

La medicina complementare nell'artrite reumatoide

Complementary medicine in rheumatoid arthritis

P. Sarzi-Puttini, F. Atzeni, E. Lubrano¹

Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Polo Universitario L. Sacco, Milano;

¹Fondazione Maugeri, IRCCS, Istituto Telese Terme (BN)

SUMMARY

Use of complementary and alternative medicine (CAM) for chronic conditions has increased in recent years. CAM is immensely popular for musculoskeletal conditions and patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) frequently try CAM. This review summarises the trial data for or against CAM as a symptomatic treatment for rheumatoid arthritis. Collectively the evidence demonstrates that some CAM modalities show significant promise, e.g. acupuncture, diets, herbal medicine, homoeopathy, massage, supplements. However, for the great majority of these therapies no evidence-based (clinical randomized trials) results are available. CAM is usually used in addition to, and not as a substitute for conventional therapies. The motivation of patients to try CAM is complex; the willingness to take control of their health-care, the desire to try everything available, the mass-media pressure and the erroneous notion that CAM is without risks. In fact, none of these treatments is totally devoid of risks. While the use of complementary and alternative modalities for the treatment of RA continues to increase, rigorous clinical trials examining their efficacy are needed before definitive recommendations regarding the application of these modalities can be made.

Reumatismo, 2005; 57(4):226-231

La medicina complementare come medicina non ortodossa

Il termine di medicina complementare (o, talvolta, definita anche alternativa) riecheggia approcci terapeutici talvolta "esotici" o "magici", in quanto lascia pensare ad un modo di curare alcune malattie in maniera completamente diversa da quella tradizionale (almeno nei paesi occidentali): un modo appunto alternativo (1, 2). Questo è un fenomeno molto diffuso negli ultimi anni, visto un progressivo rifiuto da parte dei soggetti affetti da malattie reumatiche a volersi curare con metodi già in uso e, inoltre, da un'offerta sempre maggiore da parte dei media di cosiddette terapie alternative (Tab. I). L'offerta di terapie cosiddette alternative o complementari per le malattie reumatiche, in particolar modo per l'AR, è infatti cresciuta in maniera considerevole nell'ultimo ventennio, tale da rendere difficoltosa la sola elencazione (3-5). D'altra parte il termine com-

Tabella I - Elenco delle terapie classificate come alternative o complementari. Long L. et al. (3).

Agopuntura
Aromaterapia
Cure spirituali
Dieta
Yoga
Magnetoterapia
Massoterapia
Preparati a base di erbe
Riflessologia
Rilassamento
Supplementi dietetici

plementare o alternativo può essere tale in alcune zone geografiche mentre in altre tale approccio potrebbe essere considerato come una terapia ortodossa: un esempio classico è rappresentato dall'agopuntura in Cina e nell'estremo oriente.

Talora i pazienti affetti da malattie reumatiche non intendono abbandonare l'approccio terapeutico classico, bensì allargare lo spettro delle possibilità terapeutiche con metodiche complementari che magari agiscono su alcuni aspetti della malattia come, ad esempio, il dolore. In questi casi è corretto

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Piercarlo Sarzi-Puttini
Unità di Reumatologia
Università Ospedale L. Sacco
Via G.B. Grassi, 74
20157 Milano
E-mail: sarzi@tiscali.it

parlare di medicina complementare (6, 7).

Perplessità nel mondo scientifico circa la reale efficacia di tale trattamento e impatto sul pubblico

Allo stato attuale non vi sono, o vi sono solo in parte, chiare evidenze circa l'efficacia dell'uso di terapie alternative nel trattamento di alcune malattie reumatiche. Infatti, mentre nell'ambito della cosiddetta medicina tradizionale è sempre più sentita la necessità di basare sull'evidenza l'efficacia di alcuni trattamenti, nella medicina alternativa, ancora oggi, sono pochi i dati cosiddetti evidenti (basati cioè su studi controllati su casistiche omogenee) che possano provarne l'efficacia. I dati disponibili circa gli effetti delle terapie alternative si basano, nella maggior parte dei casi, solo sull'empirismo.

Negli ultimi anni il mondo scientifico sta cercando di applicare, anche nel caso delle terapie alternative, la stessa rigorosa metodologia di ricerca che costituisce la base irrinunciabile per supportarne l'eventuale efficacia e tollerabilità. Nel pubblico, al contrario, l'impatto che sta avendo la medicina alternativa, nelle sue diverse varianti, è molto grande. Questo interesse crescente sta rendendo necessario, per i sistemi sanitari di diversi paesi, valutare il rapporto costo-beneficio di tali terapie nella gestione delle malattie reumatiche (8, 9). I motivi di tale successo possono essere spiegati in diversi modi:

- a) sicuramente i media propongono quotidianamente novità, talvolta "miracolose", nella cura di molte malattie croniche (che rappresentano la maggioranza delle malattie) offrendo il vantaggio di una minore "tossicità";
- b) in secondo luogo il bisogno di stare bene, soprattutto nei paesi occidentali, più che un vezzo è una necessità per il bisogno di lavorare e produrre ricchezza;
- c) "l'onnipotenza" di alcuni trattamenti farmacologici nella cura di molte malattie croniche è in progressivo declino. Pertanto, in malattie come l'AR dove l'obiettivo è la remissione clinica dei sintomi e, forse, della progressione anatomica della malattia, l'offerta di cure propagandate come efficaci e prive di effetti indesiderati assume un significato "magico" per molti malati. Chiunque dei reumatologi che opera quotidianamente con malati affetti da AR avrà incontrato pazienti che si sono rivolti ad altre figure professionali, eclissandosi talvolta per mesi, e ritornando in occasione di nuove riacutizzazioni della malattia articolare.
- d) Infine i malati con artrite, talvolta, non "preten-

do" di raggiungere la guarigione, ma solo la remissione delle sintomatologia algica e ciò può essere ottenuto anche ricorrendo a terapie non ortodosse.

Agopuntura

In anni recenti, sono molti gli studi che hanno cercato di reinterpretare l'agopuntura tradizionale all'interno della cornice della medicina scientifica Occidentale (10). Attualmente, si pensa che l'agopuntura moduli la trasmissione del dolore e la risposta al dolore attraverso l'attivazione del sistema nocicettivo endogeno. Endorfine, encefaline e vari neuropeptidi vengono rilasciati dopo inserimento degli aghi. Studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato che l'effetto dell'agopuntura è reversibile con il naloxone (11). Peptidi oppioidi endogeni possono, pertanto, costituire un ruolo chiave negli effetti analgesici dell'agopuntura. Studi clinici controllati mostrano alcune evidenze di efficacia dell'agopuntura. Christensen et al. (12) and Berman et al. (13) hanno mostrato che l'agopuntura è significativamente migliore del placebo nel controllo del dolore in pazienti affetti da artrosi del ginocchio (14). Alcune meta-analisi sull'agopuntura utilizzata per il trattamento del dolore cervicale e della cefalea mostrano trend positivi a favore dell'agopuntura negli studi controllati verso placebo (15-17). L'esteso utilizzo dell'agopuntura nel trattamento delle affezioni dolorose muscoloscheletriche potrebbe far supporre una sua utilità anche nei pazienti affetti da AR, ma mancano evidenze di efficacia in questa patologia (18, 19). Recenti pubblicazioni sul tema hanno dimostrato una scarsa efficacia dell'agopuntura nel trattamento dell'AR e le possibili spiegazioni di ciò sarebbero da ascrivere a problemi metodologici, quali la sede, il numero di punti da trattare, la durata del trattamento stesso e il numero delle sedute, l'impiego o meno di elettro-agopuntura o della moxibustione (combustione di incenso) (20). In una revisione della letteratura sono stati presi in esame 12 studi e sono state considerate la qualità scientifica e l'efficacia dell'agopuntura nell'AR (20). La maggior parte degli studi non è riuscita a soddisfare gli standards di qualità. Pertanto, al momento, non esistono prove convincenti dell'efficacia dell'agopuntura nell'AR (21). Tuttavia, nel 1998 l'Istituto Superiore della Sanità ha approvato l'uso dell'agopuntura come trattamento di prima scelta o di accompagnamento per alcune malattie reumatiche quali: la sindrome fibromialgica, l'epicondilita, la lombalgia, l'osteoartrite e la sindrome del tunnel car-

pale. L'ipotesi circa l'efficacia dell'agopuntura sarebbe il risultato del rilascio di endorfine endogene e conseguente effetto analgesico (22, 23).

Aromaterapia

Uno studio osservazionale ha documentato un incremento del benessere nei pazienti affetti da AR e trattati con aromaterapia (24). Tuttavia non esistono studi controllati.

Cure spirituali

Ultimamente sono stati pubblicati numerosi studi RCTs che hanno valutato diversi casi di guarigione spirituale (25). Da questi studi, tuttavia, non emergono dati conclusivi circa una maggiore efficacia dell'approccio spirituale rispetto al placebo nella riduzione del dolore artritico.

Dieta

L'AR altera lo stato nutrizionale e la composizione corporea dei pazienti. Al giorno d'oggi nelle coorti occidentali solo una minoranza dei pazienti è sottopeso. Nei pazienti con AR, i livelli plasmatici di micronutrienti antiossidanti non dipendono solo dall'apporto nutrizionale, ma anche dall'intensità dell'infiammazione. Nei pazienti con AR attiva, i livelli plasmatici di Vitamina A, C ed E così come i livelli plasmatici di ferro, selenio e zinco sono generalmente ridotti in rapporto diretto con il grado di attività infiammatoria (26, 27). Nei modelli murini risulta evidente che la modulazione della dieta e dell'apporto calorico può avere un marcato effetto sulle malattie autoimmuni. Indagini epidemiologiche interculturali oltre a studi su gemelli, indicano che i fattori ambientali hanno un effetto sulla prevalenza e sulla gravità dell'AR. Ricerche più recenti hanno rivelato che molti nutrienti e vitamine sembrano legarsi a recettori solubili intranucleari e possono, in modo simile agli ormoni, agire sul meccanismo regolatore della trascrizione genica (26). È stato osservato che alcuni acidi grassi polinsaturi (PUFA) della famiglia ω -6 e, in particolare, quelli della famiglia ω -3, hanno effetti modulatori sull'infiammazione nell'AR, quando sono somministrati ai pazienti in capsule di olio di pesce concentrato. Il digiuno migliora l'AR, ma l'effetto antinfiammatorio si perde entro una o due settimane dopo il ritorno alle abitudini alimentari normali. Uno studio controllato basato su un regime dietetico vegetariano, inizialmente privo di glutine e totalmente privo dei prodotti del latte e uova (dieta vegan), rispetto ad un gruppo onnivoro ha dimostrato un significativo miglioramento sulla risposta clinica, senza pe-

rò una significativa modificazione di alcuni parametri biologici e immunitari. L'unica differenza era nella composizione della flora batterica intestinale e ciò potrebbe essere l'unica spiegazione patogenetica al significativo miglioramento clinico. Ma in letteratura sono presenti numerose pubblicazioni e questa ne era solo un esempio (28, 29).

Ipnositerapia

La maggior parte degli studi clinici suggeriscono che l'ipnosi-terapia può essere utile nel trattamento del dolore. In particolare, la percezione del dolore può essere influenzata positivamente. Tuttavia non esistono studi clinici rigorosi nel trattamento dell'AR (30).

Massoterapia e linfodrenaggio

In uno studio condotto su bambini affetti da artrite reumatoide giovanile (ARG) è stato dimostrato che la massoterapia eseguita dai genitori per 15 minuti al giorno per 30 giorni determinava una riduzione del dolore soggettivo (31). Non esistono comunque studi controllati. In letteratura non è riportato alcun dato sull'efficacia del linfodrenaggio in corso di AR.

Omeopatia

L'omeopatia è una metodica terapeutica frequentemente utilizzata dai pazienti artritici. Uno studio clinico pubblicato da Gibson et al. ha dimostrato che l'omeopatia è efficace nell'AR (32). Un recente studio di Fischer e Scott ha tuttavia dimostrato, in pazienti con AR già controllata dalla terapia di fondo o anti-infiammatoria, che l'omeopatia non determinava alcun effetto terapeutico aggiuntivo (33).

Preparati alle erbe

Per trattare l'AR sono stati utilizzati una grande varietà di preparati alle erbe (34). Alcuni di essi hanno dimostrato una discreta efficacia in modelli animali, altri in modelli standard di infiammazione, ma attualmente la loro utilità clinica rimane sconosciuta. Per esempio la tisana di corteccia di salice è stata utilizzata fin dall'antichità per trattare il dolore, il mal di gola e la febbre. In realtà, l'uso della corteccia di salice rimane nella tradizione popolare per il trattamento delle malattie reumatiche per il suo alto contenuto in salicilati, che rappresentano una importante fonte di acido acetil-salicico (35). I derivati del *Tripterygium* sono considerati dalle ultime pubblicazioni della medicina cinese un ottimo rimedio per il trattamento di molte malattie reumatiche come per esempio l'AR, la porpora di

Schonlein-Henoch, l'artrite psoriasica e la sclerodermia (36-38). Gli studi di tossicologici e biochimici hanno dimostrato che le sue proprietà farmacologiche sono dovute alla presenza dei componenti diterpenoidi a struttura epossidica e agli estratti di cloroformio-metanolo. Studi in vivo e in vitro hanno dimostrato che gli estratti del *Tripterygium* sono in grado di inibire la produzione di citochine (interleuchina 2 e interferone) e di prostaglandine (36). Nei modelli animali, i diterpenoidi sembrano essere degli immunosoppressori simili agli steroidi e all'azatioprina. In realtà, molti pazienti affetti da malattie reumatiche utilizzano gli estratti di erbe non per trattare la malattia, ma come supplemento della terapia tradizionale per alleviare il dolore. Uno studio controllato vs placebo in cui sono stati arruolati 61 pazienti affetti da AR, ha dimostrato che il *Tripterygium* applicato topicamente riduce i sintomi articolari (39). I semi del Ribes nero (*Ribes nigrum*) contengono alte concentrazioni di acido gamma-linoleico (GLA) che esercita un'attività antinfiammatoria interferendo con il metabolismo delle prostaglandine. Uno studio RCT è stato condotto con olio di semi di ribes nero (15 capsule/die) vs placebo per 25 settimane (40). Anche se i 34 pazienti affetti da AR mostravano segni obiettivi di ridotta attività di malattia, la risposta clinica dei pazienti trattati con l'olio di semi non era significativamente migliore del placebo. Le capsule di olio di Evening primrose (*Oenothera biennis*), che contengono 540 mg di GLA sono state testate in uno studio a 3 braccia vs acido eicosapentanoico + 540 mg di GLA o placebo in 49 pazienti. I risultati mostravano una modesta ma significativa riduzione del consumo di FANS in entrambi i gruppi sperimentali ma nessuna modificazione significativa dei parametri clinici (41). L'estratto di Aglio (*Allium sativum*) è stato somministrato alla dose giornaliera di 300 mg a 15 pazienti affetti da AR per 4-6 settimane, mentre il gruppo di controllo era trattato con terapia convenzionale (42). L'87% dei pazienti trattati con aglio mostrava una discreta risposta clinica (42). L'efficacia di tale trattamento deve tuttavia essere confermato in studi RCTs. Il Ginger (*Zingiber Officinale*) è stato utilizzato in uno studio non controllato in 28 pazienti affetti da AR (43). Apparentemente il 75% dei pazienti rispondeva con una riduzione del dolore e una riduzione delle tumefazioni ma anche in questo caso mancano studi controllati. Molte misture europee a base di erbe sono state valutate in trials clinici con risultati positivi nei pazienti affetti da AR. Di queste preparazioni solo il phy-

todolor (una mistura che contiene *Populus tremula*, *Fraxinus excelsior* e *Solidago virgaurea*) è stato valutato in studi clinici controllati (44). Una revisione sistematica di 10 RCTs per un totale di 1035 pazienti, la maggior parte dei quali affetti da AR, mostrava interessanti dati di efficacia sul controllo della sintomatologia clinica.

Tecniche di rilassamento

Molteplici tecniche di rilassamento sono state prescritte per l'AR. In uno studio RCT, in cui sono stati arruolati 68 pazienti affetti da AR, il training di rilassamento effettuato 2 volte alla settimana per 10 settimane consecutive ha determinato un miglioramento sia della funzione sia della sensazione di benessere soggettivo (45). Una recente review sistematica di tutti gli RCTs sull'utilizzo delle tecniche di rilassamento per il dolore cronico in genere arrivava a caute conclusioni positive (46).

Vitamine

L'utilizzo di vitamine come integratori della dieta ha assunto una notevole interesse nei pazienti con AR. Attualmente l'uso delle vitamine da parte dei pazienti con AR è basato sull'ipotesi che migliorino lo stato di salute e controllino l'evoluzione dell'artrite, ma in realtà sono necessari degli studi che chiariscono meglio il loro ruolo nelle malattie reumatiche e ne supportino il loro utilizzo (47-50).

Yoga

Lo yoga è stato inizialmente utilizzato per preparare il corpo e l'anima ad affrontare la malattia (51). Attualmente, lo yoga rappresenta uno stile di vita della società occidentale. Esistono diversi stili di yoga come per esempio asanas, ivengar, kundalini ecc., ciascuno con caratteristiche specifiche (52).

Nell'osteoartrosi primaria delle mani, per esempio, vengono consigliati gli asanas che agiscono raddrizzando le strutture ossee e riducendo la tumefazione. Gli effetti benefici dello yoga sull'artrite invece possono essere attribuiti solo allo stretching, al rilassamento e al miglioramento della postura (53, 54).

CONCLUSIONI

L'uso delle terapie alternative è diffuso tra i pazienti affetti da AR. Alcune di queste terapie complementari o alternative sono state valutate in studi clinici controllati, ma al momento attuale non si possono trarre considerazioni conclusive sulla loro reale efficacia clinica.

RIASSUNTO

L'utilizzo di metodiche di medicina complementare o alternativa (CAM) per patologie croniche è aumentato negli anni recenti. La CAM è molto popolare per patologie muscoloscheletriche e anche i pazienti affetti da artrite reumatoide (RA) frequentemente ne fanno uso. Questa rassegna analizza i dati dei trial clinici a favore o contro la CAM come terapia sintomatica dell'artrite reumatoide. Complessivamente l'evidenza dimostra che alcune modalità CAM mostrano risultati clinici incoraggianti, come l'agopuntura, le diete, i prodotti a base di erbe, l'omeopatia, i massaggi, i supplementi dietetici. Tuttavia, per la maggior parte di queste terapie, nessuna evidenza clinica è disponibile (trial controllati). La CAM è solitamente utilizzata in aggiunta e non in sostituzione della terapia convenzionale. Le motivazioni che spingono a utilizzare le CAM sono complesse; il desiderio di prendere il controllo della propria salute, il desiderio di provare qualunque cosa sia disponibile, la pressione dei mass-media e la erronea convinzione che la CAM sia esente da rischi per la propria salute. Infatti, nessuno di questi trattamenti è totalmente privo di rischi.

L'uso delle terapie alternative è diffuso tra i pazienti affetti da AR. Alcune di queste terapie complementari o alternative sono state valutate in studi clinici controllati, ma al momento attuale non si possono trarre considerazioni conclusive sulla loro reale efficacia clinica.

Parole chiave - Medicina complementare, artrite reumatoide, agopuntura, dieta

Key words - *Complementary medicine, rheumatoid arthritis, acupuncture, diets*

BIBLIOGRAFIA

- Boisset M, Fitzcharles MA. Alternative medicine use by rheumatology patients in a universal health care setting. *J Rheumatol* 1994; 21: 148.
- Struthers GR, Scott DL, Scott DGI. The use of alternative treatments' by patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1983; 3: 151-2.
- Chandrashekar S, Anilkumar T, Jamuna S. Complementary and alternative drug therapy in arthritis. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 225-7.
- Kolasinski S. Complementary and alternative therapies for rheumatic disease. *Hospital Practice* 2001; 15: 31-9.
- Ernst E. Complementary and Alternative therapies for Rheumatoid Arthritis. *Int J Adv Rheumatol* 2004; 2: 22-5.
- Jacobs JWG, Rasker JJ, Bijlsma IWJ. Alternative medicine in rheumatology: threat or challenge? *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 117-9.
- Buchbinder R, Gingold M, Hall S, Cohen M. Non-prescription complementary treatments used by rheumatoid arthritis patients attending a community-based rheumatology practice. *Intern Med J* 2002; 32: 208-14.
- Berman BM, Bausell RB, Lee WL. Use and referral patterns for 22 complementary and alternative medical therapies by members of the American College of Rheumatology: results of a national survey. *Arch Intern Med* 2002; 162: 766-70.
- Long L, Huntley A, Ernst E. Complementary and alternative therapies benefit which conditions? A survey of the opinions of 223 professional organisations. *Complement Ther Med* 2001; 9: 178-95.
- Pomeranz BJ. Scientific research into acupuncture for the relief of pain. *Altern Compl Med* 1996; 2: 53.
- Han J, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22: 1192-220.
- Christensen BV, Iuhl IU, Vilbek H, Bulow HH, Dreijer NC, Rasmussen HF. Acupuncture treatment of severe knee osteoarthritis: a long-term study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 519-25.
- Berman BM, Lao L, Greene M, Anderson RW, Wong RH, Langenberg P, Hochberg MC. Efficacy of traditional Chinese acupuncture in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3: 139-42.
- McIndoe AK, Young K, Bone ME. A comparison of acupuncture with intra-articular steroid injection as analgesia for osteoarthritis of the hip. *Acupunct Med* 1995; 13: 67-70.
- ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 1191-9.
- Patel M, Gutzwiller F, Paccard F, Marazzi A. A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 900-6.
- Ernst E, White AR. Acupuncture for back pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 1998; 158: 2235-41.
- Tukmachi E. Acupuncture and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 1153-4.
- David J, Townsend S, Sathanathan R, Kriss S, Dore CJ. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomised placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology* 1999; 38: 864-9.
- Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003788.
- Ernst E. Acupuncture research: where are the problems? *Acupunct Med* 1994; 12:93-7.
- LeBars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls. *Pain* 1979; 6: 283-304.
- Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 103-15.

24. Brownfiled A. Aromatherapy in arthritis: A study. *Nursing Standard* 1998; 13: 34-5.
25. le Gallez P, Dimmock S, Bird HA. Spiritual healing as adjunct therapy for rheumatoid arthritis. *Br J Nurs* 2000; 9: 695-700.
26. Darlington LG, Stone TW. Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr* 2001; 85: 251-69.
27. Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, el-Bassiouni EA. Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease. *Arzneimittelforschung* 2001;51:293-8.
28. Muller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 1-10.
29. Sarzi-Puttini P, Comi D, Boccassini L, Muzzupappa S, Turiel M, Panni B, Salvaggio A. Diet therapy for rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 302-7.
30. Cioppa FJ, Thal AB. Rheumatoid arthritis, spontaneous remission, and hypnotherapy. *JAMA* 1974; 4: 230: 1388-9.
31. Field T, Hernandez-Reif M, Seligman S, Krasnegor J, Sunshine W, Rivas-Chacon R, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: benefit from massage therapy. *J Pediatr Psychol* 1997; 22: 607-22.
32. Gibson RG, Gibson S, MacNeil AD, Watson Buchaman W. Homeopathic therapy in rheumatoid arthritis: evaluation by double-blind clinical therapeutical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 453-9.
33. Fisher P, Scott DL. A randomized controlled trial of homeopathy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1052-5.
34. Little C, Parsons T. Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (1): CD002948.
35. Champion G David J. Unproven remedies, alternative e complementary medicine. Principles of management. *Rheumatology*, 2nd ed. Eds Klippel, Dieppe, 1998, 3: 13.1-13.12.
36. Lipsky PE, Tao XL. A potential new treatment for rheumatoid arthritis: thunder god vine. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 713-23.
37. Tao X, Cush JJ, Garret M, Lipsky PE. A phase I study of ethylacetate extract of the chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* hook F in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2160-7.
38. Tao XL, Sun Y, Dong Y, Xiao YL, Hu DW, Shi YP, et al. A prospective, controlled, doubleblind, cross-over study of tripterygium wilfordii hook F in treatment of rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl)* 1989; 102: 327-32.
39. Cibere J, Deng Z, Lin Y, Ou R, He Y, Wang Z, et al. A randomized double blind, placebo controlled trial of topical *Tripterygium wilfordii* in rheumatoid arthritis: reanalysis using logistic regression analysis. *J Rheumatol* 2003; 30: 465-7.
40. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with blackcurrent seed oil. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 847-52.
41. Belch JJ, Ansell D, Madhok R, O'Dowd A, Sturrock RD. Effects of altering dietary essential fatty acids on requirements for non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 96-104.
42. Denisov LN, Andrianova IV, Timofeeva SS. Garlic effectiveness in rheumatoid arthritis. *Terepevticheskii Arkhiv* 1999; 71: 55-8.
43. Srivastaya KC, Mustafa T. Ginger (*Zingibar officinale*) in rheumatism and musculoskeletal disorders. *Med Hypotheses* 1992; 39: 342-8.
44. Ernst E. The efficacy of Phytodolor for the treatment of musculoskeletal pain. *Natural Med J* 1992; 2: 14-7.
45. Lundgren S, Stenstrom CH. Muscle relaxation training and quality of life in rheumatoid arthritis. A randomized controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 47-53.
46. Carroll D, Seers K. Relaxation for the relief of chronic pain: a systematic review. *J Adv Nurs*. 1998; 27: 476-87.
47. Karatas F, Ozates I, Canatan H. Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2003; 118: 178-81.
48. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 311-5.
49. Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, Nadeau M, Roubenoff R. Abnormal vitamin B(6) status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114: 283-7.
50. Rennie KL, Hughes J, Lang R, Jebb SA. Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16: 97-109.
51. Yoga Garfinkel M, Schumacher HR. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 125-32.
52. Raman K. A matter of health, integration of yoga and western medicine for prevention and cure. Chennai, India, Eastwest Books, 1998.
53. Dash M, Telles S. Improvement in hand grip strength in normal volunteers and rheumatoid arthritis patients following yoga training. *Indian J Physiol Pharmacol* 2001; 45: 355-60.
54. Haslock I, Monro R, Nagarathna R, Nagendra HR, Raghuram NV. Measuring the effects of yoga in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 787-8.