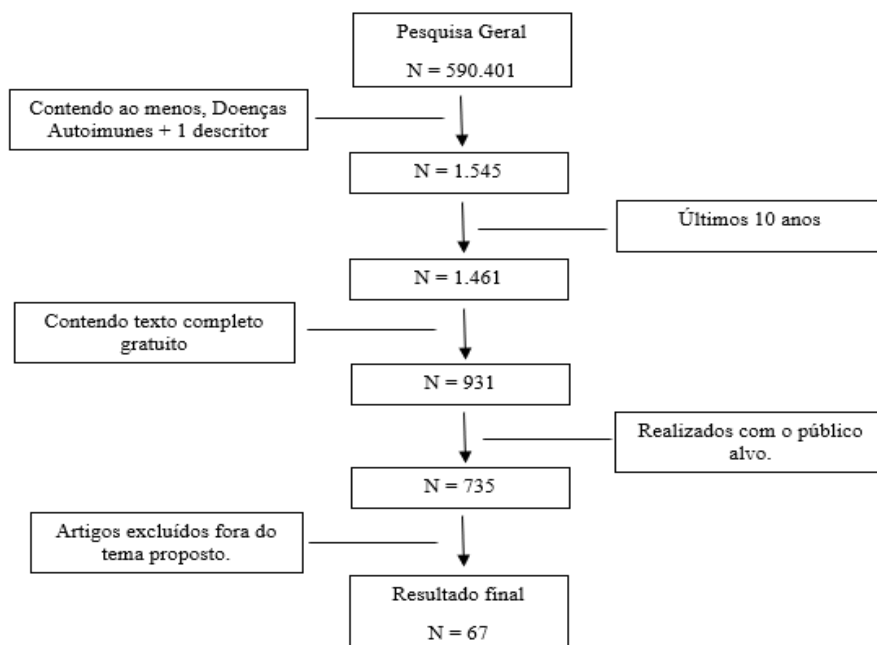
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa propondo descrever como a nutrição integrativa pode atuar no tratamento de pacientes com doenças autoimunes. Sendo utilizado como suporte para a construção deste artigo a metodologia descrita por Pereira et al. (2018).

Foram consultadas para a pesquisa 67 referências, utilizando artigos publicados nos últimos 10 anos, considerando o período de 2012 a 2023, nos idiomas português e inglês. As informações foram obtidas a partir: de revistas científicas e de sites de pesquisa científica como Pubmed, ScieLO, EBSCO, CAPES e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com os Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): “Doenças Autoimunes”, “Microbioma Gastrointestinal”, “Comportamento Alimentar”, “Dieta saudável”, “Vitamina D”, “Vitaminas”, “Autoimmune diseases”, “Gastrointestinal Microbiome”, “Feeding Behavior”, “Diet Healthy”, “Vitamin D”, “Vitamins”, “Enfermedades Autoimunes”, “Microbioma Gastrointestinal”, “Conducta Alimentaria”, “Dieta saludable”, “Vitamina D”, “vitaminas”. Para combinação dos descritores, foi aplicado o operador “AND” para combinar blocos. Este processo foi feito em todas as bases de dados selecionadas.

Na primeira etapa foi feita a seleção dos artigos com base na leitura dos títulos, priorizando os artigos e teses que tinham no título, doenças autoimunes, alimentação nutricional, microbiota intestinal, vitamina D, modulação intestinal, prebióticos, probióticos e simbiótico. Em seguida, foi realizada a leitura do resumo, discussão e, posteriormente, o artigo na íntegra que tinham seus textos disponíveis para análise. Como critério de exclusão, foram excluídas as publicações que não se adequaram ao tema proposto, estudos realizados em animais e aqueles que não tinham o texto completo disponível, embora alguns artigos possam ser incluídos quando apresentarem informações pertinentes sobre o tema proposto.

Figura 1 – Fluxograma das referências utilizadas na pesquisa. Brasília – DF, 2023.



Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

O Quadro 1 apresenta 15 artigos (em ordem alfabética) mostrando estudos que destacaram resultados pertinentes sobre as doenças autoimunes e os mecanismos de suporte para melhora ou remissão da doença, juntamente com os autores, os objetivos do estudo, a metodologia e principais resultados, publicados no período de 2012 a 2022.

Quadro 1 – Descrição dos estudos relevantes para a pesquisa incluídos nesta revisão quanto ao seu ano de publicação, autor, metodologia e principais resultados.

Autor / Ano	Delineamento do estudo	Tamanho da Amostra	Objetivos	Principais resultados
Candela et al., 2016	Artigo de revisão	58 artigos pesquisados pelos autores	Avaliar a possibilidade de melhorar o controle metabólico no DM2, corrigindo as disbioses do microbioma intestinal por meio da dieta.	Ambas as dietas foram eficazes na modulação da disbiose do microbioma intestinal no DM2, resultando em um aumento da diversidade do ecossistema e apoiando a recuperação de uma comunidade equilibrada de produtores de SCFA promotores da saúde, como <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospira</i> , <i>Bacteroides</i> e <i>Akkermansia</i> .
Carvalho et al., 2022	Artigo de revisão narrativa	13 artigos pesquisados pelos autores	Descrever a respeito da vitamina D e a sua função e importância nas doenças autoimunes.	Pôde se evidenciar que a vitamina D não atua só no osso a qual é a função mais difundida. Mas, sim têm importância para o metabolismo no geral e relevância para a clínica médica.
Dewulf et al., 2013	Estudo de intervenção duplo-cego, controlado por placebo	30 mulheres obesas.	Destacar a contribuição da microbiota intestinal para a modulação do metabolismo do hospedeiro por frutanos do tipo inulina na dieta (prebióticos ITF) em mulheres obesas.	1. O tratamento com prebióticos ITF, mas não com placebo, levou a um aumento de <i>Bifidobacterium</i> e <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ; 2. Os prebióticos ITF também diminuíram <i>Bacteroides</i> intestinais, <i>Bacteroides vulgatus</i> e <i>Propionibacterium</i> , um efeito associado a uma ligeira diminuição na massa gorda e nos níveis plasmáticos de lactato e fosfatidilcolina.
Farias et al., 2021	Artigo de revisão	50 artigos pesquisados pelos autores	Analisar a importância de uma alimentação balanceada para pessoas com doença autoimune, bem como os alimentos a serem evitados.	O estado nutricional é de extrema importância no equilíbrio do sistema imunológico, e a composição da dieta tem papel fundamental na manutenção da saúde de todos os indivíduos, inclusive aqueles com doenças autoimunes.

Guan et al., 2020	Revisão sistemática	42 artigos pesquisados pelos autores. Seis estudos ($n = 438$) foram incluídos na meta-análise.	Estudos observacionais mostraram que os níveis de vitamina D estão inversamente relacionados à atividade da artrite reumatóide, mas as evidências de intervenções populacionais permanecem inconsistentes.	A suplementação de vitamina D resultou em uma melhora significativa no Disease Activity Score 28(DAS28).
Hahn et al., 2021	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	25.871 participantes, sendo 12.786 homens ≥ 50 anos e 13.085 mulheres ≥ 55 anos no momento da inscrição	Investigar se a vitamina D e os ácidos graxos ômega 3 de cadeia longa de origem marinha reduzem o risco de doenças autoimunes.	A suplementação de vitamina D por cinco anos, com ou sem ácidos graxos ômega 3, reduziu a doença autoimune em 22%, enquanto a suplementação de ácido graxo ômega 3 com ou sem vitamina D reduziu a taxa de doença autoimune em 15% (não estatisticamente significativo). Ambos os braços de tratamento mostraram efeitos maiores do que o braço de referência (placebo de vitamina D e placebo de ácido graxo ômega 3).
Kladiwa et al., 2020	Artigo de revisão	64 artigos pesquisados pelos autores	Descrever os mecanismos fisiológicos da vitamina D no organismo humano e correlacionar a vitamina D no tratamento e no prognóstico de doenças autoimunes.	1 A vitamina D modula funções celulares imunes adaptativas, melhorando o prognóstico de doenças autoimunes como artrite reumatóide, LES, APS, tireoidite de Hashimoto, EM e diabetes mellitus tipo 1. 2. O uso de suplementos de vitamina D ou maior exposição ao sol são considerados importantes correspondentes na melhora da qualidade de vida dos indivíduos com doenças autoimunes, sendo um fator que melhora o prognóstico destas doenças.
Lerner, et. al, 2022	Revisão de literatura	83 artigos estudados	Investigar o efeito de uma dieta sem glúten na terapia de doenças dependentes de glúten.	A ingestão ou restrição na dieta, do glúten, afeta a homeostase do microbioma intestinal. Porém o efeito positivo é temporário, sendo necessário mais estudos para uma dieta de exclusão ou por tempo prolongado para explorar o efeito no ecossistema.
López et al., 2016	Ensaio clínico	37 pacientes com LES preenchendo pelo menos quatro critérios revisados do American College of Rheumatology (ACR) para a classificação de LES. Amostra de fezes de 4 controles saudáveis e 5 pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico. 3. A análise metagenômica da microbiota fecal foi realizada em 20 pacientes com LES não ativos sem tratamento antibiótico.	Avaliar a influência da microbiota fecal obtida de pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico e controles saudáveis na diferenciação <i>in vitro</i> das populações Th e Treg, bem como o possível efeito do enriquecimento da microbiota intestinal do LES com cepas de bifidobactérias e Clostridia conhecidas por serem indutoras de células Treg.	1. Os resultados mostraram uma frequência aumentada de células Th17 em pacientes com LES em comparação com HC, especialmente naqueles que apresentam anticorpos anti-DNA, enquanto não foram observadas diferenças significativas no subconjunto Th1. 2. Os achados revelaram que as diferenças na composição da microbiota fecal entre pacientes com LES e HC provocaram diferentes respostas imunes <i>in vitro</i> .
Mukherjee et al., (2019)	Ensaio randomizado, paralelo, aberto, de 8 semanas.	150 pacientes com Artrite Reumatóide inicial virgens de tratamento.	Avaliar o efeito da suplementação de 1,25 dihidroxivitamina D3 no alívio da dor na artrite reumatóide (AR) inicial.	A suplementação semanal de 60.000 UI de 1,25 dihidroxivitamina D3 na AR inicial resultou em maior alívio da dor .
Opazo et al., 2018	Artigo de revisão clínica	452 artigos pesquisados pelos autores	Analisar informações recentes que suportam uma associação entre a composição da microbiota intestinal e doenças autoimunes não intestinais.	1. A disbiose intestinal induzida por fatores externos como dieta, infecções ou uso excessivo de antibióticos leva a uma resposta inflamatória que influencia o resultado de várias doenças autoimunes como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, LES e diabetes tipo 1.

				2. Uma dieta rica em carboidratos, grãos integrais e vegetais, demonstrou melhorar a disbiose e aumentar a diversidade da microbiota em pacientes com diabetes tipo 2, em comparação com pacientes não tratados. Além disso, a abundância de produtores de SCFA aumentou, como <i>Bacteroides</i> , <i>Dorea</i> e <i>Faecalibacterium</i> . Além disso, a implementação dessa dieta tem mostrado um papel potencial na recuperação do controle metabólico no Diabetes Tipo 2
Pokhai; Bandagi e Abrudescu (2013)	Artigo de revisão	25 artigos pesquisados pelos autores	Verificar se a deficiência de vitamina D corresponde à atividade da espondilite anquilosante (EA).	Pacientes com EA3 parecem ter níveis de vitamina D mais baixos versus controles saudáveis, mas a causa desse achado ainda não foi esclarecida. Os estudos já publicados não demonstram uma ligação consistente entre níveis de vitamina D e atividade da doença em pacientes com EA.
Sun, et. al, 2016	Meta-análise	13 artigos pesquisados 15.629 casos de doença celíaca e 79.342 controles	Verificar a incidência de doenças da tireóide em pacientes com doença celíaca (DC).	A ocorrência de hipotireoidismo aumentou significativamente em pacientes com DC enquanto o hipertireoidismo não aumentou em comparação com o grupo controle.
Wessels e Rink, 2019	Artigo de revisão	354 artigos pesquisados pelos autores	Concentrar-se na importância da nutrição, especialmente zinco e vitamina D, para equilibrar a função imunológica.	1. Dados indicaram que a deficiência de VitD está associada à AIDS como EM, DII, DM1, LES e AR, onde a suplementação de VitD foi benéfica e melhorou a gravidade da doença. 2. Um dos achados centrais para pesquisas nessa área foi que a prevalência da SM aumenta com a latitude, provavelmente devido à menor exposição à luz solar. 3. Estudos mostraram que as citocinas Th1 são diminuídas durante a deficiência de zinco, enquanto as citocinas Th2 permaneceram constantes, resultando em uma relação Th1/Th2 diminuída. 4. A suplementação adicional de zinco é capaz de aumentar as vias de sinalização de TGFβ1 em células T e, assim, aumentar o número de células T reguladoras, que foi encontrado investigando PBMC de doadores únicos, mas também uma reação imune alérgica usando cultura de linfócitos mistos.
Wu et al., 2019	Artigo de revisão	248 artigos pesquisados pelos autores	Fornecer uma visão geral atualizada sobre vários componentes alimentares imunomoduladores proeminentes, incluindo os efeitos e modos de ação relatados, e aplicação clínica atual e potencial.	1. Estudos em animais e humanos apresentaram resultados promissores sugerindo um benefício clínico da vitamina D, n-3 PUFA e EGCG em condições inflamatórias crônicas, n-3 PUFA e EGCG em distúrbios autoimunes e vitamina D, vitamina E, zinco e probióticos na proteção contra infecção. 2. Em alguns casos, os resultados em estudos em humanos nem sempre são consistentes com modelos animais pré-clínicos, ou os efeitos imunomoduladores ainda não foram examinados em humanos. Não houve um consenso claro sobre a relevância clínica desses componentes da dieta.

Fonte: Autores (2023).

3.1 A importância do controle e dos níveis de Vitamina D no paciente autoimune

A crescente pandemia da deficiência ou insuficiência de vitamina D faz com que os olhos da ciência se voltem para o estudo detalhado da importância da mesma no metabolismo humano. O colecalciferol, vitamina D3, é em grande parte sintetizada pela epiderme através da exposição a radiação ultravioleta, somente em torno de 20% é adquirida via dieta. Nos dias atuais, a vida agitada, com menor exposição solar, e em muitas vezes, esta exposição ocorre com a pele protegida, uma dieta pobre em nutrientes, faz com que a hipovitaminose D venha aparecendo com maior frequência. Por desempenhar papel principal na regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo e ser coadjuvante, porém não menos importante, na homeostase de vários outros processos, tais como: a modulação da autoimunidade, a síntese de interleucinas inflamatórias, controle da pressão arterial entre outros, passou-se a observar que o surgimento de doenças como: câncer, doenças autoimunes e inflamatórias, depressão e

doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, doença coronariana e insuficiência cardíaca podem estar correlacionadas a níveis séricos insuficientes da vitamina D (Jorge et al., 2018).

A 1,25-di-hidroxivitamina D é a forma ativa no metabolismo e apresenta fundamental importância como modulador na resposta imune inata e adaptativa. Fazendo com que a deficiência de vitamina D esteja diretamente associada à eclosão e ao avanço de algumas doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), artrite reumatóide (AR) e a esclerose múltipla (EM) (Kladiwa et al., 2020). Entre os fatores que correlacionam às doenças autoimunes e a hipovitaminose D está o polimorfismo dos genes que sintetizam a vitamina D no metabolismo, deixando-a com menor biodisponibilidade para o sistema imune (Moura et al., 2020). Corroborando com essa ideia, dados indicam que existe uma associação entre a deficiência de vitamina D com as doenças autoimunes como a Diabetes Tipo 1, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Artrite Reumatoide e Esclerose Múltipla, uma vez que a prevalência de deficiências de Vitamina D nessas é elevada. Com isso, se tornou evidente que uma adesão à suplementação de vitamina D pode então ter a capacidade de reduzir a vulnerabilidade e o agravamento da doença, ou então trazer uma melhoria na sua capacidade de resposta aos planos de tratamento adotados (Wessels & Rink, 2019).

Vale ressaltar que a hipovitaminose D está relacionada a intolerância à glicose, infecções, fraqueza, raquitismo, favorecendo doenças oportunistas. Pois a vitamina D afeta a função das células β , causando um efeito na secreção de insulina. A resistência insulínica também é afetada pela hipovitaminose D através do sistema renina-angiotensina-aldosterona, uma vez que a angiotensina II inibe a entrada de glicose no músculo esquelético e no tecido vascular (Griz et al., 2014). Ao contrário, a hipervitaminose D também pode vir a causar desconfortos como episódios de náuseas e vômitos, inapetência seguida de perda de peso, poliúria, polidipsia, obstipação, doenças como arteriosclerose e hipercalcemia, prurido, cansaço, nervosismo e em casos extremos chegar a falência renal. A Hipervitaminose ocorre a maioria das vezes, por administração de altas doses em um curto espaço de tempo, a exposição solar, mesmo que prolongada, raramente causa toxicidade, pois o organismo sempre buscará a homeostase não produzindo níveis elevados de 1,25-di-hidroxivitamina D (Javorski et al., 2019).

Estudos afirmam que a vitamina D, quando em homeostase, confere ascensão do sistema imunológico uma vez que sua ação anti-inflamatória promovida pela síntese de interleucinas agem diminuindo a inflamação e modulando o sistema imune de forma a torná-lo mais eficiente atuando também como anti-inflamatório (Carvalho et al., 2022; Wessels & Rink, 2019). Reforçando estes estudos, os autores em um ensaio clínico randomizado realizado com 25.871 participantes, mostrou uma redução da doença autoimune em 22% ao ser suplementado a vitamina D com o sem ácido graxos ômega 3, por um período de cinco anos, e também uma diminuição da taxa da doença em 15% quando suplementado o ácido graxo ômega 3 com ou sem a vitamina D, mas de uma forma menos significativa. Porém de uma forma geral, a adesão às duas estratégias de tratamento demonstram efeitos maiores quando comparado com aos grupos que receberam os placebos de vitamina D e ácido graxo ômega 3 (Hahn et al., 2022).

Mukherjee et al. (2019) em outro estudo randomizado realizado em 150 pacientes com artrite reumatoide em fase inicial, mostrou que com a suplementação semanal de 60.000 UI de 1,25 dihidroxivitamina D₃ nesses pacientes resultou em uma melhora no alívio da dor relatada. Em uma meta-análise de seis ensaios clínicos randomizados, a terapêutica com a suplementação de vitamina D demonstrou bons efeitos no Disease Activity Score 28 (DAS28), VHS. Mas quando foi observada em outros parâmetros como VAS (Pontuação Global de Dor do Paciente), SJC (Contagem de Articulações Inchadas) ou PCR não houve melhorias nos quadros. Contudo, quando feita uma análise de subgrupos, após a suplementação de vitamina D de mais de 50.000 UI/semana, por um período de maior que 12 semanas, foi possível notar de forma significativa uma melhora na pontuação VAS (Guan et al., 2020).

Em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), doença autoimune e crônica, multissistêmica que acomete diversos órgãos e sistemas, e leva o paciente a períodos de pico de agravamento da doença e momentos de remissão, tem uma ligação direta com os níveis de vitamina D. Por ser uma doença de etiologia complexa e ainda pouco desvendada, a deficiência

de vitamina D aparece em grande parte dos pacientes, pois a fotossensibilidade, uma característica da doença, que faz com que o uso de protetor solar, que faz parte do protocolo de tratamento, e a baixa exposição solar diminua a sintetização de vitamina D, junto com o uso de medicamentos como corticóides e hidroxicloroquina e o comprometimento renal que muitas vezes acometem esses pacientes, levam grande parte desta população a apresentarem déficit da vitamina D (Teixeira et al., 2012).

No diabetes mellitus tipo 1 (DM1), que surge mediante a destruição das células β do pâncreas, que são responsáveis pela síntese da insulina, estudos demonstram efetividade da vitamina D para a prevenção da mesma, onde apresenta efeito imunomodulador via receptor de vitamina D tanto no sistema imune como nas ilhotas pancreáticas ajudando na produção e secreção da insulina e aumentando a sensibilidade à insulina (Alves et al., 2021).

Em pacientes com Esclerose Múltipla (EM), estudo da etiopatogenia demonstrou relação significativa entre a hipovitaminose D e a doença. A EM é uma doença autoimune, com grande carga inflamatória, crônica, progressiva, que tem preferência por mulheres com idade entre 20 e 40 anos, e age diretamente no sistema nervoso central gerando ao final de seu processo inflamatório a desmielinização e dano axonal (Takahashi et al., 2021). Os autores descreveram que, apesar do curso da doença seguir diferentes padrões a hipervitaminose D em algumas fases da vida como durante a gestação, na juventude e na velhice podem prevenir e reduzir o risco da doença. Bem como manter um maior aporte do colecalciferol pode colaborar para a diminuição dos sintomas e na recidiva de episódios agudos. Uma vez que o fator genético junto com fatores ambientais agem de forma a desencadear a doença, desta forma a prevenção pode ser a grande aliada para o controle (Takahashi et al., 2021).

A artrite reumatóide (AR) uma doença inflamatória, autoimune, crônica e progressiva, que atualmente tem a sua etiologia ainda não compreendida em sua totalidade, por sua alta complexidade, pois envolve múltiplos sistemas o que confere a ela alta morbidade e mortalidade. Segundo Godoi et al. (2022) a prevalência de pacientes com AR que apresentam alto risco cardiovascular, infecções e neoplasias, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia, diabetes mellitus e obesidade tem aumentado. A qualidade de vida do paciente com AR fica comprometida ao longo dos anos, pois o avanço da patologia envolve destruição e deformação óssea e articular. Em estudos verificou-se que a suplementação de vitamina D em pacientes portadores de AR foi eficaz e quando a mesma encontra-se em níveis adequados preveniu o desenvolvimento da doença. (Moura et al., 2020; Wessels & Rink, 2019).

O entendimento sobre o efeito da vitamina D em pacientes com doenças autoimunes, ainda é contraditório, pois as inúmeras patologias que afetam o sistema imune cada uma apresenta uma peculiaridade diferente. Em várias delas o efeito positivo das evidências não pode ser ignorado, porém é necessário mais estudos sobre o tema, como valores ideais de níveis séricos para a homeostase do organismo, que tenham efeitos sobre o sistema imunológico (Habka, 2017).

3.2 A Isenção do Glúten na Dieta

Apesar dos cereais estarem presentes em uma dieta básica, muitas pessoas não possuem uma boa adaptação a esses alimentos e não desenvolveram uma boa tolerância imunológica a certas proteínas desses cereais, com isso, para os pacientes que possuem uma predisposição recomenda-se que o seu consumo seja evitado, devido a essas proteínas causarem respostas imunes prejudiciais (Scherf et al., 2016). As proteínas do glúten são sequenciadas em seções abundantes nos aminoácidos prolina e glutamina Scherf et al. (2016), no qual as enzimas gastrointestinais humanas não tem o poder de degradá-las em sua totalidade (Koehler et al., 2014).

O trigo não é o único cereal a ter o glúten em sua composição, o centeio e a cevada além de todos os seus derivados também apresentam a mesma característica. A ingestão destes, por indivíduos que apresentam a Doença Celíaca (DC) manifesta baixa absorção de vitaminas lipossolúveis, ferro, vitamina B12 e ácido fólico em virtude da lesão causada pelo glúten na mucosa do intestino delgado. O diagnóstico nem sempre é feito com facilidade, pois a DC tem fatores ambientais e genéticos com ampla sintomatologia, que vão além de sintomas gastrointestinais como constipação crônica, dor abdominal, perda de peso, anemia e

má absorção de nutrientes. Entre os sintomas extra intestinais estão: puberdade tardia, infertilidade, alopecia, erupções cutâneas, dor de cabeça, depressão e feridas na boca. Com a vasta lista de sintomas e a pluralidade torna o diagnóstico mais complexo podendo levar a investigação de outras enteropatias retardando a investigação de DC (Silva et al., 2021).

Em pacientes com Doença Celíaca, devido a sua condição inflamatória, tem como resultado uma melhora clínica com a eliminação do glúten na dieta (Ferretti et al., 2012). Uma das consequências que a DC traz é a doença óssea metabólica, que chega a afetar de 38% a 72% dos pacientes com diagnósticos recentes, impactando desta forma na qualidade de vida dos pacientes tendo em vista o aumento das chances de fraturas. A desmineralização ocorre no início da manifestação da doença por conta da atrofia e/ou inflamação das vilosidades do intestino, que desta forma tendem a diminuir a absorção do cálcio e da vitamina D. Em casos mais extremos podendo chegar a hipocalcemia e hipovitaminose D levando os osteoblastos a remodelação óssea como consequência de hiperparatireoidismo, contudo, torna-se o acompanhamento do paciente tão importante uma vez que, mesmo retirando o glúten da dieta, e melhorando o remodelamento ósseo, a absorção dos nutrientes continuam comprometidas, em menor pelo dano já causado todavia em menor número (Kondapalli et al., 2022).

Em estudo realizado em pacientes com Psoríase analisando aspectos nutricionais mostrou que, devido à doença estar associada à sensibilidade ao glúten, estes podem ser beneficiados com uma dieta isenta de glúten (Hobold, 2012). Em corroboração, outro estudo realizado com adultos e idosos, portadores de Psoríase também mostrou que ao serem submetidos a uma dieta isenta de glúten, pode-se observar uma melhora no seu quadro clínico. Este mesmo estudo também mostrou que a utilização da dieta sem glúten teve eficiência no tratamento da autoimunidade tireoidiana, trazendo como resultado a diminuição dos anticorpos contra a tireoide (Bueno et al., 2022).

Estudo realizado com mulheres que possuíam Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca, após a adesão à dieta sem glúten relatam melhora nos sintomas no qual eram acometidas, como dor abdominal, fadiga crônica, gases, diarreia, dores no corpo, constipação e dormência (BUENO et al., 2022). Segundo Lerner et al. (2022) o valor biológico do glúten não é considerado alto e nem essencial na dieta, mesmo contendo um valor nutricional com características variadas e peculiares dos grãos que contêm glúten na sua composição. Outros estudos mostraram que, pelo fato do peptídeo do glúten ter o poder de agredir órgão remotos, ele também pode levar a doenças extraintestinais e não apenas na Doença Celíaca, além de ter a capacidade de induzir outras condições associadas como dermatite herpetiforme, doenças degenerativas e psiquiátricas (Lerner et al., 2022; Koehler et al., 2014).

A gliadina presente no glúten, por ser considerada um alérgeno alimentar, possui a capacidade de provocar processos inflamatórios fazendo com que o consumo de glúten na dieta se torne um alimento que traz malefícios para a saúde daqueles pacientes autoimunes, no qual a sua isenção pode evitar o agravamento de doenças existentes ou até mesmo o aparecimento de novas doenças autoimunes (Farias et al., 2021).

Uma revisão analítica publicada em 2020 relata uma remissão parcial de longa duração, quando incluída uma dieta sem glúten em estudo realizado em um grupo de 19 crianças que apresentaram um quadro de Diabetes Tipo 1 ainda nos seus 38 dias iniciais, quando comparado a outro grupo que continuaram com a dieta contendo glúten (Passali et al., 2020). Em corroboração, outro estudo realizado com pacientes portadores de Diabetes Tipo 1, após um ano de adesão à dieta sem glúten, causou um aumento nos níveis de HDL em 18%, contribuindo com a melhora nos valores glicêmicos. No entanto, os autores relatam que muitas vezes a não adesão à dieta com isenção de glúten está relacionada com a falta de conhecimento dos efeitos que possa causar com o consumo, a falta de acesso aos produtos alimentícios devido aos custos muito elevados (Bueno et al., 2022).

A coexistência entre doenças da tireoide e DC ainda não foi totalmente codificada por sua complexidade. Sabe-se que fatores genéticos comuns entre as duas doenças são compartilhados, desta forma existe uma associação significativa entre o hipotireoidismo e a DC e não foi observada nenhuma associação entre DC e hipertireoidismo (Sun et al, 2016). Apoiando a idéia, um estudo controlado realizado com 34 mulheres com Tireoide de Hashimoto sem início a algum tratamento, analisou o efeito

a submissão de uma dieta sem glúten, comparando um grupo com a intervenção dietética sem glúten ($n = 16$) com o outro grupo com a intervenção dietética ($n = 18$) por um período de seis meses. Esta análise mostrou um declínio nos níveis de peroxidação da tireoide e anticorpos tireoidianos, um aumento nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e uma melhoria nos parâmetros de estrutura (SPINA)-Índice GT, tendo uma correlação com as alterações nos títulos de anticorpos. E nos níveis de tirotrópina e triiodotironina livre não foi observado nenhum efeito (Krysiak et al., 2019).

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune comum, possuindo como característica o dano as glândulas salivares e lacrimais levando a disfunção conhecida como olhos secos e boca seca, bem como também as manifestações extraglandulares (Kim-Lee et al, 2015; Tsigalou et al., 2019).

3.3 Suplementação de Prebióticos, Probióticos e Simbióticos

A definição de prebiótico foi adotada em 1995, declarando-o como um elemento alimentar não digerível que é benéfico para a saúde do indivíduo, por ser capaz de estimular um conjunto de bactérias presentes no cólon. A partir daí, essa definição tem passado por mudanças com frequência, formulação recente propõem uma ampliação do significado desse conceito a outras partes do organismo e não apenas no intestino, incluindo novos benefícios no bem-estar do indivíduo, contribuindo com a saúde, e trazendo também a respeito da retirada da restrição de escolha tão somente de um efeito prebiótico na formação do ecossistema do cólon (Vandeputte et al., 2017).

Em estudo duplamente cego, randomizado e cruzado realizado por Vandeputte et al. (2017), analisando o efeito da suplementação de frutanos do tipo inulina na microbiota fecal mostrou que de fato essa suplementação influenciou de forma seletiva o aumento de um conjunto de bactérias do cólon. Em outro estudo duplo-cego, controlado por placebo, os autores concluíram que os prebióticos ITF (mistura de inulina/oligofrutose) levaram a alterações imperceptíveis na microbiota intestinal que podem ter uma influência importante no metabolismo de diversas substâncias no organismo envolvidos na obesidade e diabetes (Dewulf et al., 2013).

Em 1953 surgiu o alemão Werner Kollath adotou o termo probiótico, dando o significado de “substâncias ativas essenciais para uma vida saudável”. Ao longo dos anos, as bactérias têm sido reconhecidas devido aos seus benefícios para a saúde. Diversos ensaios controlados randomizados mostraram alteração na microbiota induzida por probióticos, melhorando os sintomas gastrointestinais e na inflamação de vários órgãos nas doenças como artrite reumatoide, colite ulcerativa e esclerose múltipla (LIU et al., 2018). Pinheiro (2015) defende que os probióticos são microrganismos vivos, que tem a capacidade de trazer efeitos benéficos na saúde do indivíduo, quando são aplicados em quantidades adequadas, conferindo benefícios tanto no trato gastrointestinal, devido o seu poder de modulação da microbiota intestinal existente tanto fora, como nas articulações, pulmão e pele.

Os simbióticos que são produtos alimentares que combinam probióticos e prebióticos tem a capacidade de alterar bactérias dominantes no organismo e a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). (Sivieri et al., 2013; Bungau et al., 2021). Trazendo efeitos benéficos para o hospedeiro, promovendo o crescimento seletivo e/ou modificando um conjunto de bactérias que irão promover melhorias no estado de saúde (Bungau et al., 2021).

Cada vez mais a ciência vem apoiando por meios de estudos o uso de prebióticos, probióticos e outros suplementos no tratamento do desequilíbrio intestinal (Jadhav et al., 2020; Bungau et al., 2021). Embora existam poucas diretrizes claras na defesa do uso de desses suplementos no tratamento das doenças inflamatórias intestinais (DII) devido a indefinição nos resultados em ensaios clínicos realizados. Porém, analisando o seu uso em pacientes com psoríase, os resultados já mostram algum efeito benéfico no exercício da doença quando suplementado uma mistura de probióticos, incluindo cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Fornecendo evidências para a utilização dessas cepas em pacientes com DII, sendo resultados como este visto como um apoio adicional para adesão ao tratamento, e claro, não descartando novas pesquisas futuras para mais investigações

adicionais de cepas bacterianas específicas, como também novas combinações de cepas, prebióticos e probióticos (Jadhav, et al., 2020).

Os probióticos *Lactobacillus* spp. são consumidos com frequência no tratamento de doenças intestinais como forma de aliviar os sintomas ou como suplementação dietética, fortalecendo e sustentando o sistema imunológico. Devido a capacidade que pode ter na regulação da microbiota intestinal, os probióticos podem ajudar no alívio dos surgimentos da artrite reumatóide (AR), quando aplicados nas proporções suficientes, esses microorganismos proporcionam um efeito terapêutico para a pessoa (Bungau et al., 2021). Segundo Bungau et al. (2021) os probióticos tendem a funcionar de três formas: equilibrando as bactérias “benéficas” e “nocivas” no organismo; diminuindo as nocivas responsáveis por causar alergias e doenças; e renovando as bactérias boas que tenham sido perdidas após a doença. Os produtos residuais das bactérias probióticas podem ser mantidos através da utilização de probióticos, devido a sua adaptação à mucosa intestinal, podendo ser possível uma diminuição da permeabilidade da parede intestinal. Portanto, neste estudo os autores concluem que são necessárias mais revisões sistemáticas prospectivas para definir a eficiência dos probióticos na Artrite Reumatóide.

3.4 A Modulação Intestinal nas Doenças Autoimunes

Apesar dos cereais A microbiota humana começa a sofrer a influência de diversos fatores a partir do nascimento, sendo desde a idade, via de parto (vaginal ou cesariana) e microbiota da mãe ou até mesmo o uso antecipado de antibióticos e as formas de alimentação adotada para os primeiros dias de vida do indivíduo (amamentação ou fórmula), mostrando sua associação para o surgimento de doenças infecciosas e também a capacidade do organismo desenvolver uma maior sensibilidade de manifestação de doenças alérgicas (Oliveira et al., 2017). Assim, essa microbiota pode ser considerada um importante fator na autoimunidade, uma vez que o organismo perde a capacidade de reconhecer determinados os antígenos por causa das alterações na microbiota intestinal (Belkaid & Hand, 2014).

Estudo mostra uma associação da disbiose intestinal a diversos acometimentos no intestino de portadores de doenças autoimunes, como a redução e variação da função bacteriana, danificação da barreira intestinal, maior suscetibilidade de inflamações e diminuição das células T reguladoras (Treg) que são responsáveis por secretar uma citocina anti-inflamatória (IL-10) no qual ajuda na manutenção da homeostase (Oliveira et al., 2017). Em concordância, López et al. (2016) ao observarem a influência da microbiota em relação a diferenciação de células T em pacientes saudáveis e com (LES) Lúpus Eritematoso Sistêmico, puderam encontrar uma evolução na ativação e diferenciação de linfócitos para Th17 em pacientes com LES quando comparado aos pacientes saudáveis. Porém, os autores informam que mesmo não havendo clareza relacionando o papel da microbiota no desenvolvimento do LES, as evidências sugerem que a disbiose observada nesses pacientes com LES pode sim ter uma correlação com a doença.

A esclerose múltipla (EM) é uma doença imunomediada, podendo ser desencadeada tanto por fatores genéticos quanto por fatores ambientais. (Chen et al., 2016; Probstel & Baranzini, 2017). Apesar de permanecer indefinida o fato dos fatores ambientais serem responsáveis pela predisposição à Esclerose Múltipla; no entanto, há um pressuposto de que a microbiota gastrointestinal possa exercer um importante papel pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença (Chen et al., 2016). Em corroboração, pesquisas mostraram a existência de disbiose no microbioma intestinal de pacientes com EM, sugerindo que esses indivíduos poderiam apresentar um tipo de microbioma distinto (Chen et al., 2016 ; Probstel & Baranzini, 2017; Shahi et al., 2017).

Autores mostram que a disbiose intestinal pode ser estimulada por vários fatores externos como dieta, infecções ou uso excessivo de antibióticos levando a resposta inflamatória do organismo, influenciado a ocorrência de várias doenças autoimunes como doença de Graves, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, Lúpus Eritematoso Sistêmico e diabetes tipo 1 (Opazo et al., 2018). Corroborando com este estudo, Langdon et al. (2016) mostraram que a utilização de antibióticos de forma excessiva

pode contribuir para um aumento de populações de bactérias patogênicas, que são prejudiciais para o organismo, e isso faz com que tenha um aumento da probabilidade de infecções. Além do mais, os antibióticos têm o poder de matar tanto as bactérias patogênicas quanto às bactérias benéficas, suprimindo o seu efeito favorável para o organismo. Portanto, quando há uma redução dos microorganismos benéficos, é possível observar também uma diminuição. A microbiota modula a resposta imune através das moléculas que produz, portanto, se os microrganismos benéficos diminuem, também pode ser observada uma diminuição na homeostase do sistema imune.

Em estudo de coorte prospectivo multicêntrico realizado com crianças de 4 a 10 anos que apresentavam risco genético para o desenvolvimento de DM1 mostrou uma relação entre a suplementação precoce de probióticos com a redução do risco desenvolvimento da autoimunidade das ilhotas de crianças com idade entre 0-27 dias, quando comparada à suplementação após os 27 dias de vida do indivíduo, indicando que esse complemento pode ser uma terapia benéfica adotada nestes casos, no entanto, há a necessidade de novos estudos para novas confirmações antes da adesão ao tratamento. (Uusitalo et al., 2016).

O sistema imunológico depende de células que ficam habitadas nas paredes do intestino, no qual desempenham um papel protetor primordial (Bungau, et al., 2021). O intestino humano possui uma alta variação de organismos na composição da microbioma intestinal, sendo as bactérias Firmicutes e Bacteroidetes as mais comuns e abundantes. Estudo relata diferenças significativas dentro desses filos, podendo ser ocasionado por diversos fatores envolvidos na vida do indivíduo, desde estilo de vida, a dieta, hábitos alimentares até outros fatores ambientais, mostrando que a composição da microbiota intestinal pode sofrer influência e tem uma certa associação com o ambiente em que a pessoa vive. (Dourado et al., 2020; Santis et al., 2015). Dourado et al. (2020) relata a importante função que as células Treg possuem ao secretar citocinas inflamatórias, contribuindo para uma regulação do sistema imune, sugerindo então que a modulação intestinal pode exercer um benefício favorável.

A modificação da dieta tem sido reconhecida como um dos métodos para modulação da microbiota intestinal, uma vez que os fatores nutricionais advindos do consumo é benéfico nas abordagens para prevenção e tratamento de doenças autoimunes como a Artrite Reumatoide, e não apenas a dieta, mas a perda de peso corporal também mostrou uma redução na carga da doença na Artrite Reumatóide. (Oliveira et al., 2020; Bungau et al., 2021). Em concordância, Opazo et al. (2018) informa ser possível melhorar a microbiota intestinal através da modificação da dieta, no intuito de favorecer uma resposta anti-inflamatória de pacientes portadores de doenças autoimunes. Complementando essa ideia, os autores mostraram que pacientes portadores de Diabetes tipo 2 apresentaram uma melhora na disbiose intestinal e um aumento na diversidade na microbiota ao serem submetidos a dieta Ma-Pi 2, uma dieta rica em carboidratos, grãos integrais e vegetais, quando comparada aos pacientes não tratados. Além disso, houve um aumento abundante de produtores de SCFA no organismo dos pacientes com Diabetes Tipo 2 como *Bacteroides*, *Dorea*, *Faecalibacterium*. Com isso, pensando na melhoria no controle metabólico do Diabetes Tipo 2, a adesão a essa dieta tem demonstrado exercer um importante papel na sua recuperação (Candela et al., 2016).

A microbiota humana, quando submetida a uma alteração da dieta, mesmo sendo de forma repentina, tem a capacidade de se adaptar de forma rápida, devido às suas diversas populações de micro-organismos (Lloyd-Price et al, 2016). Segundo Oliveira et al. (2020), a adesão a uma dieta rica em n-3 PUFA, polifenóis, fibras alimentares, têm propriedades capazes de melhorar a barreira intestinal e diminuição da inflamação sistêmica, podendo trazer bons resultados nos pacientes com Artrite Reumatoide. A Dieta Mediterrânea vem sendo indicada para pacientes com doenças inflamatórias crônicas (Oliviero et al., 2015), uma vez que os alimentos da sua composição possuem a capacidade de apresentarem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, tendo portanto uma grande potencial para modulação da microbiota intestinal (Oliviero et al, 2015; Petersson et al., 2015).

Porém, para que se tenha um resultado positivo na saúde do indivíduo a longo prazo, se faz necessário a adoção de mudanças permanentes na alimentação, ao invés de apenas alterações temporárias (Tebani & Bekri, 2019). Assim sendo, dieta é

uma fonte significativa de interação ambiental e os suplementos dietéticos têm efeitos sinérgicos duradouros, tornando-a uma candidata atraente como um potencial mediador ambiental na Esclerose Múltipla (Sand, 2018).

3.5 A Dieta no controle das Doenças Autoimunes

Existe uma correlação importante entre os hábitos alimentares e o nível de inflamação crônica. Porém é necessário estar atento que o padrão alimentar está muito além do que simplesmente consumir nutrientes, a composição de uma dieta é complexa e envolve diversos fatores, entre eles: a cultura onde o indivíduo está inserido, a condição socioeconômica, o ambiente alimentar, a interação entre os nutrientes, os compostos bioativos dos alimentos em diferentes formas de preparo, entre outros fatores, geram inúmeras possibilidades de combinações dentro do organismo, levando os nutrientes a interagir com o genoma de diversas formas, podendo modular o funcionamento do organismo produzindo respostas diferentes para cada indivíduo (Norde, et al., 2020). A regulação da inflamação crônica está relacionada a dispositivos inflamatórios e pró-inflamatórios, tendo a dieta um papel atuante na saúde global do indivíduo uma vez que este é exposto diariamente a alimentação (Araújo et al., 2022).

O efeito inflamatório das dietas pode ser explicado através da produção de radicais livres que acontece por diferentes mecanismos e vias metabólicas, de forma contínua e fisiológica, atuando no meio intracelular e extracelular. Quando o meio intracelular possui abundância de compostos reativos de oxigênio ou nitrogênio entende-se que está ocorrendo um estresse oxidativo da célula, que usualmente acontece por uma desconformidade do sistema redox, que pode ser uma consequência do excesso de espécies reativas e/ou redução ou ausência de antioxidantes. O sistema de defesa antioxidante que atua no organismo humano, provém em grande número de compostos endógenos e de compostos provenientes da dieta que se opõem às espécies reativas de oxigênio, neutralizando-as. Quando o sistema redox não consegue cumprir o ciclo e apresenta falha na neutralização das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, ocorre um desequilíbrio, e desencadeia-se então um movimento de transcrição de genes inflamatórios que ativarão o fator de transcrição nuclear kappa B, que irá agrupar citocinas inflamatórias e moléculas de adesão. O kappa B quando ativado pelos compostos reativos de oxigênio e/ou nitrogênio geram a produção em excesso de algumas citocinas pró-inflamatórias como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1, 2, 6 e 12, que por sua vez podem vir a gerar um processo contínuo de inflamação (Soares et al., 2015).

A dieta mediterrânea (DM) destaca-se como sendo uma dieta funcional, pela característica de uma alimentação com predominância de alimentos ricos em compostos bioativos, vitaminas e minerais com fitoquímicos antioxidantes que ajudam na defesa durante o processo intracelular combatendo a oxidação degenerativa. Dentro da dieta mediterrânea destaca-se alguns ativos fitoquímicos que agem diretamente na inflamação, pois inibem as vias pró-inflamatórias (Almeida et al., 2020). Como padrão a DM tem como fonte principal de lipídios o azeite de oliva que disponibiliza um alto teor de ácido oleico e polifenóis que atuam no organismo do indivíduo como antioxidantes, anti-inflamatórios e aterogênico, contribuindo para a baixa relação do HDL (lipoproteínas de alta densidade) com o LDL (lipoproteínas de baixa densidade), uma vez que o HDL diminui linearmente com a concentração de fenólicos do azeite, por possuir alta carga de ácidos graxos monoinsaturados, o azeite de oliva confere um efeito protetor. Ácidos eicosapentaenoico (EPA) e docosahexaenoico (DHA) estão presentes na dieta mediterrânea através dos peixes e conferem um fator de proteção das funções cognitivas e também atuam regulando fatores hemostáticos. O grande teor de fibras presentes na dieta mediterrânea, por ter uma ingestão de grãos integrais, hortaliças, verduras, frutas *in natura* e frutos secos favorecem a dieta uma baixa carga glicêmica auxiliando o controle de doenças autoimunes como a diabetes mellitus, doenças coronarianas entre outras. O consumo de iogurtes e queijos que em sua composição apresentam bactérias do ácido lático favorecem o bom funcionamento do trato gastrointestinal e a resposta autoimune, atuando como probióticos e melhorando a microbiota intestinal (Del Chierico et al., 2014).

Contudo a dieta mediterrânea tem como conceito a adoção de alguns elementos-chaves como: o dimensionamento das porções ingeridas, avaliando o nível de atividade física, uma vez que, quando sedentário o organismo necessita de menor aporte

energético; preparação dos alimentos como atividade de comensalidade gerando prazer, autonomia e relaxamento; consumo de alimentos da sazonalidade e locais, favorecendo alimentos frescos e minimamente processados para que a oferta de nutrientes biodisponíveis sejam elevados; atividade física moderada beneficiando a saúde e gerando bem estar, e o descanso com um ciclo de sono que deve estar entre 7 e 9 horas consecutivas. Desta forma, a dieta mediterrânea visa equilibrar a saúde do adepto a este estilo de vida, alinhando dieta e bons hábitos (Bonito et al., 2016).

A dieta cetogênica apresenta um perfil análogo ao jejum intermitente, uma vez que o resultado final é a formação de corpos cetônicos que serão utilizados como substratos para a formação de ATP (Júnior et al., 2022). A principal característica da dieta cetogênica é o baixo teor de carboidratos, podendo chegar a 20g/dia, contudo faz-se necessário um acompanhamento rigoroso do paciente para este protocolo e não existem evidências científicas robustas para apoiar o uso deste protocolo por mais de 90 dias principalmente em indivíduos com mais de 50 anos. A dieta cetogênica deve ser adaptada ao paciente e as suas necessidades podendo variar a quantidade de carboidratos de 20 a 50 g/dia uma dieta de alto teor restritivo, de 51 a 130 g/dia uma dieta de teor restritivo e de 131 à 230 g/dia de carboidratos uma dieta de teor moderado (Souza et al., 2020).

4. Considerações Finais

Tendo em vista a revisão deste trabalho foi possível mostrar que a alimentação traz ao organismo diversos benefícios, tanto para o bem-estar do indivíduo, quanto para a prevenção e tratamento das doenças autoimunes que acometem os pacientes, como nos casos da Artrite Reumatoide, Esclerose Múltipla, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Psoríase, Diabetes Tipo 1, Doença de Crohn, e outras. Estudos mostram que os pacientes portadores de doenças autoimunes têm a sua patologia desencadeada por um fator ou a combinação de diversos, podendo apresentar múltiplos sintomas e sinais diferentes em apenas um ou mais órgãos do corpo.

A suplementação de vitamina D mostrou eficiência na melhoria do sistema imunológico devido a sua ação anti-inflamatória, como no caso da Artrite Reumatóide, onde mostrou-se eficaz quando em níveis adequados, prevenindo o desenvolvimento da doença. Porém, mesmo o seu efeito sendo positivo com as evidências, se faz necessários mais estudos sobre o tema devido às particularidades das doenças que acometem o sistema imune.

Em relação a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos para a saúde intestinal, há a defesa de que a suplementação quando realizada de forma correta e nas quantidades adequadas, podem trazer efeitos benéficos para o organismo, como o alívio dos sintomas, modulação do trato gastrointestinal e fortalecimento do sistema imunológico. Portanto, embora tenha sido possível alcançar bons resultados, estudos sugerem a necessidade de mais pesquisas para novas investigações, uma vez que a prevalência de distúrbios intestinais vem crescendo com o aumento de doenças autoimunes.

A alimentação tem sofrido a influência de vários fatores no decorrer do tempo, incluindo a transição nutricional e a globalização, levando a modificação do estilo de vida e os hábitos alimentares das pessoas, no qual tem contribuído para o aumento do surgimento de casos de doenças autoimunes. Assim, a dieta tem um papel importante na saúde global do indivíduo, podendo atuar como moduladora intestinal, trazendo melhorias na funcionalidade da barreira intestinal e das células imunes, influenciando de forma positiva o equilíbrio das funções no organismo do indivíduo. Ficou evidente que alguns estilos de dieta, como Dieta mediterrânea, dietas com baixo índice de FODMAP's, dieta isenta de glúten, uso de suplementos e outros, podem colaborar para uma microbiota intestinal mais saudável.

A terapia nutricional nas doenças autoimunes pode ser uma grande aliada para o tratamento da doença, pois apresenta poucos efeitos colaterais, quando aplicada com sabedoria por profissionais qualificados. O papel que o alimento tem no dia a dia do paciente.

Levando em conta os resultados e evidências sobre a nutrição integrativa em pacientes autoimunes que foram descritas na pesquisa, para trabalhos futuros, sugere-se mais pesquisas sobre o assunto a fim de aumentar a compreensão e, por sua vez, identificar e promover estratégias mais eficazes de tratamento e intervenções para melhoria na qualidade de vidas dessas pessoas.

Referências

- Almeida, F. N., Grogo, L. R., Menegassi, A. H. A. & Oliveira, M. R. R. (2020). O papel da dieta mediterrânea no controle da artrite reumatoide- uma revisão. *Revista Intellectus*, 57 (1).
- Alves, A. M. P., Cesilio, I. A. M., Alves, E. P. B., Defani, M. A. & Schneider, L. C. L. (2021). Implicações da insuficiência/deficiência da vitamina D nas doenças autoimunes: uma revisão bibliográfica. *Revista Uningá*, 58, eUJ3437.
- Araújo, N. A., Sampaio, H. A. C., Carioca, A. A. F., Barros, A. Q. S., Neto, C. C., Leal, A. L. F. & Silva, B. Y. C. (2022). A dieta inflamatória não está associada à qualidade do sono de estudantes universitários adultos jovens de uma cidade do Nordeste do Brasil. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 72 (4), 253-263.
- Aureliano, W. A. (2018). Trajetórias. Terapêuticas Familiares: doenças raras hereditárias como sofrimento de longa duração. *Ciência & Saúde Coletiva*, 23 (2), 369-380.
- Barbosa, M. G. A., Santos, S. M. & Lins, S. R. O. (2019). Fator desencadeante da artrite reumatoide, formas de diagnóstico e opções terapêuticas para o tratamento: um relato de caso. A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde 5. *Atena Editora*, 5, 133-140.
- Belkaid, Y. & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, 157 (1), 121-141.
- Bonito, J. (2016). A dieta mediterrânea na prevenção de doenças da contemporaneidade: Uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Educação e Saúde*, 6 (1), 27-35.
- Bueno, J., Gebara, T. S. S. & Coradine, A. V. P. (2022). Avaliação da efetividade da dieta isenta de glúten na diminuição da sintomatologia de doenças autoimunes. *Revista de Saúde Pública do Paraná*, 5 (1), 30-43.
- Bungau, S. G., Behl, T., Singh, A., Sehgal A., Singh, S., Chigurupati, S., Vijayabalan, S., Das, S. & Palanimuthu, V. R. (2021). Targeting Probiotics in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*, 13 (10), 3376.
- Candela, M., Biagi, E., Soverini, M., Consolandi, C., Quercia, S., Severgnini, M., Peano, C., Turrone, S., Rampelli, S., Pozzilli, P., Pianesi, M., Fallucca, F. & Brigidi, P. (2016). Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic Ma-Pi 2 diet. *British Journal of Nutrition*, 116 (1), 80-93.
- Carvalho, L. C., Bezerra, R. O. C., Filho, V. Q. M., Costa, J. V. M. L., Acioly, A. L. M., Rezende, Y. C., Silva, M. F. B., Martinelle, M. F. S. & Falcão, B. T. (2022). A importância da vitamina D em doenças autoimunes: uma abordagem clínica. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(2), 5556-5561.
- Chen, J., Chia, N., Kalari, K. R., Yao, J. Z., Martina, N., Soldan, M. M. P., Luckey, D. H., Marietta, E. V., Jeraldo, P. R., Chen, X., Weinschenker, B. G., RODRIGUEZ, M., KANTARCI, O. H., NELSON, H., MURRAY, J. A. & Mangalam, A. K. (2016). Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, 6, 28484.
- Del Chierico, F., Vernocchi, P., Dallapiccola, B. & Putignani, L. (2014). Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, 15 (7), 11678-11699.
- Delves, P. J. (2018). Doenças autoimunes. *Manual Ministério da Saúde*. Recuperado de <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/rea%C3%A7%C3%B5es-al%C3%A9rgicas-e-outras-doen%C3%A7as-relacionadas-%C3%A0-hipersensibilidade/doen%C3%A7as-autoimunes>.
- Dewulf, E. M., Cani, P. D., Claus, S. P., Fuentes, S., Puylaert, P. G.B., Neyrinck, A. M., Bindels, L. B., Vos, W. M., Gibson, G. R., Thissen, J. P. & Delzenne, N. M. (2012). Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. *Gut*, 62 (8), 1112-1121.
- Dourado, E., Ferro, M., Guerreiro, C. S. & Fonseca, J. E. (2020). Diet as a Modulator of Intestinal Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Nutrients*, 12 (11), 3504.
- Farias, A. O., Melo, A. C. & Ferreira, J. C. S. (2021). A importância da alimentação saudável para pacientes com doenças autoimunes. *Research, Society and Development journal*, 10 (12), e233101220452.
- Ferretti, G., Bacchetti, T., Masciangelo, S. & Saturni, L. (2012). Celiac Disease, Inflammation and Oxidative Damage: A Nutri-genetic Approach. *Nutrients* ,4 (4), 243-257.
- Godoi, P. S. A., Rocha, S. H. D. N. & Reis, A. P. M. G. (2022). Artrite reumatoide e a importância do diagnóstico oportuno em saúde primária: uma revisão de literatura. *Pesquisas e ações em saúde pública*. 6. ed. Ponta Grossa-PR: Pasteur. Recuperado de <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/16290>.
- Guan, Y., Hao, Y., Guan, Y., Bu, H. & Wang, H. (2020). The Effect of Vitamin D Supplementation on Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 30 (7), 596007.
- Griz, L. H. M., Bandeira, F., Gabbay, M. A. L., Dib, S. A. & Carvalho, E. F. (2014). Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 58 (1), 1-8.
- Habka, A. C. (2017). *A relação da vitamina D com as doenças autoimunes*. Monografia (Graduação), Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2017.

- Hahn, J., Cook, N. R., Alexander, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I. M., Manson, J. E. & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *Gut*, 26 (376), 066452.
- Hobold, D. (2012). *Aspectos Nutricionais no tratamento da psoríase*. Monografia (Pós Graduação em Nutrição Clínica), Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, Criciúma, 2012.
- Jadhav, P., Jiang, Y., Jarr, K., Layton, C., Ashouri J. F. & Sinha, S. R. (2020). Efficacy of Dietary Supplements in Inflammatory Bowel Disease and Related Autoimmune Diseases. *Nutrients*, 12 (7), 2156.
- Javorski, J. M. & Foppa, T. (2019). Uso racional da vitamina D. um estudo na hipervitaminose e hipovitaminose. *Extensão em Foco*, 6 (1). Recuperado de <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/extensao/article/view/1978>.
- Jorge, A. J. L., Cordeiro, J. R., Rosa, M. L. G., & Bianchi, D. B. C. (2018). Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 32 (4), 422-432.
- Júnior, M. F. S., Silva, M. P. S. F., Araujo, V. T. B., Silva, A. C. V. R. & Lima, W. S. J. (2022). Impacto da dieta cetogênica no tratamento do paciente oncológico: uma revisão da literatura. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 8 (9), 1075-1087.
- Kladiwa, A. J. P., Pereira, B. A. G., Moreira, F. B. S., Neto, L. R. O. J., Barroso, M. H. S., Neta, N. A. O., Oliveira, R. L., Sá, R. F., Lima, T. K., Aquino, V. A. F., Rocha, K. N. S., Arantes, T. J. & Guimarães, B. C. S. (2020). A vitamina D no tratamento e no prognóstico de doenças autoimunes. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, 32 (2), 79-88.
- Kim-Lee, C., Suresh, L. & Ambrus, J. L. (2015). Gastrointestinal disease in Sjogren 's syndrome: related to food hypersensitivities. *SpringerPlus*, 4 (766).
- Koehler, P., Wieser, H. & Konitzer, K. (2014). Chapter 2 - Gluten—The Precipitating Factor. *Celiac Disease and Gluten*, 97–148.
- Kondapalli, A. V. & Walker, M. D. (2022). Celiac disease and bone. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 66 (5), 756-764.
- Krysiak, R., Szkróbka, W. & Okopień, B. (2019). The Effect of Gluten-Free Diet on Thyroid Autoimmunity in Drug-Naïve Women with Hashimoto's Thyroiditis: A Pilot Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127 (7), 417-422.
- Langdon, A., Crook, N. & Dantas, G. (2016). The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Medicine*, 8 (39).
- Lerner, A., Carvalho, J. F., Kotrova, A. & Shoenfeld, Y. (2021). Gluten-free diet can ameliorate the symptoms of non-celiac autoimmune diseases. *Nutrition Reviews*, 80 (3), 525–543.
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. & Huttenhower, C. (2016). The healthy human microbiome. *Genome Medicine*, 8 (1), 51.
- López, P., de Paz, B., Rodríguez-Carrio, J., Hévia, A., Sanchez, B., Margolles, A. & Suárez, A. (2016). Respostas Th17 e anticorpos IgM naturais estão relacionados à composição da microbiota intestinal em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Scientific Reports*, 6 (24072).
- Liu, Y., Alookaran, J. J. & Rhoads, J. M. (2018). Probiotics in Autoimmune and Inflammatory Disorders. *Nutrients*, 10 (10), 1537.
- Moura, A. A. & Berrondo, R. E. (2020). *A insuficiência da vitamina D nos pacientes portadores de doenças autoimunes e o impacto na qualidade de vida*. Monografia (Bacharelado em Nutrição), Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.
- Mukherjee, D., Lahiry, S., Thakur, S. & Chakraborty, D. S. (2019). Effect of 1,25 dihydroxy vitamin D3 supplementation on pain relief in early rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 8 (2), 517-522.
- Norde, M. M., Tabung, F. K., Giovannucci, E. L., Fisberg, R. M. & Rogero, M. M. (2020). Validation and adaptation of the empirical dietary inflammatory pattern across nations: A test case. *Nutrition*, 79-80 (111037).
- Oliveira, N. C., Oliveira, M. V. L., Souza, L. B., Carvalho, F. S. O., Silva, R. T., Silva, A. T. P. F. O. (2020). Alimentação e modulação intestinal / Intestinal feeding and modulation. *Brazilian Journal of Development*, 6 (9), 66488–66498.
- Oliveira, G. L. V., Leite, A. Z., Higuchi, B. S., Gonzaga, M. I. & Mariano, V. S. (2017). Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 152 (1), 1-12.
- Oliviero, F., Spinella, P., Fiocco, U., Ramonda, R., Sfriso, P. & Punzi, L. (2015). How the Mediterranean diet and some of its components modulate inflammatory pathways in arthritis. *Swiss Medical Weekly*, 145 (4546), 14190.
- Opazo, M. C., Ortega-Rocha, E. M., Coronado-Arrázola, I; Bonifaz, L. C., Boudin, H., Neunlist, M., Bueno, S. M., Kalergis A. M. & Riedel, C. A. (2018). Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers in Microbiology*, 9 (432).
- Passali, M., Josefsen, K., Frederiksen, J. L. & Antvorskov, J. C. (2020). Current Evidence on the Efficacy of Gluten-Free Diets in Multiple Sclerosis, Psoriasis, Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Diseases. *Nutrients*, 1 (12), 8, 2316.
- Petersson, S., Philippou, E., Rodomar, C. & Nikiphorou, E. (2018). The Mediterranean diet, fish oil supplements and Rheumatoid arthritis outcomes: evidence from clinical trials. *Autoimmunity Reviews*, 17, (11), 1105-1114.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). Metodologia do trabalho científico. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.
- Pinheiro, J. (2015). Terapêutica Nutricional na Artrite Reumatóide. *Acta Portuguesa de Nutrição*, 3, 26-30.

- Pröbstel, A-K & Baranzini, S. E. (2017). The Role of the Gut Microbiome in Multiple Sclerosis Risk and Progression: Towards Characterization of the “MS Microbiome”. *Neurotherapeutics*, 15, 126–134.
- Sand, I. K. (2018). The Role of Diet in Multiple Sclerosis: Mechanistic Connections and Current Evidence. *Current Nutrition Reports*, 7 (3), 150-160.
- Santis, S., Cavalcanti, E., Mastronardi, M., Jirillo, E. & Chieppa, M. (2015). Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Frontiers in Immunology*, 7 (6), 612.
- Scherf, K. A., Koehler, P. & Wieser, H. (2016). Gluten and wheat sensitivities – An overview. *Journal of Cereal Science*, 67, 2-11.
- Shahi, S. K., Freedman, S. N. & Mangalam, A. K. (2017). Gut microbiome in multiple sclerosis: The players involved and the roles they play. *Gut Microbes*, 8 (6), 607-615.
- Silva, C. S. F., Cardozo, N. R., Zanatta, R., Schneider, A., Barros, C. C. & Botelho, F. T. (2021). Frequência de alelos associados à doença celíaca em pacientes com doença autoimune da tireoide. *Revista de Nutrição*, 34, e200034.
- Sivieri, K., Morales, M. L. V., Adorno, M. A. T., Sakamoto, I. K., Saad, S. M. I. & Rossi, E. A. (2013). Lactobacillus acidophilus CRL 1014 improved “gut health” in the SHIME reactor. *BMC Gastroenterology*, 13, 100.
- Soares, E. R., Monteiro, E. B., Silva, R. C. da, Batista, A., Sobreira, F., Mattos, T., Costa, C. & Daleprane, J. B. (2015). Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 14 (3), 64-72.
- Sousa, J. C. de, Altino, I. P., Andrade, S. M. de, Cunha, M. A., Araújo, B. A. C. de, & Oliveira, E. H. de. (2020). Ketogenic diet for patients with type II diabetes mellitus. *Research, Society and Development*, 9 (7), e117973972.
- Sun, X., Lu, L., Yang, R., Li, Y. B., Shan, L. & Wang, Y. (2016). Increased Incidence of Thyroid Disease in Patients with Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 1 (12), e0168708.
- Takahashi, V. T., Rocha, S. H. D. de N., Taveira, J. V. R. B., & Pena, H. C. (2021). Tratamento complementar da esclerose múltipla com vitamina D / Complementary treatment of multiple sclerosis with vitamin D. *Brazilian Journal of Development*, 7 (4), 41066–41086.
- Tebani, A. & Bekri, S. (2019). Paving the Way to Precision Nutrition Through Metabolomics. *Frontiers in Nutrition*, 6, 41.
- Teixeira, T. M. & Costa, C. L. da. (2012). Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. *Revista De Nutrição*, 25 (4), 531–538.
- Tolentino, J. D. S. (2017). *Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de Águas Formosas-Minas-Gerais-Brasil. 2017*. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Ambiente e Sociedade - Stricto Sensu), Universidade Federal dos Vales de Jequitinhonha e Mucuri, Minas Gerais, 2017.
- Tsigalou, C., Stavropoulou, E. & Bezirtzoglou, E. (2018). Current Insights in Microbiome Shifts in Sjogren's Syndrome and Possible Therapeutic Interventions. *Frontiers in Immunology*, 24 (9), 1106.
- Uusitalo, U., Liu, X., Yang, J., Aronsson, C. A., Hummel, S., Butterworth, M., Lernmark, Å., Rewers, M., Hagopian, W., She, J-X., Simell, O., Toppari, J., Ziegler, A. G., Akolkar, B., Krischer, J., Norris, J. M., Virtanen, S. M. & Teddy, S. G. (2016). Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatrics*, 170 (1), 20-28.
- Vandeputte, D., Falony, G., Silva, S., Wang, J., Sailer, M., Theis, S., Verbeke, K. & Raes, J. (2017). Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*, 66 (11), 1968-1974.
- Wessels, I. & Rink, L. (2019). Micronutrients in autoimmune diseases: possible therapeutic benefits of zinc and vitamin D. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 77 (108240), 17.
- Wu, D., Lewis, E. D., Pae, M. & Meydani, S. N. (2019). Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance. *Frontiers in Immunology*, 9 (3160).