




C A P Í T U L O 8

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE NEURONAL MIOENTÉRICA DO JEJUNO DE RATOS COM ARTRITE REUMATOIDE SEDENTÁRIOS OU SUBMETIDOS A EXERCÍCIO PREVENTIVO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.878112623018>

Maria Fernanda Jacobi

Leticia Massochim da Silva

Flávia Heloísa da Silva

Gabriella Lopes Cappellaro

Lucinéia de Fátima Chasko Ribeiro

Angelica Soares

RESUMO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica e inflamatória, que pode causar danos às articulações e a órgãos extra articulares, incluindo manifestações gastrointestinais. Como forma de manejo não farmacológico da doença, a atividade física tem mostrado resultados favoráveis. Dessa forma, o estudo avaliou se a AR e o exercício resistido, como estratégia de prevenção, alteram a densidade de neurônios da população mioentérica total do jejuno de ratos *Wistar*. Os animais foram distribuídos nos grupos: controle (CON); artrite (AR); exercício preventivo (EP); e exercício preventivo e artrite (EPAR). Animais dos grupos EP e EPAR foram submetidos ao exercício progressivo de subida em escada por nove semanas, e os grupos AR e EPAR foram induzidos à AR por inoculação do Adjuvante Completo de Freund. Amostras do jejuno foram submetidas à técnica de Giemsa e a quantificação dos neurônios mioentéricos da população total foi realizada por amostragem em imagens capturadas em fotomicroscópio. Houve redução no peso corporal no grupo EPAR e no peso dos depósitos de gordura no grupo EP, comparados ao grupo CON. Entretanto, o tamanho do intestino e a densidade neuronal mioentérica se mantiveram sem alterações entre os grupos. Estudos complementares são necessários para confirmar se a função intestinal foi preservada.

PALAVRAS-CHAVE: intestino delgado, neurônios entéricos, atividade física.

EVALUATION OF MYENTERIC NEURONAL DENSITY IN THE JEJUNUM OF SEDENTARY RATS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS OR THOSE UNDERGOING PREVENTIVE EXERCISE

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease that can cause joint and systemic damage, including gastrointestinal disorders. Physical exercise has shown favorable results as a non-pharmacological approach to managing the disease. This study investigated the effects of rheumatoid arthritis and resistance exercise on the neuronal density of the general myenteric population in the jejunum of Wistar rats. The animals were distributed into the following groups: control (CON); rheumatoid arthritis (AR); preventive-exercise (EP); and EP subjected to rheumatoid arthritis (EPAR). Both EP and EPAR groups underwent a progressive stair-climbing resistance exercise for nine weeks, while arthritis was induced using Complete Freund's Adjuvant on animals of AR and EPAR groups. Jejunal samples were subjected to Giemsa staining, and a quantitative examination of the myenteric general population density was performed using images captured with photomicroscope. Animals in the EPAR group showed decreased body weight, while EP group showed decreased visceral fat compared to control group. Although, no significant differences between groups were observed in intestinal size and myenteric neuronal density. Further investigations are needed to confirm whether the intestinal function was preserved.

KEYWORDS: small intestine, enteric neurons, physical activity.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma das doenças autoimunes mais comuns, que resulta de interações entre fatores genéticos e exposições ambientais específicas (Gravallese & Firestein, 2023). Afeta cerca de 0,5-1% da população mundial (Cojocar *et al.*, 2011; Almutairi *et al.*, 2021) e mostra tendências crescentes, o que a torna uma questão urgente em todo o mundo (Cai *et al.*, 2023). A manifestação primária é inflamatória, com dor e inchaço simétrico e poliarticular, geralmente envolvendo pequenas articulações (Gravallese & Firestein, 2023). No entanto, é uma doença sistêmica, associada a múltiplas manifestações em tecidos e órgãos, incluindo o sistema digestório (Wolfe & Hawley, 2000; Cojocar *et al.*, 2011; Craig & Cappelli, 2018; Wu *et al.*, 2022) e o sistema nervoso (Kim & Suh, 2020; Wu *et al.*, 2022). O dano extra articular na AR tem relações com a atividade e gravidade da doença (Wu *et al.*, 2022), com o aparecimento de mediadores inflamatórios na circulação (Badolato & Oppenheim, 1996) e produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (Hitchon & El-Gabalawy, 2004).

Embora em indivíduos com AR sejam reportadas anormalidades neurológicas periféricas (Sim *et al.*, 2014; Kim & Suh, 2020; Pereira *et al.*, 2022), assim como distúrbios na motilidade e inflamação no trato gastrointestinal (Cojocarú *et al.*, 2011; Craig & Cappelli, 2018), os efeitos da AR no sistema nervoso entérico (SNE) ainda não estão esclarecidos. O SNE, a inervação intrínseca do trato gastrointestinal, é uma vasta rede de neurônios e células gliais localizada na parede gastrointestinal, que atua de forma integrada com outras divisões do sistema nervoso (Furness, 2012; Champong *et al.*, 2022) e com células locais, incluindo células intersticiais de Cajal, células musculares lisas e macrófagos intestinais (Champong *et al.*, 2022), no controle da atividade contrátil muscular, do fluxo sanguíneo local, do movimento de fluídos através da mucosa e da manutenção da barreira intestinal (Furness, 2012).

A fidelidade das funções do SNE depende de um ambiente estável, de modo que a sua exposição a mudanças pode induzir plasticidade, promovendo remodelação (Vasina *et al.*, 2006; Schäfer *et al.*, 2009; Champong *et al.*, 2022). Alterações neuroplásticas podem contribuir para as alterações funcionais em distúrbios gastrointestinais (Furness, 2012; Champong *et al.*, 2022), mas os estudos avaliando os neurônios entéricos em modelo experimental de AR ainda são escassos. Em ratos induzidos à AR por injeção intradérmica de Adjuvante de Freund (CFA), descreve-se neurodegeneração devido à diminuição da densidade de neurônios entéricos e células gliais, com possíveis repercussões sobre o funcionamento do trato gastrointestinal (Bossolani *et al.*, 2019). Por outro lado, ausência de alterações significativas na morfologia e densidade neuronal entérica também é descrita (Souza *et al.*, 2011).

Como forma de tratamento da AR, opções farmacológicas e não farmacológicas têm sido recomendadas, incluindo a atividade física (Roddy *et al.*, 2005; Osthoff *et al.*, 2018). Os efeitos benéficos desta prática incluem diminuição do risco e da gravidade da doença, com implicações importantes antes e durante a doença, melhora da função cardíaca (Verhoeven *et al.*, 2016), correlação positiva com níveis de lipoproteína de alta densidade (LDL) (Ingram *et al.*, 2022) e melhora na percepção da dor, na fadiga e na qualidade de vida (Verhoeven *et al.*, 2016). A atividade física também impacta na inervação entérica, com relatos positivos em modelos animais experimentais de doença de Chagas (Moreira *et al.*, 2013; Moreira *et al.*, 2014) e de envelhecimento (Mari *et al.*, 2008; Gagliardo *et al.*, 2008).

Com base no exposto, o estudo se propôs a investigar possíveis efeitos da AR em neurônios mioentéricos de ratos submetidos ou não a exercício físico preventivo, a fim de melhor compreender a fisiopatologia das manifestações gastrointestinais associadas à AR e contribuir com o manejo da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo experimental, quantitativo e randomizado foi conduzido com aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (protocolo nº 13-22). Os procedimentos foram realizados no Laboratório de Estudo das Lesões e Recursos Fisioterapêuticos da UNIOESTE, campus de Cascavel.

Animais e grupos de estudo

Ratos *Wistar* machos com 12 semanas de idade foram obtidos do Biotério Central da UNIOESTE e mantidos no Biotério Setorial. Os animais foram acondicionados em gaiolas de polipropileno, sob condições constantes de luminosidade (ciclo de claro/escuro de 12 horas) e temperatura ($24^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$), e receberam ração e água *ad libitum*.

Após uma semana de aclimação, os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos com sete animais por grupo: 1) grupo controle (CON), animais sem intervenção; 2) grupo artrite (AR), animais que foram induzidos à AR; 3) grupo exercício preventivo (EP), animais que foram submetidos a realização do exercício durante nove semanas e não foram induzidos à AR; 4) grupo exercício preventivo + artrite (EPAR), animais que foram submetidos a realização do exercício durante nove semanas e foram induzidos à AR.

Em seguida, foram adaptados por mais uma semana ao exercício físico, sucedida pelo período de intervenção. Os animais realizaram o exercício físico de subida em escada, de forma progressiva, com aumento da intensidade e/ou volume, utilizando como parâmetro o percentual de peso corporal do animal como sobrecarga, conforme protocolo proposto por Jacob (2021) e Scheffer *et al.* (2012). Ao final da oitava semana de exercício físico, foi realizada a pré-sensibilização da AR, e após sete dias, os animais foram submetidos a indução da AR. No oitavo e nono dias após a indução da AR, procedeu-se a eutanásia.

Protocolo de exercício físico de subida em escada

Os animais dos grupos EP e EPAR foram submetidos à prática de exercícios resistidos durante nove semanas, totalizando 31 sessões em dias alternados. A intensidade ou volume do treino aumentou gradativamente a cada semana. A interrupção do treinamento ocorreu após a indução da AR.

Na semana de aclimação, os animais iniciaram o exercício físico de subida em escada, sem carga, subindo a partir do meio da escada por cinco vezes, e após um intervalo de um minuto de descanso, realizaram mais quatro subidas completas, a partir da base da escada. Após a aclimação, os animais foram submetidos ao aumento de carga progressiva da segunda à nona semana, entre 25% e 100% do peso

do animal, utilizando-se peso de chumbo preso à cauda do animal com fita crepe, conforme descrito e adaptado do protocolo de hipertrofia por Scheffer *et al.* (2012). O animal deveria realizar uma série de repetições determinadas ou até a exaustão (foi considerado exaustão quando o animal não conseguiu realizar os padrões de movimento para subir por três repetições, mesmo com estímulo sonoro e manual).

Foi utilizada uma escada vertical de madeira, com 63 degraus de ferro, altura de 1,18 m, largura de 20,5 cm e inclinação de 70°. No alto da escada foi posicionada uma caixa, com 20x20 cm de altura e largura, onde os animais descansaram entre uma série e outra por um intervalo de 60 a 120 segundos.

Indução da Artrite Reumatoide

A AR foi induzida por Adjuvante Completo de Freund (CFA), seguindo a descrição de Gomes *et al.* (2014). Para o procedimento, os animais foram delicadamente imobilizados com uma flanela, realizou-se a tricotomia da área e assepsia com álcool iodado (1%).

Os animais receberam injeção intradérmica subcutânea de 50 µL de CFA (*Mycobacterium butyricum*; 0,5 mg/ml, Difco ®) próximo à base da cauda, e, após sete dias, receberam a mesma quantidade de CFA por injeção intra-articular na articulação tíbiofemoral do membro posterior direito, sob as mesmas condições assépticas. Os animais controles receberam a mesma quantidade de solução salina (cloreto de sódio 0,9%).

Eutanásia e coleta do intestino delgado

Aos 78 e 79 dias do experimento, os animais foram pesados e foi realizada a eutanásia pelo método associativo de dióxido de carbono seguido de decapitação por guilhotina. Foi realizada a laparotomia, com a coleta e pesagem das gorduras periepídicima e retroperitoneal e coleta do intestino delgado (do piloro à junção ileocecal), com mensuração do comprimento e da circunferência do órgão.

Detecção e quantificação dos neurônios mioentéricos

A evidenciação da população total de neurônios mioentéricos foi realizada pela técnica de Giemsa, proposta por Barbosa (1978). As amostras do jejuno foram lavadas em solução salina 0,9%, preenchidas e submersas em solução fixadora por pelo menos 24 horas. Foram então abertas na borda mesentérica e microdissecadas em estereomicroscópio com transiluminação, com remoção das camadas mucosa e submucosa e obtenção dos preparados totais da túnica muscular contendo o plexo mioentérico. O material foi corado com solução de Giemsa em Tampão fosfato de Sorensen pH 7,0 por 24 horas, desidratado em álcoois, diafanizado em xilóis e montado sobre lâminas e lamínulas com resina sintética.

A quantificação dos neurônios mioentéricos foi realizada por amostragem, em imagens capturadas em objetiva de 20X com fotomicroscópio Olympus BX60 acoplado a câmera DP71, com auxílio dos programas DP Controller e DP Manager (Olympus, Tóquio, Japão). Foram contados os neurônios presentes em 30 imagens por animal, usando o software Image-Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics, Maryland, USA). A área de cada imagem foi de 0,5709 mm² e a área total quantificada foi de 17,127 mm². Os resultados foram expressos como neurônios por mm².

Análise estatística

Os dados foram analisados por meio do teste One-Way ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey, ou pelo teste Kruskal-Wallis seguido pelo pós-teste Dunns. Os valores com $p < 0,05$ foram considerados significativos.

RESULTADOS

Parâmetros corporais

Conforme apresentado na Tabela 1, a AR e o exercício físico não alteraram, de forma isolada, o peso corporal nos grupos AR e EP em relação ao grupo CON ($p > 0,05$). No entanto, os animais do grupo EPAR apresentaram redução de 12,5% ($p = 0,0231$) quando comparados ao CON.

Quanto ao peso das gorduras retroperitoneal e periepídidimal, observou-se diminuição de 37,2% nos animais do grupo EP quando comparados ao grupo CON ($p = 0,0187$), sem variação nos grupos AR e EPAR em relação aos demais grupos.

No intestino, os parâmetros relacionados ao comprimento do intestino delgado e ao diâmetro ao nível do jejuno se mantiveram sem variação significativa entre os grupos ($p > 0,05$; Tabela 1).

	CON	AR	EP	EPAR
Peso corporal (g)	370,10±31,90 ^a	341,70±24,27 ^{ab}	336,30±22,16 ^{ab}	323,90±32,90 ^b
Depósitos de gordura (g/100g de peso)*	2,26±0,28 ^a	2,08±0,36 ^{ab}	1,42±0,34 ^b	1,95±0,67 ^{ab}
Comprimento do intestino delgado (cm)	97,43±10 ^a	101,70±7,05 ^a	99,56±8,04 ^a	100,60±8,17 ^a
Diâmetro do jejuno (cm)*	0,36±0,08 ^a	0,37±0,04 ^a	0,33±0,04 ^a	0,32±0,08 ^a

Tabela 1. Parâmetros corporais dos grupos controle (CON), artrite (AR), exercício preventivo (EP) e exercício preventivo e artrite (EPAR).

Média ± desvio padrão (n=7). One-Way ANOVA, pós-teste de Tukey. *Kruskal-Wallis, pós-teste de Dunns. Letras diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$).

Densidade neuronal

A organização geral do plexo mioentérico se manteve constante em todos os grupos, observando-se neurônios com corpos celulares de diferentes tamanhos agrupados em gânglios, que se estendem ao longo de toda a túnica muscular do jejuno (Figura 1).

Em relação à densidade neuronal da população mioentérica total (Figura 2), os valores médios encontrados foram $165,95 \pm 26,25$ neurônios/ mm^2 para o grupo CON, $147,19 \pm 35,77$ neurônios/ mm^2 para o grupo AR, $151,81 \pm 33,82$ neurônios/ mm^2 para o grupo EP e $145,16 \pm 36,57$ neurônios/ mm^2 para o grupo EPAR. A análise estatística demonstrou que não houve variação significativa entre os grupos analisados ($p=0,5222$).

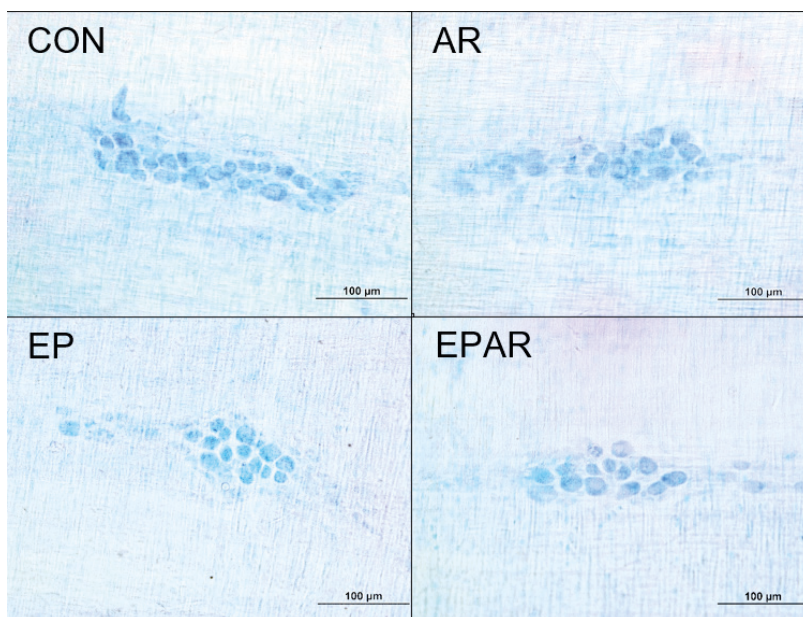


Figura 1. Fotomicrografias do plexo mioentérico do jejuno de ratos Wistar dos grupos controle (CON), artrite (AR), exercício preventivo (EP) e exercício preventivo e artrite (EPAR). Técnica de Giemsa.

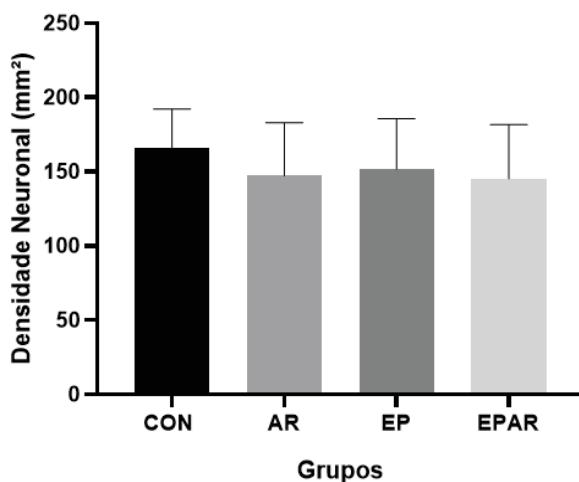


Figura 2. Densidade neuronal mioentérica total (neurônios/mm²) do jejuno dos grupos controle (CON), artrite (AR), exercício preventivo (EP) e exercício preventivo e artrite (EPAR). Média \pm desvio padrão (n=6-7). Kruskal-Wallis, pós teste de Dunn. Nenhuma diferença foi detectada entre os grupos ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Estudos apontam que animais submetidos a CFA e/ou ao exercício físico (resistido ou voluntário) apresentam perda de peso quando comparados ao grupo controle (Mondal *et al.*, 2016; Cui *et al.*, 2019; Castro *et al.*, 2021; Smyers *et al.*, 2021). Ademais, Somasundaram *et al.* (1983) comprovaram que a capacidade de absorção de glicose pelo intestino delgado é reduzida durante eventos inflamatórios, o que ocasionaria perda de peso. Com relação aos depósitos de gordura, animais submetidos a exercício físico tendem a apresentar mudanças em sua composição corporal, perdendo gorduras e adquirindo ou mantendo a porcentagem de massa magra (Castro *et al.*, 2021; Smyers *et al.*, 2021). Corroborando com esses estudos, os ratos *Wistar* submetidos apenas ao exercício resistido obtiveram efeitos benéficos através da redução dos depósitos de gordura, enquanto os animais artríticos e exercitados apresentaram perda de peso corporal, sugerindo maior expressão da doença comparada aos efeitos do exercício.

Apesar de a AR e o exercício preventivo ocasionarem mudanças na composição e peso corporal (grupos EP e EPAR), o tamanho do intestino delgado e a densidade neuronal do plexo mioentérico, evidenciada pela técnica de Giemsa, fundamentada na afinidade do corante pelas organelas do citoplasma neuronal que possibilita a estimativa da população neuronal total (Sant'Ana *et al.*, 2012), permaneceram

sem alterações entre os grupos. Resultados similares são descritos na literatura em modelos de artrite (Souza *et al.*, 2011) e exercício (Scoaris *et al.*, 2010). a organização dos neurônios mioentéricos pode ser influenciada pelo comprimento do intestino delgado, de forma que uma alteração nas dimensões intestinais causaria variação na dispersão e na concentração de neurônios (Natali *et al.*, 2003; Sant'Ana *et al.*, 2012; Soares *et al.*, 2015). Portanto, os resultados obtidos sugerem que houve a manutenção da área inervada e, conseqüentemente, da densidade neuronal.

Na AR, as manifestações extra articulares incluem aumento em mediadores inflamatórios e inflamação intestinal (Badolato & Oppenheim, 1996; Cojocar *et al.*, 2011), enquanto o exercício físico reduz a concentração de fatores inflamatórios intestinais (Wang *et al.*, 2023), fatores que poderiam induzir mudanças estruturais nos neurônios entéricos (Vasina *et al.*, 2006). Nesse contexto, a literatura descreve indícios de neurodegeneração entérica em animais artríticos, demonstrando variações de parâmetros de densidade e morfometria neuronal após permaneceram com a doença por um período de 60 dias (Bossolani *et al.*, 2019). De acordo com Collins (1996) e Vasina *et al.* (2006), o tipo de inflamação (aguda ou crônica), a localização, a extensão e a intensidade do estímulo inflamatório (leve ou severo) são fatores que influenciam na resposta do SNE à inflamação. Dessa forma, diferenças entre modelos experimentais poderiam influenciar nos resultados, particularmente no período de duração da artrite, que no presente estudo foi do tipo aguda.

É importante ressaltar que apenas a população total mioentérica jejunal foi analisada, logo, a análise de outros aspectos estruturais dos neurônios entéricos e das subpopulações neuronais, que são responsáveis por manter as atividades intestinais como motilidade (Furness, 2012) e cuja plasticidade é subjacente à disfunção gastrointestinal (Vasina *et al.*, 2006), poderiam confirmar se a função intestinal foi mantida.

CONCLUSÕES

O modelo de artrite reumatoide e a prática de exercício preventivo não causaram variação na densidade da população total de neurônios do plexo mioentérico de ratos *Wistar*. Estudos complementares que investiguem outros parâmetros morfofuncionais do SNE são necessários para melhor caracterização da função intestinal sob tais condições.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Araucária pelo apoio financeiro e bolsa de iniciação científica, e à Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Laboratório de Biologia Estrutural e Funcional pela infraestrutura e suporte.

REFERÊNCIAS

- ALMUTAIRI, Khalid; NOSSENT, Johannes; PREEN, David; KEEN, Helen; INDERJEETH, Charles. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. **Rheumatology International**, v. 41, p. 863–877, 2021.
- BADOLATO, Raffaele; OPPENHEIM, Joost J. Role of cytokines, acute-phase proteins, and chemokines in the progression of rheumatoid arthritis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 26, p. 526–538, 1996.
- BARBOSA, A. J. F. Técnica histológica para gânglios nervosos intramurais em preparados espessos. **Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, v. 11, p. 95–97, 1978.
- BOSSOLANI, Gleison Daion Piovezana. et al. Rheumatoid arthritis induces enteric neurodegeneration and jejunal inflammation, and quercetin promotes neuroprotective and anti-inflammatory actions. **Life Sciences**, v. 238, p. 116956, 2019.
- CAI, Yuanqing et al. The burden of rheumatoid arthritis: findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, p. 1291, 2023.
- CASTRO, Alinne P. et al. Effects of 12 weeks of resistance training on rat gut microbiota composition. **Journal of Experimental Biology**, v. 224, p. jeb242543, 2021.
- CHAMPONG, Atchariya; BORRELLI, Osvaldo; THAPAR, Nikhil. Recent advances in understanding the roles of the enteric nervous system. **Faculty Reviews**, v. 11, p. 7, 2022.
- COJOCARU, M. et al. Gastrointestinal manifestations in systemic autoimmune diseases. **Maedica**, v. 6, p. 45–51, 2011.
- COLLINS, Stephen Michael. The immunomodulation of enteric neuromuscular function: implications for motility and inflammatory disorders. **Gastroenterology**, v. 111, p. 1683–1699, 1996.
- CRAIG, Ethan; CAPPELLI, Laura C. Gastrointestinal and hepatic disease in rheumatoid arthritis. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, v. 44, p. 89–111, 2018.
- CUI, Xin. et al. Evaluation of antiarthritic activity of nimbolide against Freund's adjuvant induced arthritis in rats. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 47, p. 3391–3398, 2019.

FURNESS, John B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 286–294, 2012.

GAGLIARDO, Karina Martinez et al. Exercise reduces inhibitory neuroactivity and protects myenteric neurons from age-related neurodegeneration. **Autonomic Neuroscience**, v. 141, p. 31–37, 2008.

GOMES, Raquel Pinheiro et al. Efeitos de um minuto e dez minutos de deambulação em ratos com artrite induzida por adjuvante completo de Freund sobre os sintomas de dor e edema. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, p. 83–89, 2014.

GRAVALLESE, Ellen M.; FIRESTEIN, Gary S. Rheumatoid arthritis: common origins, divergent mechanisms. **The New England Journal of Medicine**, v. 388, p. 529–542, 2023.

HITCHON, Carol A.; EL-GABALAWY, Hani S. Oxidation in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 6, p. 265–278, 2004.

INGRAM, Thomas et al. Correlates of physical activity in adults with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review. **Rheumatology International**, v. 42, p. 1693–1713, 2022.

JACOB, Carolina dos Santos. **Adaptações na junção neuromuscular de ratos Wistar submetidos ao alongamento estático e exercício resistido: análises morfológicas, moleculares e funcionais**. 2021. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Rio Claro, 2021.

KIM, Ji-Won; SUH, Chang-Hee. Systemic manifestations and complications in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, p. 2008, 2020.

MARI, R. B. et al. Effects of exercise on the morphology of the myenteric neurons of the duodenum of Wistar rats during the ageing process. **Anatomia, Histologia, Embryologia**, v. 37, p. 289–295, 2008.

MONDAL, Prodyut et al. Evaluation of anti-arthritic potential of the hydro-alcoholic extract of the stem bark of *Plumeria rubra* in rats. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 7, p. 3675–3688, 2016.

MOREIRA, Neide Martins et al. Moderate physical exercise protects myenteric metabolically more active neurons in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, p. 307–314, 2014.

MOREIRA, Neide Martins et al. Moderate physical exercise reduces parasitaemia and protects colonic myenteric neurons in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 94, p. 426–435, 2013.

NATALI, Maria Raquel Marçal; MIRANDA-NETO, Marcílio Hubner de; ORSI, Antônio Marcos. Morphometry and quantification of the myenteric neurons of the duodenum of adult rats fed with hypoproteic chow. **International Journal of Morphology**, v. 21, p. 273–277, 2003.

OSTHOFF, Anne-Kathrin Rausch et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, p. 1251–1260, 2018.

PEREIRA, Fabio de Araújo et al. Evaluation of peripheral neuropathy in lower limbs of patients with rheumatoid arthritis and its relation to fall risk. **Advances in Rheumatology**, v. 62, p. 9, 2022.

RODDY, E. et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis. **Rheumatology**, v. 44, p. 67–73, 2005.

SANT'ANA, Débora de Mello Gonçalves et al. Characterization of the myenteric neuronal population of the duodenum of adult Wistar rats. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 84, p. 799–806, 2012.

SCHÄFER, Karl-Herbert et al. Plasticity and neural stem cells in the enteric nervous system. **Anatomical Record**, v. 292, p. 1940–1952, 2009.

SCHEFFER, Débora L. et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 37, p. 1239–1246, 2012.

SCOARIS, Célia Regina et al. Effects of cafeteria diet on the jejunum in sedentary and physically trained rats. **Nutrition**, v. 26, p. 312–320, 2010.

SIM, Mi Kyung et al. Assessment of peripheral neuropathy in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 38, p. 249–255, 2014.

SMYERS, Mark E. et al. Enhanced weight and fat loss from long-term intermittent fasting in obesity-prone rats. **Physiology & Behavior**, v. 230, p. 113280, 2021.

SOARES, Angelica et al. Intestinal and neuronal myenteric adaptations induced by a high-fat diet in mice. **BMC Gastroenterology**, v. 15, p. 3, 2015.

SOMASUNDARAM, S. et al. Influence of extra-intestinal inflammation on glucose absorption in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 10, p. 147–152, 1983.

SOUZA, Ivan Domicio da Silva et al. Analysis of myosin-V immunoreactive myenteric neurons from arthritic rats. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 48, p. 205–210, 2011.

VASINA, Valentina et al. Enteric neuroplasticity evoked by inflammation. **Autonomic Neuroscience**, v. 126-127, p. 264–272, 2006.

VERHOEVEN, Frank et al. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 83, p. 265–270, 2016.

WANG, Yongjun et al. Exercise training has a protective effect in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model with improved neural and intestinal pathology. **Behavioural Brain Research**, v. 439, p. 114240, 2023.

WOLFE, F.; HAWLEY, D. J. The comparative risk of gastrointestinal events in rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 27, p. 1668–1673, 2000.

WU, Di et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1051082, 2022.