

Alterações intestinais em pessoas com artrite reumatoide

Intestinal alterations in people with rheumatoid arthritis

Alteraciones intestinales en personas con artritis reumatoide

Recebido: 11/08/2022 | Revisado: 26/08/2022 | Aceito: 27/08/2022 | Publicado: 04/09/2022

Oscar Cordeiro Bezerra Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0672-0060>
Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil
E-mail: oscneto7@gmail.com

Andressa Beatriz Patricio de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0672-0060>
Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil
E-mail: beatrizalbuquerque115@gmail.com

Tatiana Uchôa Passos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7604-5948>
Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil
E-mail: tatiana.passos@estacio.br

Germana Elias Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9142-9640>
Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil
E-mail: germana.reis@estacio.br

Cristiane Souto Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-2452>
Centro Universitário Estácio do Ceará, Brasil
E-mail: cristiane.souto1@outlook.com

Resumo

Objetivo: Este estudo objetivou analisar as principais alterações intestinais em pessoas com Artrite Reumatoide (AR) e aspectos relacionados a elas, destacando a influência das alterações alimentares decorrentes dos sintomas intestinais (SI). **Métodos:** Foram coletados dados quantitativos referentes à faixa etária, ao tempo de diagnóstico da AR, ao perfil evacuatório, aos SI, à influência da alimentação nos sintomas e aos aspectos socioeconômicos através da implementação de um questionário adaptado validado (Souza *et al.*, 2016) em grupos de redes sociais virtuais. Cruzamentos entre esses dados foram realizados para esclarecer melhor os principais fatores envolvidos nessa correlação. Os resultados foram calculados através do programa Statistical Packages of the Social Sciences®. **Resultados:** Participaram 91 pessoas com AR, com média de idade de 46,9 anos; 96,7% eram do sexo feminino e 3,3% do sexo masculino. Foi revelada uma ocorrência enfática de SI nos portadores de AR. Os principais sintomas relatados foram dor abdominal, náusea, flatulência, constipação e diarreia. Houve prevalência significativa de dor abdominal ao relacionar SI com faixa etária. 97,8% afirmaram usar medicamentos para tratar a AR e 2,2% negaram. Por decorrência dos SI, em que “constipação” e “náusea” foram estatisticamente significantes, 68% relataram mudanças na alimentação. Os resultados também mostraram independência entre SI e o perfil socioeconômico dos respondentes. **Conclusão:** Foi verificada a elevada prevalência de alterações intestinais em portadores de AR e mudanças alimentares em decorrência dos SI.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; Hábitos alimentares; Sinais e sintomas Digestivos; Doenças autoimunes; Microbioma intestinal.

Abstract

Objective: This study aimed to analyze the main intestinal changes in people with Rheumatoid Arthritis (RA) and aspects related to them, highlighting the influence of alimentary changes resulting from intestinal symptoms (IS). **Methods:** Quantitative data were collected regarding age group, RA time of diagnosis, evacuation profile, IS, the influence of food on symptoms and socioeconomic aspects through the implementation of an adapted validated questionnaire (Souza *et al.*, 2016) in groups of virtual social networks. Crosses between these data were performed to better clarify the main factors involved in this correlation. The results were calculated using the Statistical Packages of the Social Sciences® program. **Results:** 91 people with RA participated, with a mean age of 46,9 years. 96,7% were female and 3,3% male. An emphatic occurrence of IS in RA patients was revealed. The main symptoms reported were abdominal pain, nausea, flatulence, constipation and diarrhea. There was a significant prevalence of abdominal pain when relating IS with age group. 97,8% said they used medicinal drugs to treat RA and 2,2% denied. As a result of the IS, in which “constipation” and “nausea” were statistically significant, 68% reported changes in alimentation. The results also showed independence between IS and the socioeconomic profile of the respondents. **Conclusion:** A high prevalence of intestinal alterations in RA patients and alimentary changes as a result of IS was verified.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Feeding habits; Signs and symptoms, Digestive; Autoimmune diseases; Gastrointestinal microbiome.

Resumen

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo analizar las principales alteraciones intestinales en personas con Artritis Reumatoide (AR) y los aspectos relacionados con ellas, destacando la influencia de cambios alimentarios resultantes de los síntomas intestinales (SI). **Métodos:** Se recogieron datos cuantitativos sobre grupo de edad, tiempo de diagnóstico de la AR, perfil de evacuación, SI, influencia de la alimentación en los síntomas y aspectos socioeconómicos mediante la aplicación de un cuestionario adaptado y validado (Souza *et al.*, 2016) en grupos de redes sociales virtuales. Se realizaron cruces entre estos datos para aclarar mejor los principales factores involucrados en esta correlación. Los resultados se calcularon utilizando el programa Statistical Packages of the Social Sciences®. **Resultados:** Participaron 91 personas con AR, con una edad media de 46,9 años. El 96,7% eran mujeres y el 3,3% hombres. Se reveló una ocurrencia enfática de SI en pacientes con AR. Los principales síntomas informados fueron dolor abdominal, náuseas, flatulencia, estreñimiento y diarrea. Hubo una prevalencia significativa de dolor abdominal al relacionar el SI con el grupo de edad. El 97,8% dijo que usaba medicamentos para tratar la AR y 2,2% lo negó. Como resultado de la IS, en la que el “estreñimiento” y las “náuseas” fueron estadísticamente significativos, el 68% lo informaron cambios en la alimentación. También se evidenció la independencia entre el SI y el perfil socioeconómico de los encuestados. **Conclusión:** Se verificó una alta prevalencia de alteraciones intestinales en pacientes con AR y cambios en la alimentación como consecuencia de la SI.

Palabras clave: Artritis reumatoide; Conducta alimentaria; Signos y síntomas digestivos; Enfermedades autoinmunes; Microbioma intestinal.

1. Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória progressiva que afeta predominantemente as articulações e cartilagens do tecido conjuntivo. Sendo uma doença multifatorial, sua etiologia exata é desconhecida; entretanto, já foram feitas coligações com alguns aspectos, incluindo genéticos, fenotípicos, infecciosos, hormonais e nutricionais. A doença acomete mais predominantemente o grupo feminino e pode eventualmente piorar sem acompanhamento especializado. Dados epidemiológicos apontam para uma taxa de incidência de até 1% da população mundial (Ospelt & Gay, 2022; Rose, 2022; Raad *et al.*, 2022).

É importante mencionar que a saúde intestinal pode ser comprometida por disfunções na imunidade, uso de drogas lícitas e ilícitas, exposição a toxinas, fatores dietéticos, psicossociais e ambientais. Muitos dos mecanismos que favorecem a desestabilização da composição microbiana intestinal decorrem de dinâmicas metabólicas complexas, pouco compreendidas ou desconhecidas, geralmente envolvendo uma série de eventos em cascata (Anjos *et al.* 2021; Weiss & Hennet, 2017). O uso crônico de medicamentos, como as Drogas Anti-Inflamatórias Não Esteroides (DAINEs / NSAIDs) e outras drogas que produzem uma resposta anti-inflamatória, está amplamente relacionado a danos intestinais, e a outros órgãos e sistemas do corpo. Essa relação pode se estender para alterações na composição das colônias microbianas intestinais, atingindo diversos gêneros bacterianos que podem estar intimamente ligados à patogênese e/ou a sua prevenção (Wang *et al.*, 2022).

A disbiose intestinal pode ser uma das repercussões mais comuns da AR e tem uma importante correlação com a patogênese e/ou agravamento de várias doenças autoimunes. O microbioma intestinal só pode se manter equilibrado com adequado suporte nutricional e seu desajuste é atribuído ao desenvolvimento de fatores reumatológicos, fragilidades na integralidade da barreira intestinal, bem como queda na imunidade da mucosa do órgão, favorecendo o surgimento da doença (Masuko, 2018).

Existem associações entre a ingestão adequada de fibras alimentares e seus efeitos sobre a liberação de substâncias pró-inflamatórias ao produzir, ao final de sua cascata metabólica, ácidos graxos que modulam as células imunes e a resposta inflamatória intestinal contra a síntese de determinados fatores reumatológicos. É importante mencionar que hábitos alimentares inadequados podem tornar o intestino um ambiente hostil para o indivíduo, oportunizando a patogênese (Hayashi *et al.*, 2020; Scher *et al.*, 2016).

O intestino é composto de trilhões de bactérias, um número significativamente maior do que o número de células que compõem os tecidos do corpo humano. Uma microbiota intestinal saudável está intrinsecamente correlacionada com o equilíbrio quantitativo e qualitativo entre as várias espécies de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas no intestino. O desequilíbrio

entre essas bactérias configura disbiose e pode causar danos na comunicação entre o intestino e o cérebro, deficiências absorptivas e uma série de problemas de saúde, como Doenças Inflamatórias Intestinais (DII's), doenças imunológicas e sistêmicas (NeuHannig *et al.*, 2019).

O estudo de Sun *et al.* (2022) analisou a microbiota fúngica intestinal (também conhecida como micobiota) de pacientes chineses com AR e, por decorrência, a disbiose fúngica, como possível fator etiológico e/ou agravante da doença. Embora os autores não tenham encontrado alterações significativas na diversidade da microbiota fúngica dos pacientes, foi possível observar o oposto para sua composição. O estudo enfatizou, ainda, a prevalência do gênero *Wallemia* em pacientes com AR e citou diversos outros gêneros como fatores de atenção.

Uma microbiota intestinal desajustada é um fator de atenção para o aparecimento de sintomas como constipação, diarreia, dor abdominal e formação de gases. Alterações no microbioma gástrico podem refletir alterações no microbioma intestinal; a deficiência na quebra dos alimentos por indigestão gástrica é capaz de promover distúrbios no intestino, como hiperpermeabilidade e alterações no peristaltismo, assim como os sintomas citados anteriormente ao induzir o órgão a trabalhar mais para efetuar a quebra (Pantoja *et al.*, 2019). O artigo de Attur *et al.*, 2022, indicou que a disbiose precede o surgimento da AR em anos, e que a composição microbiana sofre diversas mudanças após seu estabelecimento.

O perfil intestinal de pessoas com AR costuma estar associado a diversos sintomas, muitas vezes relacionados ao tratamento farmacológico utilizado. Alguns dos sintomas intestinais que geralmente ocorrem concomitantemente às queixas reumatológicas são dores abdominais, constipação, diarreia, náuseas, flatulências, edema abdominal, diminuição do apetite (que pode levar a uma maior propensão à perda ou ao ganho de peso) e distúrbios funcionais (Hazlewood *et al.*, 2022).

A AR é uma doença incapacitante e progressiva que pode gerar grandes mudanças no estilo de vida dos pacientes, e cujas repercussões podem ser potencializadas por processos inflamatórios intestinais ou causá-los, como por meio do tratamento, por exemplo, impactando o estado físico, mental e social. Devido a sua etiologia indefinida e à relativa escassez de dados, é necessária uma maior divulgação de informações sobre o perfil intestinal dos pacientes para promover conhecimentos que possam auxiliar no tratamento, alívio de sintomas, sequelas e outras repercussões (Zaiss *et al.*, 2021; Asai *et al.*, 2018).

Nesta pesquisa, foi analisado o perfil de alterações intestinais em pessoas com Artrite Reumatoide.

2. Metodologia

Esta pesquisa é quantitativa (Gatti, 2004), transversal (Zangirolami-Raimundo *et al.*, 2004), descritiva (Oliveira, 2011) e analítica (Dias, 2019). Foi realizada em ambiente virtual, dentro de grupos de apoio a pacientes reumáticos nas redes sociais (Facebook © 2022 Meta, Instagram © 2022 Meta e WhatsApp © 2022 Meta). A coleta de dados teve início em abril de 2022. O estudo ocorreu tão somente após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Estácio do Ceará (nº 5.273.577), e seguiu todos os parâmetros estipulados pela Resolução nº 466/2012 e a Declaração de Helsinki. Todos os participantes forneceram consentimento informado para serem incluídos neste estudo.

A população da presente pesquisa envolveu indivíduos com Artrite Reumatoide (AR) incluídos nos grupos anteriormente citados. Para a amostra, optou-se por uma seleção não probabilística por conveniência com expectativa de participação de 70 integrantes com AR; no entanto, a participação superou as expectativas e foi alcançado um número de 91 participantes.

Pacientes com AR, com ou sem associação com doenças intestinais, foram incluídos na pesquisa para analisar a relevância dessa coexistência. Foram excluídas gestantes e mulheres fornecendo aleitamento materno, uma vez que poderiam interromper o tratamento por medo da interferência medicamentosa e outros fatores sobre a criança, possivelmente influenciando, de forma mais acentuada, os resultados obtidos. Também foram excluídos menores de 18 anos e pessoas acamadas (a reduzida autonomia desses indivíduos poderia implicar em uma maior margem de erro nas respostas).

O estudo foi realizado exclusivamente em ambiente virtual por meio do envio do questionário validado e adaptado "Questionário de Saúde Intestinal" (adaptado de "Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS))" para o Google Forms © 2022 Google LLC, e encaminhado para os participantes presentes nos referidos grupos (Svedlund *et al.*, 1988; Souza *et al.*, 2016). O questionário foi composto por 25 perguntas, sendo 18 objetivas e 7 subjetivas; incluiu temas relevantes à idade, renda familiar, ao sexo, aos hábitos alimentares, se os participantes tinham AR e há quanto tempo, às queixas sintomatológicas intestinais mais prevalentes, como dores abdominais (referentes especificamente ao intestino), náuseas, flatulências, constipação e diarreia, ao perfil fecal através da comparação da consistência das fezes pelos participantes usando a Escala Bristol de Classificação Fecal de Lewis *et al.* (1997), a presença de muco nas fezes, ao perfil da frequência evacuatória e se, durante os sintomas intestinais, as queixas articulares coincidiam.

Os elementos adicionados ao questionário foram perguntas que diziam respeito à idade, renda familiar, ao sexo, se a pessoa estava acamada, grávida ou amamentando, a Artrite Reumatoide, ao uso de drogas, a presença de doenças intestinais, a manifestação simultânea de queixas articulares com sintomas intestinais, a ocorrência ou agravamento dos sintomas intestinais por meio da ingestão de alimentos com tópico aberto (se a resposta fosse "sim") para mencionar a quais alimentos os participantes atribuíam à presença sintomatológica, mudança(s) na alimentação devido a essas queixas com tópico aberto (se a resposta fosse "sim") para nomear a quais sintomas, a percepção dos participantes sobre a importância da alimentação para o alívio sintomatológico, disponibilização da Escala Bristol de Classificação Fecal validada, adaptada e traduzida para o português por Martinez e Azevedo (2012), a presença de muco nas fezes e pequenas adaptações na descrição das perguntas objetivas. Foi disponibilizado um espaço para relatar a presença de mais sintomas intestinais não mencionados no questionário.

O questionário incluiu a opção "não sei" (quando por desconhecimento). A opção "outros" esteve disponível para marcação junto com uma caixa de texto para digitação. Também foi implementada uma legenda explicando quando selecionar "Sim", "Não" e "Não sei". Pequenos textos explicativos foram acrescentados entre parênteses nas questões para evitar a incompreensão dessas por parte dos participantes. Todas as modificações foram feitas para relacionar coerentemente o questionário com o estudo e, na medida do possível, minimizar os critérios de risco pertinentes ao tempo de preenchimento e evitar a inserção de dados incorretos.

Os dados obtidos na pesquisa foram calculados por meio do programa Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS) v20.0 © IBM e tabulados em porcentagem no Microsoft Excel 2016 © 2022 Microsoft. Após a coleta dos dados, foi possível organizá-los de acordo com os cruzamentos estabelecidos. Os cruzamentos realizados são condizentes com a relação entre as queixas intestinais e a idade do grupo estudado, a ocorrência dessas queixas concomitantemente aos sintomas articulares e há quanto tempo a AR foi descoberta, a classificação fecal (por meio da comparação com a Escala Bristol de Classificação Fecal) com o agravamento dos sintomas intestinais após a ingestão de determinados alimentos, bem como a relação entre a piora desses sintomas e a frequência evacuatória, a influência das alterações alimentares sobre o perfil sintomatológico intestinal, e a correlação entre o perfil socioeconômico de pacientes com AR e sintomas intestinais. Para estabelecer esses cruzamentos, a faixa etária do grupo estudado e o tempo de diagnóstico da AR foram distribuídos em intervalos de 5 classes diante da amplitude dos dados e facilitação de compreensão para os leitores. Os dados obtidos foram descritos e interpretados, apresentados em tabelas e registrados.

Um ponto relevante para o estudo foi buscar uma possível relação significativa entre os cruzamentos estabelecidos através do indicador *p-value* sob um padrão de valor inferior a 0,05, que representa um padrão comumente aceito para indicar a existência de relações significativas entre frequências observadas para dois atributos. O teste de independência estatística foi utilizado em tabelas de duas entradas e operacionalizado por meio do teste estatístico qui-quadrado (χ^2). Esse teste visa determinar o efeito de uma variável como responsável por outra variável observada. O resultado do teste é indicado pelo valor do indicador *p-value* (que representa o chamado Erro Tipo I) associado ao χ^2 . Se for inferior a 0,05 – que é o nível de significância frequentemente

adotado (5%) – a relação entre ambos atributos é significativa, com nível de confiança de 95%; ou seja, há uma dependência efetiva entre os dois fatores mencionados. Nos casos em que a significância é superior a 0,05, não há dependência significativa de ambos atributos considerados.

3. Resultados

Participaram do estudo 91 indivíduos com Artrite Reumatoide (AR), sendo 3 do sexo masculino (3,3%) e 88, um número significativamente maior, do sexo feminino (96,7%). A idade média dos entrevistados foi de $46,9 \pm 10,7$ anos. Em relação ao tempo de diagnóstico, 68% dos entrevistados foram diagnosticados na faixa de $9,1 \pm 7,1$ anos atrás. Por sua vez, a renda dos entrevistados ficou na faixa formada por $2,7 \pm 2,0$ salários mínimos. Do total, 89 (97,8%) relataram fazer uso de Drogas Anti-inflamatórias Não Esteroides (DAINEs / NSAIDs) e/ou Antirreumáticas Modificadores de Doença (DARMDs / DMARDs), e 2 (2,2%) negaram o uso.

3.1 Queixas intestinais

Os dados estatísticos provenientes do cruzamento entre as queixas intestinais relatadas pelos entrevistados (tanto as do questionário quanto as autorreferidas) com a faixa etária foram disponibilizados na Tabela 1. Essa tabela visou observar a influência da idade dos participantes no perfil sintomatológico. Quanto aos sintomas intestinais e queixas gastrointestinais autorreferidas (8,7%), cólicas intestinais, desconfortos intestinais e distensão abdominal foram mencionados, bem como intolerância à lactose, síndrome do intestino irritável e presença de pólipos. Uma minoria de participantes relatou casos de diverticulite, hemorróidas, sigmoidite, colite, colite ulcerativa e doença de Crohn.

Tabela 1. Relação entre a faixa etária e sintomas intestinais relatados por portadores de AR¹. Brasil, Fortaleza, 2022.

Faixa etária ²	Dor abdominal	Náusea	Diarreia	Flatulência	Constipação	Outros sintomas intestinais	Total de respostas
≤ 33	8 (20,5%)	6 (15,4%)	7 (17,9%)	9 (23,1%)	7 (17,9%)	2 (5,1%)	39 (100%)
34 – 43	17 (21,3%)	12 (15,0%)	13 (16,3%)	19 (23,8%)	11 (13,8%)	8 (10%)	80 (100%)
44 – 53	11 (12,8%)	15 (17,4%)	14 (16,3%)	25 (29,1%)	15 (17,4%)	6 (7,0%)	86 (100%)
54 – 63	9 (14,1%)	7 (10,9%)	7 (10,9%)	19 (29,7%)	15 (23,4%)	7 (10,9%)	64 (100%)
≥ 64	2 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (42,9%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	7 (100%)
Total de respostas	47 (17,0%)	40 (14,5%)	41 (14,9%)	75 (27,2%)	49 (17,8%)	24 (8,7%)	276 (100%)
χ^2	9,973³	5,557	7,446	2,267	6,349	1,931	
<i>p-value</i>	,044³	,235	,114	,687	,175	,748	

¹ Os percentuais e totais referem-se ao número de respostas, uma vez que cada respondente pôde apresentar várias respostas. ² Valor estipulado em anos. ³ Este valor possui significância estatística. Fonte: Autores.

A interpretação desses resultados requer considerar que cada paciente pôde apresentar sintomas intestinais diferentes, ou não apresentar nenhum deles. No presente caso, pôde-se observar que apenas o sintoma "dor abdominal" (17,0%) apresentou dependência significativa com a faixa etária ($\chi^2 = 9,973 / p = 0,044$).

A Tabela 2 analisou a coexistência de sintomas intestinais e articulares de acordo com o tempo de diagnóstico da AR. Essa tabela visou analisar se o tempo de diagnóstico da doença influenciou na sintomatologia intestinal. As respostas foram segmentadas pelo momento em que a AR foi descoberta pelos entrevistados.

Tabela 2. Coexistência entre sintomas intestinais e articulares de acordo com o tempo em que a AR foi descoberta pelos participantes. Brasil, Fortaleza, 2022.

Tempo de Diagnóstico	Sintomas intestinais juntos com sintomas articulares			Total
	Sim	Não	Não soube informar	
≤ 5	17 (48,6%)	14 (40,0%)	4 (11,4%)	35 (100%)
5 – 11	7 (31,8%)	12 (54,5%)	3 (13,6%)	22 (100%)
11 – 16	2 (16,7%)	5 (41,7%)	5 (41,7%)	12 (100%)
16 – 22	2 (18,2%)	5 (45,5%)	4 (36,4%)	11 (100%)
≥ 22	0 (0,0%)	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
Total	28 (33,3%)	39 (46,4%)	17 (20,2%)	84 (100%)
χ^2				12,929
<i>p-value</i>				,114

Fonte: Autores.

O *p-value* de 0,114 claramente indica a falta de dependência significativa entre a associação da percepção da ocorrência simultânea de sintomas intestinais e articulares com o momento em que a AR foi diagnosticada. Destaca-se que houve maior prevalência entre as pessoas que descobriram a doença há 5 anos ou menos; entretanto, essa prevalência não foi estatisticamente significativa.

3.2 Perfil fecal

A classificação fecal dos participantes, feita através da comparação com o Escala Bristol de Classificação Fecal fornecida no questionário, relacionada à piora dos sintomas intestinais após a ingestão de determinados alimentos pode ser visualizada na Tabela 3. Para obter informações complementares, dados referentes à relação entre a piora desses sintomas e a frequência evacuatória foram fornecidos. O perfil sintomatológico fecal, tangendo a presença de muco nas fezes e fezes escuras, foi levantado. Dos entrevistados, 15 confirmaram a presença de muco nas fezes (16,5%), 69 negaram (75,8%) e 7 não souberam informar (7,7%). Quanto à presença de coloração escura nas fezes, 33 afirmaram (36,3%), 53 negaram (58,2%) e 5 não souberam informar (5,5%).

Tabela 3. Classificação fecal, utilizando a Escala Bristol de Classificação Fecal, relacionada à piora dos sintomas intestinais após a ingestão de determinados alimentos. Brasil, Fortaleza, 2022.

Piora sintomatológica			
Tipo fecal	Sim	Não	Total
Tipo 1	7 (77,8%)	2 (22,2%)	9 (100%)
Tipo 2	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100%)
Tipo 3	11 (64,7%)	6 (35,3%)	17 (100%)
Tipo 4	18 (69,2%)	8 (30,8%)	26 (100%)
Tipo 5	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)
Tipo 6	11 (78,6%)	3 (21,4%)	14 (100%)
Tipo 7	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100%)
Total	64 (70,3%)	27 (29,7%)	91 (100%)
χ^2			1,635
<i>p-value</i>			,950

Piora dos sintomas intestinais após a ingestão de determinados alimentos relacionada a frequência evacuatória.

Frequência evacuatória			
> 1x por dia	19 (76,0%)	6 (24,0%)	25 (100%)
1x a cada 2 dias	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100%)
1x por dia	24 (63,2%)	14 (36,8%)	38 (100%)
1x a cada 3 dias	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
1x por semana	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (100%)
1x a cada 4 dias	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (100%)
2x a cada 2 dias	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
2x a cada 3 dias ¹	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Oscilação entre intestino regular e constipação ¹	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (100%)
Total	64 (70,3%)	27 (29,7%)	91 (100%)
χ^2			3,611
<i>p-value</i>			,890

¹ Este valor foi digitado pelos respondentes após marcarem a opção “outros”. Fonte: Autores.

Como exposto, os *p-values* foram muito superiores a 0,05, demonstrando ausência de relação significativa entre a piora sintomatológica intestinal mediante a ingestão de determinados alimentos com os tipos de fezes e a frequência de defecação.

3.3 Influência da alimentação

A inferência dos hábitos alimentares sobre a resposta sintomatológica intestinal dos portadores de AR pode ser observada na Tabela 4. Das 276 respostas, 188 (68%) afirmaram ter feito alterações alimentares devido aos sintomas intestinais e 32% negaram. Um quantitativo majoritário de 83 (91,2%) entrevistados afirmou acreditar, sob percepção própria, que os hábitos alimentares interferem na melhora sintomatológica intestinal. Em contrapartida, 8 (8,8%) não reconheceram relação entre hábitos alimentares e essas melhorias.

Tabela 4. Correlação entre efetivação de mudanças alimentares em função do perfil sintomatológico intestinal ¹.
Brasil, Fortaleza, 2022.

Mudanças	Dor abdominal	Náusea	Diarreia	Flatulência	Constipação	Outros sintomas intestinais	Total de respostas
Sim	31 (16,5%)	30 (16,0%)	28 (14,9%)	46 (24,5%)	36 (19,1%)	17 (9,0%)	188 (100%)
Não	16 (18,2%)	10 (11,4%)	13 (14,8%)	29 (33,0%)	13 (14,8%)	7 (8,0%)	88 (100%)
Total de respostas	47 (17,0%)	40 (14,5%)	41 (14,9%)	75 (27,2%)	49 (17,8%)	24 (8,7%)	276 (100%)
χ^2	0,207	3,918 ²	0,67	1,066	4,351 ²	0,71	
<i>p-value</i>	,649	,048 ²	,413	,302	,037 ²	,399	

¹ Os percentuais e totais referem-se ao número de respostas, uma vez que cada respondente pôde apresentar várias respostas. ² Este valor possui significância estatística. Fonte: Autores.

O teste do χ^2 , por meio do *p-value*, mostrou dependência de significância estatística para os sintomas “náusea” ($\chi^2 = 3.918 / p = 0,048$) e “constipação” ($\chi^2 = 4.351 / p = 0,037$). Entre as principais alterações alimentares citadas estão: retirada do leite e derivados, redução da ingestão de feijão, retirada de alimentos com glúten, aumento da ingestão de água e redução do consumo de alimentos com alto teor de gordura.

A fim de coletar dados adicionais condizentes com o perfil socioeconômico dos portadores de AR, foi cruzada a faixa salarial dos entrevistados com as queixas intestinais relatadas, conforme apresentado na Tabela 5. A pequena diferença nas porcentagens associadas aos totais da amostra, como esperado, deve-se unicamente ao menor número de respostas nessa última tabela.

Tabela 5. Demonstração do perfil socioeconômico de pacientes com Artrite Reumatoide e sua relação com a presença de sintomas intestinais ¹. Brasil, Fortaleza, 2022.

Faixa salarial (SM)	Dor abdominal	Náusea	Diarreia	Flatulência	Constipação	Outros sintomas intestinais	Total de respostas
≤ 1,9	24 (18,9%)	18 (14,2%)	17 (13,4%)	36 (28,3%)	20 (15,7%)	12 (9,4%)	127 (100%)
2 – 3,9	14 (15,6%)	16 (17,8%)	15 (16,7%)	22 (24,4%)	16 (17,8%)	7 (7,8%)	90 (100%)
4 – 5,9	2 (12,5%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	6 (37,5%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	16 (100%)
≥ 6	6 (19,4%)	3 (9,7%)	6 (19,4%)	8 (25,8%)	6 (19,4%)	2 (6,5%)	31 (100%)
Total de respostas	46 (17,4%)	38 (14,4%)	39 (14,8%)	72 (27,3%)	46 (17,4%)	23 (8,7%)	264 (100%)
χ^2	4,815	4,766	5,444	5,108	0,744	0,607	
<i>p-value</i>	,186	,190	,142	,164	,863	,895	

¹ Os percentuais e totais referem-se ao número de respostas, uma vez que cada respondente pôde apresentar várias respostas. SM – Salário mínimo. Fonte: Autores.

Observa-se que a maioria absoluta das respostas (82%) veio de pessoas com renda de até 3,9 salários mínimos. As proporções de cada sintoma nessa tabela são semelhantes aos resultados das Tabelas 1 e 4, onde o sintoma predominante é “flatulência” (27,3%), seguido de “dor abdominal” e “constipação” (17,4% cada). Por outro lado, os *p-values* relacionados aos sintomas indicam que não houve relação significativa entre esses e a renda dos entrevistados.

4. Discussão

A maioria dos entrevistados era do sexo feminino e a média de idade foi de 46,9 anos. Esses resultados corroboram com a literatura, pois estima-se que a doença afete de 2 a 3 vezes mais mulheres, com destaque de ocorrência acima dos 40 anos (Nagayoshi *et al.*, 2018). Neste estudo foi demonstrado que 97,8% dos entrevistados faziam uso de Drogas Anti-Inflamatórias Não Esteroidais (DAINEs / NSAIDs) e/ou Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DARMDs / DMARDs). A faixa de renda mais evidente no grupo estudado foi de 2,7 salários mínimos. Como a abordagem do poder aquisitivo dos portadores de AR, na presente pesquisa, ocorreu em campos de faixas salariais, há escassez de material literário para corroborar com esses dados; porém, há menções na literatura tocantes ao perfil socioeconômico de pessoas com AR (Junior *et al.*, 2017).

Embora a significativa incidência de AR em mulheres possa sofrer influência da atenção aos autocuidados na busca por serviços de saúde, historicamente predominante no sexo feminino, há um consenso literário de que a ocorrência de AR em mulheres é majoritária independentemente dessa influência. Isso pode ser observado, por exemplo, na relevância dos fatores hormonais, uma vez que, nesse grupo, pesquisas indicam uma maior presença de sintomas reumáticos em indivíduos que estão fornecendo amamentação ou sob nuliparidade, sendo o oposto atribuído durante a gravidez (J. A. T. Silva *et al.*, 2021; Miranda *et al.*, 2022; Paul *et al.*, 2019).

Ao analisar o cruzamento entre as faixas etárias e o perfil sintomatológico intestinal (Tabela 1), houve significância estatística apenas para “dor abdominal” relacionada ao intestino. Os sintomas mais prevalentes, independentemente da faixa etária, foram “flatulência” (27,2%), “constipação” (17,8%) e “dor abdominal” (17,0%). A significância para “dor abdominal” pode ter decorrido de sua ampla correspondência com outros sintomas, uma vez que excesso de gases, constipação, diarreia e náuseas tendem a cursar em conjunto com ela. A presença de outras queixas intestinais autorreferidas, como cólicas intestinais, intolerância à lactose e síndrome do intestino irritável, pode contribuir para essa reflexão. Diante disso, uma grande variedade de queixas intestinais pode ter contribuído para a expressão determinante desse sintoma (Wong *et al.*, 2020).

Pôde-se notar que os participantes de 34 a 63 anos, quando considerados uma única faixa etária, apresentaram maior número de respostas, contrastando com as demais faixas etárias. Isso pode ter ocorrido diante da maior prevalência de AR a partir dos 30 anos, com piora dessa ocorrência ao decorrer do envelhecimento (Ke *et al.*, 2021). Uma vez que os pacientes com AR são mais suscetíveis a queixas intestinais dada a fisiopatologia da doença e os tratamentos aplicados, conforme descrito na literatura, é concebível que o maior número de sintomas também estivesse incluído nessas faixas (Oliveira & Campos-Pereira, 2021). Devido à especificidade do cruzamento realizado na Tabela 1 e a escassez de dados literários para corroborar com o estudo, não foi possível realizar uma comparação bibliográfica.

Os dados coletados referentes ao tempo de diagnóstico da doença (Tabela 2) indicaram que a maioria das respostas dos entrevistados se concentrou em um período menor ou igual a 5 anos. O estudo não evidenciou uma relação significativa entre o cruzamento referente ao tempo de diagnóstico e a ocorrência simultânea de sintomas articulares e intestinais. 33,3% dos entrevistados afirmaram a existência dessa concomitância sintomatológica, 46,4% negaram e 20,2% não souberam informar.

O papel do intestino nas queixas articulares está predominantemente ligado ao microbioma intestinal. A variedade de bactérias capazes de habitar o intestino e certos medicamentos utilizados no tratamento da doença que podem favorecer a biodiversidade microbiológica, como o metotrexato e a hidroxicloroquina, podem ter influenciado, entre muitas outras variáveis, os achados dessa tabela. Indivíduos cuja composição microbiológica intestinal apresenta as características taxonômicas de

bactérias α e os aspectos bioquímicos resultantes, por exemplo, tendem a demonstrar superioridade de importância em melhoras clínicas reumatológicas (Gupta *et al.*, 2021). No presente estudo, os achados referentes ao tempo de diagnóstico da doença foram semelhantes aos do trabalho de Silva (2019), que registrou um tempo de diagnóstico entre 2 e 4 anos anteriores à realização do estudo.

De acordo com os dados obtidos acerca da influência da alimentação sobre o perfil sintomatológico intestinal, classificação fecal e frequência evacuatória (Tabela 3), a maioria dos entrevistados (70,3%) indicou piora dos sintomas intestinais após a ingestão de determinados alimentos, independentemente da classificação fecal e frequência de evacuação. É plausível que isso possa ter decorrido da interferência de fatores alimentares e farmacológicos sobre a saúde intestinal (Daiene *et al.*, 2022). A maioria dos participantes respondeu que, normalmente, sua frequência de evacuação é de uma vez ao dia com fezes do tipo 4 de acordo com a Escala Bristol de Classificação Fecal. No entanto, a alimentação, entre outras variáveis, pode influenciar na mudança desse cenário. Na literatura, a interferência da alimentação no perfil sintomatológico intestinal tem sido explorada; há estudos que mencionam que uma maior predisposição à permeabilidade intestinal pôde ser observada em pacientes com AR (Matei *et al.*, 2021; Vancamelbeke & Vermeire, 2017). Um estudo inferiu que a restrição de vários componentes alimentares é capaz de promover melhorias na saúde intestinal com posterior melhora da AR (Khanna *et al.*, 2017).

Correlações entre a melhora significativa da doença, dietas veganas sem glúten e com baixo teor de gordura foram exploradas, implicando que dietas ricas em elementos pró-inflamatórios pioram a AR; como resultado da resposta pró-inflamatória, podem ocorrer ataques contra a permeabilidade intestinal. Também há evidências de que os benefícios das dietas à base de plantas possam se estender à modulação da saúde e do microbioma intestinal. No entanto, alguns alimentos de origem animal também podem oferecer efeitos protetores, como os óleos de peixe, principalmente aqueles que contêm quantidades substanciais de Ω -3. A inflamação intestinal decorrente de dietas desequilibradas é capaz de se estender para outros locais, incluindo as articulações, e está associada a dietas ricas em componentes pró-inflamatórios e pobres em fibras alimentares; portanto, a piora da AR pode estar ligada ao eixo intestino-juntas e fatores associados (Gioia *et al.*, 2020; Awarith *et al.*, 2019).

Como a AR é uma doença inflamatória e autoimune, em que quadros de disfunção e/ou inflamação intestinal podem ser determinantes para sua expressão, dados respectivos à presença de muco e/ou coloração escura nas fezes foram colhidos para verificar fatores complementares que pudessem contribuir com a apresentação da enfermidade. O perfil sintomatológico fecal constitui importante cofator para auxiliar na determinação da presença ou ausência de quadros disbióticos, doenças e/ou outras disfunções intestinais que possam provocar liberação de biomarcadores pró-inflamatórios (Holers *et al.*, 2022; Swidsinski *et al.*, 2008; Cafiero *et al.*, 2020). Entretanto, a maioria dos participantes relatou ausência de muco e/ou coloração escura nas fezes.

Diante da ampla variedade de fatores nutricionais e patológicos envolvidos (como a diversidade de alimentos, fatores individuais e a relação alimento-doença), é prudente salientar que os resultados possam ter sofrido influência da alimentação dos participantes e/ou de suas individualidades biológicas. O estudo de Kamphuis *et al.* (2022) demonstrou que a ingestão de alimentos FODMAP, por exemplo, bem como de carboidratos fermentáveis de difícil digestão, pôde agredir a mucosa intestinal de ratos, propiciando alterações na mucosa fecal. O espessamento dessa mucosa pode indicar a existência de distúrbios na mucosa do cólon.

De modo similar, Gibson *et al.* (2022) observaram que a redução de FODMAP's pode melhorar o perfil fecal e reduzir a carga de carboidratos fermentáveis no intestino. Além disto, Gouveia *et al.* (2022) observaram que certos aspectos nutricionais favorecem a ocorrência de fezes escurecidas, assim como outros sintomas evidenciados no presente estudo, como diarreia e dores abdominais. Concernente ao perfil sintomatológico fecal de portadores de AR e os resultados obtidos, a literatura atual não dispõe de dados para corroborar com este estudo.

Em relação à presença de sintomas intestinais e hábitos alimentares (Tabela 4), 68% afirmaram terem feito mudanças na alimentação e 32% negaram. Embora apenas os sintomas "náusea" (14,5%) e "constipação" intestinal (CI) (17,8%) tenham

sido estatisticamente significativos, as opiniões revelaram que os entrevistados acreditam na influência da alimentação sobre os sintomas intestinais independentemente de quais sejam. Por ser de natureza inflamatória crônica progressiva e exigir a adoção de certos tratamentos, como DAINes / NSAIDs, mais usadas para aliviar os sintomas, e DARMDs / DMARDs, mais usadas para retardar a progressão da doença, o acometimento intestinal pode estar entre os fatores mais evidentes em pacientes com AR, uma vez que o uso de DAINes e DARMDs pode causar numerosos e variáveis danos intestinais (Brandão *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2020).

Os participantes relataram redução do consumo de alimentos pró-inflamatórios, especialmente produtos lácteos, vegetais formadores de gases, aumento do consumo de água e remoção de alimentos contendo glúten. Bueno *et al.* (2022) concluíram que dietas sem glúten resultaram na melhora das náuseas e CI em pacientes com AR. A importância do consumo de água e de fibras dietéticas na modulação do trânsito intestinal é bem estabelecida; também é sabido que a lactose pode induzir quadros de CI (Silva *et al.*, 2020; Souza *et al.*, 2020). É provável que a alimentação dos participantes antes das mudanças tenha contribuído significativamente para a presença de "náusea" e "CI", justificando as alterações realizadas. Além disso, é possível que a idade e o sexo dos entrevistados tenham influenciado na presença proeminente desses sintomas, uma vez que a CI é predominante em mulheres e a idade mais avançada é um fator contribuinte; cabe ressaltar que a CI pode cursar com náuseas (Passos *et al.*, 2022; Eguchi *et al.*, 2021).

A influência da alimentação nos sintomas intestinais pode ser analisada de forma variada em artigos. Estudos mostram que os fatores dietéticos podem exercer efeitos protetores contra as manifestações dos tratamentos utilizados contra a doença, e que há interdependência desses fatores com o microbioma intestinal (L. C. Silva, 2021; Guerreiro *et al.*, 2018). Há, também, indícios de que dietas planejadas para a contenção da inflamação intestinal podem melhorar a AR. Portanto, os achados são semelhantes aos da literatura; a ocorrência de quadros inflamatórios intestinais e disfunções no órgão pode ser facilitada ou dificultada pela alimentação, destacando a influência desse paralelismo (Häger *et al.*, 2019).

A situação socioeconômica dos participantes também foi observada na Tabela 5. Percebeu-se, por meio dos resultados obtidos que, embora tenha sido perceptível uma maior quantidade de respostas referentes às faixas salariais entre os valores menores ou iguais a 1,9 – 3,9 salários mínimos com a respectiva predominância dos sintomas "flatulência", "dor abdominal" e "constipação", não houve relação de dependência estatística significativa entre o perfil socioeconômico e o perfil sintomatológico intestinal dos entrevistados. A presença ou ausência de sintomas intestinais decorrentes do poder aquisitivo dos participantes pode derivar de um complexo de fatores como, por exemplo, a interferência da falta de conscientização nutricional e/ou aplicação desse conhecimento (Garcia *et al.*, 2016; Morais *et al.*, 2020; Ferreira & Araujo, 2022).

Entre outros fatores estão o tipo de tratamento, que inclui outras variáveis, como tempo de acompanhamento, sexo, idade, medicamentos utilizados, alternâncias estratégicas e/ou medicamentosas que possam ocorrer, o perfil sociodemográfico e a dependência enfática do Sistema Único de Saúde (SUS). Uma vez que a literatura somente aborda gastos associados aos registros administrativos do SUS, é imprescindível que essas variáveis também sejam consideradas nesses registros, conforme proposto pelo estudo de Silva *et al.* (2018).

Conforme recentemente destacado na literatura, os portadores de AR são altamente propensos ao desenvolvimento de doenças intestinais e a apresentação de sintomas. Ressalta-se que o acompanhamento nutricional, com ênfase em abordagens anti-inflamatórias individuais, deve ser conduzido afim ao acompanhamento médico para amplificar a resposta contra a doença e manifestações intestinais extra articulares (Souza *et al.*, 2022; Rempenault *et al.*, 2022).

5. Conclusão

Foi possível identificar uma elevada ocorrência de alterações intestinais em portadores de Artrite Reumatoide, sendo as principais dores abdominais, náuseas, diarreia, flatulências e constipação. Observou-se também que a presença de sintomas

intestinais influenciou mudanças nos hábitos alimentares dos participantes. Diante da abundância de intervenções anti-inflamatórias naturais que favorecem a acessibilidade do público afetado, o estudo destacou a alimentação, não somente como possível coadjuvante no tratamento medicamentoso da doença, mas também como potencial mitigadora de queixas intestinais e propiciadora de uma melhor qualidade de vida aos portadores de Artrite Reumatoide. Na literatura, é evidente que há pouca disposição de material que trabalhe com dados específicos condizentes ao perfil de alterações intestinais de pacientes com Artrite Reumatoide, bem como a ampla quantidade de variáveis que podem se apresentar dentro desta especificidade, fomentando um desafio para a condução de comparações bibliográficas. Visto que há muito a se explorar dentro da riqueza desta temática, é imprescindível que futuras pesquisas trabalhem com dados mais específicos respectivos ao eixo intestino-juntas, levando em consideração sua multifatorialidade, a fim de preencher lacunas e compreender os mecanismos de atuação e patogênese da Artrite Reumatoide.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos seus familiares, aos grupos GARCE (Grupo de Apoio aos Pacientes Reumáticos do Ceará) e EncontrAR, ao Prof. José Marcelo de Abreu Leitão pela revisão do artigo, a Prof. Raíssa Silva Almeida pela revisão do resumo em espanhol, ao Prof. Dr. Heber José de Moura pelo tratamento estatístico e auxílio na análise dos dados, e ao Prof. MD. Esp. MSc. PhD. Gilson Holanda Almeida pelas dicas gerais e apoio na realização deste estudo.

Referências

- Anjos, A. C. P. de A. dos, Andrade, M. V. F. de, Santos, A. C. M., Bezerra, D. M., Júnior, M. A. F. & Jesus J. R. de (2021). Influência da deficiência de vitamina D sobre a disbiose intestinal: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*. 10(9), e24610916596. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.16596>. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16596>.
- Asai, S., Nagai, K., Takahashi, N., Watanabe, T., Matsumoto, T., Asai, N., Sobue, Y., Ishiguro, N. & Kojima, T. (2018). Influence of methotrexate on gastrointestinal symptoms in patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 22(2), 207–213. <https://www.doi.org/10.1111/1756-185X.13380>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168274/>.
- Attur, M., Scher, J. U., Abramson, S. B. & Attur, M. (2022). Role of Intestinal Dysbiosis and Nutrition in Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 11(15), 2436. <https://doi.org/10.3390/cells11152436>. <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2436/htm>.
- Awarith, J., Kahleova, H., Rembert, E., Yonas, W., Dort, S., Calcagno, M., Burgess, N., Crosby, L. & Barnard, N. D. (2019). Nutrition Intervention in Rheumatoid Arthritis: The Potential Use of Plant-Based Diets. A Review. *Frontiers in Nutrition*. 6(141). <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00141>. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2019.00141/full>.
- Brandão, P. L. K. O., Filho, S. T. de A., Santos, J. G. C. dos, Junior, M. P. B., Lessa, G. P. dos S. S., Pascoal, D. B. & Cruz, C. M. da (2020). Estudo Comparativo das Doenças Inflamatórias Articulares Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatóide. *Brazilian Applied Science Review*. 4(4), 2258–2268. <https://doi.org/10.34115/basrv4n4-011>. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BASR/article/view/13045/10957>.
- 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. <https://doi.org/10.32811/25954482-2022v5n1p30>. <http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rspp/article/view/564>.
- Cafiero, C., Re, A., Pisconti, S., Trombetti, M., Perri, M., Colosimo, M., D'amato, G., Gallelli, L., Cannataro, R., Molinaro, C., Fazio, A., Caroleo, M. C. & Cione, E. (2020). Dysbiosis in intestinal microbiome linked to fecal blood determined by direct hybridization. *3 Biotech*. 10(8), 358. <https://doi.org/10.1007%2Fs13205-020-02351-w>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7387388/>.
- Daïen, C., Czernichow, S., Letarouilly, J. G., Nguyen, Y., Sanchez P., Sigaux, J., Beauvais, C., Desouches, S., Puillandre, R. L., Rigalleau V., Rivière P., Romon, M., Semerano L., Seror, R., Sfedj, S., Tournadre, A., Vacher, D., Wendling, D., Flipo, R. M. & Sellam, J. (2022). Recommendations of the Société française de rhumatologie sur l'alimentation des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique. *Revue du Rhumatisme*. 89(2), 116–127. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2021.09.013>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1169833021009108?via%3Dihub>.
- Dias, F. R. S. (2019). Desenvolvimento e validação de métodos analíticos [Monografia, Programa de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo]. <https://edisciplinas.usp.br/mod/resource/view.php?id=2565235>.
- Eguchi, T., Yoshizaki, T., Takagi, M., Ikeoka, S., Hashimura, H., Okamoto N., Matsumoto, M., Matsuda, T., Miura, T., Momose, K., Otsuka, T., Morisawa, T. & Okada, A. (2021). Risk Factors for Adverse Events in Patients with Chronic Constipation Following Lubiprostone Administration. *Digestive Diseases*. 39, 10–15. <https://doi.org/10.1159/000508864>. <https://www.karger.com/Article/Abstract/508864>.
- Ferreira, E. G. & Araujo, M. C. de (2022). Disbiose intestinal em estudantes do curso de nutrição de uma universidade da grande Florianópolis. *RBONE – Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento*. 14(90, supl. 1), 1240–1248. <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1547>.

- Garcia, L. B., Bertolini, S. M. M. G., Souza, M. V. de, Santos, M. S. F. dos & Pereira, C. O. M. (2016). Constipação Intestinal: Aspectos Epidemiológicos e Clínicos. *Saúde e Pesquisa*. 9(1), 153–162. <https://doi.org/10.17765/1983-1870.2016v9n1p153-162>. <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/4761>.
- Gatti, B. A. (2004, abril). Estudos quantitativos em educação. *Educação e Pesquisa*. 30(1), 11-30. <https://www.scielo.br/j/ep/a/XBpXkMkBSsbBCrCLWjzyWyB/?lang=pt#>. <https://doi.org/10.1590/S1517-97022004000100002>.
- Gibson, P. R., Halmos, E. P., So, D., Yao, C. K., Varney, J. E., & Muir, J. G. (2022, 6 de janeiro). Diet as a therapeutic tool in chronic gastrointestinal disorders: Lessons from the FODMAP journey. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 37(4), 644–652. <https://doi.org/10.1111/jgh.15772>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgh.15772>.
- Gioia, C., Lucchino, B., Tarsitano, M. G., Iannuccelli, C. & Franco, M. D. (2020, 18 de maio). Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 12(5), 1456. <https://doi.org/10.3390/nu12051456>. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1456>.
- Gouveia, H. J. C. B., Urquiza-Martínez, M. V., Manhães-de-Castro, R., Costa-de-Santana, B. J. R., Villarreal, J. P., Mercado-Camargo, R., Torner, L., Aquino, J. de S., Toscano, A. E. & Guzmán-Quevedo, O. (2022, 28 de julho). Effects of the Treatment with Flavonoids on Metabolic Syndrome Components in Humans: A Systematic Review Focusing on Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. (23)15, 8344. <https://doi.org/10.3390/ijms23158344>. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/15/8344/htm>.
- Guerreiro, C. S., Calado, A., Sousa, J. & Fonseca J. E. (2018, 14 de dezembro). Diet, Microbiota, and Gut Permeability—The Unknown Triad in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*. 5(349). <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00349>. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00349/full>.
- Gupta, V. K., Cunningham, K. Y., Hur, B., Bakshi, U., Huang, H., Warrington, K. J., Taneja, V., Myasoedova, E., Davis III, J. M. & Sung, J. (2021, 14 de setembro). Gut microbial determinants of clinically important improvement in patients with rheumatoid arthritis. *Genome Medicine*. 13(149). <https://doi.org/10.1186/s13073-021-00957-0>. <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-021-00957-0>.
- Häger, J., Bang, H., Hagen, M., Frech, M., Träger, P., Sokolova, M. V., Steffen, U., Tascilar, K., Sarter, K., Schett, G., Rech, J. & Zaiss, M. M. (2019, 7 de outubro). The Role of Dietary Fiber in Rheumatoid Arthritis Patients: A Feasibility Study. *Nutrients*. 11(10), 2392. <https://doi.org/10.3390/nu11102392>. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2392>.
- Hayashi, A. A., Ferreira, I. S. C. & Silva M. C. da (2020, 1 de dezembro). Disbiose intestinal e a relação com a patogênese de doenças autoimunes [Monografia, Bacharelado em Nutrição, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília]. Repositório Institucional da UniCEUB. <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14413>.
- Hazlewood, G. S., Schieir, O., Bykerk, V., Mujaab, K., Tugwell, P. & Wells, G., Richards, D., Proulx, L., Hull, P. M. & Barlett, S. J. (2022, 1 de julho). Frequency of symptomatic adverse events in rheumatoid arthritis: an exploratory online survey. *The Journal of Rheumatology*. 49(5). <https://doi.org/10.3899/jrheum.210688>. <https://www.jrheum.org/content/early/2022/02/24/jrheum.210688.tab-article-info>.
- Holers, V. M., Kuhn, K. A., Demoruelle, M. K., Norris, J. M., Firestein, G. S., James, E. A., Robinson, W. H., Buckner, J. H. & Deane, K. D. (2022, 15 de junho). Mechanism-driven strategies for prevention of rheumatoid arthritis. *Rheumatology & Autoimmunity*. 1(11). <https://doi.org/10.1002/rai.12043>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rai.12043>.
- Junior, A. S., Boulhosa, R. H., Frazão, J. J. T., Medeiros, J. B., Sauma, M. L. & Sauma, M. F. L. & Carneiro, J. R. M. (2017). Artrite reumatoide na vida real: características demográficas, clínicas e avaliação da capacidade funcional e qualidade de vida de 100 pacientes da FSCMPA. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 57(supl. 1), S5. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.011>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500417302036>.
- Kamphuis, J. B. J., Reber, L., Eutamène, H. & Theodorou, V. (2022, 8 de abril). Increased fermentable carbohydrate intake alters colonic mucus barrier function through glycation processes and increased mast cell counts. *The FASEB Journal*. 36(5), e22297. <https://doi.org/10.1096/fj.202100494RRR>. <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.202100494RRR>.
- Ke, Y., Dai, X., Xu, D., Liang, J., Yu, Y., Cao, H., Chen, W. & Lin, J. (2021, 14 de dezembro). Features and Outcomes of Elderly Rheumatoid Arthritis: Does the Age of Onset Matter? A Comparative Study From a Single Center in China. *Rheumatology and Therapy*. 8, 243–254. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00267-8>. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-020-00267-8>.
- Khanna, S., Jaiswal, K. S. & Gupta, B. (2017, 8 de novembro) Managing Rheumatoid Arthritis with Dietary Interventions. *Frontiers in Nutrition*. 4(52). <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00052>. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2017.00052/full>.
- Lewis, S. J. & Heaton, K. W. (1997, recebido em 4 de abril). Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 32(9), 920–924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365529709011203>.
- Lin Y. J., Anzaghe, M. & Schülke, S. (2020, 3 de abril). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/nu9040880>. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/4/880>.
- Martinez, A. P. & Azevedo, G. R. de (2012, junho). The Bristol Stool Form Scale: its translation to Portuguese, cultural adaptation and validation. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 20(3), 583–589. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692012000300021>. <https://www.scielo.br/j/rlae/a/vDBpwytkNhbSLbzyYkPygFq/?lang=en#>.
- Masuko, K. A. (2018, 15 de maio). Potential Benefit of “Balanced Diet” for Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Medicine*. 5(2), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00141>. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00141/full>.
- Matei, D. E., Menon, M., Alber, D. G., Smith, A. M., Shokouhi-Nedjat, B., Fasano, A., Magill, L., Duhlin, A., Bitoun, S., Gleizes, A., Haccin-Bey-Abina, S., Manson, J. J., Rosser, E. C., Klein, N., Blair, P. A. & Mauri, C. (2021, 13 de maio). Intestinal barrier dysfunction plays an integral role in arthritis pathology and can be targeted to ameliorate disease. *Med*. 2(7), 864–883. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.04.013>. [https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340\(21\)00162-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634021001628%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/med/fulltext/S2666-6340(21)00162-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666634021001628%3Fshowall%3Dtrue).

- Miranda, J. F., Araújo, M. P. de & Oliveira, K. G. Z. (2022, 15 de janeiro). O homem na busca dos serviços de atenção primária em saúde na cidade de Imperatriz-MA. *Research, Society and Development*. 11(1), e56011124946. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.24946>. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24946>.
- Morais Y. B., Santos I. C. L. dos, Ferreira T. da S. & Neves F. J. das (2020, 29 de julho). Evolução do estado nutricional e sintomatologia de indivíduos com doença inflamatória intestinal. *SEMEAR: Revista de Alimentação, Nutrição e Saúde*. 2(1), 1–12. <http://www.seer.unirio.br/ralnuts/article/view/10175#:~:text=Resumo,melhora%20do%20quadro%20e%20progn%C3%B3stico>.
- Nagayoshi, B. A., Lourenção, L. G., Kobayase, Y. N. S., Paula, P. M. da S. & Miyazaki, M. C. de O. S. (2018, janeiro a fevereiro). Artrite Reumatoide: perfil de pacientes e sobrecarga de cuidadores. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 21(1), 45–53. <https://doi.org/10.1590/1981-22562018021.170103>. <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/rrrjvycVW9G6WdPbSVPzxb/?lang=en>.
- NeuHannig, C., Régis, C. dos P., Soika J. H., Silva, L. A. de S., Quintanilha, V. A. B., Bussolotto L. T., Vicentini, M. S. & Bello, S. R. B. (2019, 29 de março). Disbiose Intestinal: Correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional. *Research, Society and Development*. 8(6). <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i6.1054>. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/1054>.
- Oliveira, M. F. de (2011). Metodologia científica: um manual para a realização de pesquisas em administração [Pós-graduação, Universidade Federal de Goiás]. Biblioteca da UFG. https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-_Prof_Maxwell.pdf.
- Oliveira, M. T., Campos-Pereira, F. D. O. O. (2021, 6 de maio). O impacto da microbiota intestinal na artrite reumatóide. In Barbosa, A. K. da S. (Org.), *Nutrição Experimental e Clínica e sua Ação Transformadora*. 2, pp. 176–184. <https://doi.org/10.22533/at.ed.65721060519>. <https://www.atenaeditora.com.br/post-artigo/51587>.
- Ospel, C. & Gay, S. (2022, 14 de abril). Epigenetic Epidemiology of Inflammation and Rheumatoid Arthritis. In K. B. Michels (Ed.), *Epigenetic Epidemiology*. pp. 363–380. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94475-9_15. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-94475-9_15.
- Pantoja, C. L., Costa, A. C. C., Costa, P. L. de S., Andrade, M. de A. H., Silva V. V., Brito A. P. S. O. & Garcia, H. C. R. (2019, 7 de outubro). Diagnóstico e tratamento da disbiose: Revisão Sistemática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 32(32), e1368. <https://doi.org/10.25248/reas.e1368.2019>. <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/1368>.
- Passos, M. do C. F., Alvariz, R. C., André, E. A., Barbuti, R. C., Fillmann, H. S., Murad-Regadas, S. M., Filho, J. R., Perrotti, M. & Guedes, L. (2022, janeiro a março). Diagnosis and management of chronic idiopathic constipation: a narrative review from a Brazilian expert task force. *Arquivos de Gastroenterologia*. 59(1), 137–144. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202200001-23>. <https://www.scielo.br/j/ag/a/zwRh8ZSwMnsdFMJZVTHv8Dj/abstract/?lang=en#>.
- Paul, B. J., Kandy, H. I. & Krishnan, V. (2019, 3 de setembro). Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. *European Journal of Rheumatology*. 4(2), 161–165. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2017.16006>. <https://eurjrheumatol.org/en/pre-rheumatoid-arthritis-and-its-prevention-132936>.
- Raad, T., George, E., Griffin A., Larkin, L., Fraser, A., Kennedy, N. & Tierney, A. (2022, agosto). A randomised controlled trial of a Mediterranean Dietary Intervention for Adults with Rheumatoid Arthritis (MEDRA): Study protocol. *Contemporary Clinical Trials Communications*. 8. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2022.100919>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451865422000369>.
- Rempenault, C., Lukas, C., Combe, B., Herrero, A., Pane, I., Schaefferbeke, T., Wendling, D., Pham, T., Gottenberg, J. E., Mariette, X. & Morel, J. (2022, março). Risk of diverticulitis and gastrointestinal perforation in rheumatoid arthritis treated with tocilizumab compared to rituximab or abatacept. *Rheumatology*, 61(3), 953–962. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab438>. <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/61/3/953/6276446?login=false>.
- Rose, J. (2022). Autoimmune Connective Tissue Diseases: Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Emergency Medicine Clinics*. 40(1), 179–191. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.003>. [https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627\(21\)00099-7/fulltext#relatedArticles](https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627(21)00099-7/fulltext#relatedArticles).
- Scher J. U., Littman D. R. & Abransom S. B. (2016). Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 68(1), 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39259>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.39259>.
- Silva, A. K. L. C. P. da, Pereira, P. M. de L., Seixas, T. B. & Percegoni, N. (2020). Constipação intestinal e fatores associados em pacientes internados em um hospital universitário. *Revista da Associação Brasileira de Nutrição*. 11(1), 72–85. <https://doi.org/10.47320/rasbran.2020.1753>. <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/view/1753>.
- Silva, D. R. da (2019). *Aspectos clínicos, diagnóstico, terapêutico e qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide* [Monografia, Bacharelado em Enfermagem, Centro de Formação de Professores, Universidade Federal de Campina Grande]. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da UFCG. <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/8516>.
- Silva, G. D. da, Andrade, E. I. G., Cherchiglia, M. L., Almeida, A. M., Júnior, A. F. G. & Acurcio, F. de A. (2018). Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*. 23(4). <https://doi.org/10.1590/1413-81232018234.16352016>. <https://www.scielo.org/article/csc/2018.v23n4/1241-1253/>.
- Silva, J. A. T. da, Lima, M. J. de, Elias, B. K. & Silva, N. M. M. G. (2021). Percepções sobre o autocuidado masculino: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Development*. 7(2), 20766–20777. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n2-631>. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/25440>.
- Silva, L. C. (2021). Terapêutica antioxidante ortomolecular como estratégia para uma saúde equilibrada. *Brazilian Journal of Health Review*. 4(4), 16370–16392. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n4-155>. <https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/33865>.
- Souza, G. S., Sardá, F. A. H., Giuntini, E. B., Gumbrevicus, I., Morais M. B. de & Menezes E.W. de (2016). Translation and validation of a Brazilian version of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) questionnaire. *Arquivos de Gastroenterologia*. 53(3), 146–151. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032016000300005>. <https://www.scielo.br/j/ag/a/8xF75fBCGY4dwdh8VQD9Bxq/?lang=en>.
- Souza, L. L. B., Leite, L. de O. & Nepomuceno, C. M. M. (2020). Associação entre enxaqueca, constipação intestinal e intolerância à lactose em adultos. *Brazilian Journal of Pain*. 3(2), 118–122. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20200020>. <https://www.scielo.br/j/brjp/a/pXwZw3N6Bfnp9VJJtTQsfxb/?lang=pt&format=html#ModalArticles>.

- Souza, M. A. da S. de, Luciano, A. V. & Silva, J. M. da (2022). Flavonoides como anti-inflamatórios naturais em inflamações aguda nos pacientes com artrite reumatoide. *Scientia Generalis*. 3(1), 173–183. <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/395>.
- Sun, X., Wang, Y., Li, X., Wang, M., Dong, J., Tang, W., Lei, Z., Guo, Y., Li, M. & Li, Y. (2022). Alterations of gut fungal microbiota in patients with rheumatoid arthritis. *PeerJ*. 10, e13037. <https://doi.org/10.7717/peerj.13037>. <https://peerj.com/articles/13037/>.
- Svedlund, J., Sjödin, I. & Dotevall, G. (1988). GSRS—A clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 33, 129–134. <https://doi.org/10.1007/BF01535722>. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01535722#citeas>.
- Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Verstraelen, H., Osowska, S. & Doerffel, Y. (2008). Biostructure of Fecal Microbiota in Healthy Subjects and Patients With Chronic Idiopathic Diarrhea. *Gastroenterology*. 135(2), 568–579.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.04.017>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508508006690>.
- Vancamelbeke, M. & Vermeire, S. (2017). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 11(9), 821–834. <https://dx.doi.org/10.1080/17474124.2017.1343143>. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2017.1343143>.
- Wang, Y., Wei, J., Zhang, W., Doherty, M., Zhang, Y., Xie, H., Li, W., Wang N., Lei, G. & Zeng, C. (2022). Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies. *eBioMedicine*. (80), 104055. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104055>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396422002365>.
- Weiss, G. A. & Hennet, T. (2017, 28 de março). Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 74 (16), 2959–2977. <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2509-x>. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00018-017-2509-x>.
- Wong, M. Y. W., Hebbard, G., Gibson, P. R. & Burgell, R. E. (2020). Chronic constipation and abdominal pain: Independent or closely related symptoms? *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 35(8), 1294–1301. <https://doi.org/10.1111/jgh.14970>. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.14970>.
- Zaiss, M. M., Wu, H. J. J., Mauro, D., Schett, G. & Ciccia, F. (2021). The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 17(4), 224–237. <https://nature.com/articles/s41584-021-00585-3>.
- Zangirolami-Raimundo, J., Echeimberg, J. de. O. & Leone, C. (2018). Tópicos de metodologia de pesquisa: Estudos de corte transversal. *Journal of Human Growth and Development*. 28(3), 356–360. <https://doi.org/10.7322/jhgd.152198>. <https://www.revistas.usp.br/jhgd/article/view/152198>.