



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Depressão e distúrbio do sono em pacientes com artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Leandro Santos Ormundo

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Ormundo, Leandro Santos

O73 Depressão e distúrbio do sono em pacientes com artrite reumatóide: revisão bibliográfica / Leandro Santos Ormundo. Salvador: LS, Ormundo, 2014.

VIII; 41 fls.

Professor orientador: Valéria Gusmão Bittencourt.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade da Federal da Bahia (UFBA).

1. Artrite reumatóide. 2. Depressão. 3. Distúrbio do sono. I. Bittencourt, Valéria Gusmão. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.72-002.77



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Depressão e distúrbio do sono em pacientes com artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Leandro Santos Ormundo

Professor orientador: Valéria Gusmão Bittencourt

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Depressão e distúrbio do sono em pacientes com artrite reumatoide: revisão bibliográfica*, de **Leandro Santos Ormundo**.

Professor orientador: **Valéria Gusmão Bittencourt**

COMISSÃO REVISORA:

- **Valéria Gusmão Bittencourt** (Presidente, Professor orientador), Professora do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Elza Magalhães Silva**, Professora do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **João André Santos de Oliveira**, Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Diva da Silva Tavares**, Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Só é lutador quem sabe lutar consigo mesmo.”
Carlos Drummond de Andrade

Aos Meus Pais, **João Neto
Ormundo e Sônia Lúcia
Santos Ormundo**, pela
dedicação e exemplo.

EQUIPE

- Leandro Santos Ormundo, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: lsormundo@gmail.com
- Valéria Gusmão Bittencourt, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: valeria.gusmao@hotmail.com

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutora **Valéria Gusmão Bittencourt**, excelente profissional e excepcional ser humano, pelo auxílio, compreensão e paciência durante a confecção deste trabalho.
- ◆ Aos **amigos** por estarem ao meu lado durante esta etapa, sempre prontos a auxiliar e solucionar qualquer dúvida que eventualmente surgisse.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS	2
ABREVIACÕES	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. METODOLOGIAS	9
V. RESULTADOS	11
V.1. Resumo dos estudos	13
VI. DISCUSSÃO	23
VII. CONCLUSÕES	29
VIII. SUMMARY	30
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS E QUADROS

Fluxograma 1. Seleção dos artigos do Pubmed	11
Fluxograma 2. Distribuição dos artigos quanto às relações de temas e descrição da quantidade dos artigos selecionados para estudo	12
Quadro 1. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra e resultados.	19

ABREVIACOES

AR	Artrite reumatoide
OA	Osteoartrite
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28</i>
FR	Fator reumatoide
RADAR	<i>Rapid Assessment Disease Activity in Rheumatology</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiological Studies Depression Scale</i>
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>

I. RESUMO

Depressão e distúrbio do sono em pacientes portadores de artrite reumatoide: revisão bibliográfica

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune que se caracteriza por sinovite simétrica de pequenas e grandes articulações, rigidez articular e fadiga. A AR é a doença articular inflamatória mais comum afetando cerca de 1% das pessoas dos países ocidentais sendo duas a três vezes mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens. A depressão e distúrbios do sono podem estar relacionados com a artrite. **Objetivo:** O presente estudo é uma revisão sistemática sem meta-análise com o objetivo de analisar a prevalência de depressão e distúrbio do sono em pacientes portadores de artrite reumatoide. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão sistemática sem metanálise, com coleta de artigos, que utilizará como referência trabalhos que não sejam outras revisões ou relatos de caso, com publicação em menos de cinco anos e escritos em inglês ou português que estejam contidos na base de dados do Pubmed. Os termos utilizados nas buscas foram: “Rheumatoid arthritis”, “Depression” e “Sleep disturbance”. **Resultados:** Foram selecionadas 21 publicações após a aplicação dos critérios de inclusão. A maioria dos pacientes dos estudos foram mulheres com média de idade superior aos 50 anos, cerca de 79%, sendo 80 % dos pacientes eram FR positivo e a média de idade ficou em torno dos 55 anos. Foi observado nas publicações que, cerca de 40% dos pacientes portadores de AR tinham sintomas de depressão e cerca de 60 a 70% dos pacientes portadores relataram distúrbios do sono. **Discussão e conclusões:** Há uma prevalência aumentada de depressão e distúrbio do sono na população portadora de AR. Existe também uma inter-relação fisiopatológica entre a AR, depressão e distúrbio do sono, sendo essa relação uma via de mão dupla. Uma possível participação de resposta inflamatória no surgimento e / ou agravamento dos sintomas relacionando artrite reumatoide, depressão e distúrbio do sono.

Palavras chave: 1. Artrite reumatoide; 2. Depressão; 3. Distúrbios do sono.

II. OBJETIVOS

Principal:

Analisar a prevalência de depressão e distúrbio do sono em pacientes portadores de artrite reumatoide.

Secundários:

Identificar o impacto que a depressão e o distúrbio do sono exercem em portadores de artrite reumatoide quanto à: qualidade de vida e parâmetros de gravidade da doença;

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune que se caracteriza por sinovite simétrica de pequenas e grandes articulações, rigidez articular e fadiga. Na maioria dos casos, apresenta curso crônico e progressivo podendo causar lesão estrutural permanente da articulação e incapacidade funcional. Embora menos frequentes, também podem ocorrer manifestações sistêmicas e extra-articulares (Margaretten *et al.*, 2011). A AR é a doença articular inflamatória mais comum afetando cerca de 1% das pessoas dos países ocidentais, sendo duas a três vezes mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens (Margaretten *et al.*, 2011; Ho *et al.*, 2011).

Está bem estabelecida a associação entre doenças crônicas e aumento do risco de depressão e suicídio (Covic *et al.*, 2012). Na AR, a prevalência de depressão é 2 a 4 vezes maior do que na população geral (Margaretten *et al.*, 2011; Irwin *et al.*, 2012) e está relacionada a piora do prognóstico da doença articular e aumento da mortalidade (Covic *et al.*, 2012).

A relação entre depressão e AR é claramente multifatorial. É certo que o impacto socioeconômico da doença, a limitação e/ou incapacidade física, a resposta inflamatória sistêmica com participação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- α constituem fatores intimamente relacionados ao início como também à perpetuação dos sintomas depressivos (Margaretten *et al.*, 2011; Irwin *et al.*, 2012). Os pacientes com AR aderem menos ao tratamento e utilizam mais os serviços de saúde. Para além destas consequências negativas para a saúde, a depressão pode contribuir para o desemprego, a perda de produtividade no trabalho e os custos elevados de saúde em indivíduos com artrite (Margaretten *et al.*, 2011).

Em pacientes com AR, a desvantagem social caracterizada como (ter baixo nível de escolaridade, ser solteiro, possuir baixa renda), o sexo feminino e gravidade da doença são as variações mais comuns que contribuem para a depressão, como o fazem em todas as doenças crônicas, além disso, as medidas específicas que contribuem para os sinais e sintomas depressivos incluem dor, perda funcional e o impacto nas atividades diárias (Wolfe *et al.*, 2009).

Pacientes com AR podem desenvolver alterações e deformidades articulares, como resultado direto da doença ou do seu tratamento, o que determina o surgimento de

preocupações sobre sua aparência alterada. McBain *et al.* (2012), demonstraram que a percepção de aparência alterada é mais acentuada nestes indivíduos como também associa-se a uma má qualidade de vida.

Há, também, uma relação significativa entre os distúrbios do sono e depressão na AR. Resultados de pesquisas sugerem que a qualidade ruim do sono está associada com maiores níveis de depressão e de pior capacidade funcional, possivelmente através de um mecanismo indireto em que os distúrbios do sono acentuam dor e fadiga (Irwin *et al.*, 2012).

Disfunções do sono e perturbações primárias do sono são cada vez mais reconhecidas em pessoas com artrite reumatóide (Gjevre *et al.*, 2012). Distúrbios do sono figuram entre as queixas mais importantes dos pacientes com AR. Queixas subjetivas como dificuldade para adormecer, qualidade ruim do sono, sensação de sono não reparador encontram ressonância em estudos realizados com polissonografia que realmente registram aumento do número de despertares e menor eficiência do sono quando comparado a controles (Luyster *et al.*, 2011). A presença de distúrbios do sono em doentes crônicos tem sido associada à diminuição na qualidade de vida, função psicológica e física, bem como a aumento na morbidade e mortalidade que podem estar associadas a distúrbios do sono não tratados, principalmente apneia obstrutiva do sono (Covic *et al.*, 2012; Gjevre *et al.*, 2012; Luyster *et al.*, 2011; Nicassio *et al.*, 2012). Na artrite reumatoide, acrescenta-se a diminuição do limiar de dor e aumento da intensidade de dor (Irwin *et al.*, 2012).

Possíveis causas de distúrbios do sono na artrite reumatoide incluem atividade inflamatória da doença, dor nas articulações, apneia do sono, síndrome das pernas inquietas e distúrbios psicológicos como depressão (Nicassio *et al.*, 2012; Sariyildiz *et al.*, 2014). A má qualidade do sono pode contribuir também para os sentimentos de dor, fadiga e distúrbios do humor, como depressão e podendo deteriorar ainda mais a capacidade funcional e a qualidade de vida (Sariyildiz *et al.*, 2014).

De acordo com as informações obtidas nessa busca na literatura, o trabalho abordará a incidência, prevalência e os fatores associados à depressão e distúrbio do sono, relacionados com a artrite reumatoide, bem como quais as causas e fatores que levam os portadores de AR a ter a qualidade do sono prejudicada e os sintomas depressivos associados. Distúrbios do sono e depressão apresentam relação de causalidade com incapacidade funcional ou vice-versa?

Esta revisão tem como finalidade rever essas questões e tentar preencher as lacunas existentes sobre o tema, a fim de possibilitar aos profissionais da área de saúde tanto médicos, quanto enfermeiros, psicólogos, um maior conhecimento sobre o tema, visto que poucas revisões correlacionando a depressão e os distúrbios do sono em indivíduos com AR são feitas no Brasil e no mundo. Além disso, visa estimular o médico a identificar precocemente os sintomas depressivos através de exames adequados e eficientes, podendo assim indicar um melhor tratamento da sintomatologia depressiva e dos distúrbios do sono dos pacientes com artrite reumatoide, proporcionando assim uma melhor qualidade de vida aos mesmos.

IV. METODOLOGIA

Esta revisão sem metanálise foi baseada nos preceitos metodológicos contidos no PRISMA (extraído de [http:// www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)). Utilizou como fonte de dados o PUBMED acessível pelo endereço eletrônico <HTTP://://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, e incluiu a data da publicação, o tipo de estudo, e o idioma como critérios iniciais de exclusão.

Os critérios de inclusão foram:

- Ensaios clínicos, caso controle e coorte (prospectiva e retrospectiva).
- Tempo de publicação menor ou igual há cinco anos.
- Idioma inglês ou português.
- Trabalho realizado em humanos.
- Possibilidade de avaliação do resumo/*abstract*
- Acesso livre ao artigo pelo portal Periódicos CAPES.

Por conseguinte, os critérios de exclusão foram:

- Revisão sistemática com e sem metanálise, relato de caso.
- Artigos que tinham tempo de publicação superior a cinco anos.
- Artigos publicados em um idioma diferente do inglês ou português.
- Pesquisas realizadas em modelos animais.
- Publicações que não permitiam avaliação do resumo/*abstract*.

A seleção dos estudos foi baseada nas opções de restrição de busca oferecidas pelo site e pela leitura do título e resumo dos trabalhos e a leitura completa do artigo. Além desses critérios, a leitura dos títulos dos artigos e dos resumos/*abstract* foi utilizada para a seleção das bibliografias. Aqueles que não foram excluídos nessa etapa foram avaliados de forma completa para definir se preenchem os critérios de elegibilidade. Foram excluídos artigos idênticos ou com a mesma base de dados. Por fim, foi determinado o número de artigos para análise qualitativa.

As palavras-chave utilizadas para a pesquisa no banco de dados do PUBMED foram: “Rheumatoid arthritis”, “Depression” e “Sleep disturbance”.

Realizaram-se duas buscas no banco de dados, sendo que para as duas foi utilizada a mesma estratégia sendo a seguinte: (“rheumatoid arthritis”) [All Fields] OR

“depression”) [All Fields] OR “sleep disturbance” ((((((“rheumatoid arthritis”) [All Fields] AND “depression”) [All Fields] ((((((“rheumatoid arthritis”) [All Fields] AND “sleep disturbance”) [All Fields])). Os critérios de inclusão foram os mesmos já citados.

Em uma primeira busca realizada no Pubmed utilizando somente as palavras “rheumatoid arthritis” foram encontrados 115406 artigos (#1). Relacionando #1 com a palavra “depression” foram encontrados 1204 artigos (#2). Uma nova relação entre #1 e as palavras “Sleep disturbance” foram encontrados 321 artigos (#3). Relacionando #2 com #3 foram encontrados 28 artigos com a relação de “rheumatoid arthritis” e “depression” e “Sleep disturbance”. Do total de 349 artigos, utilizando as restrições de busca, tendo como tempo de publicação no máximo cinco anos, limitou os achados para 13 artigos ao todo, sendo que esses artigos contêm os três temas chave para a pesquisa.

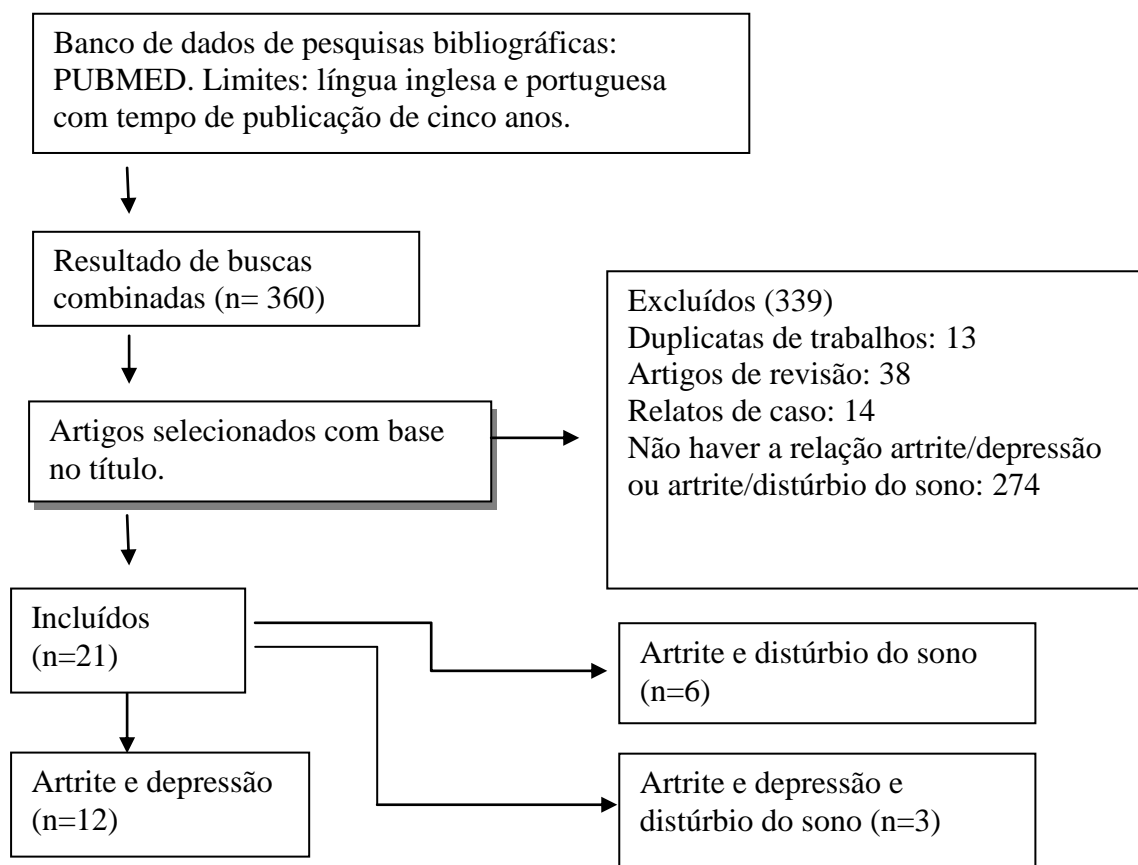
Uma segunda busca, utilizando o mesmo método de relações de temas, no banco de artigos do Pubmed, utilizando as palavras “rheumatoid arthritis” e “sleep disturbance”, foram encontrados um total de 42 artigos, e utilizando as palavras “rheumatoid arthritis” e “depression” foram encontrados 318 artigos, sendo esses limitados pelos critérios de seleção, formando assim um total de 360 citações, observando que 11 novos artigos, com os temas em questão, foram publicados depois da primeira busca. O período de busca foi de janeiro de 2013 até janeiro 2014 totalizando doze meses, e mantendo assim o número de citações. Foram utilizadas as recomendações do artigo “The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration, sendo essas recomendações um conjunto de itens para a elaboração de revisões sistemáticas e/ou meta-análises.

V. RESULTADOS

A procura de artigos foi realizada entre janeiro de 2013 a janeiro de 2014 na base de dados do PUBMED. As pesquisas identificaram 360 artigos ao todo.

A aplicação dos critérios de inclusão pode ser visualizada melhor no fluxograma 1.

Fluxograma 1. Seleção dos artigos do Pubmed.

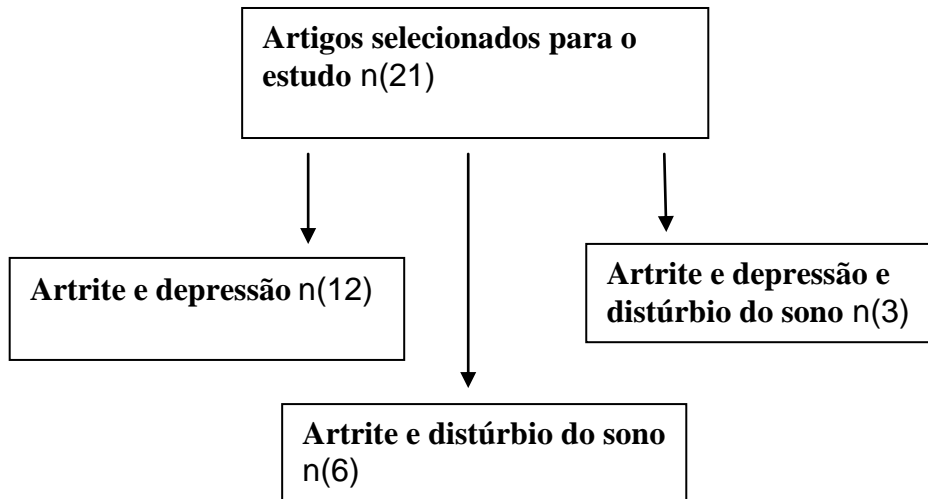


Nas buscas dos artigos realizando as seguintes correlações, artrite reumatoide/distúrbio do sono e artrite reumatoide/depressão, foram encontrados no total de 360 citações. Após os ajustes de duplicatas sendo essas um total de 13, permaneceram 339 citações. Desse total foram descartados 316 e, posteriormente 38, pois se tratavam de artigos de revisão e 14 relatos de caso. Além disso, depois de fazer a leitura dos títulos e analisar, foi visto que 274 citações não obedeciam aos critérios de seleção, uma vez que não abordavam pelo menos dois dos três subtemas (artrite reumatoide e/ou depressão e/ou distúrbio do sono).

Constatou-se que 21 citações atenderam aos critérios de inclusão e, por isso, foram incluídos na revisão sistemática. Novas buscas e outros artigos relevantes adicionais serão realizados e utilizados, respectivamente, para a revisão, ao longo do trabalho desde que atendam aos critérios de inclusão. Do total de 21 artigos, três

abordam os três temas em questão, 12 citações se referem à depressão e artrite reumatoide e seis citações são referentes a distúrbio do sono e artrite reumatoide.

Fluxograma 2. Distribuição dos artigos quanto às relações de temas e descrição da quantidade dos artigos selecionados para estudo:



V.1 Resumo dos estudos

A) Estudos de depressão, distúrbio do sono e artrite reumatoide

Nicassio *et al.* (2012), realizou um ensaio clínico com amostra de 106 pacientes diagnosticados com artrite reumatoide (AR). Foram aplicados testes para avaliar a atividade da doença em relação à depressão, dor e distúrbio do sono, especificamente: Rapid Assessment Disease Activity in Rheumatology (RADAR), o questionário SF-36, instrumento validado internacionalmente para avaliação de qualidade de vida; Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), escala para avaliar depressão; e por fim, o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI). Os sintomas depressivos ($p < 0,001$) foram todos correlacionados positivamente com PSQI. A depressão contribuiu para a perturbação do sono de forma estatisticamente significativa ($F = 15,70, p < .001$).

Irwin *et al.* (2012), realizou um estudo caso-controle com amostra de 54 pacientes, 27 pacientes com artrite reumatoide e 27 voluntários para o controle. Foi utilizado o PSD, questionário que avalia os sintomas de humor, como depressão e ansiedade, e a percepção da dor antes e após a privação do sono durante a noite. Os resultados mostram que a perda de sono aumentou a percepção de dor e que esta tem associação a distúrbios do sono.

Sariyildiz *et al.* (2014), conduziu estudo caso-controle onde participaram 94 pacientes com diagnóstico de AR e 52 controles que foram incluídos no estudo. Para avaliação da atividade da doença foi utilizado o DAS – 28, o HAQ foi utilizado para avaliação de capacidade funcional, o PSQI foi utilizado para avaliação do distúrbio do sono. Distúrbios do sono foram observados em 64,1% dos pacientes com AR. Dentre estes pacientes, 43,3% tinham sintomas de depressão sendo que do total de pacientes AR e controles 48% eram do sexo feminino em pós-menopausa.

B) Estudos de depressão e artrite reumatoide

Covic *et al.* (2009), desenvolveu um estudo observacional de secção transversal que avaliou por duas vezes durante seis meses 92 pacientes com AR. Dois instrumentos utilizados para identificar depressão são a Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D), e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Os objetivos deste estudo foram testar se o CES-D e HADS-D (a) satisfazem os atuais padrões psicométricos modernos de medição unidimensional em uma amostra de AR precoce, (b) mensurar o mesmo dado (ou seja, depressão), e (c) identificar níveis

semelhantes de depressão. Para a escala HADS a prevalência de depressão ficou em torno de 32%. Em contraste, utilizando a escala CES-D a prevalência de depressão foi 45,3%. Como tal, a prevalência de depressão é muito maior para a CES-D do que a HADS.

Covic *et al.* (2012), realizou estudo caso-controle que comparou duas escalas utilizadas para avaliar os níveis de depressão e ansiedade em pacientes com AR. Foram aplicadas as duas escalas (DASS e HADS) em 169 pacientes sendo 89 pacientes da cidade de Leeds no Reino Unido e 80 pacientes da cidade de Sidney, Austrália. O estudo mostra a relação da ansiedade e depressão com a artrite reumatoide. Usando o ponto de corte dos HADS, 58,3% não tinham nem ansiedade nem depressão, 13,5% tinham apenas ansiedade, 6,4% apenas depressão e 21,8% tinham ansiedade e depressão.

Margaretten *et al.* (2009), conduziu estudo de coorte prospectivo que acompanhou 172 pacientes. Foram realizadas 349 visitas clínicas para os pacientes, onde foram aplicados os questionários: Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9): um questionário de auto-relato para correlacionar com o diagnóstico de depressão, tendo valores variando de zero a vinte e sete (0-27), a Escala de Atividade da Doença-28 (DAS 28) específica para AR e um Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ). A média de pontuação HAQ foi de 1,25, e a média DAS 28 foi de 4,1 indicativos de altos níveis de comprometimento funcional e de atividade da doença, respectivamente. Dos 172 pacientes, 40 % tiveram pontuação maior ou igual a 10 no PHQ-9, pelo menos em uma visita clínica, o que corresponde a uma intensidade moderada de sintomas depressivos.

Margaretten *et al.* (2011), realizou estudo observacional que correlaciona fatores, causas, mecanismos que contribuem para a depressão em pacientes com artrite reumatoide (AR), sendo geralmente examinados dois conjuntos de fatores que foram mais relevantes- o contexto social do indivíduo e do estado de atividade da doença biológica da AR. Baixo nível socioeconômico, de gênero, idade, raça / etnia, limitação funcional, dor e estado clínico pobre têm sido relacionados à depressão entre pessoas com AR.

Mella *et al.* (2010), conduziu estudo caso-controle que incluiu 122 pacientes, sendo 62 diagnosticados com artrite reumatoide (AR) e 60 diagnosticados com osteoartrite (OA). Foi aplicado a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS),

para avaliação da depressão e ansiedade, também foram avaliados em relação à incapacidade funcional utilizando o índice de incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde Stanford (HAQ-DI). Entre os pacientes com AR, 33 (53,2%) tinham sintomas de depressão e 30 (48,4%) tinham sintomas de ansiedade de acordo com a escala HADS. Entre as pacientes no grupo de controlo OA, 17 (28,3%) apresentaram a depressão e 30 (50,0%) com a ansiedade.

Wolfe *et al.* (2009), acompanhou estudo de coorte longitudinal que analisou 22.131 pacientes com diagnóstico de AR, sendo um estudo da evolução das doenças reumáticas e da incidência de depressão auto-relatada na artrite reumatoide. Foi aplicado o Formulário de Estudo Médico de Curto Resultado-36 (SF-36) para avaliar a depressão e humor, correlacionando com a escala que avalia o humor e um resumo de componente mental. A prevalência de depressão auto-referida foi de 15,2% (intervalo de confiança de 95% [IC 95 %] 14,7 15,7%) e a taxa de incidência foi de 5,5 (IC 95 % 5,3-5,7) por 100 doentes-ano de observação.

Tillmann *et al.* (2013), conduziu estudo corte transversal que foi realizado para comparar perfis de pacientes com AR com traço de inteligência emocional (IE) contra controles em nível dos 15 fáceis com traço inteligência emocional (EI). Outro ponto são os perfis dos subgrupos entre os com fator reumatoide positivo (FR +) e os com fator reumatoide negativo (FR -) com traço EI. Um total de 637 pacientes com AR foi comparado com 496 controles com traço no EI Questionnaire (TEIQue). Subgrupos com AR foram explorados em termos de traço EI, estado do fator reumatoide (FR + / -), depressão e tempo de início dos sintomas até o diagnóstico ou atraso de diagnóstico. Pacientes do subtipo fator reumatoide negativo relataram mais tempo com a depressão (25,2 versus 11,3 meses), um atraso de diagnóstico (3,0 versus 1,7 anos) e maior expressão emocional (5,15 vs 4,72) do que o subtipo FR +.

McBain *et al.* (2012), realizou estudo de corte transversal, tendo um total de 89 pacientes com AR que responderam uma série de questionários psicossociais com medição demográfica, função física, processos cognitivos gerais e uma série de conceitos específicos da aparência, para determinar a contribuição das preocupações da aparência para o humor. O impacto cumulativo de AR foi avaliado usando o Stanford Health Assessment Questionnaire-II (HAQ-II), uma medida válida e confiável de incapacidade funcional. Mais de 80% demonstraram preocupação com algum aspecto de sua aparência, sendo 51% preocupados com suas mãos, 25% com seus joelhos e 44%

com seus pés. A maioria dos participantes apresentaram níveis próximos de ansiedade e depressão (49% e 50%, respectivamente).

Hider *et al.* (2009), acompanhou estudo de coorte com 159 pacientes com AR. Os pacientes foram avaliados para a depressão usando o Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Os pacientes foram classificados como tendo provável depressão se eles tivessem uma pontuação HADS-D ≥ 8 e depressão grave se eles tivessem um HADS-D ≥ 11 . Os pacientes deprimidos apresentaram maiores escores de atividade da doença (DAS28) em todos os momentos e os pacientes com depressão persistente tiveram reduções menores em DAS28.

Ho *et al.* (2011), realizou estudo transversal que acompanhou 100 pacientes com AR, onde avaliaram a frequência de fatores associados à depressão e ansiedade, sendo esses fatores: Sócio-demográficos, gravidade da ansiedade e depressão, a atividade da doença, os níveis de marcadores sorológicos e de qualidade de vida relacionada à saúde. Foi observado que 26% dos pacientes apresentaram ansiedade, 15 % com depressão e 11% com ambos. A escala de atividade da doença (DAS-28), número de medicamentos e fator reumatóide (FR) foram associados positivamente com a gravidade da depressão.

Schieir *et al.* (2009), conduziu estudo de corte transversal que avaliou 180 pacientes com diagnóstico de AR de forma precoce, onde foi aplicada a Escala de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D) e o Questionário de Dor de McGill (MPQ) em dois intervalos de tempo de seis meses cada. Pouco mais da metade ($n = 95$, 52,8%) de pacientes do estudo foram fator reumatóide positivo. Correlações entre a dor, sintomas depressivos e articulações edemaciadas variou pouco do estado basal em comparação aos seis primeiros meses.

Kojima *et al.* (2009), acompanhou um estudo de corte transversal com amostra de 218 pacientes ambulatoriais com AR, que completaram os questionários de auto-relato, utilizando o Inventário Beck de Depressão II para medir sintomas depressivos e uma escala visual analógica para quantificar a dor percebida. A incapacidade funcional e níveis de PCR também foram medidos. Escores de depressão foram levemente e positivamente correlacionadas com o nível de PCR. Tanto o escore de depressão e o nível de PCR foram significativamente associados com dor, mesmo após o ajuste para co-variáveis clínicas em análise de regressão.

C) Estudos de distúrbio do sono e artrite reumatoide

Luyster *et al.* (2011), realizou um estudo de secção transversal da relação entre a qualidade do sono e incapacidade funcional em 162 pacientes com AR. Foram aplicados

testes para avaliação da qualidade do sono e sua interação com os sintomas depressivos, incapacidade funcional e dor, especificamente: o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), Beck Depression Inventory-II, Formulário de Estudo Médico de Curto Resultado - 36 e o Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ). Um terço (n = 54) dos participantes relataram ter dor que perturbou seu sono três ou mais vezes por semana. Os participantes relataram uma média de 29,17 minutos necessária para adormecer.

Gjevre *et al.* (2012), conduziu um primeiro estudo observacional caso-controle onde 25 pacientes com AR. Foram submetidos à Polissonografia (PSG) durante a noite com a medição dos índices de apneia-hipopneia (IAH), também foi aplicado o Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ), o questionário do Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D) e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). A comparação dos valores da pontuação PSQI não revelou diferenças significativas comparado com a PSG entre os nove participantes com escores do PSQI normais (<6), em comparação com os 16 com a pontuação do PSQI anormais.

Taylor-Gjevre *et al.* (2011), realizou um estudo observacional com participação de 223 pacientes, sendo 145 com AR e 78 com osteoartrite (OA). Foi aplicado o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), a Escala Visual Analógica de Dor, fadiga, funcionamento global, o Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ) a pontuação do Centro de Estudos Epidemiológicos-Depression (CES-D), e o SF-36 que mede a qualidade de vida dos pacientes. A anormalidade mais comum relatada por ambos os grupos foi fragmentações do sono. A causa auto-identificada mais frequente de distúrbios do sono era "preciso usar o banheiro" por 51% dos AR e por 49% da OA e a segunda mais comum, "dor" identificada como uma das causas para o despertar por 33% dos AR e por 45% da OA.

Wells *et al.* (2013), realizou dois estudos duplo-cegos, onde 258 pacientes foram tratados com o medicamento ABATACEPTE e 133 doentes tratados com placebo no estudo Ensaio com Abatacepte no Tratamento de Anti-TNF em respondentes adequados (ATINGIR) e 433 pacientes tratados com ABATACEPTE e 219 doentes tratados com placebo no estudo ABATACEPTE em resposta inadequada ao metotrexato (AIM) foram analisados. Além disso, foi analisada a validade da escala de distúrbios do sono do Medical Outcomes Study Questionnaire Sleep (MOS-sono). No estudo ATINGIR, melhorias significativas no sexto mês foram maiores em pacientes tratados com abatacepte do que para pacientes tratados com placebo em distúrbios do sono.

Melhorias médias dos distúrbios do sono, no estudo AIM no período de um ano, foram estatisticamente significativas para os distúrbios do sono.

Lee *et al.* (2009), promoveu um estudo transversal que avaliou 59 pacientes do sexo feminino com AR, analisando o limiar de dor a pressão. Tanto a atividade da doença quanto seu grau, aferidos pelo DAS-28 foi medida pela alta sensibilidade da PCR, contagem de articulações edemaciadas e sensíveis. Os problemas do sono foram quantificados usando o Index II do Medical Outcomes Study (MOS). Os problemas do sono foram associados com baixo limiar de dor em todos os locais. A PCR não teve associação significativa com o limiar de dor em qualquer sitio. Contagem de articulações edemaciadas, nas mãos, foi inversamente associado com o limiar de dor. OS problemas de sono foram inversamente associados com o limiar de dor em todos os locais.

Lee *et al.* (2013), conduziu um estudo caso-controle onde participaram 58 pacientes com AR do sexo feminino e 54 indivíduos controle da mesma idade do sexo feminino sem dor crônica que foram submetidos ao teste sensorial quantitativo (TSQ) para avaliar os níveis de Modulação de Dor Condicionada (MDC), limiares de dor, pressão e os níveis de tolerância à pressão da dor. Os problemas do sono, saúde mental, e inflamação foram avaliados como mediadores da relação entre AR e os resultados TSQ. Foram quantificados os distúrbios do sono usando o Medical Outcomes Study (MOS), Escala de Sono (Sleep Problemas Index II). Além disso, foi aplicado as escalas DAS-28, SF-36 e a escala hospitalar de depressão e ansiedade (HADS). Pacientes com AR, em comparação aos controles, tinham um limiar de dor mais baixo e menor tolerância à dor. Os resultados das análises de mediação sugerem que os níveis baixos de limiar da dor podem ser atribuídos, em parte, à perturbação do sono.

O quadro 1 apresenta uma síntese da distribuição dos artigos quanto o autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra e resultados. Do total de 21 artigos selecionados para estudo, quanto aos tipos tem-se: sete do tipo corte transversal, seis casos-controles, dois ensaios clínicos, dois do tipo coorte, um estudo observacional, um estudo observacional descritivo e dois estudos observacional longitudinal.

Quadro 1. Distribuição dos artigos quanto ao autor, ano da publicação, tipo de estudo, amostra e resultados.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Amostra	Resultados
Nicassio <i>et al</i>	2012	Ensaio clínico	106 pacientes	Os sintomas depressivos foram positivos com PSQI. A depressão contribuiu para a perturbação do sono.
Irwin <i>et al</i>	2012	Caso-controle	27pacientes e 27 voluntários	Perda de sono aumentou a percepção de dor. A dor está associada a distúrbios do sono.
Sariyildiz <i>et al</i>	2014	Caso-controle	94 pacientes	Distúrbios do sono corresponderam 64,1% e 43,3% tinham sintomas de depressão.
Covic <i>et al</i>	2012	Caso-controle	169 pacientes	58,3% não tinham ansiedade e nem depressão, 13,5% tinham apenas ansiedade, depressão 6,4% e apenas 21,8% tinham “ansiedade e depressão”.
Margaretten <i>et al</i>	2011	Estudo observacional descritivo	Não se aplica	Variáveis socioeconômicas, limitação funcional, dor e estado clínico baixo têm relação com a depressão. Inflamação sistêmica também pode causar ou contribuir para a depressão em AR.
Mella <i>et al</i>	2010	Caso-controle	122 pacientes, sendo 62 com AR e 60 com OA	Pacientes com AR (53,2%) tinham sintomas de depressão e (48,4%) tinham sintomas de ansiedade. Pacientes no grupo de controlo OA, (28,3%) apresentaram a depressão e (50,0%) com a ansiedade.
Wolfe <i>et al</i>	2009	Estudo observacional longitudinal	22.131	A prevalência de depressão auto-referida foi de 15,2% (intervalo de confiança de 95% [IC 95 %] 14,7 15,7%) e a taxa de incidência foi de 5,5 (IC 95 % 5,3-5,7).

Continua.

Quadro 1. [Continuação].

Tillmann <i>et al</i>	2013	Corte transversal	637 pacientes	O subtipo (FR-) relataram mais tempo com a depressão (25,2 versus 11,3 meses), um atraso de diagnóstico (3,0 versus 1,7 anos), e maior expressão emocional (5,15 vs 4,72), do que o subtipo (FR+).
McBAIN <i>et al</i>	2012	Corte transversal	89 pacientes	Mais de 80% estavam preocupados com algum aspecto de sua aparência, com cerca de 51% preocupados com suas mãos, 25% de seus joelhos e 44% de seus pés.
Covic <i>et al</i>	2009	Corte transversal	92 pacientes	A escala CES-D teve dados pobres e com isso teve que ser ajustada para satisfazer os critérios de medição do que a Rasch. A escala HADS-D satisfaz as expectativas do modelo desde o início.
Hider <i>et al</i>	2009	Coorte	159 pacientes	Os pacientes deprimidos apresentaram maiores escores de atividade da doença (DAS28) em todos os momentos.
Margaretten <i>et al</i>	2009	Coorte Prospectiva	172 pacientes	A média de pontuação HAQ foi de 1,25, e a média DAS 28 foi de 4,1 indicativo de altos níveis de comprometimento funcional e de atividade da doença, respectivamente.
Ho <i>et al</i>	2011	Corte transversal	100 pacientes	26% dos pacientes se apresentaram com a ansiedade, a depressão, com 15% e 11% com ambos.
Schieir <i>et al</i>	2009	Estudo longitudinal	180 pacientes	52,8% de pacientes são FR+. Correlações entre a dor, sintomas depressivos e articulações inchadas variou 0,28-0,47 basal e 0,17-0,28 aos seis meses (p <0,05).

Continua.

Quadro 1. [Continuação].

Kojima <i>et al</i>	2009	Corte transversal	218 pacientes	Escores de depressão foram levemente e positivamente correlacionadas com o nível de PCR. Tanto o escore de depressão e o nível de PCR foram significativamente associados com dor.
Luyster <i>et al</i>	2011	Corte transversal	162 pacientes	Um terço (n = 54) dos participantes relataram ter dor que perturbou seu sono três ou mais vezes por semana.
Gjevre <i>et al</i>	2012	Caso-controle	25 pacientes com AR	A base da pontuação do PSQI não revelou diferenças significativas na PSG entre os nove participantes com escores do PSQI normais (<6), em comparação com os 16 com a pontuação do PSQI anormais.
Taylor-Gjevre <i>et al</i>	2011	Estudo observacional	223 pacientes, sendo 145 com AR e 78 com AO	A anormalidade mais comum relatada por ambos os AR e OA foi fragmentações do sono. "Dor" foi identificada como uma das causas para o despertar por 33% dos AR e 45% da OA.
Wells <i>et al</i>	2013	Ensaio clínico	São dois estudos duplo-cegos, 1º com 258 abatacept e 133 placebos e 2º com 433 abatacept e 219 placebos.	Melhorias para o mês 6 foram significativamente maiores em pacientes tratados com abatacept do que para pacientes tratados com placebo em distúrbios do sono.
Lee <i>et al</i>	2009	Corte transversal	59 pacientes do sexo feminino com AR	Os problemas do sono foram associados com baixo limiar de dor. PCR não foi associada com o limiar de dor. Problemas de sono foram inversamente associados com o limiar de dor.
Lee <i>et al</i>	2013	Caso-controle	58 pacientes com AR do sexo feminino e 54 indivíduos controle	Pacientes com AR tinham um limiar de dor mais baixo e menor tolerância à dor nos pulsos. Os níveis baixos de CPM podem ser atribuídos, em parte, à perturbação do sono.

O sexo feminino foi predominante entre os pacientes dos estudos mencionados, aproximadamente 79%, sendo 80 % dos pacientes era FR positivo e a média de idade ficou em torno dos 55 anos. Foi observado nos trabalhos que, cerca de 40% dos pacientes portadores de AR tinham sintomas de depressão, sendo esses sintomas auto-relatados e cerca de 60 a 70% dos pacientes relataram distúrbios do sono. Percebeu-se que níveis elevados de atividade da doença, aferidos pelo questionário DAS- 28 foram correlacionados com a incapacidade funcional, ou seja, dificuldade para realizar as atividades laborais provavelmente devido às deformidades. Além disso, outro fator muito presente nos artigos foi o auto-relato de dor, associada diretamente com a depressão e o distúrbio do sono.

VI. DISCUSSÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória autoimune que se caracteriza por dor, edema nas articulações, fadiga e em muitos pacientes, depressão e falta de sono (Irwin *et al.*, 2012; Nicassio *et al.*, 2012). É a doença articular inflamatória mais comum afetando cerca de 1% das pessoas dos países ocidentais, sendo três vezes mais prevalente entre as mulheres do que entre os homens, com faixa etária entre a quinta e a sexta década de vida, ao passo que sua incidência aumenta com a idade e apresenta diferentes comportamentos de acordo com o sexo (Margaretten *et al.*, 2011; Ho *et al.*, 2011).

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória de etiopatogenia complexa que envolve ativação da sinalização inflamatória (isto é, a ativação de fatores de transcrição como o factor nuclear- κ B, o NF- κ B), bem como aumentos na expressão localizada, celular e sistêmica de citocinas inflamatórias, tais como interleucina-6, interleucina-1 e fator de necrose tumoral-alfa (Irwin *et al.*, 2012). A inflamação sistêmica, mediada por reagentes de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias, está frequentemente associada com o desenvolvimento da depressão e tem sido sugerido que a inflamação sistêmica seja como fator etiológico primário ou contribuindo para o desenvolvimento de sistema depressivo durante distúrbios de inflamação crônica.

A exacerbação da resposta imune resultante da liberação de citocinas pró-inflamatórias tem sido associada com a desregulação hormonal, liberação de substâncias neuroquímicas, neuroendócrinas, deixando os portadores de AR mais susceptíveis a infecções e anormalidades comportamentais, dentre elas distúrbios depressivos (Kojima *et al.*, 2009; Mella *et al.*, 2010). Algumas citocinas pró-inflamatórias estão relacionadas à ativação da enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO), e consequente redução do triptofano (precursor da serotonina). A liberação de citocinas também tem sido associada a uma hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), uma anormalidade neuroendócrina associada à depressão (Mella *et al.*, 2010). Vários marcadores de inflamação estão associados positivamente com a depressão, sendo uma delas a proteína C-reativa (PCR), que é um marcador de fase aguda não específica, sintetizada no fígado, em resposta à estimulação da interleucina-6 e 1 (Kojima *et al.*, 2009).

A ativação do sistema imune e elevação dos níveis de citocinas tais como IL-6 e o fator de necrose tumoral-alfa, estão associadas à ineficácia do tratamento para os sintomas depressivos. Pacientes deprimidos com aumento de marcadores inflamatórios

podem ser menos propensos a responder a tratamentos convencionais a antidepressivos. Existem evidências de que o uso de terapias anti-inflamatórias pode apresentar benefício clínico na redução dos sintomas depressivos. Em um estudo conduzido por Margaretten *et al.* (2011) observou que o uso do ácido acetilsalicílico, o qual bloqueia a COX-1, COX-2 e a produção de prostaglandinas, combinado com fluoxetina apresentou maiores taxas de remissão dos sintomas depressivos. Além da depressão outros sintomas como perda de apetite, anorexia, perda de peso, fadiga, distúrbios do sono, retardo motor, diminuição da libido, disfunção cognitiva, são frequentemente correlacionados com os níveis séricos aumentados das citocinas pro-inflamatórias (Mella *et al.*, 2010).

Sob esta óptica, Nicassio *et al.* (2012) em seu estudo, observou que os pacientes utilizavam uma combinação de drogas biológicas e drogas sintéticas modificadoras da artrite reumatoide (DMARDs) associadas à antiinflamatórios / analgésicos e antidepressivos, todos esses utilizados para gerir os sintomas da AR e os problemas psiquiátricos.

Os resultados do estudo de Wolfe *et al.* (2009) também mostram que pacientes com AR e depressão tiveram taxas maiores de usos de antidepressivos (35,9 %) se comparado a pacientes não-deprimidos (8,5%), também tiveram piores escores na escala de humor SF-36. Os pacientes tendiam a serem mais jovens, do sexo feminino, com baixa renda familiar, desempregados e maior deficiência para o trabalho.

Os sintomas depressivos estão associados com baixa escolaridade, alta atividade da doença e alta incapacidade funcional. A baixa escolaridade é comumente associada com perspectiva profissional mais baixa, menor poder de compra, reduzido acesso ao lazer e compreensão sobre a própria doença (AR) - fatos que podem explicar as taxas mais elevadas de queixas de depressão em alguns indivíduos. Além disso, os maiores escores HAQ em pacientes com sintomas depressivos podem sugerir que a incapacidade funcional relacionada a AR também contribuiu para a alta frequência de manifestações de depressão na doença (Mella *et al.*, 2010). Tem-se observado que altos níveis de depressão associados à ausência de prazer, podem aumentar a vulnerabilidade à dor em momentos de estresse, sobretudo entre aqueles com episódios repetidos de depressão maior (Covic *et al.*, 2012).

Segundo Mella *et al.* (2010), duas hipóteses têm sido propostas para explicar a associação entre AR e manifestações depressivas: a primeira é que a incapacidade funcional e má qualidade de vida podem provocar o aparecimento de sintomas depressivos e a segunda é que um mecanismo neuro-imunobiológico comum pode estar

subjacente ao desenvolvimento de AR e depressão. Para isso foi utilizada duas escalas no seu estudo caso-controle, sendo a HADS para avaliação da depressão e a HAQ para a incapacidade funcional em 122 pacientes, sendo 62 diagnosticados com artrite reumatoide (AR). O observado foi que entre os pacientes com AR, 33 (53,2%) tinham sintomas de depressão, fortalecendo a hipótese de associação da AR com manifestações depressivas.

Este trabalho, entretanto, apresenta limitações como o fato de avaliar um número pequeno de pacientes e não ter levado em consideração outras variáveis relevantes como idade de início da doença e duração, fatores que podem interferir na prevalência de sintomas de depressão. Outro fator não considerado foi o uso de algumas drogas que podem induzir sintomas depressivos e de ansiedade, por exemplo, corticosteroides e imunossupressores. Outra limitação é que a escala HADS identifica apenas sintomas depressivos atuais e sintomas de ansiedade, embora possa sugerir o diagnóstico de transtornos depressivos ou de ansiedade, é incapaz de estabelecer tal diagnóstico. A ausência de diagnósticos confirmados e a falta de dados sobre a idade de início de depressão, o que impossibilita a comparação com a idade de início da AR, são fatores que limitam uma possível análise de causa-efeito do estudo. Além disso, o estudo não deixa claro, pois quais mecanismos neurobiológicos levariam a depressão.

Outro estudo realizado no Reino Unido com 92 pacientes diagnosticados com AR observou-se que a depressão como diagnóstico clínico é consideravelmente mais alta quando se tem base em auto-relato. Para isso Covic *et al.* (2009) realizou um estudo aplicando duas escalas: a Escala do Centro de Estudos Epidemiológicos de Depressão (CES-D) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e observou que a prevalência de depressão ficou em 32% de acordo com HADS e 45,3% de acordo CES-D. Como tal, a prevalência de depressão é muito maior para a CES-D do que a HADS, uma vez que essa última escala avalia sintomas depressivos atuais e não diagnóstico da depressão e o tempo de início da doença. Com esses dados os autores concluíram que a depressão na AR está intimamente associada com a dor, incapacidade para o trabalho, a utilização de serviços de saúde, baixa adesão ao tratamento e ao suicídio.

Pacientes com AR associada à depressão ainda apresentam sentimentos negativos sobre a aparência, devido às deformidades das articulações, agravando ainda mais a capacidade laboral. Por essa questão, McBain *et al* (2013) realizou um estudo corte transversal com 89 pacientes no Reino Unido, aplicando uma série de questionários sócio-demográficos e o HAQ que mede a incapacidade funcional dos pacientes e o impacto cumulativo de AR. Observou que mais de 80% demonstraram

preocupação com algum aspecto de sua aparência, sendo que a parte do corpo que mais leva a preocupação com a aparência são as mãos, cerca de 51%, 25% com seus joelhos e 44% com seus pés. Por isso, há significativa associação do desejo de cirurgia em pacientes com AR para correções das deformidades, principalmente as das mãos, mesmo quando a duração da artrite, idade, força de preensão palmar são controladas. O estudo mostra que o tratamento medicamentoso intensivo no início do curso da doença tem como objetivo evitar a desfiguração, no entanto, há um número significativo de indivíduos com danos irreversíveis, aumentando ou levando ao desejo de cirurgia para correção das deformidades.

O estudo tem um ponto positivo em mostrar que o tratamento cirúrgico é uma opção, sendo destinado a reduzir o impacto negativo causado pelas deformidades geradas pela doença melhorando, assim, a qualidade de vida. No entanto, esse estudo apresentou várias limitações, sendo uma delas que, apenas 50% dos pacientes elegíveis completaram os questionários, é possível que gere assim um viés de observação, cujo aqueles que a aparência fosse uma preocupação maior ou aqueles que se apresentavam mais deprimidos fossem os participantes do estudo. A generalização destes resultados para a população com AR é limitada e também há uma impossibilidade de avaliar a causalidade devido ao pequeno tamanho da amostra.

Além da depressão, o distúrbio do sono pode está associado a AR, sendo mais uma comorbidade presente em portadores de AR. Estudos associando distúrbios do sono em pacientes com AR revelam que 54% a 70% dos pacientes relatam problemas relacionados com o sono, incluindo dificuldade para iniciar o sono, má qualidade do sono, sono não restaurador, queda da vigília, despertares durante a noite e excessiva sonolência diurna. Além disso, a perturbação do sono pode contribuir para os distúrbios da dor, aumento da atividade da doença, rigidez, fadiga e depressão em pacientes afetados (Sariyildiz *et al.*, 2014). (Irwin *et al.*, 2012). Dados da literatura mostram que 68% dos pacientes com AR apresentam alterações nas avaliações de PSG (padrão ouro para avaliação objetiva do sono), principalmente a apneia obstrutiva do sono (AOS). Estas observações reforçam que o distúrbio do sono, em pacientes com AR, está associado diretamente com o aumento da dor nas articulações, principalmente as periféricas, durante a noite, momento em que as citocinas pró-inflamatórias estão elevadas no conceito de uma relação entre a atividade da doença e percepção de saúde do sono em pessoas com artrite reumatoide.

Para avaliação desta relação, Gjevre *et al.* (2012), conduziu um estudo observacional caso-controle onde 25 pacientes com AR onde foram submetidos à Polissonografia (PSG) durante a noite com a medição dos índices de apneia-hipopneia (IAH), HAQ (avaliação de saúde), CES-D (avaliação de depressão) e o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), todos esses realizados antes da PSG. O observado foi que pacientes apresentando valores anormais do PSQI, tiveram alterações na PSG. No entanto, a comparação dos valores da pontuação do PSQI não revelou diferenças significativas comparado com a PSG entre os nove participantes com escores do PSQI normais (<6), em comparação com os 16 com a pontuação do PSQI anormais. Este estudo mostra que a apneia obstrutiva do sono foi o distúrbio do sono mais presente, bem como sonolência diurna e dificuldade para iniciar o sono, são dados que apresentam concordância com outra trabalho realizado por Luyster *et al.* (2011) onde participantes relataram uma média de 29,17 minutos necessária para adormecer. O trabalho feito por Gjevre *et al.* (2012) apresentou algumas limitações, principalmente o fato de ter um número bastante reduzido de pacientes para a avaliação, o que não permite extrapolar os valores para uma população maior de pacientes com AR.

É cada vez mais claro que o sono contribui para a saúde geral do paciente e bem-estar. Para os indivíduos portadores de AR, alguns fatores estão associados a uma pior qualidade do sono o que reflete nas suas ações dentro da sociedade, sendo que alguns destes fatores são mais passíveis de modificação do que outros. Como as desordens primárias do sono necessitam de intervenções terapêuticas específicas, a necessidade de identificar a presença de tais desordens é clara, permitindo assim que os portadores de AR possam ter uma qualidade de vida melhor.

Observa-se que o sono de qualidade inferior, com duração abaixo de sete a oito horas por dia, tem sido associado com aumento dos níveis de incapacidade funcional, piores sinais e sintomas da doença e maior risco de mortalidade. Outro ponto analisado é que a qualidade do sono pode ser percebida como um dos componentes centrais da qualidade de vida de pacientes com AR, sendo esse um sintoma da doença não tratado adequadamente por avaliações clínicas. Também parece haver uma interação dinâmica entre a qualidade do sono e outros aspectos da AR, incluindo a dor, rigidez e fadiga (Wells *et al.*, 2010). Os distúrbios do sono em adultos com doenças crônicas têm sido associados com decréscimos na qualidade de vida, função psicológica e física, bem como aumentos na morbidade e mortalidade. Os resultados do trabalho de Luyster *et al.* (2011) confirmam que má qualidade do sono estão significativamente relacionadas com

maior incapacidade, representando 7% da variância após ajuste para idade, sexo, número de comorbidades associadas, duração da AR, uso de prednisona e anti-TNF. Estes mesmos resultados sugerem que a qualidade mais pobre do sono está associada com maiores níveis de depressão.

Embora a direção dessas relações necessite de uma investigação mais aprofundada, essas descobertas sugerem que a perturbação do sono é um sintoma comum da artrite reumatoide e se direcionados através de intervenções farmacológicas ou comportamentais, podem ter um impacto crítico sobre a saúde e vida dos pacientes com AR. Além disso, as intervenções farmacológicas e cognitivo-comportamentais são sugeridas para que haja melhora dos sintomas de distúrbios do sono podendo ter efeitos benéficos para pacientes com AR e distúrbio do sono (Luyster *et al.*, 2011; Tillmann *et al.*, 2013).

Portanto, observa-se que existe uma inter-relação fisiopatológica entre a artrite reumatoide, depressão e distúrbio do sono, sendo essa relação uma via de mão dupla. A reação inflamatória da AR faz com que ocorra um aumento dos episódios de depressão associada ao distúrbio do sono e ao mesmo tempo, os sintomas depressivos e os transtornos do sono potencializam a percepção de dor causada pela ação das citocinas pró-inflamatórias, tendo essa relação um grande impacto na percepção de dor pelos pacientes. É visto que há uma necessidade de continuação de estudos neste campo que possam deixar mais claros os mecanismos fisiopatológicos deste complexo inter-relacionamento. Conhecer melhor estes mecanismos poderá trazer uma nova luz à estratégia terapêutica.

VI. CONCLUSÕES

1. Há uma prevalência aumentada de depressão e distúrbio do sono na população portadora de AR.
2. Existe uma possível participação da resposta inflamatória no surgimento e / ou agravamento dos sintomas relacionando artrite reumatoide com depressão e distúrbio do sono.
3. O auto-relato de dor aumentada apresentou relação direta com a doença AR.
4. É forte o impacto de depressão e distúrbio do sono na percepção de dor aumentada, autoimagem e qualidade de vida.

VII. SUMMARY

Depression and sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: bibliographic review

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory disease characterized by symmetrical synovitis of small and large joints, stiffness and fatigue. RA is the most common inflammatory joint disease affecting about 1% of people in Western countries is two to three times more prevalent among women than among men. The depression and sleep disorders can be associated with arthritis. **Objective:** This study is a systematic review without meta-analysis aimed to examine the prevalence of depression and sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. **Methodology:** The study consists of a systematic review without meta-analysis, with collection of articles, which will use as a reference work than other reviews or case reports, with publication in less than five years and written in English or Portuguese that are contained in the database data from Pubmed. The terms used for the search were: "Rheumatoid arthritis", "Depression" and "Sleep disturbance". **Results:** 21 publications were selected after application of the inclusion criteria. Most patients in the studies were women with an average age higher than 50 years, about 79%, with 80% of patients were positive for RF, the average age was approximately 55 years. Was observed in the publications that about 40% of RA patients had symptoms of depression and about 60 to 70% of patients reported sleep disorders. **Discussion and Conclusions:** There is an increased rate of depression and sleep disorder in the population prevalence of AR. There is also a pathophysiological interrelationship between rheumatoid arthritis, depression and sleep disturbance, and this relationship a route of dual hand. A possible role of inflammatory response in the development and / or worsening of symptoms relating rheumatoid arthritis, depression and sleep disturbance.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Depression, Sleep disturbances.

VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Covic T, Pallant JF, Tennant A, Cox S, Emery P, Conaghan PG. Variability in depression prevalence in early rheumatoid arthritis: a comparison of the CES-D and HAD-D Scales. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009, 10-18.
2. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG, Tennant A. Depression and Anxiety in Patients with Rheumatoid Arthritis: Prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the Hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry* 2012, 12:6.
3. Gjevre JA, Taylor-Gjevre RM, Nair BV, Lim HJ. Do Sleepy Rheumatoid Arthritis Patients Have A Sleep Disorder? *Musculoskeletal Care* 10 (2012) 187–195.
4. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology* 2009; (48)1152–1154.
5. Ho RCM, Fu EHY, Chua ANC, Cheak AAC, Mak A. Clinical and psychosocial factors associated with depression and anxiety in Singaporean patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2011; (14) 37–47.
6. Irwin MR; Olmstead R; Carrillo C; Sadeghi N; FitzGerald JD; Ranganath VK; Nicassio PM. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *SLEEP* 2012;35(4):537-543.
7. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Oguchi T, Oba M, Tsuchiya H, Sugiura F, Kanayama Y, Furukawa TA, Tokudome S, Ishiguro N. Depression, Inflammation, and Pain in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 61, No. 8, August 15, 2009, pp 1018–1024.
8. Lee YC, Chibnik LB, Lu B, Wasan AD, Edwards RR, Fossel AH, Helfgott SM, Solomon DH, Clauw DJ, Karlson EW. The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy* 2009, **11**: R160.
9. Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, Solomon DH, Karlson EW. The Role of Sleep Problems in Central Pain Processing in Rheumatoid Arthritis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 59–68.

10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow S, Gotzsche PC. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Annals of Internal Medicine*. 2009;151:64-94.
11. Luyster FS; Chasens ER; Wasko MCM; Dunbar- Jacob J. Sleep quality and functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2011;7(1):49-55.
12. Margaretten M, Yelin E, Imboden J, Graf J, Barton J, Katz P, Julian L. Predictors of Depression in a Multiethnic Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*. 2009 November 15; 61(11): 1586–1591.
13. Margaretten M, Julian L, Katz P, Yelin E. Depression in patients with rheumatoid arthritis: description, causes and mechanisms. *International Journal of Clinical Rheumatology*. 2011; 6(6): 617–623.
14. McBain H, Shipley M, Newman S. The Impact of Appearance Concerns on Depression and Anxiety in Rheumatoid Arthritis. *Musculoskelet. Care* 11 (2013) 19–30.
15. Mella L. F. B, Bértolo M. B, Dalgalarondo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 32, nº 3, Setembro 2010; 257-263.
16. Nicassio PM, Ormseth SR, Kay M, Custodio M, Irwin MR, Olmstead R. and Weisman MH. The Contribution of Pain and Depression to Self-Reported Sleep Disturbance in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Association for the Study of Pain*. 2012 January; 153(1): 107–112.
17. Sariyildiz MA, Batmaz I, Bozkurta M, Bezb Y, Cetincakmakc MG, Yazmalara L,Ucara D, Celepkolud T. Sleep Quality in Rheumatoid Arthritis: Relationship Between the Disease Severity, Depression, Functional Status and the Quality of Life. *Journal of Clinical Medicine and Research*. 2014; 6(1): 44-52.
18. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Taillefer S, Steele R, Berkson L, Bertrand C, Couture F, Fitzcharles M, Gagne M, Garfield B, Gutkowski A, Kang H, MORTON Kapusta M, Ligier S, Mathieu JP, Ménard H, Mercille S, Starr M, Stein M, Zummer M, Baron M. Symptoms of Depression Predict the Trajectory of Pain Among Patients with Early Inflammatory Arthritis: A Path Analysis Approach to Assessing Change. *The Journal of Rheumatology* 2009; 36:2.

19. Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of Sleep Quality and Sleep Fragmentation in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 9 (2011) 152–159.
20. Tillmann T, Krishnadas R, Cavanagh J, Petrides KV. Possible rheumatoid arthritis subtypes in terms of rheumatoid factor, depression, diagnostic delay and emotional expression: an exploratory case-control study. *Arthritis Research & Therapy* 2013, 15: R45.
21. Wells G, Li T, Tugwell P. Investigation into the impact of abatacept on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis, and the validity of the MOS-Sleep questionnaire Sleep Disturbance Scale. *British Medical Journal (Annals of the Rheumatic Diseases)* 2010 (69) 1768–1773.
22. Wolfe F, Michaud K. Predicting Depression in Rheumatoid Arthritis: The Signal Importance of Pain Extent and Fatigue, and Comorbidity. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*. Vol. 61, No. 5, May 15, 2009, pp 667–673.