



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

FERNANDO HENRIQUE AZEVEDO LOPES

**EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA SOBRE A QUALIDADE DO
SONO, SONOLÊNCIA DIURNA, FADIGA, SINTOMAS DEPRESSIVOS E
ATIVIDADE DA DOENÇA EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE**

FORTALEZA

2018

FERNANDO HENRIQUE AZEVEDO LOPES

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA SOBRE A QUALIDADE DO SONO, SONOLÊNCIA DIURNA, FADIGA, SINTOMAS DEPRESSIVOS E ATIVIDADE DA DOENÇA EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L852e Lopes, Fernando Henrique Azevedo.
EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA SOBRE A QUALIDADE DO SONO,
SONOLÊNCIA DIURNA, FADIGA, SINTOMAS DEPRESSIVOS E ATIVIDADE DA DOENÇA EM
MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE / Fernando Henrique Azevedo Lopes. – 2018.
98 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede Bruin.

1. Artrite Reumatoide. 2. Melatonina. 3. Sono. 4. Depressão. I. Título.

CDD 610

FERNANDO HENRIQUE AZEVEDO LOPES

EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE MELATONINA SOBRE A QUALIDADE DO SONO, SONOLÊNCIA DIURNA, FADIGA, SINTOMAS DEPRESSIVOS E ATIVIDADE DA DOENÇA EM MULHERES COM ARTRITE REUMATOIDE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de doutor em Ciências Médicas. Área de concentração: Biomedicina.

Aprovada em: 24 / 10 / 2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada
Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Prof. Dr. José Walter Correia
Centro Universitário Christus (Unichristus)

Prof. Dr. Francisco Saraiva da Silva Júnior
Centro Universitário INTA (UNINTA)

Prof.^a Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico esta tese aos meus pais, Gerardo e Neide, por todo o incondicional amor, pelas sólidas lições de ética e honestidade. Aos meus irmãos, Patrícia e Leonardo, pelo carinho e apoio. À minha esposa, Kelly, por sua compreensão, incentivo e amizade. Aos meus filhos, Clarice e Davi, esteios maiores de minha vida, pelo entusiasmo com que me impelem a fazer tudo com total dedicação.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Walter Correia, pelas valiosas contribuições e disponibilidade durante o processo de seleção ao doutorado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin, por sua cordialidade, paciência e tantos ensinamentos de incomensurável valor.

À Prof.^a Dra. Veralice Meireles Sales de Bruin, por sua imprescindível ajuda na execução das actigrafias, revisão dos artigos e pelos salutareos comentários na qualificação.

Ao Prof. Dr. Max Victor Carioca Freitas, pelo diligente apoio técnico e orientações prestadas no decorrer da coleta de dados no HGCC.

À Prof.^a Dra. Marta Maria das Chagas Medeiros, pelas importantes sugestões durante a banca de qualificação.

Aos médicos do ambulatório de reumatologia do HGCC: Francisco José Fernandes Vieira, Leonardo de Oliveira Cavalcante, Romano Bezerra Brasileiro, José Gerardo Araújo Paiva e Priscila Dourado Evangelista, pela indispensável ajuda com a triagem e avaliação dos pacientes.

À amiga Márcia Gomes, recepcionista do ambulatório, pela colaboração no processo de agendamento das consultas e encaminhamento dos pacientes.

À Maria das Graças Celestino Silva, pelo auxílio com a colheita de dados.

À colega de doutorado, Dra. Thisciane Ferreira Pinto Gomes, farmacêutica, pelo apoio técnico prestado durante o processo de randomização dos pacientes.

Ao Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca e toda a equipe da farmácia-escola da UFC, pela padronização e envase da melatonina e placebo.

Ao estatístico Antônio Brazil Viana Júnior pela indispensável ajuda na análise dos dados.

Aos colegas do Laboratório do sono e ritmos biológicos, pelo companheirismo e amizade.

A todos os pacientes do HGCC, que gentilmente concordaram em participar dos estudos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

RESUMO

Embora a melatonina (MLT) exógena tenha-se mostrado útil como coadjuvante no tratamento de várias doenças crônicas, não há dados conclusivos sobre seus efeitos na artrite reumatoide (AR), particularmente sobre a atividade da doença, as alterações do sono, fadiga e sintomas depressivos. A presente tese busca aprofundar os conhecimentos nesse campo e consiste de três estudos. O primeiro trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, para investigar os efeitos da administração noturna de MLT (5mg/dia, VO), por 90 dias, sobre a qualidade do sono, medida pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP); fadiga, pela Escala de Gravidade de Fadiga (EGF); sonolência diurna, pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE); sintomas depressivos, pelo Inventário para Depressão de Beck (IDB-II) e atividade da AR, pelo Escore de Atividade de Doença em 28 articulações (DAS28). Quarenta e oito mulheres com diagnóstico prévio de AR (idade média \pm DP = 53,4 \pm 13,2 anos) foram alocadas no grupo MLT (n=25) ou placebo. A MLT produziu melhora nos escores do IQSP (9,5 \pm 3 vs. 6,5 \pm 3) e IDB-II (18,2 \pm 10 vs. 13,1 \pm 9,1), ao contrário do placebo. Não houve variação nos escores da ESS e DAS28. No segundo estudo, 110 mulheres (idade = 51,2 \pm 13 anos) com AR foram classificadas quanto à presença (IDB-II > 13; n=36) ou ausência de sintomas depressivos. As pacientes com sintomas depressivos, comparadas àquelas sem sintomas, apresentaram pior escore do IQSP (10,09 \pm 4,1 vs 7,33 \pm 3,55); EGF (4,69 \pm 1,89 vs 3,34 \pm 1,8) e DAS28 (4,36 \pm 1,53 vs 3,7 \pm 1,39). A qualidade de sono foi preditora independente da gravidade de sintomas depressivos. No terceiro estudo, 29 mulheres com AR (idade = 51,7 \pm 15,9 anos) e 12 controles normais (idade = 52,9 \pm 12,2 anos) foram avaliadas por actigrafia durante 5 a 7 dias e responderam aos questionários descritos. Na análise do ciclo vigília-sono, o tempo total e o percentual de sono dos pacientes no período diurno associaram-se negativamente ao EGF. Já entre os controles, houve forte associação positiva entre o tempo total de sono no período diurno e o escore global do IQSP. Em resumo, nas pacientes com AR, a MLT melhora a qualidade do sono e os sintomas depressivos, sem modificar a atividade da doença. Mulheres com sintomas depressivos apresentam pior qualidade de sono, fadiga e atividade da AR. O grau de fadiga está associado a alterações no ciclo vigília-sono.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Melatonina. Sono. Fadiga. Sonolência. Sintomas depressivos.

ABSTRACT

Although exogenous melatonin (MLT) has been shown to be useful as an adjuvant in the treatment of various chronic diseases, there is no conclusive data on its effects on rheumatoid arthritis (RA), particularly on disease activity, sleep disorders, fatigue, and depressive symptoms. The present thesis seeks to deepen the knowledge in this field and consists of three studies. The first is a double-blind, randomized, placebo-controlled trial to investigate the effects of nighttime MLT (5 mg / day) for 90 days on sleep quality as measured by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); fatigue, by the Fatigue Severity Scale (FSS); daytime sleepiness, by the Epworth Sleepiness Scale (ESS); depressive symptoms, by the Beck Depression Inventory (BDI-II) and RA activity, by the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28). Forty-eight women with a previous diagnosis of RA (mean age \pm SD = 53.4 \pm 13.2 years) were allocated to the MLT group (n = 25) or placebo. MLT produced improvement in PSQI scores (9.5 \pm 3 vs. 6.5 \pm 3) and BDI-II (18.2 \pm 10 vs. 13.1 \pm 9.1), unlike placebo. There was no variation in ESS and DAS28 scores. In the second study, 110 women (age = 51.2 \pm 13 years) with RA were classified for presence (BDI-II > 13; n = 36) or absence of depressive symptoms. Patients with depressive symptoms, compared to those without symptoms, had a worse IQSP score (10.09 \pm 4.1 vs 7.33 \pm 3.55); EGF (4.69 \pm 1.89 vs 3.34 \pm 1.8) and DAS28 (4.36 \pm 1.53 vs 3.7 \pm 1.39). Sleep quality was an independent predictor of the severity of depressive symptoms. In the third study, 29 women with RA (age = 51.7 \pm 15.9 years) and 12 normal controls (age = 52.9 \pm 12.2 years) were evaluated by actigraphy for 5-7 days and responded to the questionnaires described. In the sleep-wake cycle analysis, the total time and percentage of sleep in daytime patients were negatively associated with FSS. Among the controls, there was a strong positive association between total sleep time and the PSQI global score. In summary, in RA patients, MLT improves sleep quality and depressive symptoms, without modifying disease activity. Women with depressive symptoms have poor sleep quality, fatigue and RA activity. The degree of fatigue is associated with changes in the sleep-wake cycle.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Sleep. Fatigue. sleepiness. Depressive symptoms. Melatonin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Desencadeadores e alterações imunológicas na AR	19
Figura 2 -	Alterações histopatológicas em articulação com AR	20
Figura 3 -	Integração entre os relógios circadianos endógenos e pistas externas	28
Fluxograma 1-	Processo de inclusão de pacientes no estudo 1	35
Fluxograma 2-	Processo de inclusão de pacientes no estudo 2	45
Figura 4 -	Actograma de paciente com AR	55
Figura 5 -	Actograma de voluntária (controle saudável)	55

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Escores dos componentes do IQSP no início do estudo (T0) e após o tratamento com melatonina ou placebo (T1), em 48 pacientes do gênero feminino com AR..... 38
- Gráfico 2 - Evolução dos escores IQSP (A) e IDB-II (B) nos grupos MLT e placebo 39
- Gráfico 3 - Componentes do IQSP, em função da presença ou não de sintomas depressivos em 110 mulheres com AR..... 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas, atividade da doença, qualidade do sono, sonolência diurna e sintomas depressivos em 48 pacientes do gênero feminino com AR antes (T0) e após tratamento com melatonina ou placebo por 90 dias (T1)	37
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas, qualidade do sono, fadiga e sonolência diurna para 110 pacientes do gênero feminino com AR, em função da presença de sintomas depressivos	47
Tabela 3 - Resultados das análises de regressão logística, usando sintomas depressivos como variável dependente	49
Tabela 4 - Características clínicas, demográficas, dados actigráficos, qualidade de sono, fadiga, sonolência diurna e sintomas depressivos em 29 mulheres com AR e 12 controles.....	57
Tabela 5 - Correlações entre as variáveis Objetivas e dados subjetivos entre pacientes (n = 29) e controles (n = 12)	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
Anti-CCP	Anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado
AR	Artrite reumatoide
BLK	B lymphoid kinase
CAE	Condensado do ar expirado
CAT	Catalase
CCP2	Anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP2)
DAS28	Escore de atividade da doença
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5. ^a edição
EGF	Escala de gravidade de Fadiga
ERN	Espécie reativa do nitrogênio
ERO	Espécie reativa do oxigênio
ESE	Escala de sonolência de Epworth
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator Reumatoide
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Glutathione reductase
HGCC	Hospital Geral Dr. César Cals
HHA	Eixo hipotálamo – hipofisário - adrenal
HLA	Antígenos leucocitários humanos
ICAD	Índices compostos de atividade da doença
IDB-II	Inventário para depressão de Beck
IFN- γ	Interferon - γ
IL-1	Interleucina – 1
IL-10	Interleucina – 10
IL-17	Interleucina – 17
IL-23	Interleucina – 23
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina – 8

IQSP	Índice de qualidade de sono de Pittsburgh
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade
MLT	Melatonina
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MT ₁	Receptor de melatonina 1
MT ₂	Receptor de melatonina 2
MTX	Metotrexato
NK	Células <i>natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
NQS	Núcleo supraquiasmático
PAD	Peptidilarginina desaminase
PCR	Proteína C reativa
PSG	Polissonografia
PTPN22	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
SDE	Sonolência diurna excessiva
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SOD	Superóxido dismutase
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T _h 1	Linfócitos T auxiliares 1
T _h 17	Linfócitos T auxiliares 17
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
T _{reg}	Linfócitos T reguladores
TTS	Tempo total de sono
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WASO	Tempo acordado após o início do sono (ver nota de rodapé, p.54)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Artrite reumatoide.....	14
1.2 Diagnóstico	14
1.3 Acompanhamento clínico	15
1.4 Epidemiologia	16
1.5 Patogênese.....	16
1.5.1 Aspectos genéticos.....	16
1.5.2 Fatores ambientais.....	18
1.5.3 Estrutura da membrana sinovial	20
1.5.4 Aspectos imunopatogênicos	21
1.5.5 Importância do estresse oxidativo	23
1.6 Tratamento	24
1.7 Sintomas depressivos e distúrbios do sono na AR.....	25
1.8 Ritmo circadiano e AR	27
1.8.1 Melatonina, sono e depressão	29
2 OBJETIVOS	31
3 MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1 Estudo 1: Administração de melatonina melhora qualidade do sono e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.....	32
3.2 Estudo 2: Qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide.....	44
3.3 Estudo 3: Avaliação actigráfica do ciclo vigília-sono em mulheres com artrite reumatoide.....	53
4 CONCLUSÕES	63
REFERÊNCIAS.....	64
ANEXOS	79
APÊNDICES	94

1 INTRODUÇÃO

1.1 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, cuja patogênese não está totalmente esclarecida, mas que resulta de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Afeta as articulações sinoviais, causando edema, rigidez articular e dor, podendo resultar em erosão óssea com destruição e deformidades articulares. Dada a presença de autoanticorpos, tais como fator reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), que podem estar presentes muito antes do início da sintomatologia clínica, a AR é classificada como autoimune (ALETAHA et al., 2010). Embora envolva principalmente as articulações, são comuns as manifestações extra-articulares, tais como nódulos reumatoides, vasculite, pericardite, pleurite e doença pulmonar intersticial (OTA et al., 2016; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). Outro fato comum é a presença de condições patológicas associadas, definidas como comorbidades, que são muito mais frequentes nesses pacientes que na população em geral, como câncer de pulmão, linfomas, infecções, aterosclerose, osteoporose, depressão e fadiga. Acredita-se que o processo inflamatório subjacente ou o próprio tratamento possam contribuir para essa maior incidência / prevalência (DRUCE et al., 2015; DOUGADOS, 2016). Igualmente importante é o intenso ônus socioeconômico que perpassa o cotidiano do doente. Tal impacto advém, sobretudo, da incapacitação física, queda na produtividade laboral e menor integração à sociedade, além dos elevados custos financeiros com o tratamento (SOKKA et al., 2010).

1.2 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da AR é um procedimento complexo, principalmente em sua fase inicial, dada a inexistência de características patognomônicas distintivas entre as diversas formas de artrite. Em 2010, o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) publicaram uma atualização dos critérios classificatórios para AR. Tal sistema foi desenvolvido para ser aplicado exclusivamente a pacientes com evidência de sinovite crônica ativa (em ao menos uma articulação) no momento do exame clínico, e que não possa ser melhor explicada por outras causas. É baseado na atribuição de escores a quatro componentes de avaliação: acometimento articular (0 a 5 pontos); sorologia (FR e anti-CCP) (0 a 3 pontos); duração

dos sintomas (0 a 1 ponto) e provas de atividade inflamatória [Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)] (0 a 1 ponto). Feita a soma dos pontos atribuídos, um resultado maior ou igual a seis é necessário para estabelecer o diagnóstico. O uso de exames de imagem é recomendado para se confirmar os achados clínicos. Diagnóstico diferencial deve incluir investigação para lúpus, artrite psoriática e gota (ALETAHA et al., 2010; MOTA et al., 2013a).

1.3 Acompanhamento clínico

Confirmado o diagnóstico, é de fundamental importância a avaliação inicial da doença e a monitoração periódica da sua atividade, levando-se em conta não apenas o acometimento articular, mas também as manifestações extra-articulares e as comorbidades. Para tanto, diversos instrumentos validados e que se correlacionam com o nível de atividade da AR costumam ser empregados: escala visual analógica (EVA) de dor pelo paciente, escalas de atividade da doença, pelo paciente e pelo médico, contagem das articulações edemaciadas e dolorosas, instrumentos para avaliação da capacidade funcional (p.ex. *Health Assessment Questionnaire – HAQ*), níveis séricos dos marcadores inflamatórios (PCR e VHS), grau de fadiga, duração da rigidez matinal, radiografias das mãos, punhos e pés e índices de qualidade de vida (p.ex. *Short form 36 – SF-36*) (MOTA et al., 2013a).

A atividade da AR pode ser avaliada objetivamente por meio dos Índices Compostos de Atividade da Doença (ICAD), sendo os principais deles baseados na avaliação de 28 articulações (interfalangeanas proximais – IFP; metacarpofalangeanas – MCF; punhos, cotovelos e joelhos) bilateralmente quanto à presença de edema e dor. Um dos mais comumente utilizados na prática clínica em reumatologia é o escore de atividade de doença com base em 28 articulações (DAS28). Além da avaliação articular, esse instrumento também é composto por uma EVA de dor (determinada pelo paciente) e uma prova de atividade inflamatória (VHS ou PCR). Dispondo-se todas as variáveis em uma fórmula matemática, obtém-se o escore que representa o grau de atividade da AR no momento do exame, sendo que, quanto maior for o valor, maior será a atividade da doença (MOTA et al., 2013a). Maiores detalhes sobre os pontos de corte e classificação da AR serão descritos na seção de métodos dos estudos.

1.4 Epidemiologia

Dentre as doenças inflamatórias crônicas, a AR é uma das mais frequentes. Globalmente, a prevalência estimada é de 0,24%. Ao fazer-se a estratificação desse índice por gênero, percebe-se que a enfermidade acomete significativamente mais as mulheres (0,35%) que os homens (0,13%), num comportamento semelhante ao da maior parte dos distúrbios autoimunes. Geograficamente, a distribuição dos casos de AR também não é uniforme, havendo consideráveis variações. A região da Australásia, por exemplo, concentra a maior proporção mundial de casos (0,46%), enquanto no sudeste asiático essa taxa fica em torno de 0,16%. A região tropical da América Latina apresenta prevalência de 0,38% para o gênero feminino e 0,14% para o masculino (HOY et al., 2014).

1.5 Patogênese

Embora os mecanismos fisiopatogênicos subjacentes à AR ainda não estejam plenamente elucidados, sabe-se que o perfil genético, fatores ambientais e status imunológico se inter-relacionam de forma complexa para desempenhar papel crucial no desencadeamento de uma resposta imune anormal (BELLUCCI et al., 2016). Em presença de história familiar positiva, por exemplo, os riscos de desenvolvimento da doença são aumentados em três a cinco vezes (SILMAN; PEARSON, 2002). Já a herdabilidade para indivíduos soropositivos (presença de autoanticorpos reativos) é estimada em 40% a 65%, mas, dentre os soronegativos, é de apenas 20% (JIANG et al., 2015).

1.5.1 Aspectos genéticos

Estudos genéticos com ênfase na análise de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) já foram capazes de caracterizar mais de uma centena de loci associados a fatores de risco para AR, muitos dos quais envolvendo mecanismos imunológicos (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Nesse contexto, o sistema gênico HLA (*human leukocyte antigen*), responsável pela codificação do MHC (*major histocompatibility complex*), tem papel decisivo na ligação de peptídeos ao MHC-II, durante o processo de reconhecimento antigênico (OKADA et al., 2014). Além disso, alguns genótipos HLA estão associados à AR erosiva, de maior potencial agressivo, e com maiores taxas de mortalidade (VIATTE et al., 2015). Há evidências de que um genótipo específico do sistema HLA (HLA-E

01:01/01:01) pode estar associado a maior probabilidade de sucesso para terapia anti-TNF (drogas imunobiológicas antagonistas do fator de necrose tumoral). Por outro lado, a variante genotípica HLA-E 01:03 pode contribuir para redução das chances de se atingir remissão (IWASZKO et al., 2015).

Outros loci são particularmente importantes para os mecanismos moleculares de ativação linfocitária na AR. Foi identificado, por exemplo, que alterações nos alelos que codificam BLK (*B lymphoid kinase*), tirosina quinase de fundamental importância para a ativação dos receptores dos linfócitos B, podem reduzir a expressão dessa enzima e, por conseguinte, o limiar de ativação desses linfócitos. Isso favorece a interação com os linfócitos T, elevando a susceptibilidade ao desenvolvimento de desordens autoimunes, como a AR. No entanto, os mecanismos subjacentes são desconhecidos (SIMPENDORFER et al., 2015).

Reconhecidamente, a patogênese da AR tem como característica fundamental a produção de autoanticorpos contra proteínas citrulinadas. A citrulinação é um processo pós-tradução proteica que resulta da conversão do aminoácido arginina em citrulina. A reação é catalisada por uma família de enzimas, peptidilarginina desaminase (PAD) e altera a estrutura, antigenicidade e função de tais proteínas, desencadeando a síntese de anti-CCP (WEGNER et al., 2010). Estudos genéticos já localizaram mais de 100 SNPs não – HLA, mas também relacionados à promoção da AR (OKADA et al., 2014). Dentre estes, o que acarreta maior risco é o SNP C→T, situado na posição 1858 do gene da PTPN22 (uma tirosina fosfatase humana). Essa mudança determina a troca de uma arginina por um triptofano, muito provavelmente alterando sua função, visto que a variável alélica T deste SNP (C1858T) eleva a susceptibilidade ao desenvolvimento da AR em até duas vezes e, quando em sinergismo com loci HLA, esse risco pode ser incrementado até 30 vezes em pacientes anti-CCP2 positivos (BEGOVICH et al., 2004; KÄLLBERG et al., 2007). Outro estudo concluiu que a versão selvagem da PTPN22 interage fisicamente com a PAD-4 (comum tanto no tecido sinovial quanto em células mononucleares do sangue periférico), bloqueando-a e, conseqüentemente, suprimindo os níveis de citrulinação proteica. A versão mutada (C1858T) é incapaz de exercer essa função regulatória sobre a atividade da PAD-4, com subsequente aumento da citrulinação. Assim, é deflagrada uma resposta autoimune, tendo como alvo as proteínas próprias citrulinadas. Isso cursa com a expansão do *pool* de células B autorreativas e risco aumentado para desenvolvimento de AR (CHANG et al., 2015).

1.5.2 Fatores ambientais

O tabagismo é considerado um relevante fator de risco extrínseco para o desenvolvimento e gravidade da AR. Estresse oxidativo, inflamação, formação de autoanticorpos e danos epigenéticos são alterações comuns na fisiopatogênese da AR, frequentemente associados a uma maior atividade da doença nos pacientes que fumam (CHANG et al., 2014). Tanto o material particulado quanto os vapores contidos na fumaça do cigarro contém altas concentrações de espécies reativas do oxigênio (ERO) e do nitrogênio (ERN), além de aumentarem a produção dessas substâncias a partir de fontes endógenas e comprometerem o sistema antioxidante enzimático (KALPAKCIOGLU; SENEL, 2008; PRYOR; STONE, 1993).

O fumo também exerce importante ação pró-inflamatória em indivíduos com AR. Está demonstrado, por exemplo, que o ato de fumar aumenta os níveis de algumas metaloproteinases (MMPs) associadas a dano articular, que iniciam com infiltração de macrófagos, espessamento sinovial e formação de *pannus*, podendo evoluir para destruição da cartilagem articular (WANG et al., 2003; RAITIO et al., 2005; XUE et al., 2014). Ademais, exposição prolongada ao tabaco estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, diretamente vinculadas à patogênese da AR, dentre as quais o fator de necrose tumoral – α (TNF- α), interleucina - 1 (IL-1), interleucina – 6 (IL-6) e interleucina – 17 (IL-17) (GIBBONS, 2009; HARRISON et al., 2008).

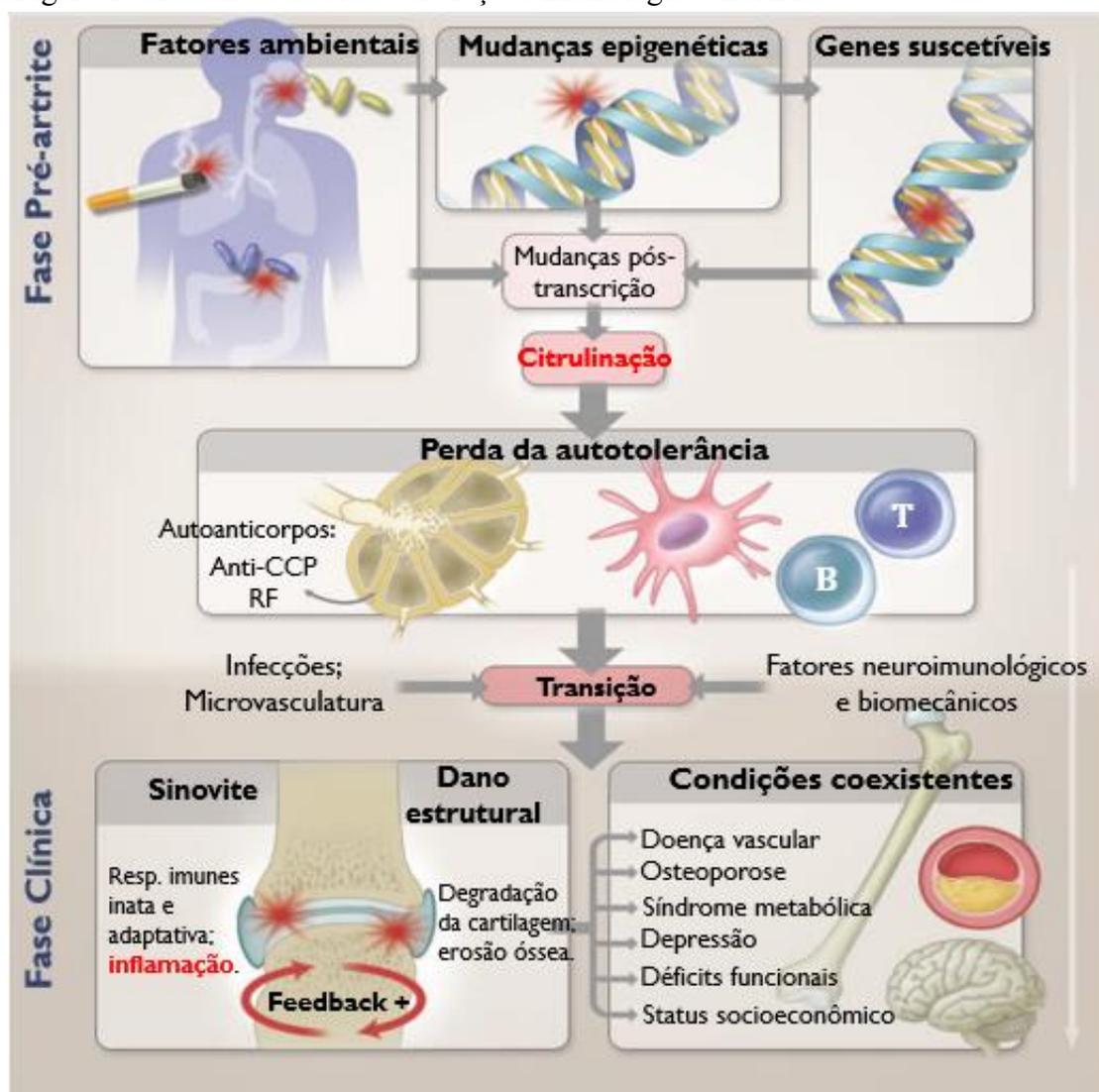
Outro aspecto que tem ganhado cada vez mais interesse é a possível participação de agentes infecciosos ou seus produtos na patogênese da AR. *Escherichia coli*, espécies de bactérias do gênero proteus, vírus Epstein-Barr, citomegalovírus e proteínas de choque térmico são alguns exemplos. Embora os mecanismos de ação ainda não estejam claros, suspeita-se que processos de mimetismo molecular possam estar envolvidos. Por essa hipótese, postula-se que semelhanças estruturais entre proteínas próprias e microbianas sejam suficientes para desencadear ativação cruzada de células T e B, com conseqüente formação de anticorpos (IgG), bem como de anti-anticorpos (FR) anti-IgG, resultando na geração de complexos imunes, importantes no processo patológico (ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017).

Por outro lado, modelos animais têm mostrado que a microbiota gastrointestinal pode desempenhar papel decisivo nesse processo (HONDA; LITTMAN, 2012) e estudos em humanos associaram a disbiose gastrointestinal com AR, principalmente em fase inicial (SCHER; LITTMAN; ABRAMSON 2016). Adicionalmente, foi detectada redução na diversidade da microbiota intestinal comum em

pacientes com artrite psoriática, fato esse associado também à presença de PCR e anti-CCP, mas também alterada pelo tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (MMCD). Os mecanismos subjacentes a essas observações e sua importância ainda carecem de maiores esclarecimentos (SCHER et al., 2015).

Não menos importante é a associação entre AR e doença periodontal. Nesse caso, uma possível explicação é que a *Porphyromonas gingivalis* (bactéria comumente encontrada na periodontite) provoca citrulinização exacerbada via PAD-4, causando, por conseguinte, perda da tolerância a essas proteínas citrulinadas, com desencadeamento de resposta autoimune e produção de anti-CCP (WEGNER et al., 2010). Figura 1.

Figura 1 – Desencadeadores e alterações imunológicas na AR

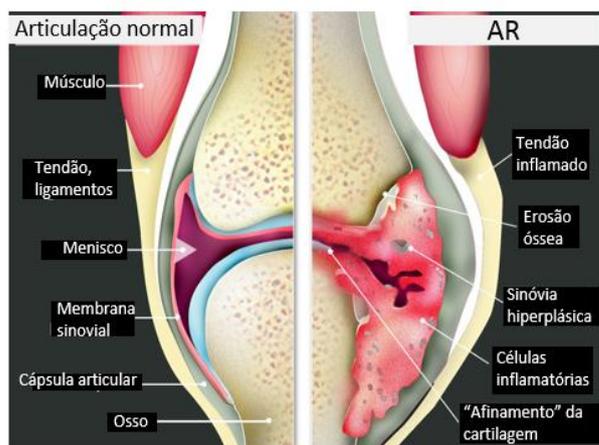


Fonte: (Adaptado de: MCINNES.; SCHETT, 2011)

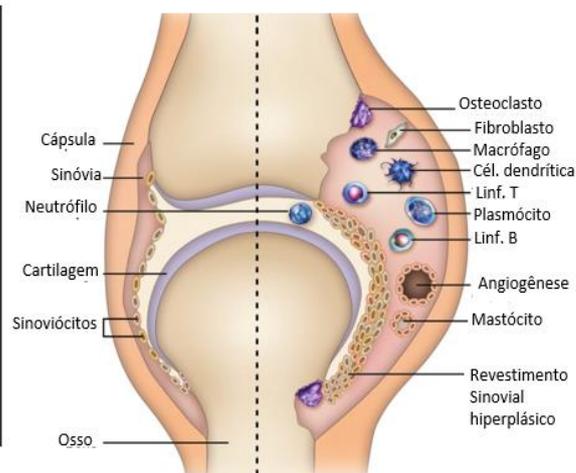
1.5.3 Estrutura da membrana sinovial

Na AR, tanto a membrana sinovial quanto a cartilagem articular e o osso subjacentes são comprometidos pelo processo inflamatório. Em uma articulação saudável, a membrana sinovial é uma fina camada de tecido conectivo que envolve a maior parte das superfícies articulares e bainhas tendinosas. Recobre osso e cartilagem, interligando superfícies ósseas opostas, para finalmente inserir-se nas regiões periosteas, próximas à cartilagem articular. Consiste basicamente de dois tipos celulares: sinoviócitos A (derivados de macrófagos) e sinoviócitos B (derivados de fibroblastos), sendo estes últimos os mais abundantes e responsáveis por produzir componentes estruturais das articulações, incluindo colágeno, fibronectina e laminina, bem como outros componentes extracelulares da matriz sinovial. A camada inferior é composta por vasos sanguíneos e uma esparsa população de células mononucleares, inseridas em uma frouxa rede de tecido conjuntivo. O fluido sinovial, um ultrafiltrado do sangue, difunde-se através do tecido subsinovial e da cavidade articular, sendo seus constituintes principais o hialuronano e lubrificina. O primeiro é um glicosaminoglicano, responsável pela viscosidade do fluido e que, juntamente com a lubrificina, contribui para a lubrificação da cartilagem articular (SHAH; St. CLAIR, 2015). Figura 2.

Figura 2 – Alterações histopatológicas em articulação com AR



Fonte: Modificado de <http://www.medbroadcast.com/channel/arthritis-rheumatoid/about-rheumatoid-arthritis-ra/ra-is-a-progressive-disease>. Acesso em 24/04/2018.



Fonte: Modificado de <http://immunesystemrheumatoidarthritis.tumblr.com/post/126286857276/conventional-medicine-does-not-cure-rheumatoid> Acesso em 24/04/2018

1.5.4 Aspectos imunopatogênicos

A inflamação sinovial da AR resulta de uma desregulação imune, com consequente perda da autotolerância a antígenos próprios. Dessa forma, o edema articular, sinal clássico da doença, é devido à infiltração de leucócitos no compartimento sinovial (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016). O processo é favorecido pela ativação endotelial que ocorre na microvasculatura da sinóvia, o que aumenta a expressão das moléculas de adesão, tais como integrinas, selectinas, VCAM-1 (molécula de adesão celular – vascular - 1), ICAM-1 (molécula de adesão intercelular -1) e quimiocinas, com subsequente incremento da angiogênese e redução da linfangiogênese, as quais são induzidas tanto pelas condições hipóxicas locais quanto por citocinas (SZEKANECZ et al., 2009; ALAM; JANTAN; BUKHARI, 2017). A população celular comumente encontrada na sinovite é composta por células da imunidade inata (monócitos, células dendríticas, mastócitos e células linfóides), bem como da imunidade adaptativa [Linfócitos T auxiliares-1 (T_h1), T auxiliares-17 (T_h17), linfócitos B e plasmócitos] (MCINNES, 2011).

As citocinas exercem papel crucial na regulação de diversos processos biológicos imprescindíveis à vida, tais como crescimento celular, proliferação, diferenciação, inflamação, reparo tecidual e regulação da resposta imunológica. Na fisiopatogênese da AR, há uma clara predominância de um perfil pró-inflamatório dessas moléculas que são, em última análise, as responsáveis pela sinovite, além dos danos articulares e erosão óssea associadas (MATEEN et al., 2016b).

Durante a ativação linfocitária na AR, antígenos são apresentados aos linfócitos T por células dendríticas, macrófagos ou células B. Uma vez ativos, os linfócitos T passam a secretar diversas citocinas, principalmente pró-inflamatórias, que participam da ativação dos linfócitos B e intensificam a atividade osteoclástica (PAULA; ALVES, 2013). No tecido sinovial, as células T ($CD4^+$) diferenciam-se sobretudo no subtipo T_h1 , o qual é responsável por produzir diversas citocinas pró-inflamatórias [p.ex. interferon - γ ($IFN-\gamma$) e fator de necrose tumoral α ($TNF-\alpha$)]. Há também uma aparente deficiência em diferenciação no tipo T_h2 , responsável pela secreção de citocinas anti-inflamatórias como as interleucinas (IL) 4, 10 e 13 (MATEEN et al., 2016b). Já a subpopulação T_h17 , por meio da produção de IL-17 e IL-23, é considerada a principal desencadeadora da inflamação sinovial e subsequente erosão óssea (KIM et al., 2015). Por fim, os linfócitos T reguladores (T_{reg}) têm fundamental importância por exercer

efeitos supressivos sobre a resposta imunológica através, por exemplo, da secreção das citocinas inibitórias TGF- β (*transforming growth factor-beta*) e IL-10. Na AR, porém, ocorre tanto a redução do contingente das células T_{reg} quanto alterações no seu funcionamento normal. Como resultado, há uma expressiva ativação da linhagem T_h17, com potencialização do processo inflamatório (CAROLINA; FLAVELL, 2008; MATEEN et al., 2016b).

Dentre as citocinas pró-inflamatórias de maior destaque na imunopatogênese da AR, destacam-se o TNF- α , a IL-6 e a IL-1 (BRZUSTEWICZ; BRYL, 2015).

O TNF- α é produzido por macrófagos ativados (fonte principal), fibroblastos, mastócitos, neutrófilos, células NK (*natural killer*), células endoteliais e linfócitos ativados, exercendo papel crucial na imunopatogênese da AR (VASANTHI; NALINI; RAJASEKHAR, 2007; NANCHAHAL; TAYLOR; FELDMANN, 2014). Níveis séricos elevados dessa citocina são comumente encontrados em pacientes com AR, estando a mesma diretamente implicada no processo de destruição articular e na produção de outros peptídeos pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, IL-8, metaloproteinases (MMP), estromelina, colagenase, prostaglandinas e Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF). A erosão óssea, outra característica chave na AR, é diretamente influenciada pelo TNF- α , na medida em que tal citocina estimula o processo de osteoclastogênese. Por outro lado, a versão solúvel do receptor de TNF- α é encontrada em altos níveis no fluido sinovial, onde essa citocina estimula a ativação dos fibroblastos sinoviais que, por sua vez, produzem CTGF (*connective tissue growth factor*), o qual promove maciça ativação dos osteoclastos e alterações na homeostase da cartilagem, com resultantes destruição articular e erosão óssea (LAM et al., 2000; SCHETT; GEORGE; GRAVALLESE, 2012; NOZAWA et al., 2014).

A IL-6 é uma glicoproteína produzida por diversos tipos celulares, tais como linfócitos T e B, fibroblastos, monócitos, macrófagos e condrócitos (ROSE-JOHN, 2012). Altos níveis de IL-6 são encontrados com frequência, tanto no plasma quanto no fluido sinovial de pacientes com AR. Neste cenário, a citocina desencadeia inflamação e destruição articular ao agir sobre neutrófilos, induzindo-os a secretar EROs e enzimas proteolíticas. Também está demonstrada a existência de um sinergismo dessa citocina com IL-1 β e TNF- α na produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) o qual tem papel decisivo no estabelecimento e manutenção do *pannus* (um tecido vascular inflamatório na sinóvia) (DAYER; CHOY, 2010).

1.5.5 Importância do estresse oxidativo

As EROs são a mais importante classe de radicais produzidos durante o metabolismo oxidativo. São definidos como metabólitos do oxigênio parcialmente reduzido durante o metabolismo energético e que possuem intensa capacidade de promover oxidação em outras moléculas (MITTAL et al., 2014). Dentre os EROs mais comuns, encontram-se o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peroxil (ROO^{\bullet}), peridroxil (HO_2^{\bullet}), hidroxil (OH^{\bullet}) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Outra classe importante são as espécies reativas do nitrogênio (ERN), que incluem o óxido nítrico (NO^{\bullet}), dióxido de nitrogênio (NO_2^{\bullet}) e o peroxinitrito ($OONO^{\bullet}$) (WEIDINGER; KOZLOV, 2015). Todas essas espécies são geradas espontaneamente e, sob condições fisiológicas, são importantes à manutenção de diversas funções celulares tais como sinalização, diferenciação, crescimento, apoptose, manutenção do citoesqueleto, fagocitose, plasticidade sináptica e regulação imunológica (ZUO et al., 2015). Para impedir possíveis efeitos lesivos advindos do acúmulo desses compostos altamente reativos, as células dispõem de um sistema enzimático com potente ação antioxidante, representado principalmente pelas enzimas catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e glutathione reductase (GR) (KIRKMAN; GAETANI, 2006; BUETTNER, 2011; BRIGELIUS-FLOHE; MAIORINO, 2013). Além desses, há os antioxidantes não enzimáticos, como as vitaminas A, C e E (JEE et al., 2006; JIANG, 2014; STRAATEN; MAN; WAARD, 2014) e minerais como zinco e selênio (TABASSUM; BRISTOW; VENKATESWARAN, 2010). Quando o equilíbrio entre a produção dos EROs e a sua neutralização é quebrado, favorecendo o acúmulo destes na célula, podem advir sérios danos aos lipídios e proteínas das membranas celulares, bem como aos ácidos nucleicos, comprometendo o funcionamento e/ou provocando morte celular. Este estado, denominado estresse oxidativo, pode ser devido a um excesso na produção de oxidantes, deficiência do sistema antioxidante ou ambas as condições (MITTAL et al., 2014).

Está bem documentado que as EROs podem ativar diretamente vias de sinalização que têm importância decisiva na fisiopatogênese da AR (PHULL; NASIR; JA, 2018). Em pacientes com a doença, tem sido reportado que os níveis sanguíneos de $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 são significativamente mais elevados que em controles saudáveis, bem como a atividade das enzimas GPx e SOD. Nesses pacientes, também foram registradas concentrações séricas crescentes de NO, conforme aumenta a atividade da doença. (GARCÍA-GONZÁLEZ; GAXIOLA-ROBLES; ZENTENO-SAVÍN, 2015; PHULL et

al., 2018).

Pacientes com AR produzem quantidades significativamente mais elevadas de EROs, assim como maiores níveis de peroxidação lipídica, oxidação proteica e danos ao DNA, quando comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, também ocorre declínio da atividade antioxidante, levando a um estado de permanente estresse oxidativo, o que favorece o dano articular e a cronificação da doença (MATEEN et al., 2016a).

Na AR, essas espécies reativas atuam como mensageiros secundários, ativando e perpetuando tanto o processo inflamatório quanto a resposta imunológica adaptativa, responsáveis pela lesão articular (HASSAN et al., 2011). Foi também sugerido que os sistemas antioxidantes, tanto enzimáticos quanto não enzimáticos, podem estar comprometidos na AR, favorecendo o estresse oxidativo (KALPAKCIOGLU; SENEL, 2008). Cronicamente, o estresse oxidativo sinovial na AR é atribuído à elevada pressão intra-articular, a qual incrementa a produção de EROs durante a cadeia transportadora de elétrons, induzindo repetidos ciclos de hipóxia / reoxigenação. Há evidências de que a hipóxia, típica da articulação com AR, precede e estimula o processo inflamatório local (JEON CH et al, 2008). Dano articular direto também pode ser induzido por ação dos radicais livres, quando estes degradam o proteoglicano, componente fundamental da matriz cartilaginosa (HADJIGOGOS, 2003). Por fim, podem ocorrer significativos danos ao DNA de linfócitos em pacientes com AR, comparativamente a indivíduos saudáveis. Essas alterações associaram-se direta e positivamente aos níveis de estresse oxidativo, decréscimo da capacidade antioxidante e atividade da doença (ALTINDAG et al., 2007).

1.6 Tratamento

O objetivo precípua do tratamento da AR é manter o paciente em estado de remissão clínica ($DAS28 \leq 2,6$) ou, quando isso não for possível, em baixa atividade ($DAS28 \leq 3,2$). Para tanto, é fundamental que o diagnóstico seja estabelecido o mais precocemente possível. O esquema terapêutico deve envolver, desde o diagnóstico, um esclarecimento objetivo, prestado ao paciente e seus familiares, quanto à doença e às opções de tratamento que incluem: terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional ou, em último caso, intervenções cirúrgicas (MOTA et al., 2013b).

O arsenal medicamentoso disponível para o tratamento é composto pelos anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), corticosteroides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) sintéticos, MMCDs biológicos e imunossupressores (MOTA

et al., 2013b).

Os MMCDs sintéticos devem ser iniciados a todos os pacientes, imediatamente após a confirmação do diagnóstico. Nesta categoria está o metotrexato (MTX), fármaco de primeira escolha no tratamento da AR, capaz de reduzir os sinais e sintomas de atividade da doença, assim como a progressão das lesões radiográficas. Outras opções desta classe de medicamentos incluem a sulfassalazina, a leflunomida e a hidroxicloroquina (ABOURAZZAK et al., 2009).

Os MMCDs biológicos, ou imunobiológicos, devem ser empregados quando não houver resposta satisfatória ao tratamento inicial, podendo ser utilizados em monoterapia ou em associação ao MTX, sempre tendo em vista a meta de tratamento, o perfil clínico de cada paciente e o nível de atividade da doença. Nesta categoria, encontram-se os bloqueadores de TNF- α (Adalimumabe, Certolizumabe, Etanercepte, Infliximabe e Golimumabe); modulador da coestimulação (Abatacepte); depletor de linfócitos B (Rituximabe); bloqueador do receptor de IL-6 (Tocilizumabe) (REUMATOLOGIA, 2017).

Os agentes imunossupressores são considerados de menor eficácia no controle dos sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Estão indicados, principalmente, como adjuvantes no tratamento das manifestações extra-articulares e vasculite (MOTA et al., 2013b).

1.7 Sintomas depressivos e distúrbios do sono na AR

Sintomas depressivos são comuns na AR e sua prevalência, embora possa variar de acordo com a metodologia utilizada, afeta até 48% dessa população. Já a frequência de depressão maior (diagnosticada por meio de entrevista clínica estruturada, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5.^a edição – DSM-V) é estimada em 16,8%, índice consideravelmente mais elevado que na população global, estimada em 5%. (FERRARI et al., 2013; MATCHAM et al., 2013). Estudo prospectivo que acompanhou 3.657 pacientes com AR e 14.628 controles durante 10 anos, verificou que os indivíduos com a doença foram duas vezes mais propensos a desenvolver desordens depressivas e essas, em 80% dos casos, se manifestaram nos primeiros cinco anos após o diagnóstico de AR. Tal constatação sugere que a investigação de sintomas depressivos no acompanhamento clínico de rotina em pacientes com AR é benéfica, podendo proporcionar melhores respostas ao tratamento instituído (WANG et

al., 2014).

No entanto, na prática clínica cotidiana, o diagnóstico de depressão em pacientes com AR é geralmente desafiador, pois diversos sintomas depressivos somáticos podem se sobrepor aos da AR (ZYRIANOVA et al., 2006). Um exemplo relevante é a ocorrência de fadiga, uma característica comum à depressão e que também acomete cerca de 41% de pacientes com AR (OVERMAN et al., 2016). Ademais, sintomatologia depressiva na AR foi associada com aumento da dor (BRANDSTETTER et al., 2017), incapacidade física (EL-MIEDANY; EL RASHEED, 2002), comorbidades (VAN DEN HOEK et al., 2016) e qualidade de vida reduzida (MIKULS et al., 2003). Foi relatado que a presença de sintomas depressivos basais está associada a piores respostas ao tratamento e prognóstico mais desfavorável a longo prazo (MATCHAM et al., 2016). Também se constatou que o índice de mortalidade dentre pacientes com AR e sintomas depressivos estabelecidos há pelo menos quatro anos foi 2,2 vezes maior, quando comparado àqueles com AR, mas sem tais sintomas (ANG et al., 2005). Entretanto, vale ressaltar que os mecanismos da interrelação entre problemas de humor e progressão da AR permanecem incompletamente compreendidos (SHEEHY; MURPHY; BARRY, 2006).

De todas as desordens psiquiátricas, a depressão é a mais fortemente associada a problemas de sono (particularmente à insônia) e cerca de 90% dos pacientes deprimidos referem queixas de má qualidade de sono (TSUNO; BESSET; RITCHIE, 2005). Por outro lado, indivíduos que sofrem de insônia, quando comparados àqueles sem tal distúrbio, são duas vezes mais propensos a desenvolver depressão (BAGLIONI et al., 2011).

Mais da metade dos pacientes com AR apresentam problemas para dormir, o que corresponde a uma frequência três vezes superior à da população em geral. Dificuldades para adormecer, sono não restaurador, despertares frequentes e sonolência diurna estão entre os distúrbios do sono mais comumente relatados pelos pacientes. Foi previamente sugerido que sono de má qualidade na AR é principalmente secundário à dor articular, atividade da doença e humor alterado (TAYLOR-GJEVRE et al., 2011a; SARIYILDIZ; BATMAZ; BOZKURT, 2014; WESTHOVENS et al., 2014).

Há evidências de que perturbações do sono podem estar envolvidas na gênese de distúrbios inflamatórios (NICASSIO et al., 2014) e que sua má qualidade é capaz de exacerbar a percepção da dor na AR (IRWIN et al., 2012). Além disso, foi demonstrado que, face à presença de um quadro inflamatório em andamento, indivíduos com distúrbios de sono preexistentes são muito mais vulneráveis a desenvolver transtornos depressivos,

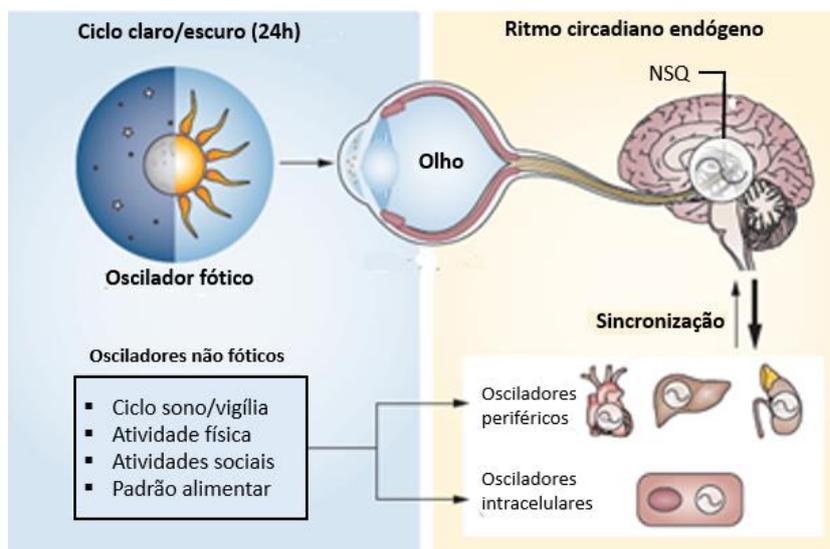
quando comparados àqueles sem problemas para dormir, indicando a presença de uma importante correlação entre esses três fatores (CHO et al., 2016).

1.8 Ritmo circadiano e AR

O termo circadiano (Latim: *circa* = cerca de; *diem* = dia) refere-se às variações cíclicas por que passam diversas funções biológicas em um período de aproximadamente 24 horas. A ritmicidade circadiana está envolvida na regulação de inúmeros processos fisiológicos, tais como: ciclo vigília-sono, temperatura corpórea, ritmo cardíaco, pressão arterial, secreção hormonal, divisão celular e função gastrintestinal (YOSHIDA et al., 2014).

O sistema circadiano dos mamíferos é composto por múltiplos osciladores celulares periféricos, dispersos nos órgãos e tecidos (p.ex. fígado, rins, pâncreas, coração, musculatura esquelética), capazes de gerar e autossustentar sua própria ritmicidade, a qual é regulada por um complexo gênico denominado *clock genes* (OKAMURA, 2004; VRIEND; REITER, 2015; TAKAHASHI, 2018). A coordenação desse sistema é orquestrada de forma hierárquica ao longo das 24 horas do dia. No topo dessa hierarquia fica o oscilador central, localizado no hipotálamo, precisamente acima do quiasma óptico, por essa razão denominado núcleo supraquiasmático (NSQ). O oscilador central responde principalmente a estímulos luminosos captados pelos olhos que, uma vez convertidos na retina em potenciais elétricos, propagam-se, via trato retinohipotalâmico, até o NSQ. Lá, sinais não fóticos (p.ex. ciclo vigília-sono, atividades física e social, padrão alimentar) também são integralizados e utilizados para sincronizar os “relógios” periféricos (Figura 3). A interação precisa entre o oscilador central e os relógios periféricos ainda não está totalmente compreendida. (ALBRECHT, 2012; BUTTGEREIT et al., 2015).

Figura 3: Integração entre os relógios circadianos endógenos e pistas externas.



Fonte: Modificado de *Buttgereit et al., 2015*

Uma ampla gama de funções imunológicas exibe um padrão circadiano. O número de células-tronco hematopoiéticas e o total de leucócitos maduros na circulação, por exemplo, atingem seu pico à noite, principalmente durante o sono, decrescendo ao longo do dia (SCHEIERMANN; KUNISAKI; FRENETTE, 2013) e a quase totalidade das células imunológicas expressam *clock genes*, cuja atividade transcricional segue um ritmo próximo de 24h. Os produtos desses genes participam ativamente dos processos de diferenciação da linhagem imune celular, tendo profundo impacto no funcionamento do sistema imunológico, incluindo um ritmo diário de produção e liberação de citocinas, quimiocinas e fatores citolíticos, bem como a transmigração de leucócitos a tecidos inflamados ou infectados para posterior atividade fagocítica (LABRECQUE; CERMAKIAN, 2015).

Na AR, a ritmicidade circadiana tem papel proeminente, visto que os principais sintomas (dor e rigidez articular) são usualmente mais intensos no início da manhã (GIBBS; RAY, 2013). De fato, foi demonstrado que indivíduos (principalmente mulheres) que desempenham trabalho por turnos são mais propensos a desenvolver a doença (PUTTONEN et al., 2010).

Nesses pacientes, a intensidade da rigidez articular matinal correlaciona-se com o aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (principalmente IL-6 e TNF- α) durante a noite, contrastando com indivíduos saudáveis, onde tais valores são normalmente baixos, independentemente do período do dia (PERRY et al., 2009). Evidências apontam para a existência de uma interação bidirecional entre inflamação e

ritmicidade circadiana, na qual perturbações no ritmo podem comprometer o funcionamento do sistema imunológico, ocasionando uma progressão na patogênese da AR (COOGAN; WYSE, 2008). Foi também constatado que as concentrações de IL-6 e cortisol crescem praticamente juntas ao longo da noite, sendo que o pico da primeira se dá cerca de 40 minutos antes do da segunda (PERRY et al., 2009). Tal fato sugere uma efetiva participação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) na patogênese da AR, uma vez que esse sistema regula as variações circadianas nas concentrações sanguíneas de cortisol (HARBUZ; JESSOP, 1999). Considerando-se que a IL-6 promove ativação do HHA, é possível que, na AR, exista uma associação entre citocinas inflamatórias e o controle circadiano do cortisol (CHROUSOS, M; WEBER, 1993; PERRY et al., 2009).

1.8.1 Melatonina, sono e depressão

Um importante componente regulatório da atividade do NSQ é o hormônio melatonina (MLT), ou N-acetil-5-metoxitriptamina, produzido e secretado pela glândula pineal, localizada no epitélamo (alojada sobre o mesencéfalo). A biossíntese dessa substância, a partir do aminoácido triptofano, só ocorre sob condições de obscuridade ambiente e exerce efeitos importantes sobre o NSQ, por meio da interação com dois tipos distintos de receptores (MT_1 e MT_2) (DUBOCOVICH, 2007). É uma molécula altamente conservada do ponto de vista evolutivo e com ampla distribuição filogenética, estando relacionada a múltiplas funções fisiológicas (MANCHESTER et al., 2015). Dentre as quais, uma das mais importantes é sua potente ação antioxidante, atuando na varredura direta de radicais livres (GALANO; TAN; REITER, 2013; REITER et al., 2013), na regulação da expressão e da atividade de enzimas antioxidantes, bem como através da redução da produção de EROs na mitocôndria (RODRIGUEZ et al., 2004).

No NSQ, a MLT é capaz de ligar-se a ambos os receptores, modulando a amplitude do sinal e a mudança de fase do disparo neuronal. Dessa forma, desempenha um papel central na regulação da ritmicidade circadiana, ao agir como um transdutor neuroendócrino do ciclo claro-escuro ambiental. (TILMANN et al., 2004; ZISAPEL, 2018). Sabe-se por exemplo que, ao interagir com os receptores MT_1 do NSQ, e possíveis outras áreas do sistema límbico, a MLT inibe os disparos neuronais de vigília, sendo importante tanto para iniciar quanto para manter o sono (LIU et al., 1997; CAJOCHEN, 2003).

Também há evidências de possíveis ações da MLT em transtornos

depressivos. Em pacientes com diagnóstico de depressão, comparativamente a controles saudáveis, ocorre um significativo aumento no número de receptores MT₁ no NSQ. Ademais, esse incremento correlaciona-se positivamente com a duração da doença. Tais achados sugerem que os receptores MT₁ desempenhem papel importante na patogênese da depressão. Desse modo, pode-se propor que o uso tanto da MLT, como dos agonistas de seus receptores pode exercer efeito benéfico no tratamento da depressão (WU et al., 2013).

A administração de MLT e seus análogos é bem tolerada e sem efeitos colaterais importantes, mesmo a longo prazo (BUSCEMI et al., 2006). Por suas propriedades hipnóticas e cronobióticas, tem sido usada com sucesso no tratamento da insônia primária ou secundária (CARDINALI et al., 2012), além de ser efetiva como adjuvante no tratamento de diversas doenças crônicas, incluindo aquelas em que mecanismos autoimunes desempenham papel proeminente, tais como esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes e colite ulcerativa (KAWASAKI; ABIRU; EGUCHI, 2004; CHOJNACKI et al., 2011; PIERZCHALA et al., 2014; CARRILLO-VICO, 2015; LÓPEZ-GONZÁLEZ et al., 2015).

Surpreendentemente, estudos sobre possíveis efeitos terapêuticos dessa substância na AR são escassos. Até onde é de nosso conhecimento, apenas um estudo randomizado duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos da MLT em pacientes com AR. (FORREST et al., 2007).

2 OBJETIVOS

Em pacientes do gênero feminino, com AR estabelecida (≥ 6 meses de diagnóstico), investigar:

- Os efeitos da MLT exógena sobre a qualidade do sono, sonolência diurna e sintomas depressivos.
- A relação entre qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos.
- Parâmetros objetivos do ciclo vigília-sono e atividade, comparativamente a controles saudáveis.

3 MÉTODOS, RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Estudo 1: Administração de melatonina melhora qualidade do sono e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

3.1.1 Objetivo

Investigar os efeitos da MLT exógena sobre a qualidade do sono, a sonolência diurna, a atividade da doença e os sintomas depressivos em mulheres com AR.

3.1.2 Pacientes e métodos

Pacientes

Pacientes do gênero feminino, com diagnóstico estabelecido (mínimo seis meses) de AR (ALETAHA et al., 2010), atendidas no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Geral Dr. Cesar Cals (HGCC), no período de maio de 2016 a maio de 2017, foram consecutivamente convidadas a integrar o estudo. O HGCC é um hospital terciário de alta complexidade e de ensino, reconhecido pelo MEC/MS, onde são realizadas mais de cinco mil consultas ambulatoriais e 20 mil exames mensalmente, em 27 especialidades médicas. As pacientes com história de hospitalização ou mudança no regime terapêutico nas últimas oito semanas; comorbidades incluindo doenças mentais graves, insuficiência cardíaca, respiratória, renal ou hepática; abuso de álcool ou drogas; ou que não concordaram em participar, não foram incluídas. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (nº 562.792-2014) (ANEXO E) e o consentimento informado por escrito foi obtido em todos os casos (APÊNDICE A). O ensaio clínico de que trata o presente estudo foi aprovado pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Ministério da Saúde), sob o Identificador RBR-8pjqh2.

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. O período de tratamento foi de 90 dias. Inicialmente, as participantes foram submetidas a uma entrevista para obtenção de dados demográficos e clínicos relevantes. A atividade da doença foi aferida pelo DAS28 (ANEXO F), sempre executado pelo mesmo reumatologista da equipe de pesquisa. As pacientes foram então alocadas aleatoriamente nos grupos MLT ou placebo, através de um processo de randomização em

bloco, realizado para garantir igual proporção de participantes tratadas com cada uma das substâncias. Para tanto, utilizaram-se frascos idênticos, porém codificados por um sistema elaborado por farmacêutica da Unidade de Pesquisa Clínica da UFC, mantido sob absoluto sigilo dos pesquisadores e pacientes ao longo de todo o período de coleta de dados. Os frascos foram fornecidos em lotes (quatro por lote), dois dos quais contendo 90 cápsulas de MLT de liberação rápida (5mg) e os outros dois com 90 cápsulas idênticas de placebo (amido em pó). A cada paciente incluída no estudo foi entregue um frasco, juntamente com instruções para que fosse tomada uma cápsula por dia, por um período de 90 dias, duas horas antes de dormir à noite. Nesse intervalo, as integrantes do estudo foram regularmente contatadas por telefone para verificar os efeitos adversos, a adesão e a possível exacerbação dos sintomas. Todas as medidas foram repetidas no final do ensaio (90º dia) para comparação. Apenas após a última integrante do estudo ter concluído o período de tratamento, os códigos foram revelados, permitindo a composição e posterior análise estatística dos grupos teste (MLT) e controle (placebo).

Parâmetros analisados

Todas as pacientes foram avaliadas antes (T0) e ao 90º dia do tratamento (T1) quanto à atividade de doença, qualidade subjetiva de sono, presença de sonolência excessiva diurna e sintomas depressivos.

A atividade da AR foi avaliada usando o escore de Atividade da Doença em 28 articulações (DAS28), (ANEXO F), que compreende quatro componentes de pontuação: número de articulações edemaciadas (0 a 28); número de articulações dolorosas (0 a 28); VHS e EVA. O escore final do DAS28 varia de 0 a 10, tendo sido adotada a seguinte classificação: $\leq 2,6$ (remissão); maiores que 2,6 até 3,2 (baixa atividade da doença); maiores que 3,2 até 5,1 (atividade moderada); valores superiores a 5,1 (atividade alta) (ALETAHA et al., 2010).

Todas as pacientes responderam também aos seguintes questionários, previamente traduzidos e validados para uso no Brasil: Inventário de Depressão de Beck (IDB-II) (GOMES-OLIVEIRA et al., 2012); Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP), (BERTOLAZI et al., 2011) e Escala de sonolência de Epworth (ESE) (NAIMAIEB BERTOLAZI et al., 2009).

Os sintomas depressivos foram avaliados pelo IDB-II (ANEXO D). Este instrumento consiste em 21 conjuntos de afirmações sobre a ocorrência de sintomas

depressivos nos 15 dias anteriores à aplicação do teste. A resposta a cada afirmação é classificada em uma escala Likert variando de 0 a 3. O escore final corresponde à soma de cada valor, podendo totalizar de 0 a 63 pontos. Escores IDB-II acima de 13 foram classificados como positivos para sintomas depressivos (BECK et al., 1996; GOMES-OLIVEIRA et al., 2012).

A qualidade do sono foi avaliada pelo IQSP (ANEXO A), um questionário composto por 19 itens, que geram sete componentes, cada um tratando de um aspecto importante do sono: qualidade subjetiva do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunções diurnas. Esses componentes são ponderados igualmente em uma escala de 0 a 3, fornecendo uma pontuação global que varia de 0 a 21 (BERTOLAZI et al., 2011). Escores acima de 5 foram considerados indicativos de má qualidade do sono.

A sonolência diurna foi avaliada pela ESE (ANEXO C), um instrumento amplamente utilizado, que avalia a probabilidade de o paciente dormir ou cochilar em oito situações corriqueiras do cotidiano. Essa probabilidade pode variar de zero (nenhuma) a três (alta) para cada situação. A pontuação final corresponde à soma dos valores atribuídos a cada questão individual. Valores maiores ou iguais a 10 foram considerados indicativos de sonolência diurna excessiva (NAIMAIER BERTOLAZI et al., 2009).

Dados sociodemográficos e clínicos adicionais, incluindo idade, tempo de diagnóstico e regime terapêutico, foram coletados por meio de entrevista e revisão de prontuários.

O protocolo do estudo cumpriu com a Declaração de Helsinque e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (nº 562.792 - 2014) (ANEXO E).

Análise estatística

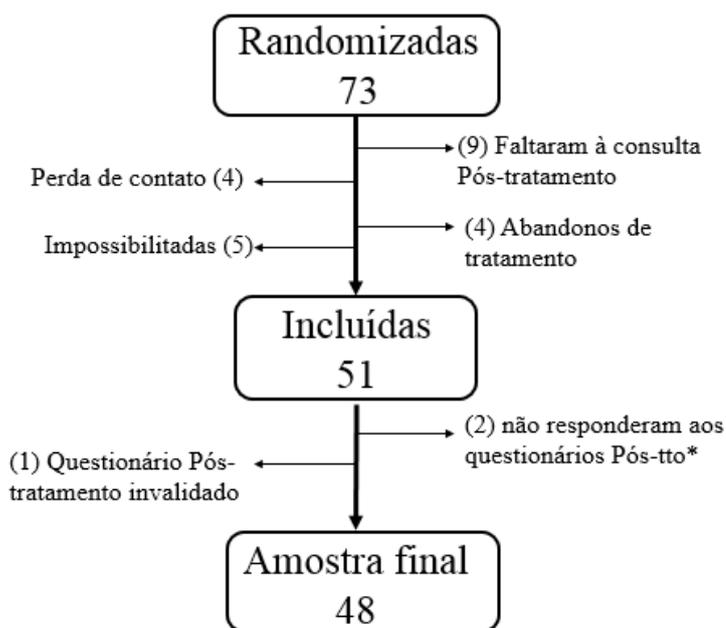
Os dados demográficos, clínicos e de questionário basais (T0) para os grupos MLT e placebo foram comparados através do teste t de Student não pareado ou Mann-Whitney, para variáveis numéricas, respectivamente com ou sem distribuição normal e homogeneidade de variância. Os testes de Student ou Wilcoxon foram aplicados a amostras pareadas em comparações intragrupo, conforme aplicável. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste de McNemar. Análise de variância de medidas

repetidas (ANOVA) foi usada para comparar os escores IQSP, IDB-II, ESE e DAS28 basais e pós-tratamento (T1) por grupo de tratamento. Coeficientes de correlação de Pearson foram calculados para investigar a presença de associações entre os escores IQSP, ESE e IDB-II. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS V22.0 (IBM Co., Armonk, NY, EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

3.1.3 Resultados

Quarenta e oito pacientes com idades entre 21 e 80 anos (média \pm DP = 53,4 \pm 13,2 anos) foram randomizadas para receber 5mg de MLT (n = 25) ou placebo (n = 23), conforme descrito no fluxograma 1.

Fluxograma 1 – Processo de inclusão de pacientes no estudo 1.



Fonte: elaborado pelo autor.

Não houve diferenças significativas basais entre os dois grupos em relação à idade, tempo de diagnóstico, nível de atividade da doença, qualidade do sono, sonolência diurna ou sintomas depressivos.

Um total de 31 (64,6%) pacientes estavam em uso de esteroides orais; 37 (77,1%) em tratamento com MMCD sintéticos; e 22 (45,8%) eram tratados com MMCD biológicos. No grupo MLT, a frequência do uso de MMCDs biológicos foi maior que no grupo placebo (n = 15 vs 7, $p = 0,04$, respectivamente).

A administração de MLT, mas não de placebo, melhorou a qualidade do sono,

como mostrado pela redução do escore global do IQSP (T0: $9,5 \pm 3,0$; T1: $6,5 \pm 3,0$; $p < 0,01$) (tabela 1), mais pronunciado nos seguintes componentes: latência do sono, eficiência do sono, uso de medicação para dormir e disfunção diurna (gráfico 1). Ao final do período de tratamento, as frequências de pacientes classificadas como tendo sono de baixa qualidade (IQSP > 5) e sintomas depressivos (BDI-II > 13) foram significativamente reduzidas no grupo que recebeu MLT, ao contrário do placebo (gráfico 2). Escores de sintomas depressivos (IDB-II) melhoraram apenas no grupo MLT (T0: $18,2 \pm 10,0$; T1: $13,1 \pm 9,1$; $p < 0,01$). Não houve mudança significativa na pontuação da atividade da doença (DAS28) ou sonolência diurna (ESE) (Tabela 1).

A análise de variância (ANOVA) por medidas repetidas mostrou uma influência significativa do tratamento com MLT sobre os escores do IQSP [teste de Pillai = 0,875, $F(1, 45) = 6,439$, $p = 0,015$] e uma tendência para um efeito nos escores do IDB-II [teste de Pillai = 0,925, $F(1, 46) = 3,752$, $p = 0,059$].

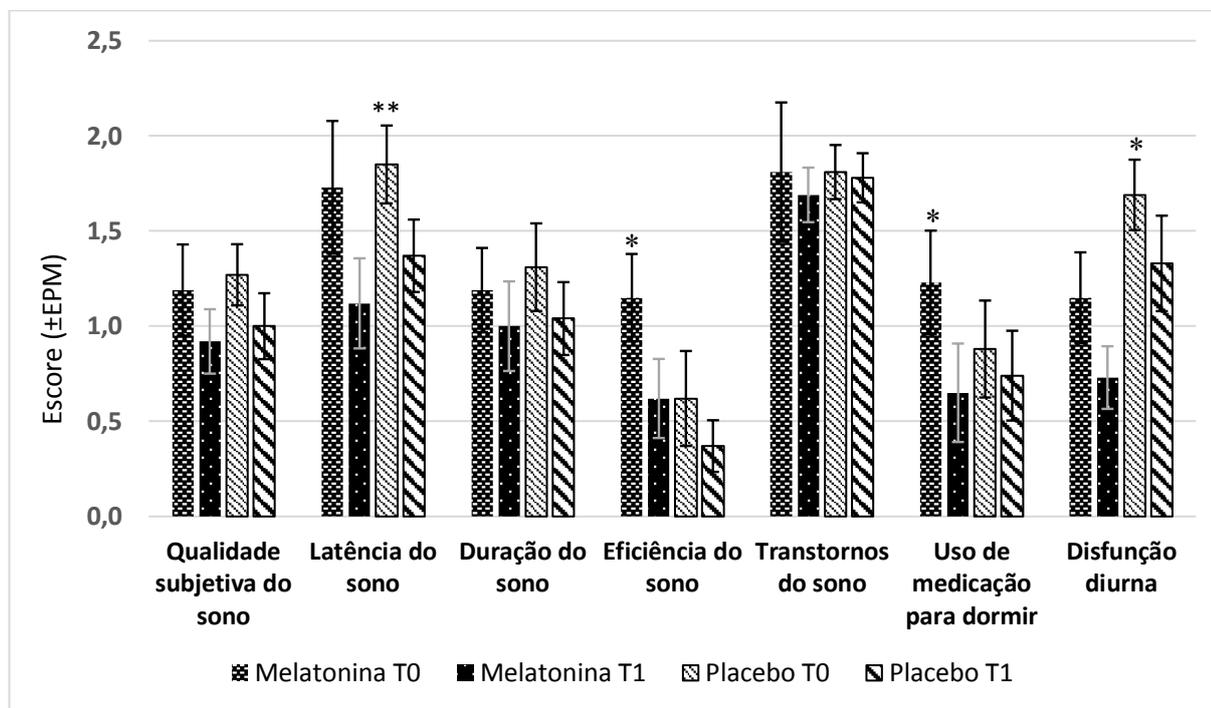
Tabela 1 - Características demográficas e clínicas, atividade da doença, qualidade do sono, sonolência diurna e sintomas depressivos em 48 pacientes do gênero feminino com AR antes (T0) e após tratamento com melatonina ou placebo por 90 dias (T1)

Variável	Melatonina (N=25)			Placebo (N=23)		
	T0	T1	p	T0	T1	p
Idade, anos (média±SD)	54,7±13,9	-	-	52±12,6	-	-
Tempo de diagnóstico, anos (média±SD)	9,3±7,2	-	-	8,1±4,9	-	-
DAS28	2,8±1,2	3,3±1,44	0,263 [◇]	3,0±1,2	3,1±1,2	0,873 [◇]
Escore global do IQSP	9,5±3,0	6,5±3,0	<0,01 [◇]	7,7±3,6	7,2±3,1	0,719 [◇]
Mau sono, n (%)	23(92)	14(56)	<0,01 ^a	16(69,6)	17(68,0)	>0,99 ^a
ESE	8,4±4,8	7,8±4,2	0,635*	9,7±5,4	9,7±4,7	0,89*
SDE, n (%)	10(40)	08(32)	0,687 ^a	10(43,5)	12(52,2)	>0,99 ^a
IDB-II	18,2±10,0	13,1±9,1	<0,01 [◇]	13,4±10,5	12,9±11,3	0,795 [◇]
Sintomas depressivos, n (%)	13(52)	11(44)	0,453 ^a	8(34,8)	8(34,8)	>0,99 ^a

Fonte: Elaborada pelo autor.

Definição das abreviaturas e símbolos: IQSP = Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE = Escala de Sonolência de Epworth; SDE = Sonolência diurna excessiva; IDB-II = Inventário para Depressão de Beck; DAS28 - escore de atividade da doença em 28 articulações; a = Teste exato de Fisher; * = Teste t de Student para amostras pareadas; ◇-teste de Wilcoxon.

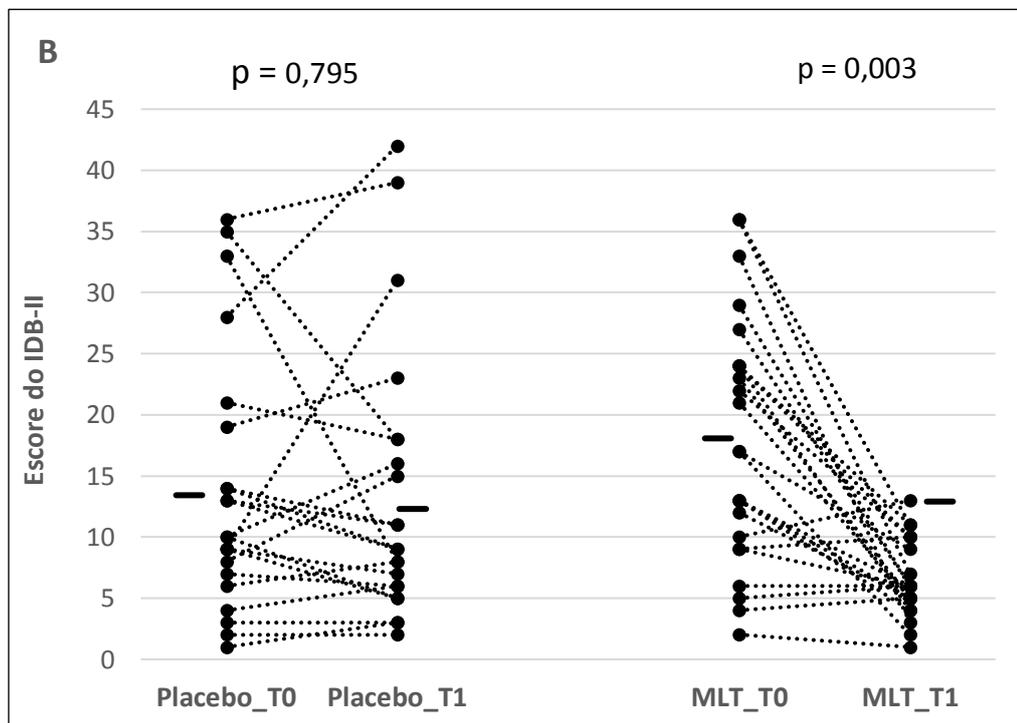
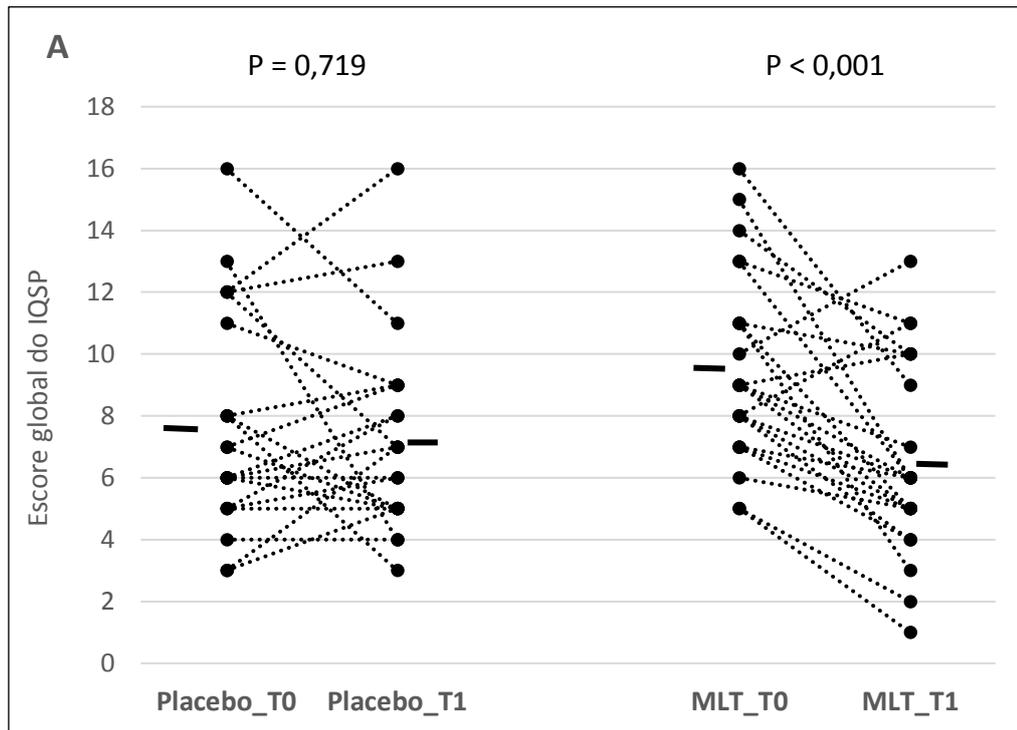
Gráfico 1 - Escores dos componentes do IQSP no início do estudo (T0) e após o tratamento com melatonina ou placebo (T1), em 48 pacientes do gênero feminino com AR



Fonte: Elaborado pelo autor

Abreviaturas e símbolos: EPM - erro padrão da média. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Gráfico 2 – Evolução dos escores IQSP (A) e IDB-II (B) nos grupos MLT e placebo



Fonte: Elaborado pelo autor

Abreviaturas: IQSP = Índice de qualidade de sono de Pittsburgh.

IDB-II = Inventário para depressão de Beck

Os valores médios para ambos os grupos são mostrados como linhas horizontais curtas; Valores de p referem-se à comparação de IQSP e IDB-II antes (T0) e depois (T1) do tratamento.

Os sintomas depressivos, medidos pelo escore do IDB-II, correlacionaram-se positivamente com a qualidade do sono, avaliado pelo escore global do IQSP ($r = 0,39$; $p < 0,01$). Nenhum efeito adverso significativo foi observado. Quatro pacientes do grupo MLT relataram episódios transitórios de náusea leve, sem vômitos, nos primeiros dias do estudo, que não levaram à descontinuação do tratamento.

3.1.4 Discussão

O presente estudo mostra que o tratamento com MLT (5 mg/dia) durante três meses melhora a qualidade do sono e reduz os sintomas depressivos em mulheres com AR, sem alteração significativa na atividade da doença.

O sono de baixa qualidade foi observado na maioria dos participantes deste estudo, corroborando relatos anteriores (TAYLOR-GJEVRE et al., 2011a; WESTHOVENS et al., 2014; SON et al., 2015). A administração de MLT, mas não do placebo, reduziu o número de pacientes com sono ruim (IQSP < 5), além de promover melhora da qualidade do sono na amostra como um todo. Não temos conhecimento de investigações prévias quanto aos efeitos da MLT sobre o sono na AR, apesar de haver evidências de que essa substância pode melhorar o sono em vários distúrbios crônicos, como a doença pulmonar obstrutiva crônica. (NUNES et al., 2008; HALVANI; MOHSENPOUR; NASIRIANI, 2013), asma (CAMPOS et al., 2004), fibrose cística (DE CASTRO-SILVA et al., 2010), doença de Alzheimer (WADE et al., 2014), doença de Parkinson (MEDEIROS et al., 2007), e esclerose múltipla (ADAMCZYK-SOWA et al., 2014).

A prevalência de SDE dentre as participantes deste estudo foi maior do que a relatada para a população saudável (MELLO et al., 2007), embora o escore médio da ESE estivesse dentro dos limites normais. Nenhuma alteração na frequência de hipersonolência ou na média da ESE ao final do período de tratamento foi observada em qualquer um dos grupos, apesar de ter havido uma melhora significativa na qualidade do sono daquele que recebeu MLT. Foi previamente sugerido que a dor poderia aumentar os níveis de alerta em alguns casos de AR, neutralizando o efeito do sono prejudicado na sonolência diurna (WESTHOVENS et al., 2014).

Previamente, estudos envolvendo pacientes com doença de Parkinson e insônia, bem como motoristas de caminhão, não detectaram correlação significativa entre o IQSP e ESE (FABRINI et al., 2002; TSAI et al., 2005; PINHO et al., 2006). Essa associação foi também investigada em uma amostra comunitária incluindo adultos e

idosos, tendo-se verificado que as duas escalas estavam apenas fracamente correlacionadas (BUYSSSE et al., 2008).

Sintomas depressivos foram observados em quase metade do total da amostra analisada, bem acima da frequência observada na população geral (LÉPINE; BRILEY, 2011). Esse achado corrobora estudos prévios, que relatam alta prevalência de transtornos depressivos, associados a graves consequências clínicas, como piora da dor e da atividade da doença, além da redução na eficácia do tratamento em pacientes com AR (MATCHAM et al., 2013; RATHBUN; REED; HARROLD, 2013). Uma ligação entre distúrbios afetivos e inflamação já foi descrita anteriormente, embora ainda precise ser totalmente caracterizada (DANTZER, 2012). A administração de MLT, mas não do placebo, melhorou os sintomas depressivos nas integrantes deste estudo. Uma recente revisão sistemática de oito estudos randomizados, comparando o uso de MLT e placebo em indivíduos com transtornos de humor, concluiu que a MLT é um agente promissor no tratamento desses pacientes e sugeriu a realização de novos estudos nesse campo (DE CRESCENZO et al., 2017).

No presente estudo, os sintomas depressivos foram associados a um sono de má qualidade. É amplamente reconhecido que o sono tem uma relação bidirecional com o humor (WALKER, 2010) e uma relação próxima entre depressão e problemas de sono, particularmente a insônia, já foi descrita (BAGLIONI et al., 2010, 2011; ZHAI; ZHANG; ZHANG, 2015). Também foi relatado que a administração de MLT reduziu os escores de sintomas depressivos e a latência para o sono e aumentou o tempo total de sono em pacientes com depressão e síndrome do atraso na fase do sono (RAHMAN; KAYUMOV; SHAPIRO, 2010).

Nossos resultados indicaram que a MLT, da forma como foi administrada, não alterou significativamente a atividade da doença. Cutolo et al. (1999) relataram que a MLT foi capaz de induzir secreção de IL-2 e produção de NO em culturas de macrófagos sinoviais de AR, sem estimulação prévia. Curiosamente, esse mesmo tipo de macrófagos, após ativados por lipopolissacárides (LPS) e tratados com MLT, mostraram efeito oposto: redução de IL-2, sem aumento de NO; tal resultado foi atribuído a algum mecanismo dose-dependente, exercido pela MLT ou ao estímulo celular alterado em macrófagos de AR (CUTOLO M, VILLAGGIO B, CANDIDO F, VALENTI S, GIUSTI M, FELLI L, SULLI A, 1999).

Sabe-se que o pico da concentração sérica de citocinas pró-inflamatórias produzidas por linfócitos T_H1 (IFN- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 e TNF) ocorre logo após o

pico noturno de secreção endógena de MLT (CUTOLO, 2011). Esses achados levaram alguns autores a especular que a MLT poderia estar envolvida na patogênese da AR, aumentando assim a produção de citocinas pelos macrófagos sinoviais (CARDINALI DP, GARCÍA AP, CANO P, 2004). Sulli et al. (2002) relataram que os níveis séricos de MLT em pacientes com AR, dosados às 08:00 e às 20:00, foram mais elevados e atingiram o pico duas horas mais cedo que no grupo controle, além de permanecerem em platô por duas a três horas, com queda semelhante em ambos os grupos (SULLI et al., 2002). No entanto, Straub et al. (2007) não encontraram diferença significativa na taxa de secreção de MLT entre pacientes com AR e controles quando compararam os resultados de vários estudos publicados anteriormente (STRAUB; CUTOLO, 2007).

É importante salientar que as alterações na secreção de MLT em pacientes com AR podem ser interpretadas tanto como fator causal quanto como resposta compensatória, posterior à própria inflamação articular em curso. De fato, sugeriu-se que a MLT poderia exercer função imunomoduladora, atuando como estimulante em condições basais, imunossupressoras, ou como agente anti-inflamatório, na presença de respostas imunes exacerbadas (CARRILLO-VICO et al., 2013). Ensaio clínico baseado na administração de MLT em pacientes com AR permanecem escassos. Forrest et al. (2007) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com 75 pacientes com AR e concluíram que, ao final de seis meses, a MLT administrada na dose de 10 mg / dia possibilitou o lento desenvolvimento de perfil antioxidante e aumentou as concentrações de alguns marcadores inflamatórios, sem levar a alterações correspondentes nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias ou a qualquer alteração na atividade da doença. O referido estudo não avaliou parâmetros relacionados ao sono ou ao humor (FORREST et al., 2007).

Dentre as limitações do presente estudo, deve-se mencionar que, como não foram incluídos pacientes do gênero masculino, os resultados não podem ser imediatamente extrapolados para toda a população com AR. Por outro lado, devido aos efeitos do gênero já descritos na depressão e às medidas de atividade da doença na AR (GARCÍA-GONZÁLEZ; GAXIOLA-ROBLES; ZENTENO-SAVÍN, 2015), o recrutamento de apenas mulheres permitiu a exclusão de um fator de confusão potencialmente relevante. A falta de medidas objetivas de qualidade do sono foi outra limitação. A qualidade do sono na presente amostra foi avaliada por meio do IQSP, que é um questionário devidamente validado e amplamente utilizado em uma variedade de populações, incluindo pacientes com AR (NICASSIO; ORMSETH; KAY, 2012). A

qualidade do sono é uma construção clínica de fácil aceitação, embora seja um fenômeno complexo. Dada a sua natureza fortemente subjetiva, está correlacionada, mas não é definida com precisão, por medidas laboratoriais. Embora a polissonografia seja o padrão-ouro da avaliação objetiva do sono, tem-se mostrado inferior aos critérios subjetivos na diferenciação entre indivíduos com insônia de controles saudáveis (VGONTZAS AN et al, 1994). Também vale ressaltar que a presença de sintomas depressivos avaliados pelo IDB-II não corresponde necessariamente a um diagnóstico clínico de depressão, o que requer uma entrevista estruturada, a ser realizada por profissional habilitado, em conformidade com os critérios estabelecidos pelo DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), 2013).

Em conclusão, a MLT, como administrada neste estudo, melhora a qualidade do sono e os sintomas depressivos em pacientes com AR, sem alterar o nível de atividade da doença. Novos estudos devem ser conduzidos para aprimorar a compreensão atual da influência da ritmicidade circadiana na patogênese da AR, bem como investigar ainda mais o papel da MLT nesse processo.

3.2 Estudo 2: Qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide

3.2.1 Objetivo

Investigar a relação entre qualidade do sono, fadiga e sintomas depressivos em mulheres com artrite reumatoide (AR).

3.2.2 Pacientes e métodos

Pacientes

Trata-se de um estudo transversal, realizado em pacientes do gênero feminino e com AR estabelecida (≥ 6 meses de duração), atendidos regularmente no ambulatório especializado no Hospital Geral Dr. César Cals, um centro de referência em Fortaleza, Brasil, entre abril de 2014 e dezembro de 2015. Mulheres com idades superiores a 18 anos, que atendiam aos critérios diagnósticos de AR internacionalmente estabelecidos (ALETAHA et al., 2010), e cujo esquema terapêutico não houvesse sido alterado nos últimos 3 meses, foram convidadas a participar do estudo.

Desenho do estudo

Todas as pacientes foram avaliadas quanto à atividade de doença (DAS28), qualidade subjetiva de sono (IQSP), presença de sonolência excessiva diurna (ESE) e sintomas depressivos (IDB-II), utilizando-se os mesmos questionários já descritos no estudo 1. Também foi avaliado o grau de fadiga, por meio da Escala de Gravidade de Fadiga (EGF), também validada para uso no Brasil (MENDES, M.F.; PAVAN, K.; MARANGONI, B. E. M; SCHMIDT, 2008). Esse instrumento (ANEXO B) consiste em uma sequência de 9 afirmações sobre o possível impacto da fadiga nas atividades diárias do paciente. Para cada declaração, envolvendo situações do cotidiano e o quão cada uma delas é capaz de deixar o paciente cansado, deve-se atribuir um valor de 1 a 7, dependendo do grau de concordância (1 = discorda totalmente; 7 = concorda totalmente) relativo aos últimos sete dias. O escore final é a média aritmética dos pontos atribuídos aos 9 itens. Valores acima de 4 são considerados positivos para presença de fadiga (KRUPP et al., 1989).

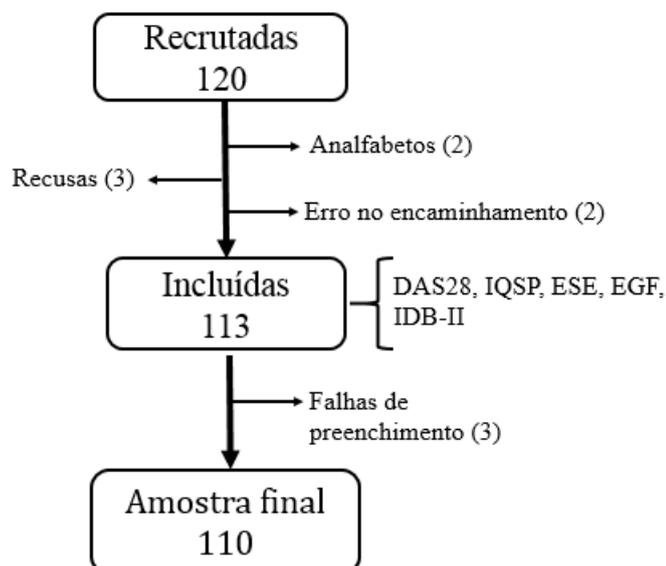
Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm DP ou frequência, conforme apropriado. Para fins de análise, as participantes foram alocadas em duas categorias, de acordo com a presença ($IDB-II > 13$) ou ausência de sintomas depressivos. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste t de Student não pareado foi usado para variáveis com distribuição normal. O teste de Mann-Whitney foi empregado para variáveis que não atendiam ao requisito de homogeneidade. As variáveis categóricas foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para examinar as possíveis associações entre o IDB-II e outras variáveis. Análise de regressão logística foi utilizada para identificar possíveis preditores independentes para a ocorrência de sintomas depressivos (variável dependente) e para descobrir fatores de confusão entre preditores potencialmente independentes, usando uma abordagem passo a passo. A análise estatística foi realizada utilizando o pacote estatístico SPSS V22.0 (IBM Co., Armonk, NY, EUA). As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

3.2.3 Resultados

Cento e dez pacientes do gênero feminino, com idades entre 19 e 79 anos, foram incluídas no estudo, conforme fluxograma 2.

Fluxograma 2 – Processo de inclusão de pacientes no estudo 2.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Sintomas depressivos estiveram presentes em 31,8% das participantes e foram classificados como leves ($13 < \text{IDB-II} \leq 19$) em 14, moderados ($20 \leq \text{IDB-II} \leq 28$) em 13 e graves ($28 < \text{IDB-II} \leq 63$) em seis. Dez pacientes (9,1%) estavam em uso de antidepressivos (amitriptilina: $n = 5$; fluoxetina $n = 2$; duloxetina: $n = 1$; nortriptilina: $n = 1$; amitriptilina + fluoxetina: $n = 1$). Sono de baixa qualidade (IQSP > 5) foi observado em 70,9% das pacientes; fadiga (EGF > 4) em 41,8%; e sonolência diurna excessiva (ESE ≥ 10) em 39%. O nível de atividade da doença foi avaliado em 84 (76,4%) pacientes para as quais a VHS estava disponível no momento em que foram estudadas e foi classificada como moderada / alta (DAS28 $> 3,2$) em 59,5%. Não houve diferença significativa na idade, tempo de diagnóstico e resultados do questionário entre os 26 pacientes com resultados ausentes do DAS28 e outros participantes do estudo.

Em média, as pacientes com sintomas depressivos ($\text{IDB-II} > 13$), quando comparadas àquelas sem sintomas, apresentaram pior qualidade do sono (IQSP: $10,09 \pm 4,1$ vs $7,33 \pm 3,55$, respectivamente), mais fadiga (EGF: $4,69 \pm 1,89$ vs $3,34 \pm 1,8$) e maior nível de atividade da doença (DAS28: $4,36 \pm 1,53$ vs $3,7 \pm 1,39$). A sonolência diurna não foi significativamente diferente entre os dois grupos (Tabela 2).

A análise dos sete componentes do IQSP mostrou que os pacientes com sintomas depressivos apresentaram pior qualidade subjetiva do sono, mais distúrbios do sono e uso de medicamentos para dormir (Gráfico 3). Sessenta e nove (62,7%) pacientes estavam em uso regular de glicocorticoides, 90 (81,8%) em tratamento com MMCD sintéticos; e 23 (20,9%) em uso de MMCD biológicos.

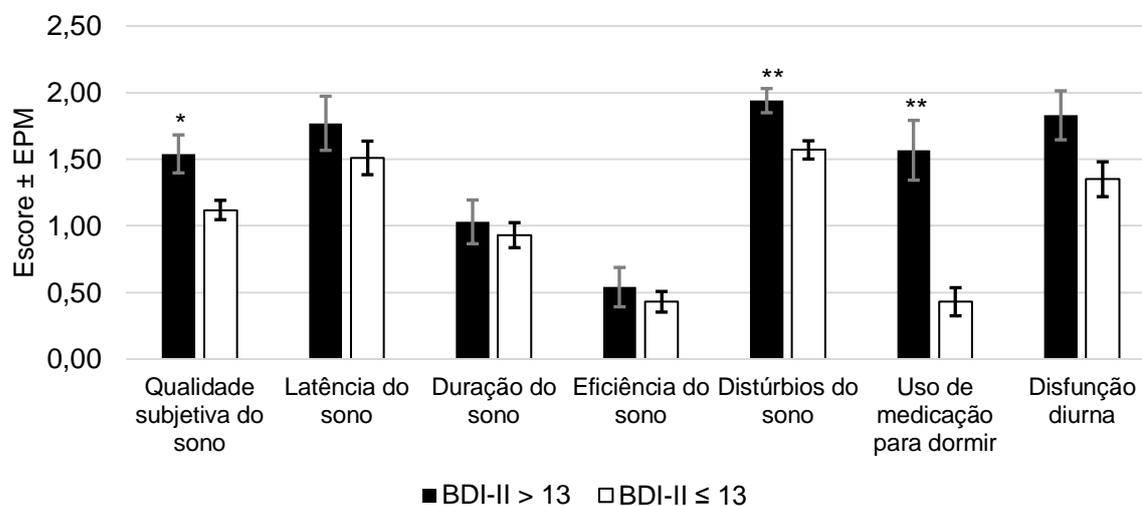
Tabela 2 - Características demográficas e clínicas, qualidade do sono, fadiga e sonolência diurna para 110 pacientes do gênero feminino com AR, em função da presença de sintomas depressivos

	Total n = 110	IDB-II ≤ 13 n = 74	IDB-II > 13 n = 36	p
Idade, anos (média ±DP)	51,2±8,1	52,3±13,3	48,6±12,15	0,054‡
Tempo de doença, anos (média ± DP)	8,1±7,8	8,9±8,5	6,4±5,7	0,147‡
DAS28 escore* (média ± DP)	3,9±1,4	3,7±1,4	4,4±1,5	0,047‡
Atividade da AR moderada/ alta (DAS28> 3,2), n (%) *	50(59,5)	31(53,4)	19(73,1)	0,100†
IQSP escore global (média ± DP)	8,2±3,9	7,3±3,5	10,1±4,1	0,001‡
Sono de má qualidade, n (%)	78(70,9)	48(64)	30(85,7)	0,024†
EGF (média ± DP)	3,8±1,9	3,3±1,8	4,7±1,9	0,001‡
Fadiga, n (%)	47(42,7)	26(34,7)	21(60)	0,014†
ESE (média ± DP)	8,7±5,4	8,4±5,0	9,5±6,1	0,450
SDE, n (%)	43(39,1)	28(37,3)	15(42,9)	0,676†

Fonte: Elaborada pelo autor.

Definições dos símbolos e abreviaturas: * Valores de DAS28 para 84 pacientes; ‡ = Mann-Whitney U; † = teste exato de Fisher; IDB-II = Inventário para Depressão de Beck; DAS28 = escore de atividade da doença em 28 articulações; IQSP = Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; EGF = Escala de Gravidade de Fadiga; ESE = Escala de Sonolência de Epworth; SDE: Sonolência diurna excessiva.

Gráfico 3 – Componentes do IQSP, em função da presença ou não de sintomas depressivos em 110 mulheres com AR



Fonte: Elaborado pelo autor.

Abreviaturas e símbolos: EPM = Erro padrão da média. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

A ocorrência de sintomas depressivos ($IDB-II > 13$) correlacionou-se positivamente com o comprometimento do sono ($r = 0,38$; $p < 0,001$), fadiga ($r = 0,31$; $p = 0,001$) e atividade da doença ($r = 0,33$; $p = 0,002$). A análise de regressão logística, com escores de idade, duração da doença, IQSP, DAS28, EGF e ESE como variáveis independentes, mostrou que o escore global do IQSP foi um preditor independente para a ocorrência de sintomas depressivos (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados das análises de regressão logística, usando sintomas depressivos como variável dependente

Variáveis independentes	B	SE	Wald	p	OR	95% IC for OR	
						inferior	superior
Idade	-0,007	0,023	0,102	0,749	0,993	0,949	1,039
Tempo de diagnóstico	-0,019	0,046	0,160	0,690	0,982	0,896	1,075
DAS28	0,271	0,201	1,819	0,177	1,312	0,884	1,945
IQSP	0,199	0,082	5,837	0,016	1,22	1,038	1,434
EGF	0,024	0,019	1,685	0,194	1,025	0,988	1,063
ESE	-0,013	0,049	0,072	0,789	0,987	0,897	1,086
Constante	-4,320	1,724	6,277	0,012	0,013		

Fonte: Elaborado pelo autor.

Legenda:

IC = Intervalo de confiança

OR = Odds ratio

3.2.4 Discussão

Este estudo confirma que os sintomas depressivos, o comprometimento do sono e a fadiga são muito comuns em mulheres com AR. É importante ressaltar que o sono ruim foi considerado um preditor independente de sintomas depressivos nessas pacientes.

Quase um terço das participantes deste estudo apresentou sintomas depressivos. Estudos retrospectivos envolvendo um grande número de indivíduos também encontraram alta prevalência de sintomas depressivos na AR (MATCHAM et al., 2013). Lin et al. (2015), em estudo com 3698 pacientes recém-diagnosticados com AR e 7396 controles, relataram uma forte relação entre o diagnóstico de AR e o risco de depressão. Esses pesquisadores estimaram que a incidência de depressão na coorte de AR foi 1,74 vez maior do que em indivíduos sem AR (LIN et al., 2015). Wang et al. (2014) analisaram dados de 18.285 pacientes com AR e observaram um aumento de duas vezes no risco de desenvolver transtorno depressivo entre esses indivíduos (WANG et al.,

2014). Nossos resultados confirmam que os casos de AR com sintomas depressivos apresentam níveis mais altos de atividade da doença do que pacientes sem esses sintomas. Anteriormente, mulheres com AR em uso de baixas doses de metotrexato ou prednisona foram estudadas prospectivamente por Zautra e colaboradores (2004). Ficou constatado, primeiramente, que uma depressão basal mais alta era preditiva de futuros aumentos na intensidade da dor. Adicionalmente, comprovaram que a depressão também atua como moderador do estresse e do seu impacto na dor (ZAUTRA; SMITH, 2001; ZAUTRA et al., 2004). Matcham e colaboradores (2016) relataram que a depressão basal e o estado de ansiedade em pacientes com AR podem prever a atividade da doença e a incapacidade após um período de dois anos de acompanhamento (MATCHAM et al., 2016).

Neste estudo, o sono de má qualidade esteve presente em mais de dois terços das participantes. Esse achado está de acordo com relatos anteriores de alta prevalência de problemas de sono em pacientes com AR, envolvendo vários domínios do IQSP (NICASSIO; ORMSETH; KAY, 2012; SON et al., 2015). Estudo retrospectivo conduzido por Austad e colaboradores (2016), abrangendo 986 pacientes com AR, constatou que a má qualidade do sono estava associada ao aumento dos níveis de dor, fadiga e atividade da doença (AUSTAD et al., 2016). As citocinas, principalmente TNF- α e IL-6, que desempenham um papel significativo na patogênese da AR, podem estar também envolvidas nos problemas de sono observados nesses pacientes (TAYLOR-GJEVRE et al., 2011b). Foi relatado anteriormente que a privação de sono pode aumentar a concentração do *Toll-like receptor 4* (TLR-4) que, por sua vez, estimula a produção de IL-6 e TNF- α , duas citocinas pró-inflamatórias diretamente envolvidas na AR (IRWIN et al., 2006). Além disso, a privação do sono pode levar a uma maior expressão de genes relacionados a essas citocinas através da ativação do fator nuclear - kappa B (NF- κ B), que é a principal via reguladora da transcrição gênica na cascata de sinalização inflamatória (IRWIN et al., 2008).

Este estudo confirma achados prévios de alta frequência de fadiga na AR (OVERMAN et al., 2016). Embora seja geralmente reconhecido que a inflamação é um fator importante no desenvolvimento da fadiga na AR, também há evidências de que vias não inflamatórias possam estar envolvidas (STEENBERGEN et al., 2015). É provável que a fadiga tenha origem multifatorial, provavelmente envolvendo uma ampla gama de fatores, que podem incluir obesidade, sedentarismo, distúrbios do sono, perda de massa muscular e depressão (KATZ et al., 2016).

Neste estudo, mais de um terço dos sujeitos apresentavam sonolência diurna excessiva, frequência muito superior à relatada para a população adulta global (SANTOS-SILVA et al., 2010; FORD et al., 2016), embora não tenha sido encontrada diferença entre as participantes com e sem sintomas depressivos. Um estudo anterior, realizado em pacientes com AR, encontrou uma correlação negativa entre a atividade da doença e a sonolência diurna subjetiva. Foi sugerido que um aumento do grau de alerta causado pela dor, que piorou concomitantemente à atividade da doença, poderia reduzir a sonolência nesses indivíduos (WESTHOVENS et al., 2014).

Um achado importante no presente estudo é a associação entre má qualidade do sono e sintomas depressivos, independente de outros fatores, como fadiga, sonolência e nível de atividade da doença. O distúrbio do sono é geralmente reconhecido como uma das principais características da depressão (BAGLIONI et al., 2010). No entanto, a relação entre o sono insatisfatório e os sintomas depressivos é provavelmente bidirecional e pode envolver múltiplos fatores (PAUDEL et al., 2008; BARCLAY; GREGORY, 2013). Estudos anteriores mostraram uma correlação significativa entre os escores globais do IQSP e as medidas de depressão (JI et al., 2017), assim como indivíduos deprimidos apresentaram tais escores significativamente maiores do que os controles normais (OVERMAN et al., 2016). Foi sugerido que o IQSP é melhor que as medidas objetivas de sono (como a polissonografia) para detectar percepções negativas quanto ao sono em pacientes com depressão (GRANDNER et al., 2006).

Entre as limitações do presente estudo, deve-se mencionar que, como não foram incluídos pacientes do gênero masculino, esses resultados não podem ser imediatamente extrapolados para toda a população com AR. Por outro lado, devido aos efeitos anteriormente descritos quanto ao gênero nas medidas de atividade da doença na AR (SOKKA et al., 2009), o recrutamento apenas de mulheres permitiu a exclusão de um fator de confusão potencialmente relevante.

Também deve-se ter em mente que, devido ao seu desenho transversal, a causalidade não pode ser implicada neste estudo. Além disso, é importante notar que há uma distinção entre a presença de sintomas depressivos, conforme avaliado pelo IDB-II, e o diagnóstico de transtorno depressivo, conforme definido pelo DSM-V, que geralmente requer uma criteriosa avaliação do quadro clínico por um especialista e a realização de entrevista estruturada.

Em conclusão, este estudo mostra uma alta frequência de sono prejudicado, fadiga e sintomas depressivos em pacientes com AR. O sono ruim, observado na maioria dos pacientes, foi um preditor de sintomas depressivos.

Assim, o presente estudo sugere que os problemas do sono devam ser mais ativamente investigados e que medidas simples destinadas a promover a higiene do sono podem contribuir para o controle dos sintomas depressivos nessa população.

3.3 Estudo 3: Avaliação actigráfica do ciclo vigília-sono em mulheres com artrite reumatoide

3.3.1 Objetivos

Em pacientes com AR estabelecida (≥ 6 meses), comparativamente a adultos saudáveis:

- 1) Identificar alterações do ciclo vigília-sono, utilizando actigrafia em ambiente domiciliar.
- 2) Investigar possíveis associações entre qualidade subjetiva do sono, fadiga, sonolência diurna e sintomas depressivos com dados actigráficos.

3.3.2 Método

Sujeitos do estudo

Vinte e nove pacientes, com diagnóstico estabelecido de AR (ALETAHA et al., 2010), atendidas no Ambulatório de Reumatologia do Hospital Geral Dr. Cesar Cals, foram consecutivamente incluídas no estudo. Pacientes com mudança no regime terapêutico, história de exacerbação da doença ou hospitalização nas oito semanas precedentes à consulta, não foram incluídas. Doze mulheres, pareadas por idade e sem evidência clínica de AR ou qualquer outra condição médica crônica, compuseram o grupo controle. Nenhuma das pacientes ou controles realizava trabalho noturno ou em turnos alternados. Não foram incluídas pacientes ou voluntárias em uso de fármacos antidepressivos, hipnóticos ou sedativos. O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (Nº 562.792-14) (ANEXO E) e um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido em todos os casos (APÊNDICE A). Importante ressaltar que nenhuma das participantes do presente estudo esteve em uso de MLT por pelo menos duas semanas antes e durante os dias de utilização do actígrafo.

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo transversal do ciclo vigília-sono em mulheres com AR estabelecida e controles saudáveis, avaliado através de um monitor de atividade (actígrafo) de punho, em ambiente domiciliar. Trata-se de um método não invasivo, de baixo custo em comparação ao teste padrão-ouro, que é a polissonografia (PSG). Esse método é capaz de estimar parâmetros de sono a partir da análise da frequência e

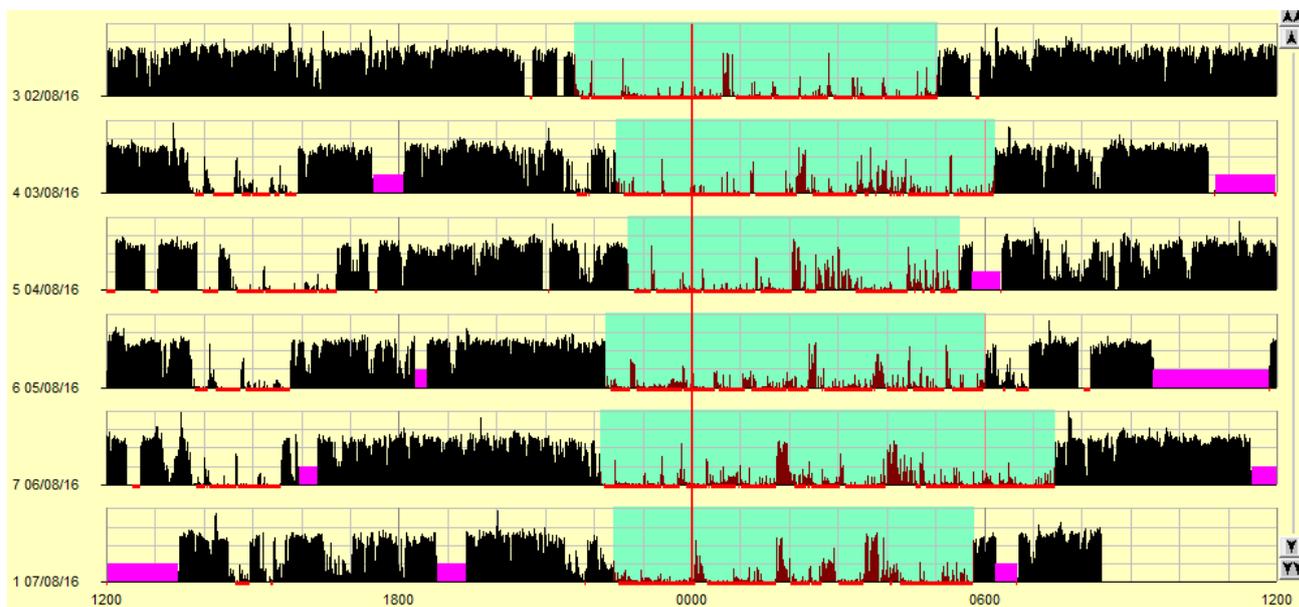
intensidade dos movimentos do punho. A atividade da doença foi aferida por meio do DAS28.

As participantes utilizaram um actígrafo (*Motionlogger; Ambulatory Monitoring Inc.*, Ardsley, NY, USA) em seu punho não dominante durante 5 a 7 dias consecutivos, incluindo um fim de semana, para registrar automaticamente os níveis de atividade a cada 60 segundos (modo ZCM - *zero crossing mode*). As mesmas foram orientadas a permanecer 24 horas por dia utilizando o dispositivo, devendo retirá-lo apenas para tomar banho. Os dados de atividade registrados pelo aparelho foram transferidos para um microcomputador e processados por meio do software *Action W-2 Ambulatory Monitoring*, programado para executar as análises através de um algoritmo específico (Cole-Kripke). O referido algoritmo é capaz de detectar períodos de sono com 85% de concordância e 0,98 de correlação positiva, comparativamente à polissonografia (JEAN-LOUIS et al., 2001). Os resultados gerados dividem cada dia (período de 24h) em intervalos de maior atividade, denominados “Up”, intercalados por intervalos de menor atividade, referidos como “Down”. Os intervalos “Down” representam o principal período de sono do dia, quando os indivíduos estão no leito. Por fim, é gerado um gráfico, denominado actograma linear (Figuras 4 e 5). Para o presente estudo, tendo em vista que nenhuma das participantes exercia trabalho noturno ou em rodízio de turnos, os intervalos “Down” foram, em grande parte, compatíveis a períodos noturnos e os “UP” relativos a períodos diurnos. O software então calcula diversos parâmetros relativos ao ciclo vigília-sono. Dentre os quais, selecionamos os seguintes, relativos ao período noturno: Tempo total de sono (TTS) (soma de todos os períodos em que a frequência de atividade foi mensurada como zero antes de acordar pela manhã, menos a soma dos tempos de todos os despertares), latência para o sono (tempo em minutos para o início do período de sono), tempo acordado após o início do sono (WASO)* (tempo total acordado após o início do período de sono), eficiência do sono (TTS / duração do sono X 100) e nível de atividade. Para o período diurno (“Up”), avaliou-se: Tempo total de sono, nível de atividade e percentual de sono (percentual de minutos definidos como sono).

A qualidade subjetiva de sono, a sonolência diurna, a fadiga e os sintomas depressivos foram avaliados, respectivamente pelos questionários: IQSP, ESE, EGF e IDB-II, anteriormente descritos.

* A sigla WASO (*Wake after sleep onset*) foi mantida neste texto por não haver correspondente a ela registrada em língua portuguesa.

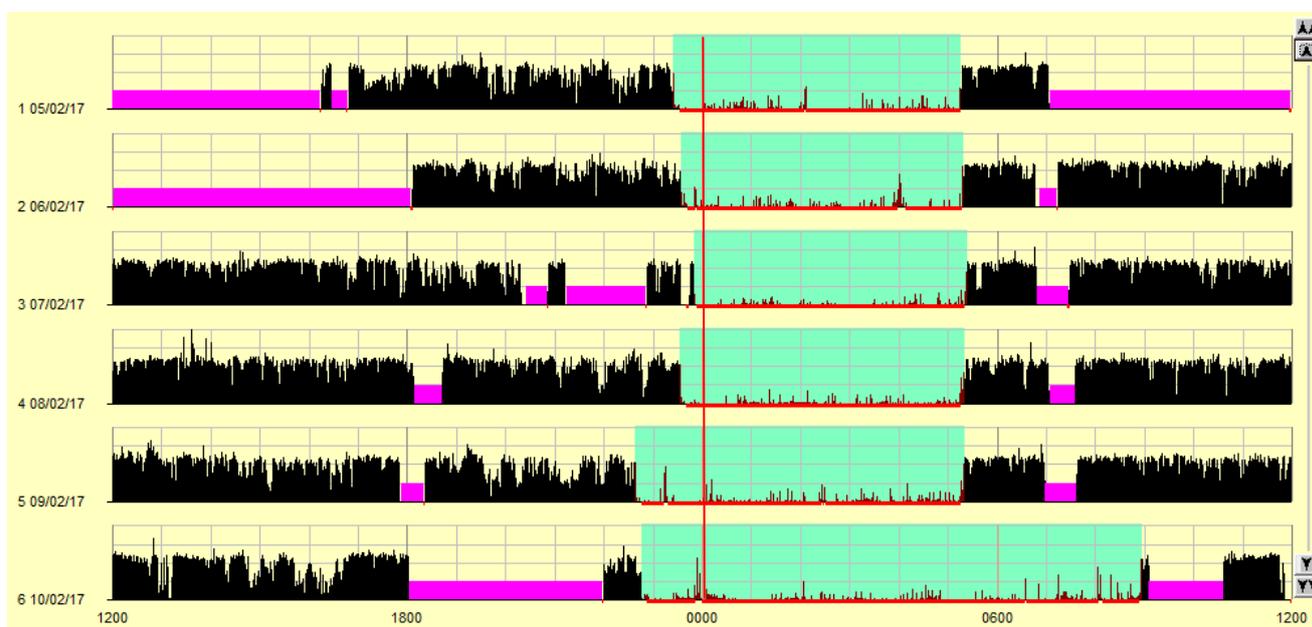
Figura 4 – Actograma linear de uma paciente, 56 anos, com artrite reumatoide



Fonte: Acervo do autor.

Nota: os intervalos marcados em verde são os períodos “Down” e os demais são “Up”. As barras horizontais em rosa são períodos em que o actígrafo ficou fora do punho. Cada período de 24h se inicia às 12:00 de um dia e termina às 12:00 do dia seguinte.

Figura 5 – Actograma linear de um controle saudável, do gênero feminino, com 40 anos



Fonte: acervo do autor.

Nota: os intervalos marcados em verde são os períodos “Down” e os demais são “Up”. As barras horizontais em rosa são períodos em que o actígrafo ficou fora do punho. Cada período de 24h se inicia às 12:00 de um dia e termina às 12:00 do dia seguinte.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa Statistical Package for Social Science V22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Os dados são apresentados como média e desvio padrão, sendo considerados significantes quando $p < 0,05$. Para as variáveis actigráficas, os valores médios foram obtidos para cada participante e então a média de cada grupo (AR e controle) foi calculada. Foi utilizado o Teste de Kolmogorov – Smirnov para a avaliação da normalidade. Para as variáveis com distribuição contínua, foi utilizado o teste t de Student e, para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variâncias, foi empregado o teste não paramétrico U de Mann-Whitney. Usou-se o qui-quadrado para comparação dos grupos quanto à presença de má qualidade de sono (IQSP > 5), SDE (ESE ≥ 10), presença de sintomas depressivos (IDB-II > 13) e baixa eficiência objetiva do sono ($< 85\%$). Coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para avaliar a associação entre as mensurações actigráficas e os escores do IQSP, ESE, EGF, IDB-II e DAS28, bem como idade.

3.3.3 Resultados

As características demográficas, clínicas, dados actigráficos e de questionários das pacientes e controles encontram-se descritos na tabela 4. O escore do DAS28 variou de 1,36 a 5,06, com valor médio \pm DP de $2,84 \pm 0,9$. Dezoito pacientes estavam em uso de MMCD sintéticos, nove eram tratadas com MMCD biológicos e 16 utilizavam corticosteroides.

Má qualidade de sono (IQSP > 5) foi observada em 21 pacientes com AR (72,4%) e cinco controles (41,7%; $p = 0,063$). Quatorze pacientes (48,3%) e três controles (25%) foram caracterizadas como tendo SDE, sem diferença significativa entre os grupos. A presença de sintomas depressivos foi detectada em 14 pacientes (48,3%) e quatro controles (33,3%), sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,38$). Já com relação à fadiga, as incidências médias foram de, respectivamente, 12 (41,4%) e 5 (41,7%; $p = 0,986$) nos grupos teste e controle, adotando-se como ponto de corte para definição de fadiga, EGF > 4 .

Tabela 4 – Características clínicas, demográficas, dados actigráficos, qualidade de sono, fadiga, sonolência diurna e sintomas depressivos em 29 mulheres com AR e 12 controles

Variáveis	Pacientes Média ± DP (N=29)	Controles Média ± DP (N=12)	p
Idade (anos)	51,7±15,9	52,9±12,2	0,409 ^t
DAS28*	2,84±0,93	-	-
Tempo de diagnóstico (anos)	8,4±7,8	-	-
Actigrafia			
Intervalos “Down”			
Tempo total de sono (min)	321,2±82,01	335,83±73,84	0,841 [◇]
Latência para o sono (min)	8,2±2,76	7,33±1,93	0,078 [◇]
WASO (min)	75,88±46,63	53,88±35,69	0,535 [◇]
Eficiência do sono (%)	80,19±12,8	86,93±8,44	0,889 [◇]
Atividade média	27,81±11,19	22,96±9,05	0,395 [◇]
Intervalos “Up”			
Tempo total de sono (min)	44,93±29,49	39,07±31,29	0,317 ^t
Percentual de sono (%)	4,79±2,83	4,67±3,04	0,555 [◇]
Atividade média	214,43±24,22	208,68±17,51	0,689 [◇]
Questionários			
IQSP	8±3,46	6,22±3,15	0,289 [◇]
Mau sono (Sim/Não)	21/8	5/7	0,063 [‡]
EGF	3,8±1,83	3,94±2,25	0,638 [◇]
Fadiga (Sim/Não)	12/17	5/7	0,986 [‡]
ESE	8,9±5,2	6,89±4,96	0,312 [◇]
SDE (Sim/Não)	14/15	3/9	0,169 [‡]
IDB-II	15,6±10,76	12,33±6,61	0,548 [◇]
Sintomas depressivos (Sim/Não)	14/15	4/8	0,283 [‡]
Componentes do IQSP			
Qualidade Subjetiva	1,2±0,74	0,78±0,67	0,222 [◇]
Latência do sono	1,6±1,01	1,33±1,22	0,638 [◇]
Duração do sono	0,7±0,88	0,78±0,67	0,496 [◇]
Eficiência do sono	0,7±1	0,11±0,33	0,171 [◇]
Distúrbios do Sono	1,8±0,58	1,67±0,71	0,638 [◇]
Medicamento para dormir	1,1±1,3	0,56±1,13	0,342 [◇]
Disfunção diurna	1,3±1,06	1±0,5	0,624 [◇]

Fonte: Elaborada pelo autor.

Definição dos termos, abreviações e símbolos: DP = Desvio padrão; min = minutos; DAS28 = Escore de atividade da doença; Down = Principal período de sono (maior inatividade) do dia; Up = Intervalo entre dois períodos “Down” sucessivos (maior atividade); WASO = tempo acordado após o início do sono; IQSP = Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; EGF = Escala de gravidade de fadiga; ESE = Escala de sonolência de Epworth; SDE = Sonolência diurna excessiva; IDB-II = Inventário para depressão de Beck; t = teste t de Student não pareado; ◇ = teste U de Mann – Whitney; ‡ Qui-quadrado. * n=18 pacientes.

Os resultados das análises de correlação entre as variáveis objetivas (actigráficas) e subjetivas (qualidade de sono, sonolência diurna, fadiga e sintomas depressivos) encontram-se sumarizados na tabela 5. Durante o período “Up” (maior atividade), no grupo com AR, a intensidade da fadiga, medida pelo escore da EGF, associou-se inversamente com o TTS ($\rho = -0,39$; $p = 0,041$) e com o percentual de sono ($\rho = -0,46$; $p = 0,013$) e diretamente com o nível de atividade média ($\rho = 0,43$; $p = 0,022$). Neste mesmo grupo, a intensidade dos sintomas depressivos, avaliados pelo IDB-II, associou-se inversamente ao percentual de sono ($\rho = -0,44$; $p = 0,02$). No grupo controle, observou-se uma associação direta entre o TTS, medido pela actigrafia, e pior qualidade do sono, determinada pelo escore do IQSP ($\rho = 0,72$; $p = 0,028$). No período “Down” (menor atividade), não foram encontradas associações significantes em nenhum dos grupos quanto às variáveis objetivas (actigráficas) e subjetivas.

Tabela 5 – Correlações entre as variáveis Objetivas e dados subjetivos entre pacientes (n = 29) e controles (n = 12)

	Idade		IQSP global		ESE		EGF		IDB-II		DAS28
	AR	Contr.	AR	Contr.	AR	Contr.	AR	Contr.	AR	Contr.	AR
Actigrafia (Intervalos “Down”)											
Tempo total de sono (min)	-0.11	-0,27	0.13	-0.18	-0.05	-0.44	0.16	-0.53	0.15	-0.13	-0.05
Latência para o sono (min)	-0.04	0,00	-0.01	-0.04	-0.01	0.13	-0.07	-0.15	-0.12	0.33	0.37
WASO (min)	0.25	-0,04	0.06	0.42	-0.04	-0.14	0.29	0.12	-0.02	0.62	-0.34
Eficiência do sono (%)	-0.29	0,02	0.04	-0.35	-0.03	0.10	0.70	-0.07	0.08	-0.55	0.20
Atividade média	0.37	0,10	-0.04	0.39	0.10	-0.08	-0.09	0.17	0.01	0.59	-0.21
Actigrafia (Intervalos “Up”)											
Tempo total de sono	0.04	0.44	0.01	0.72*	0.03	0.11	-0.39*	0.55	-0,37	0.24	-0.11
% de sono	0.13	0.23	-0.03	0.49	0.12	0.29	-0.46*	0.267	-0,44*	0.08	-0.14
Atividade média	-0.11	-0.32	0.10	-0.37	-0.08	-0.34	0.43*	-0.367	0,16	0.42	-0.16

Fonte: Elaborada pelo autor.

DAS28 = Escore de atividade da doença; Down = Principal período de sono (maior inatividade) do dia; Up = Intervalo entre dois períodos “Down” sucessivos (maior atividade); WASO = tempo acordado após o início do sono; IQSP = Índice de qualidade de sono de Pittsburgh; EGF = Escala de gravidade de fadiga; EGF = Escala global de fadiga; ESE = Escala de sonolência de Epworth; IDB-II = Inventário para depressão de Beck. * p < 0,05.

3.3.4 Discussão

O presente estudo demonstra que, em mulheres com AR predominantemente bem controlada, a avaliação actigráfica não revela alterações significativas, embora tenha sido observada uma tendência ao prolongamento da latência para o sono durante o período “Down”. No período “Up”, a intensidade da fadiga nestes indivíduos relaciona-se diretamente com o nível de atividade e inversamente com o tempo e o percentual de sono. Uma maior intensidade de sintomas depressivos associa-se a uma redução do percentual de sono nesta população.

Estudos prévios utilizando actigrafia para a avaliação objetiva da qualidade do sono na AR são escassos. Lavie e colaboradores (1992), num pequeno estudo de pacientes com AR usando actigrafia durante apenas quatro noites, relataram pior qualidade do sono em comparação a controles normais e pacientes com dor lombar, além de ausência de relação entre parâmetros actigráficos e status clínico (LAVIE et al., 1992). Clarke e colaboradores (2013) realizaram estudo exploratório do uso de actigrafia em dez pacientes com AR em atividade, usando corticosteroides no período noturno, e relataram boa tolerabilidade do método e ausência de correlação clara entre medidas objetivas e subjetivas do sono e atividade de doença (CLARKE; WILSON; KIRWAN, 2013). A ausência de diferenças significativas entre os grupos em relação aos parâmetros actigráficos neste estudo pode ser secundária ao baixo nível médio de atividade da doença. Deve-se ressaltar, no entanto, tendência para um aumento da latência para o início do sono nos pacientes com AR, embora os valores médios possam ser considerados normais em comparação a controles históricos para população feminina (SAHLIN et al., 2009).

Os estudos de polissonografia de noite inteira para investigação do sono de pacientes com AR também são em número limitado e produziram resultados controversos. Hirsch e colaboradores (1994) estudaram 19 pacientes com AR, dos quais 11 apresentavam doença ativa, e relataram fragmentação do sono, demonstrada por aumento significativo da latência para o sono, WASO, frequência de despertares e redução da eficiência do sono, embora sem diferenças nos parâmetros de arquitetura do sono. Um elevado percentual dos pacientes estudados apresentava síndrome de movimentos periódicos de extremidades (HIRSCH et al., 1994). Drewes e colaboradores (1998) realizaram avaliação polissonográfica de 41 pacientes com AR, em acompanhamento ambulatorial e 19 controles sem AR e observaram ausência de diferenças significativas na macroestrutura do sono entre os dois grupos, apesar do relato pelos pacientes de pior qualidade subjetiva, maior dificuldade para iniciar o sono e sonolência diurna mais intensa. Análise dos subgrupos com doença mais e menos ativa também não mostrou diferença significativa nos parâmetros derivados da PSG. A frequência de movimentos

periódicos de extremidade foi maior nos pacientes com AR que nos controles (DREWES et al., 1998). Roehrs e colaboradores (2013) realizaram estudo de polissonografia seguido de teste de latências múltiplas do sono de 16 pacientes com AR e idêntico número de pacientes com fibromialgia e de controles saudáveis. Os investigadores observaram uma redução do TTS e aumento do WASO nos pacientes com AR comparados aos controles saudáveis, sem outras diferenças significativas. Os pacientes com AR não apresentaram anormalidade nos testes de latências múltiplas do sono, ao contrário dos indivíduos com fibromialgia (ROEHRS et al., 2013).

Os resultados obtidos demonstram um escore médio elevado do IQSP e a presença de má qualidade subjetiva do sono em mais de dois terços dos pacientes, embora não tenha sido demonstrada diferença significativa em relação aos controles. Estes achados corroboram relatos anteriores de alta prevalência de sono de baixa qualidade de sono em pacientes com AR (NICASSIO; ORMSETH; KAY, 2012; SON et al., 2015). Os problemas de sono nos pacientes com artrite reumatoide parecem estar primariamente relacionados à depressão, dor e atividade da doença (NICASSIO; ORMSETH; KAY, 2012; WESTHOVENS et al., 2014; AUSTAD et al., 2016), fatores que também se associam à fadiga nesses pacientes (NICASSIO et al., 2013). Na amostra estudada, a ausência de diferença na gravidade da fadiga e dos sintomas depressivos entre pacientes com AR e controles está, possivelmente, relacionada ao baixo nível de atividade da doença.

Neste estudo, observou-se forte correlação entre o TTS e a qualidade do sono, medida pelo escore global do IQSP, no grupo controle. A ausência dessa correlação no grupo com AR pode dever-se, potencialmente, a diversos fatores, incluindo uso de medicamentos que interferem com o sono, duração e intensidade da dor, comorbidades, incluindo distúrbios primários do sono (BJURSTROM; IRWIN, 2016), e deverá ser esclarecida em estudos futuros.

O uso do actígrafo foi bem tolerado pelas pacientes e controles, não tendo sido registradas queixas ou casos de abandono. A actigrafia é amplamente reconhecida como um método simples, prático e de baixo custo para a avaliação do ritmo vigília-sono, capaz de coletar dados relativos a vários dias sucessivos, no ambiente domiciliar (ANCOLI-ISRAEL et al., 2003).

As limitações do presente estudo foram, em geral, semelhantes às já descritas nos dois estudos anteriormente descritos.

Em conclusão, não foram encontradas evidências de alterações significativas dos parâmetros actigráficos e continuidade do sono em mulheres com AR bem controlada. No período de maior atividade (diurno), a fadiga correlacionou-se inversamente com o tempo total de sono e o percentual de sono e diretamente com o grau de atividade média. Ademais, a intensidade dos sintomas depressivos nessas pacientes associou-se negativamente com o percentual de sono nesse mesmo período do dia. Não houve associação entre os parâmetros actigráficos analisados no presente estudo com a qualidade subjetiva do sono ou com a gravidade da sonolência diurna excessiva.

Tendo em vista a boa tolerabilidade deste método, sugere-se que novos estudos, incluindo maior número de pacientes, com proporção mais elevada daquelas com a doença em atividade mais alta, sejam realizados para caracterizar de forma objetiva o sono destes pacientes, em seu contexto natural.

4 CONCLUSÕES

Sono de má qualidade, fadiga, sonolência diurna e sintomas depressivos têm elevada frequência em pacientes do gênero feminino com AR.

A propensão ao desenvolvimento de sintomatologia depressiva em pacientes do gênero feminino com AR aumenta de forma diretamente proporcional à piora da qualidade de sono.

O uso de melatonina exógena, na dose de 5mg/dia, por um período de 90 dias em pacientes do gênero feminino com AR:

- Não provoca qualquer alteração na atividade da doença.
- Promove melhora da qualidade de sono e redução na frequência de pacientes com má qualidade de sono.
- Reduz a intensidade dos sintomas depressivos.

Mensurações da qualidade de sono obtidas objetivamente por meio de actigrafia mostraram-se um método prático e de boa tolerabilidade em mulheres com AR. Nesse contexto, a fadiga parece ser um importante fator de associação com os parâmetros registrados actigraficamente, sobretudo no período diurno.

REFERÊNCIAS

- ABOURAZZAK, F.; EL, L.; HUCHET, D.; LOZAC, R.; HAJJAJ-HASSOUNI, N.; INGELS, A.; CHALÈS, G.; PERDRIGER, A. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 76, p. 648–653, 2009.
- ADAMCZYK-SOWA, M.; PIERZCHALA, K.; SOWA, P.; MUCHA, S.; SADOWSKA-BARTOSZ, I.; ADAMCZYK, J.; HARTEL, M. Melatonin acts as antioxidant and improves sleep in MS patients. **Neurochemical Research**, v. 39, n. 8, p. 1585–1593, 2014.
- ALAM, J.; JANTAN, I.; BUKHARI, S. N. A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 92, p. 615–633, 2017.
- ALBRECHT, U. Timing to Perfection: The Biology of Central and Peripheral Circadian Clocks. **Neuron**, v. 74, n. 2, p. 246–260, 2012.
- ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A. J.; FUNOVITS, J.; FELSON, D. T.; BINGHAM, C. O.; BIRNBAUM, N. S.; BURMESTER, G. R.; BYKERK, V. P.; COHEN, M. D.; COMBE, B.; COSTENBADER, K. H.; DOUGADOS, M.; EMERY, P.; FERRACCIOLI, G.; HAZES, J. M. W.; HOBBS, K.; HUIZINGA, T. W. J.; KAVANAUGH, A.; KAY, J.; KVIEN, T. K.; LAING, T.; MEASE, P.; MÉNARD, H. A.; MORELAND, L. W.; NADEN, R. L.; PINCUS, T.; SMOLEN, J. S.; STANISLAWSKA-BIERNAT, E.; SYMMONS, D.; TAK, P. P.; UPCHURCH, K. S.; VENCOVSKÝ, J.; WOLFE, F.; HAWKER, G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, 2010.
- ALTINDAG, O.; KARAKOC, M.; KOCYIGIT, A.; CELIK, H.; SORAN, N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Biochemistry**, v. 40, p. 167–171, 2007.
- ANCOLI-ISRAEL, S.; COLE, R.; ALESSI, C.; CHAMBERS, M.; MOORCROFT, W.; POLLAK, C. P. The Role of Actigraphy in the Study of Sleep and Circadian Rhythms. **Sleep**, v. 26, n. 3, p. 342–92, 2003.
- ANG, D.; CHOI, H.; KROENKE, K.; WOLFE, F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 32, n. 6, p. 1013–1019, 2005.
- AUSTAD, C.; KVIEN, T. K.; OLSEN, I. C.; UHLIG, T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis is related to fatigue, disease activity, and other patient-reported outcomes. **Scandinavian journal of rheumatology**, v. 9742, n. June, p. 1–9, 2016.
- BAGLIONI, C.; BATTAGLIESE, G.; FEIGE, B.; SPIEGELHALDER, K.; NISSEN, C.; VODERHOLZER, U.; LOMBARDO, C.; RIEMANN, D. Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. **Journal of Affective Disorders**, v. 135, n. 1–3, p. 10–19, 2011.
- BAGLIONI, C.; SPIEGELHALDER, K.; LOMBARDO, C.; RIEMANN, D. Sleep and emotions: A focus on insomnia. **Sleep Medicine Reviews**, v. 14, n. 4, p. 227–238, 2010.
- BARCLAY, N. L.; GREGORY, A. M. Quantitative genetic research on sleep: A review of

normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. **Sleep Medicine Reviews**, v. 17, n. 1, p. 29–40, 2013.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BALL, R.; RANIERI, W. **Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients.** **Journal of personality assessment**, 1996. .

BEGOVICH, A. B.; CARLTON, V. E. H.; HONIGBERG, L. A.; SCHRODI, S. J.; CHOKKALINGAM, A. P.; ALEXANDER, H. C.; ARDLIE, K. G.; HUANG, Q.; SMITH, A. M.; SPOERKE, J. M.; CONN, M. T.; CHANG, M.; CHANG, S.-Y. P.; SAIKI, R. K.; CATANESE, J. J.; LEONG, D. U.; GARCIA, V. E.; MCALLISTER, L. B.; JEFFERY, D. A.; LEE, A. T.; BATLIWALLA, F.; REMMERS, E.; CRISWELL, L. A.; SELDIN, M. F.; KASTNER, D. L.; AMOS, C. I.; SNINSKY, J. J.; GREGERSEN, P. K. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. **American journal of human genetics**, v. 75, n. 2, p. 330–7, 2004.

BELLUCCI, E.; TERENCE, R.; PAGLIA, G. M. C. La; GENTILESCHI, S.; TRIPOLI, A.; TANI, C.; ALUNNO, A. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 34, p. 793–801, 2016.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; DA SILVA MIOZZO, I. C.; DE BARBA, M. E. F.; MENNA BARRETO, S. S. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.

BJURSTROM, M. F.; IRWIN, M. R. Polysomnographic characteristics in nonmalignant chronic pain populations : A review of controlled studies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 26, p. 74–86, 2016.

BRANDSTETTER, S.; RIEDELBECK, G.; STEINMANN, M.; EHRENSTEIN, B.; LOSS, J.; APFELBACHER, C. Pain, social support and depressive symptoms in patients with rheumatoid arthritis: testing the stress-buffering hypothesis. **Rheumatology International**, v. 37, n. 6, p. 931–936, 2017.

BRIGELIUS-FLOHE, R.; MAIORINO, M. Glutathione peroxidases. **Biochim Biophys Acta**, v. 1830, p. 3289–3303, 2013.

BRZUSTEWICZ, E.; BRYL, E. Cytokine The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis – Practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. **Cytokine**, v. 76, n. 2, p. 527–536, 2015.

BUETTNER, G. Superoxide Dismutase in Redox Biology: The roles of superoxide and hydrogen peroxide. **Anticancer Agents Med Chem**, v. 11, n. 4, p. 341–346, 2011.

BUSCEMI, N.; VANDERMEER, B.; HOOLTON, N.; PANDYA, R. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: metanalysis. **British Medical Journal**, v. 332, n. 7538, p. 385–393, 2006.

BUTTGEREIT, F.; SMOLEN, J. S.; COOGAN, A. N.; CAJOCHE, C. Clocking in: chronobiology in rheumatoid arthritis. **Nature Publishing Group**, v. 11, p. 349–356, 2015.

BUYSSE, D.; HALL, M.; STROLLO, P.; KAMARCK, T.; OWENS, J.; LEE, L.; REIS, S.; MATTHEWS, K. Relationships Between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/Polysomnographic Measures in a Community Sample. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 4, n. 6, p. 563–71, 2008.

CAJOCHEN, C. Human circadian melatonin rhythm phase delay during a fixed sleep- wake schedule interspersed with night of sleep deprivation. **Journal of Pineal Research**, v. 35, p. 149–157 p., 2003.

CAMPOS, F. L.; DA SILVA-JÚNIOR, F. P.; DE BRUIN, V. M. S.; DE BRUIN, P. F. C. Melatonin improves sleep in asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 9, p. 947–951, 2004.

CARDINALI, D. P.; SRINIVASAN, V.; BRZEZINSKI, A.; BROWN, G. M. Melatonin and its analogs in insomnia and depression. **Journal of Pineal Research**, v. 52, n. 4, p. 365–375, 2012.

CARDINALI DP, GARCÍA AP, CANO P, E. A. Melatonin role in experimental arthritis. **Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.**, v. 4, n.1, p. 1–10, 2004.

CAROLINA, N.; FLAVELL, R. A. TGF- β and Regulatory T Cell in Immunity and Autoimmunity. **J Clin Immunol**, v. 28, n. 6, p. 647–659, 2008.

CARRILLO-VICO, A. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients. 2015.

CARRILLO-VICO, A.; LARDONE, P. J.; ÁLVAREZ-SNCHEZ, N.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, A.; GUERRERO, J. M. Melatonin: Buffering the immune system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 4, p. 8638–8683, 2013.

CHANG, H. H.; DWIVEDI, N.; NICHOLAS, A. P.; HO, I. C. The W620 polymorphism in PTPN22 disrupts its interaction with peptidylarginine deiminase type 4 and enhances citrullination and netosis. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 9, p. 2323–2334, 2015.

CHANG, K.; YANG, S. M.; KIM, S. H.; HAN, K. H.; PARK, S. J.; SHIN, J. Il. Smoking and rheumatoid arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 12, p. 22279–22295, 2014.

CHO, H. J.; EISENBERGER, N. I.; OLMSTEAD, R.; BREEN, E. C. Preexisting mild sleep disturbance as a vulnerability factor for inflammation-induced depressed mood: a human experimental study. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. e750, p. 1–7, 2016.

CHOJNACKI, C.; KLUPINSKA, G.; JAWOREK, J.; CHOJNACKI, J. EVALUATION OF MELATONIN EFFECTIVENESS IN THE ADIUVANT TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS. **JOURNAL OF PHYSIOLOGY AND PHARMACOLOGY**, v. 62, n. 3, p. 327–334, 2011.

CHROUSOS, M; WEBER, S. Recombinant Interleukin-6 Activates the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Humans. **Journal of clinical Endocrinology and metabolism**, v. 77, n. 6, p. 1690–1694, 1993.

CLARKE, L. L.; WILSON, S.; KIRWAN, J. R. Using actigraphy to measure sleep patterns in

rheumatoid arthritis: A pilot study in patients taking night-time prednisone. **Musculoskeletal Care**, v. 11, n. 3, p. 179–185, set. 2013.

COOGAN, A. N.; WYSE, C. A. Neuroimmunology of the circadian clock. **Brain research**, v. 1232, p. 104–112, 2008.

CUTOLO M, VILLAGGIO B, CANDIDO F, VALENTI S, GIUSTI M, FELLI L, SULLI A, A. S. Melatonin influences interleukin-12 and nitric oxide production by primary cultures of rheumatoid synovial macrophages and THP-1 cells. **Ann N Y Acad Sci**, v. 876, p. 246–254, 1999.

CUTOLO, M. Rheumatoid arthritis: Circadian and circannual rhythms in RA. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 7, n. 9, p. 500–502, 2011.

DANTZER, R. Depression and inflammation: an intricate relationship. **Biol Psychiatry**, v. 71, p. 4–5, 2012.

DAYER, J.-M.; CHOY, E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. **Rheumatology**, v. 49, n. 1, p. 15–24, 2010.

DE CASTRO-SILVA, C.; DE BRUIN, V. M. S.; CUNHA, G. M. A.; NUNES, D. M.; MEDEIROS, C. A. M.; DE BRUIN, P. F. C. Melatonin improves sleep and reduces nitrite in the exhaled breath condensate in cystic fibrosis - A randomized, double-blind placebo-controlled study. **Journal of Pineal Research**, v. 48, n. 1, p. 65–71, 2010.

DE CRESCENZO, F.; LENNOX, A.; GIBSON, J. C.; CORDEY, J. H.; STOCKTON, S.; COWEN, P. J.; QUESTED, D. J. Melatonin as a treatment for mood disorders: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 136, n. 6, p. 549–558, 2017.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5). Disponível em: <<https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>>.

DOUGADOS, M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 28, n. 3, p. 283–288, 2016.

DREWES, A. M.; SVENDSEN, L.; TAAGHOLT, S. J.; RD, Ê.; NIELSEN, K. D.; HANSEN, B.; BJERREGA, K. SLEEP IN RHEUMATOID ARTHRITIS : A COMPARISON WITH HEALTHY SUBJECTS AND STUDIES OF SLEEP / WAKE INTERACTIONS. **British Journal of Rheumatology**, v. 37, p. 71–81, 1998.

DRUCE, K. L.; JONES, G. T.; MACFARLANE, G. J.; VERSTAPPEN, S. M. M.; BASU, N. The longitudinal course of fatigue in rheumatoid arthritis: Results from the norfolk arthritis register. **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 11, p. 2059–2065, 2015.

DUBOCOVICH, M. L. Melatonin receptors : Role on sleep and circadian rhythm regulation. **Sleep Medicine**, v. 8, p. 34–42, 2007.

EL-MIEDANY, Y. M.; EL RASHEED, A. H. Is anxiety a more common disorder than depression in rheumatoid arthritis? **Joint Bone Spine**, v. 69, n. 3, p. 300–306, 2002.

FABRINI, G.; BARBANTI, P.; AURILIA, C.; VANACORE, N.; PAULETTI, C.; MECO, G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. **Movement**

Disorders, v. 17, p. 1026–30, 2002.

FERRARI, A. J.; SOMERVILLE, A. J.; BAXTER, A. J.; NORMAN, R.; PATTEN, S. B.; VOS, T.; WHITEFORD, H. A. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 471–81, 2013.

FORD, E. S.; CUNNINGHAM, T. J.; GILES, W. H.; CROFT, J. B. Trends in insomnia and excessive daytime sleepiness among US adults from 2002 to 2012. **Sleep Med.**, v. 16, n. 3, p. 372–378, 2016.

FORREST, C. M.; MACKAY, G. M.; STOY, N.; STONE, T. W.; DARLINGTON, L. G. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 4, p. 517–526, 2007.

GALANO, A.; TAN, D. X.; REITER, R. J. On the free radical scavenging activities of melatonin's metabolites, AFMK and AMK. **Journal of Pineal Research**, v. 54, n. 3, p. 245–257, 2013.

GARCÍA-GONZÁLEZ, A.; GAXIOLA-ROBLES, R.; ZENTENO-SAVÍN, T. Oxidative Stress in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Rev Invest Clin**, v. 67, p. 46–53, 2015.

GIBBONS LJ, H. K. Biologic therapy for rheumatoid arthritis: clinical efficacy and predictors of response. **BioDrugs**, v. 23, n. 2, p. 111–124, 2009.

GIBBS, J. E.; RAY, D. W. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 15, n. 1, p. 205, 2013.

GOMES-OLIVEIRA, M. H.; GORENSTEIN, C.; NETO, F. L.; ANDRADE, L. H.; WANG, Y. P. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, n. 4, p. 389–394, 2012.

GRANDNER, M. A.; KRIPKE, D. F.; YOON, I.; YOUNGSTEDT, S. D. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index: Investigation in a non-clinical sample. **Sleep and Biological Rhythms**, v. 4, n. June, p. 129–136, 2006.

HADJIGOGOS, K. The role of free radicals in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Panminerva Medica**, v. 45, n. 1, p. 7–13, 2003.

HALVANI, A.; MOHSENPOUR, F.; NASIRIANI, K. Evaluation of exogenous melatonin administration in improvement of sleep quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Tanaffos**, v. 12, n. 2, p. 9–15, 2013.

HARBUZ, M. S.; JESSOP, D. S. Is there a defect in cortisol production in rheumatoid arthritis? **Rheumatology**, v. 38, p. 298–302, 1999.

HARRISON, O. J.; FOLEY, J.; BOLOGNESE, B. J.; LONG, E.; PODOLIN, P. L.; WALSH, P. T. Airway infiltration of CD4+ CCR6+ Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. **Immunology Letters**, v. 121, n. 1, p. 13–21, 2008.

HASSAN, S. Z.; GHEITA, T. A.; KENAWY, S. A.; FAHIM, A. T.; EL-SOROUGY, I. M.; ABDOL, M. S. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis

patients: relationship to disease manifestations and activity. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 14, p. 325–331, 2011.

HIRSCH, M.; CARLANDER, B.; VERGE, M.; TAFTI, M.; ANAYA, J.; BILLIARD, M.; SANY, J.; AL, H. E. T. OBJECTIVE AND SUBJECTIVE SLEEP DISTURBANCES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS A Reappraisal. v. 37, n. 1, p. 41–49, 1994.

HONDA K, L. D. The Microbiome in Infectious Disease and Inflammation. **Annual Review of Immunology**, v. 30, p. 759–795, 2012.

HOY, D.; MARCH, L.; BROOKS, P.; BLYTH, F.; WOOLF, A.; BAIN, C.; WILLIAMS, G.; SMITH, E.; VOS, T.; BARENDREGT, J.; MURRAY, C.; BURSTEIN, R.; BUCHBINDER, R. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 6, p. 968–974, 2014.

IRWIN, M. R.; OLMSTEAD, R.; CARRILLO, C.; SADEGHI, N.; FITZGERALD, J. D.; RANGANATH, V. K.; NICASSIO, P. M. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. **Sleep**, v. 35, n. 4, p. 537–543, 2012.

IRWIN, M. R.; WANG, M.; CAMPOMAYOR, C. O.; COLLADO-HIDALGO, A.; COLE, S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 16, p. 1756–1762, 2006.

IRWIN, M. R.; WANG, M.; RIBEIRO, D.; CHO, H. J.; PH, D.; BREEN, E. C.; MARTINEZ-MAZA, O.; COLE, S. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. **Biol Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 538–540, 2008.

IWASZKO, M.; ŚWIERKOT, J.; KOLOSSA, K.; JEKA, S.; WILAND, P.; BOGUNIA-KUBIK, K. Polymorphisms within the human leucocyte antigen-E gene and their associations with susceptibility to rheumatoid arthritis as well as clinical outcome of anti-tumour necrosis factor therapy. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 182, n. 3, p. 270–277, 2015.

JEAN-LOUIS, G.; KRIPKE, D. F.; COLE, R. J.; ASSMUS, J. D.; LANGER, R. D. Sleep detection with an accelerometer actigraph: comparisons with polysomnography. **Physiology & Behavior**, v. 72, n. 1–2, p. 21–28, 2001.

JEE, J.; LIM, S.; PARK, J.; KIM, C. Stabilization of all- trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 63, n. 2, p. 134–139, 2006.

JEON CH, AHN JK, CHAI JY, KIM HJ, BAE EK, PARK SH, CHO EY, CHA HS, AHN KS, K. E. Hypoxia appears at pre-arthritis stage and shows co-localization with early synovial inflammation in collagen induced arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 26, n. 4, p. 646–648, 2008.

JI, X. W.; CHAN, C. H. Y.; LAU, B. H. P.; CHAN, J. S. M.; CHAN, C. L. W.; CHUNG, K. F. The interrelationship between sleep and depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial on mind-body-spirit intervention. **Sleep Medicine**, v. 29, p. 41–46, 2017.

JIANG, Q. Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 72, p. 76–90, 2014.

JIANG X, FRISELL T, ASKLING J, KARLSON EW, KLARESKOG L, ALFREDSSON L, K.

H. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? **Arthritis Rheumatol**, v. 67, p. 352–362, 2015.

KÄLLBERG, H.; PADYUKOV, L.; PLENGE, R. M.; RÖNNELID, J.; GREGERSEN, P. K.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. M.; TOES, R. E. M.; HUIZINGA, T. W.; KLARESKOG, L.; ALFREDSSON, L. Gene-Gene and Gene-Environment Interactions Involving HLA-DRB1, PTPN22, and Smoking in Two Subsets of Rheumatoid Arthritis. **The American Journal of Human Genetics**, v. 80, n. 5, p. 867–875, 2007.

KALPAKCIOGLU, B.; SENEL, K. The interrelation of glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase, and glucose-6-phosphate in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical rheumatology**, v. 27, n. 2, p. 141–145, 2008.

KATZ, P.; MARGARETTEN, M.; TRUPIN, L.; SCHMAJUK, G.; YAZDANY, J.; YELIN, E. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis care & research**, v. 68, n. 1, p. 81–90, 2016.

KAWASAKI, E.; ABIRU, N.; EGUCHI, K. Prevention of type 1 diabetes : from the view point of β cell damage. **Diabetes Res. Clin. Pract**, v. 66, p. S27–S32, 2004.

KIM, K. W.; KIM, H. R.; KIM, B. M.; CHO, M. La; LEE, S. H. Th17 cytokines regulate osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. **American Journal of Pathology**, v. 185, n. 11, p. 3011–3024, 2015.

KIRKMAN, H. N.; GAETANI, G. F. Mammalian catalase : a venerable enzyme with new mysteries. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 32, n. 1, p. 44–50, 2006.

KRUPP, L. B.; LA ROCCA, N. G.; MUIR-NASH, J.; STEINBERG, A. D. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. **Archives of Neurology**, v. 46, n. 10, p. 1121–1123, 1989.

LABRECQUE, N.; CERMAKIAN, N. Circadian Clocks in the Immune System. **JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS**, v. 30, n. 4, p. 277–290, 2015.

LAM, J.; TAKESHITA, S.; BARKER, J. E.; KANAGAWA, O.; ROSS, F. P.; TEITELBAUM, S. L. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 12, p. 1481–1488, 2000.

LAVIE, P.; EPSTEIN, R.; TZISCHINSKY, O.; GILAD, D.; NAHIR, M.; LORBER, M.; SCHARF, Y. Actigraphic measurements of sleep in rheumatoid arthritis: comparison of patients with low back pain and healthy controls. **The Journal of Rheumatology**, v. 19, n. 3, p. 362–365, 1992.

LÉPINE, J.; BRILEY, M. The increasing burden of depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 7, n. Suppl 1, p. 3–7, 2011.

LIN, M.-C.; GUO, H.-R.; LU, M.-C.; LIVNEH, H.; LAI, N.-S.; TSAI, T.-Y. Increased risk of depression in patients with rheumatoid arthritis: a seven-year population-based cohort study. **Clinics (São Paulo, Brazil)**, v. 70, n. 2, p. 91–6, 2015.

LIU, C.; WEAVER, D. R.; JIN, X.; SHEARMAN, L. P.; PIESCHL, R. L.; GRIBKOFF, V. K.; REPERT, S. M. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. **Neuron**, v. 19, n. 1, p. 91–102, 1997.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, A.; ÁLVAREZ-SÁNCHEZ, N.; LARDONE, P. J.; CRUZ-CHAMORRO, I.; MARTÍNEZ-LÓPEZ, A.; GUERRERO, J. M.; REITER, R. J.; CARRILLO-VICO, A. Melatonin treatment improves primary progressive multiple sclerosis: A case report. **Journal of Pineal Research**, v. 58, n. 2, p. 173–177, 2015.

MANCHESTER, L. C.; COTO-MONTES, A.; BOGA, J. A.; ANDERSEN, L. P. H.; ZHOU, Z.; GALANO, A.; VRIEND, J.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. **Journal of Pineal Research**, v. 59, n. 4, p. 403–419, 2015.

MATCHAM, F.; NORTON, S.; SCOTT, D. L.; STEER, S.; HOTOPI, M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. **Rheumatology**, v. 55, n. 2, p. 268–278, 2016.

MATCHAM, F.; RAYNER, L.; STEER, S.; HOTOPI, M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 52, n. 12, p. 2136–48, 2013.

MATEEN, S.; MOIN, S.; KHAN, A. Q.; ZAFAR, A.; FATIMA, N. Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. **PloS one**, v. 11, n. 4, p. 1–15, 2016a.

MATEEN, S.; ZAFAR, A.; MOIN, S.; KHAN, A. Q.; ZUBAIR, S. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161–171, 2016b.

MCINNIS, I. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **The new england journal of medicine**, v. 365, p. 2205–19, 2011.

MEDEIROS, C.; DE BRUIN, P.; LOPES, L.; MAGALHÃES, M.; SM, D. L.; DE BRUIN, V. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in Parkinson 's disease. **Journal of Neurology**, v. 254, n. 4, p. 459–464, 2007.

MELLO, M. T.; GIGLIO, S. Del; POMPEIA, C.; TUFIK, S.; MEDICINA, E. P. De. Sleep habits and complaints of adults in the city of São Paulo , Brazil , in 1987 and 1995. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 1505–1515, 2007.

MENDES, M.F.; PAVAN, K.; MARANGONI, B. E. M; SCHMIDT, K. B. Adaptação transcultural da escala de gravidade de fadiga para a língua portuguesa. **Med. reabil**, v. 27, n. 3, p. 69–71, 2008.

MIKULS, T.; SAAG, K.; CRISWELL, L.; MERLINO, L.; CERHAN, J. R. Health related quality of life in women with elderly onset rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 5, p. 952–957, 2003.

MITTAL, M.; SIDDIQUI, M. R.; TRAN, K.; REDDY, S. P.; MALIK, A. B. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury 1 1 1. v. 20, n. 7, p. 1126–1167, 2014.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S.; BERTOLO, M. B.; FREITAS, M. V. C.; SILVA, N. A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R. D. N.; LIMA, R. A. C.; BERNARDO, W. M.; PINHEIRO, G. D. R. C.; KAIRALLA, R. A.; KAWASSAKI, A. D. M. Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, p. 141–157, 2013a.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S.; BERTOLO, M. B.; FREITAS, M. V. C.; SILVA, N. A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R. D. N.; LIMA, R. A. C.; BERNARDO, W. M.; PINHEIRO, G. D. R. C.; KAIRALLA, R. A.; KAWASSAKI, A. D. M. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, p. 158–183, 2013b.

NAIMAIEB BERTOLAZI, A.; CHAVES FAGONDES, S.; SANTOS HOFF, L.; DALLAGASPERINA PEDRO, V.; SALDANHA MENNA BARRETO, S.; JOHNS, M. W.; TO, C.; BERTOLAZI RUA, A. N. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil* , ** Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 9, p. 877–883, 2009.

NANCHAHAL, J.; TAYLOR, P.; FELDMANN, M. Anti-TNF therapy: past , present and future. **International Immunology**, v. 27, n. 1, p. 55–62, 2014.

NICASSIO, P. M.; ORMSETH, S. R.; CUSTODIO, M. K.; IRWIN, M. R.; WEISMAN, M. H. A Multidimensional Model of Fatigue in Patients with Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol**, v. 39, n. 9, p. 1807–1813, 2013.

NICASSIO, P. M.; ORMSETH, S. R.; CUSTODIO, M. K.; OLMSTEAD, R.; WEISMAN, M. H.; IRWIN, M. R. Confirmatory factor analysis of the Pittsburgh Sleep Quality Index in rheumatoid arthritis patients. **Behavioral sleep medicine**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2014.

NICASSIO, P.; ORMSETH, S.; KAY, M. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. **Pain**, v. 153, n. 1, p. 107–112, 2012.

NOZAWA, K.; FUJISHIRO, M.; TAKASAKI, Y.; SEKIGAWA, I. Inhibition of rheumatoid arthritis by blocking connective tissue growth factor. **World J Orthop**, v. 5, n. 5, p. 653–659, 2014.

NUNES, D. M.; MOTA, R. M. S.; MACHADO, M. O.; PEREIRA, E. D. B.; BRUIN, V. M. S. De; BRUIN, P. F. C. De. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. **Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et al.]**, v. 41, n. 10, p. 926–931, 2008.

OKADA, Y.; WU, D.; TRYNKA, G.; RAJ, T.; TERAOKA, C.; IKARI, K.; KOCHI, Y.; OHMURA, K.; SUZUKI, A.; YOSHIDA, S.; GRAHAM, R. R.; MANOHARAN, A.; ORTMANN, W.; BHANGALE, T.; DENNY, J. C.; CARROLL, R. J.; EYLER, A. E.; GREENBERG, J. D.; KREMER, J. M.; PAPPAS, D. A.; JIANG, L.; YIN, J.; YE, L.; SU, D.-F.; YANG, J.; XIE, G.; KEYSTONE, E.; WESTRA, H.-J.; ESKO, T.; METSPALU, A.; ZHOU, X.; GUPTA, N.; MIREL, D.; STAHL, E. A.; DIOGO, D.; CUI, J.; LIAO, K.; GUO, M. H.; MYOUZEN, K.; KAWAGUCHI, T.; COENEN, M. J. H.; VAN RIEL, P. L. C. M.; VAN DE LAAR, M. A. F. J.;

GUCHELAAR, H.-J.; HUIZINGA, T. W. J.; DIEUDÉ, P.; MARIETTE, X.; BRIDGES, S. L.; ZHERNAKOVA, A.; TOES, R. E. M.; TAK, P. P.; MICELI-RICHARD, C.; BANG, S.-Y.; LEE, H.-S.; MARTIN, J.; GONZALEZ-GAY, M. A.; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, L.; RANTAPÄÄ-DAHLQVIST, S.; ARLESTIG, L.; CHOI, H. K.; KAMATANI, Y.; GALAN, P.; LATHROP, M.; RACI CONSORTIUM, M.; GARNET CONSORTIUM, the R.; EYRE, S.; BOWES, J.; BARTON, A.; DE VRIES, N.; MORELAND, L. W.; CRISWELL, L. A.; KARLSON, E. W.; TANIGUCHI, A.; YAMADA, R.; KUBO, M.; LIU, J. S.; BAE, S.-C.; WORTHINGTON, J.; PADYUKOV, L.; KLARESKOG, L.; GREGERSEN, P. K.; RAYCHAUDHURI, S.; STRANGER, B. E.; DE JAGER, P. L.; FRANKE, L.; VISSCHER, P. M.; BROWN, M. A.; YAMANAKA, H.; MIMORI, T.; TAKAHASHI, A.; XU, H.; BEHRENS, T. W.; SIMINOVITCH, K. A.; MOMOHARA, S.; MATSUDA, F.; YAMAMOTO, K.; PLENGE, R. M.; PLENGE, R. M. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, v. 506, n. 7488, p. 376–81, 20 fev. 2014.

OKAMURA, H. Clock genes in cell clocks: roles, actions, and mysteries. *Journal of Biological Rhythms*, v. 19, n. 5, p. 388–399, 2004.

OTA, M.; IWASAKI, Y.; HARADA, H.; SASAKI, O.; NAGAFUCHI, Y.; NAKACHI, S.; SUMITOMO, S.; SHODA, H.; TOHMA, S.; FUJIO, K.; YAMAMOTO, K. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*, v. 7595, n. May, p. 1–7, 2016.

OVERMAN, C. L.; KOOL, M. B.; DA SILVA, J. A. P.; GEENEN, R. The prevalence of severe fatigue in rheumatic diseases: an international study. *Clinical Rheumatology*, v. 35, n. 2, p. 409–415, 2016.

PAUDEL, M. L.; TAYLOR, B. C.; DIEM, S. J.; STONE, K. L.; ANCOLI-ISRAEL, S.; REDLINE, S.; ENSRUD, K. E. Association between depressive symptoms and sleep disturbances in community-dwelling older men. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 56, n. 7, p. 1228–1235, 2008.

PAULA, F. S.; ALVES, J. D. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: Present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics: Targets and Therapy*, v. 8, p. 1–12, 2013.

PERRY, M. G.; KIRWAN, J. R.; JESSOP, D. S.; HUNT, L. P. Overnight variations in cortisol , interleukin 6 , tumour necrosis factor a and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, v. 68, p. 63–68, 2009.

PHULL, A.-R.; NASIR, B.; HAQ, I. ul; KIM, S. J. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-Biological Interactions*, v. 281, p. 121–136, 2018.

PHULL, A.; NASIR, B.; JA, S. Chemico-Biological Interactions Oxidative stress , consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-Biological Interactions*, v. 281, n. May 2017, p. 121–136, 2018.

PIERZCHALA, K.; SOWA, P.; POLANIAK, R.; KUKLA, M.; HARTEL, M. INFLUENCE OF MELATONIN SUPPLEMENTATION ON SERUM ANTIOXIDATIVE PROPERTIES AND IMPACT OF THE QUALITY OF LIFE IN MULTIPLE. n. 7, p. 543–550, 2014.

PINHO, R.; SILVA-JUNIOR, F.; BASTOS, J.; MAIA, W.; MELLO, M. Hypersomnolence and Accidents in Truck Drivers: A Cross-Sectional Study. **Chronobiol Int**, v. 23, n. 5, p. 963–71, 2006.

PRYOR, WA; STONE, K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. **Ann. N. Y. Acad. Sci**, v. 686, p. 12–28, 1993.

PUTTONEN, S.; OKSANEN, T.; VAHTERA, J.; PENTTI, J.; VIRTANEN, M.; SALO, P.; KIVIMAKI, M. Is shift work a risk factor for rheumatoid arthritis? The Finnish Public Sector study. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 4, p. 779–780, 2010.

RAHMAN, S. A.; KAYUMOV, L.; SHAPIRO, C. M. Antidepressant action of melatonin in the treatment of Delayed Sleep Phase Syndrome. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 2, p. 131–136, 2010.

RAITIO, A.; TUOMAS, H.; KOKKONEN, N.; SALO, T.; SORSA, T.; HANEMAAIJER, R.; OIKARINEN, A. Levels of matrix metalloproteinase-2, -9 and -8 in the skin, serum and saliva of smokers and non-smokers. **Archives of Dermatological Research**, v. 297, n. 6, p. 242–248, 2005.

RATHBUN, A. M.; REED, G. W.; HARROLD, L. R. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: A systematic review. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 52, n. 10, p. 1785–1794, 2013.

REITER, R. J.; TAN, D. X.; ROSALES-CORRAL, S.; MANCHESTER, L. C. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 373–384, 2013.

REUMATOLOGIA, S. B. de. **Novas diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide**. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/noticias/novas-diretrizes-de-tratamento-de-artrite-reumatoide-da-sociedade-brasileira-de-reumatologia/#comments>>.

RODRIGUEZ, C.; MAYO, J. C.; SAINZ, R. M.; ANTOLÍN, I.; HERRERA, F.; MARTÍN, V.; REITER, R. J. Regulation of antioxidant enzymes: A significant role for melatonin. **Journal of Pineal Research**, v. 36, n. 1, p. 1–9, 2004.

ROEHRS, T.; DIEDERICHS, C.; GILLIS, M.; BURGER, A. J.; STOUT, R. A.; LUMLEY, M. A.; ROTH, T. Nocturnal sleep , daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls : A preliminary study. **Sleep Medicine**, v. 14, n. 1, p. 109–115, 2013.

ROSE-JOHN, S. Il-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: Importance for the proinflammatory activities of IL-6. **International Journal of Biological Sciences**, v. 8, n. 9, p. 1237–1247, 2012.

SAHLIN, C.; FRANKLIN, K. A.; STENLUND, H.; LINDBERG, E. Sleep in women : Normal values for sleep stages and position and the effect of age , obesity , sleep apnea , smoking , alcohol and hypertension. **Sleep Medicine**, v. 10, n. 9, p. 1025–1030, 2009.

SANTOS-SILVA, R.; BITTENCOURT, L. R. A.; PIRES, M. L. N.; DE MELLO, M. T.; TADDEI, J. A.; BENEDITO-SILVA, A. A.; POMPEIA, C.; TUFIK, S. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 6, p. 520–524, 2010.

SARIYILDIZ, M.; BATMAZ, I.; BOZKURT, M. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. **J Clin Med ...**, v. 6, n. 1, p. 44–52, 2014.

SCHEIERMANN, C.; KUNISAKI, Y.; FRENETTE, P. S. Circadian control of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 3, p. 190–198, 2013.

SCHER, J. U.; UBEDA, C.; ARTACHO, A.; ATTUR, M.; BRUSCA, S.; PATEL, T.; MANASSON, J.; PAMER, E. G. Decreased Bacterial Diversity Characterizes an Altered Gut Microbiota in Psoriatic Arthritis and Resembles Dysbiosis of Inflammatory Bowel Disease. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 1, p. 128–139, 2015.

SCHER JU, LITTMAN DR, A. S. Microbiome in Inflammatory Arthritis and Human Rheumatic Diseases. **Arthritis Rheumatol**, v. 68, n. 1, p. 35–45, 2016.

SCHETT, GEORGE; GRAVALLESE, E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. **Nat Rev Rheumatol**, v. 8, n. 11, p. 656–664, 2012.

SHAH A, S. C. E. **Rheumatoid Arthritis**. Disponível em: <<https://clinicalgate.com/rheumatoid-arthritis-4/>>. Acesso em: 14 jun. 2017.

SHEEHY, C.; MURPHY, E.; BARRY, M. Depression in rheumatoid arthritis: underscoring the problem. **Rheumatology (Oxford)**, v. 45, n. 11, p. 1325–1327, 2006.

SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis research**, v. 4 Suppl 3, p. S265-72, 2002.

SIMPFENDORFER, K. R.; ARMSTEAD, B. E.; SHIH, A.; LI, W.; CURRAN, M.; MANJARREZ-ORDUÑO, N.; LEE, A. T.; DIAMOND, B.; GREGERSEN, P. K. Autoimmune disease-associated haplotypes of BLK exhibit lowered thresholds for B cell activation and expansion of Ig class-switched B cells. **Arthritis and Rheumatology**, v. 67, n. 11, p. 2866–2876, 2015.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2016.

SOKKA, T.; KAUTIAINEN, H.; PINCUS, T.; VERSTAPPEN, S. M.; AGGARWAL, A.; ALTEN, R.; ANDERSONE, D.; BADSHA, H.; BAECKLUND, E.; BELMONTE, M.; CRAIG-MÜLLER, J.; DAMOTA, L. M. H.; DIMIC, A.; FATHI, N. A.; FERRACCIOLI, G.; FUKUDA, W.; GÉHER, P.; GOGUS, F.; HAJJAJ-HASSOUNI, N.; HAMOUD, H.; HAUGEBERG, G.; HENROHN, D.; HORSLEV-PETERSEN, K.; IONESCU, R.; KARATEEW, D.; KUUSE, R.; LAURINDO, I. M. M.; LAZOVSKIS, J.; LUUKKAINEN, R.; MOFTI, A.; MURPHY, E.; NAKAJIMA, A.; OYOO, O.; PANDYA, S. C.; POHL, C.; PREDETEANU, D.; REXHEPI, M.; REXHEPI, S.; SHARMA, B.; SHONO, E.; SIBILIA, J.; SIERAKOWSKI, S.; SKOPOULI, F. N.; STROPUVIENE, S.; TOLOZA, S.; VALTER, I.; WOOLF, A.; YAMANAKA, H. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 12, n. 2, p. R42, 2010.

SOKKA, T.; TOLOZA, S.; CUTOLO, M.; KAUTIAINEN, H.; MAKINEN, H.; GOGUS, F.; SKAKIC, V.; BADSHA, H.; PEETS, T.; BARANAUSKAITE, A.; GÉHER, P. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2009.

SON, C.-N.; CHOI, G.; LEE, S.-Y.; LEE, J.-M.; LEE, T.-H.; JEONG, H.-J.; JUNG, C.-G.; KIM, J.-M.; CHO, Y.-W.; KIM, S.-H. Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population. **The Korean journal of internal medicine**, v. 30, n. 3, p. 384–390, 2015.

STEENBERGEN, H. W. van; TSONAKA, R.; HUIZINGA, T. W. J.; BOONEN, A.; MIL, A. H. M. van der H. Fatigue in rheumatoid arthritis; a persistent problem: a large longitudinal study. **RMD Open**, v. 1, n. 1, p. e000041, 2015.

STRAATEN, H. M. O.; MAN, A. M. E. S.; WAARD, M. C. De. Vitamin C revisited. **Critical Care**, v. 18, p. 1–13, 2014.

STRAUB, R. H.; CUTOLO, M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: Implications for pathophysiology and therapeutic management. **Arthritis and Rheumatism**, v. 56, n. 2, p. 399–408, 2007.

SULLI, a; MAESTRONI, G.; VILLAGGIO, B.; HERTENS, E.; CRAVIOTTO, C.; PIZZORNI, C.; BRIATA, M.; SERIOLO, B.; CUTOLO, M. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 966, n. 1, p. 276–283, 2002.

SZEKANECZ, Z.; PAKOZDI, A.; SZENTPETERY, A.; BESENYEI, T.; KOCH, A. E. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Frontiers in bioscience (Elite edition)**, v. 1, p. 44–51, 2009.

TABASSUM, A.; BRISTOW, R. G.; VENKATESWARAN, V. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy : A good thing ? **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. 3, p. 230–234, 2010.

TAKAHASHI, J. Molecular Architecture of the Circadian Clock in Mammals. **Biological Psychiatry**, v. 83, n. 9, p. S1, 2018.

TAYLOR-GJEVRE, R. M.; GJEVRE, J. A.; NAIR, B.; SKOMRO, R.; LIM, H. J. Components of sleep quality and sleep fragmentation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Musculoskeletal Care**, v. 9, n. 3, p. 152–159, 2011a.

TAYLOR-GJEVRE, R. M.; GJEVRE, J. A.; NAIR, B. V.; SKOMRO, R. P.; LIM, H. J. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 3, n. 5, p. 227–233, 2011b.

TILMANN, A.; KUNZ, D.; MAHLBERG, R.; MU, C.; BES, F.; PSYCHOTHERAPY, D. K. Melatonin in Patients with Reduced REM Sleep Duration : Two Randomized Controlled Trials. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. March, p. 128–134, 2004.

TSAI, P.; WANG, S.; WANG, M.; SU, C.; YANG, T.; HUANG, C.; FANG, S. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects. **Quality of life Research**, v. 14, n. 8, p. 1943–52, 2005.

TSUNO, N.; BESSET, A.; RITCHIE, K. Sleep and depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1254–1269, 2005.

VAN DEN HOEK, J.; BOSHUIZEN, H. C.; ROORDA, L. D.; TIJHUIS, G. J.;

NURMOHAMED, M. T.; DEKKER, J.; VAN DEN BOS, G. A. M. Association of Somatic Comorbidities and Comorbid Depression With Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A 14-Year Prospective Cohort Study. **Arthritis Care and Research**, v. 68, n. 8, p. 1055–1060, 2016.

VASANTHI, P.; NALINI, G.; RAJASEKHAR, G. Role of tumor necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis : a review. p. 270–274, 2007.

VGONTZAS AN, BIXLER EO, KALES A, MANFREDI RL, T. K. Validity and clinical utility of sleep laboratory criteria for insomnia. **Int J Neurosci.**, v. 77, n. 1–2, p. 11–21, 1994.

VIATTE, S.; PLANT, D.; HAN, B.; FU, B.; YOUNG, A.; HYRICH, K. L.; ANN, W. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. **Jama**, v. 313, n. 16, p. 1645–1656, 2015.

VRIEND, J.; REITER, R. J. Melatonin feedback on clock genes : a theory involving the proteasome. **J. Pineal Res.**, v. 58, p. 1–11, 2015.

WADE, A. G.; FARMER, M.; HARARI, G.; FUND, N.; LAUDON, M.; NIR, T.; FRYDMAN-MAROM, A.; ZISAPEL, N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer’s disease: A 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. **Clinical Interventions in Aging**, v. 9, p. 947–961, 2014.

WALKER, M. Sleep, memory and emotion. **Prog Brain Res**, v. 185, p. 49–68, 2010.

WANG, H.; YU, M.; OCHANI, M.; AMELLA, C. A.; TANOVIC, M.; SUSARLA, S.; LI, J. H.; WANG, H.; YANG, H.; ULLOA, L.; AL-ABED, Y.; CZURA, C. J.; TRACEY, K. J. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. **Nature**, v. 421, n. 6921, p. 384–388, 2003.

WANG, S.-L.; CHANG, C.-H.; HU, L.-Y.; TSAI, S.-J.; YANG, A. C.; YOU, Z.-H. Risk of developing depressive disorders following rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e107791, 2014.

WEGNER, N.; LUNDBERG, K.; KINLOCH, A.; FISHER, B.; MALMSTRÖM, V.; FELDMANN, M.; VENABLES, P. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. **Immunol Rev**, v. 233, n. 1, p. 34–54, 2010.

WEGNER, N.; WAIT, R.; SROKA, A.; EICK, S.; LUNDBERG, K.; KINLOCH, A.; CULSHAW, S.; VENABLES, P. J. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. v. 62, n. 9, p. 2662–2672, 2010.

WEIDINGER, A.; KOZLOV, A. V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. **ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING**, v. 20, n. 7, p. 1126–1167, 2015.

WESTHOVENS, R.; VAN DER ELST, K.; MATTHYS, A.; TRAN, M.; GILLOTEAU, I. Sleep problems in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 1, p. 31–40, 2014.

WU, Y.; URSINUS, J.; ZHOU, J.; SCHEER, F. A. J. L.; BAO, A.; JOCKERS, R.;

HEERIKHUIZE, J. Van; SWAAB, D. F. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 148, n. 2–3, p. 357–367, 2013.

XUE, M.; MCKELVEY, K.; SHEN, K.; MINHAS, N.; MARCH, L.; PARK, S.-Y.; JACKSON, C. J. Endogenous MMP-9 and not MMP-2 promotes rheumatoid synovial fibroblast survival, inflammation and cartilage degradation. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 53, n. 12, p. 2270–2279, 2014.

YOSHIDA, K.; HASHIMOTO, T.; SAKAI, Y.; HASHIRAMOTO, A. Involvement of the circadian rhythm and inflammatory cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Journal of Immunology Research**, v. 2014, 2014.

ZAUTRA, A.; SMITH, B. Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Psychosom Med**, v. 63, n. 4, p. 687–96, 2001.

ZAUTRA, A.; YOCUM, D.; VILLANUEVA, I.; SMITH, B.; DAVIS, M.; ATTREP, J.; IRWIN, M. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v. 31, n. 3, p. 457–63, 2004.

ZHAI, L.; ZHANG, H.; ZHANG, D. Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. **Depression and Anxiety**, v. 32, n. 9, p. 664–670, 2015.

ZISAPPEL, N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. **British Journal of Pharmacology**, 2018.

ZUO, L.; ZHOU, T.; PANNELL, B. K.; ZIEGLER, A. C.; BEST, T. M. Biological and physiological role of reactive oxygen species – the good , the bad and the ugly. **Acta Physiologica**, v. 214, n. 3, p. 329–348, 2015.

ZYRIANOVA, Y.; KELLY, B. D.; GALLAGHER, C.; MCCARTHY, C.; MOLLOY, M. G.; SHEEHAN, J.; DINAN, T. G. Depression and anxiety in rheumatoid arthritis: the role of perceived social support. **Irish journal of medical science**, v. 175, n. 2, p. 32–36, 2006.

ANEXOS

ANEXO A - INDÍCE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH (IQSP)

Nome:	Gênero:	Masc. ()	Fem. ()
Idade:	Data:		

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1.	Durante o mês passado, a que horas você geralmente foi se deitar à noite? HORA DE DEITAR USUAL:	
2.	Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você levou para pegar no sono em cada noite? NÚMERO DE MINUTOS:	
3.	HORA DE ACORDAR USUAL:	Fica quanto tempo na cama até se levantar?
4.	Durante o mês passado, quantas horas de sono você teve a noite? (Este número pode ser diferente do número de horas que você passa na cama) HORAS DE SONO POR NOITE:	

5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para dormir devido a...

a. Não conseguir pegar no sono nos primeiros trinta minutos?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

b. Acordar no meio da noite, de madrugada ou muito cedo pela manhã?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

c. Precisar ir ao banheiro no meio da noite?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana
d. Não conseguir respirar confortavelmente?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana
e. Tossir ou roncar alto?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana
f. Sentir muito frio?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana
g. Sentir muito calor?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana

3	3 ou mais vezes por semana
h. Ter sonhos ruins ou pesadelos?	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana
i. Sentir dores	
0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

j. Outra(s) razão(ões); por favor,

descreva: _____

Quantas vezes, você teve problemas para dormir devido a esta(s) razão(ões)?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado, como você classificaria a sua qualidade de sono de uma maneira geral?

0	Muito boa
1	Boa
2	Ruim
3	Muito ruim

7. Durante o mês passado, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou não pelo médico) para ajudá-lo a dormir?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para ficar acordado enquanto dirigia, se alimentava ou estava em alguma atividade social?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

9. Durante o mês passado, que grau de dificuldade você teve para se manter animado e realizar suas tarefas?

0	Nenhuma durante o mês passado
1	Menos de 1 vez por semana
2	1 ou 2 vezes por semana
3	3 ou mais vezes por semana

ANEXO B - ESCALA DE GRAVIDADE DE FADIGA (EGF)

Escolha um número de 1 a 7 que melhor descreva o seu grau de concordância com cada afirmação.

1 = Discorda totalmente da afirmativa

4 = Não concorda nem discorda da afirmativa

7 = Concorda totalmente com a afirmativa

Durante a semana passada, eu acho que:

1. Minha motivação é menor quando estou cansado (a)	1	2	3	4	5	6	7
2. O exercício me causa cansaço	1	2	3	4	5	6	7
3. Fico facilmente cansado (a)	1	2	3	4	5	6	7
4. O cansaço interfere na minha condição física	1	2	3	4	5	6	7
5. O cansaço frequentemente me causa problemas	1	2	3	4	5	6	7
6. Meu cansaço impede a sustentação da minha condição física	1	2	3	4	5	6	7
7. O cansaço interfere em determinados deveres e responsabilidades	1	2	3	4	5	6	7
8. O cansaço é um dos meus três principais sintomas mais incapacitantes	1	2	3	4	5	6	7
9. O cansaço interfere no meu trabalho, família ou vida social	1	2	3	4	5	6	7
Média aritmética do total de Pontos							

ANEXO C- ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESE)

Qual a sua chance de cochilar ou dormir nas situações descritas a seguir, contrariamente a sentir-se apenas cansado? Isso se refere ao seu modo de vida usual nas últimas quatro semanas. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação teria afetado o seu modo de vida. Usando a escala abaixo, tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

Pontuação:

0- Nunca cochila

1- Pequena chance de cochilar

2- Chance razoável ou moderada de cochilar

3- Chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:	Pontuação:			
1. Sentado(a) e lendo	0	1	2	3
2. Assistindo TV	0	1	2	3
3. Sentado(a) sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)	0	1	2	3
4. Como passageiro(a) em um carro por uma hora sem interrupção	0	1	2	3
5. Deitado(a) à tarde quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
6. Sentado(a) e conversando com alguém	0	1	2	3
7. Sentado(a) logo depois do almoço e sem uso de álcool	0	1	2	3
8. No carro, parado por alguns minutos no tráfego	0	1	2	3
Total de Pontos				

ANEXO D - INVENTÁRIO PARA DEPRESSÃO DE BECK (IDB-II)

Escolha, em cada questão, uma das quatro alternativas que mais se assemelha com seus sentimentos nos **últimos 15 (quinze) dias, inclusive hoje**.

1) Tristeza	
0	Eu não me sinto triste
1	Eu me sinto triste grande parte do tempo
2	Estou triste o tempo todo
3	Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar
2) Pessimismo	
0	Não estou desanimado(a) em relação ao meu futuro
1	Eu me sinto mais desanimado(a) quanto ao meu futuro do que de costume
2	Não espero que as coisas dêem certo para mim
3	Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.
3) Fracasso Passado	
0	Não me sinto um(a) fracassado(a)
1	Tenho fracassado mais do que deveria
2	Quando penso no passado vejo muitos fracassos
3	Sinto que, como pessoa, sou um fracasso total
4) Perda de prazer	
0	Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas que eu gosto
1	Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir
2	Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar
3	Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que eu costumava gostar

5) Sentimentos de culpa	
0	Não me sinto particularmente culpado(a)
1	Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito
2	Eu me sinto culpado (a) na maior parte do tempo
3	Eu me sinto culpado(a) o tempo todo
6) Sentimentos de punição	
0	Não sinto que estou sendo punido (a)
1	Sinto que posso ser punido (a)
2	Eu acho que serei punido (a)
3	Sinto que estou sendo punido (a)
7) Autoestima	
0	Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo
1	Perdi a confiança em mim mesmo (a)
2	Estou desapontado(a) comigo mesmo(a)
3	Eu não gosto de mim
8) Autocrítica	
0	Não me critico nem me culpo mais que o habitual
1	Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser
2	Eu me critico por todos os meus erros
3	Eu me culpo por tudo de ruim que acontece
9) Pensamentos ou desejos suicidas	
0	Não tenho nenhum pensamento de me matar
1	Tenho pensamentos de me matar, mas não as levaria isso a diante.
2	Gostaria de me matar
3	Eu me mataria se tivesse oportunidade
10) Choro	
0	Não choro mais do que chorava antes
1	Choro mais agora do que costumava chorar

2	Choro por qualquer coisinha
3	Sinto vontade de chorar, mas não consigo

11) Agitação

0	Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes
1	Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes
2	Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a)
3	Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa

12) Perda de interesse

0	Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades
1	Estou menos interessado(a) pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar
2	Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas
3	É difícil me interessar por alguma coisa

13) Indecisão

0	Tomo minhas decisões tão bem quanto antes
1	Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes
2	Tenho muito mais dificuldades de tomar decisões agora do que antes
3	Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão

14) Desvalorização

0	Não me sinto sem valor
1	Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes
2	Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas
3	Eu me sinto completamente sem valor

15) Falta de energia

0	Tenho tanta energia hoje como sempre tive
1	Tenho menos energia do que costumava ter
2	Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa
3	Não tenho energia suficiente para nada

16) Alterações no padrão de sono	
---	--

0	Não percebi nenhuma mudança no meu sono
1a	Durmo um pouco mais do que o habitual
1b	Durmo um pouco menos do que o habitual
2a	Durmo muito mais do que o habitual
2b	Durmo muito menos do que o habitual
3a	Durmo a maior parte do dia
3b	Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir

17) Irritabilidade	
---------------------------	--

0	Não estou mais irritado(a) do que o habitual
1	Estou mais irritado(a) do que o habitual
2	Estou muito mais irritado(a) do que o habitual
3	Fico irritado(a) o tempo todo

18) Alterações de apetite	
----------------------------------	--

0	Não percebi nenhuma mudança no meu apetite
1a	Meu apetite está um pouco menor do que o habitual
1b	Meu apetite está um pouco maior do que o habitual
2a	Meu apetite está muito menor do que antes
2b	Meu apetite está muito maior do que antes
3a	Não tenho nenhum apetite
3b	Quero comer o tempo todo

19) Dificuldade de concentração	
--	--

0	Posso me concentrar tão bem quanto antes
1	Não posso me concentrar tão bem como habitualmente
2	É muito difícil para mim manter a concentração
3	Eu acho que não consigo me concentrar em nada

20) Cansaço ou fadiga	
0	Não estou mais cansado(a) ou fadigado(a) do que o habitual
1	Fico cansado(a) ou fadigado(a) mais facilmente do que o habitual
2	Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer
3	Eu me sinto muito cansado(a) ou fadigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer
21) Perda de interesse por sexo	
0	Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo
1	Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar
2	Estou muito menos interessado(a) sexo agora
3	Perdi completamente o interesse por sexo

ANEXO E – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR
CAL/S/SES/SUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo prospectivo randomizado dos efeitos da administração crônica de melatonina sobre as manifestações clínicas, o estresse oxidativo, a inflamação e o ritmo vigília-sono em pacientes com artrite reumatoide.

Pesquisador: Fernando Henrique

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 27390014.3.0000.5041

Instituição Proponente: Hospital Geral Dr. César Cals/SES/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 562.792

Data da Relatoria: 14/03/2014

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo prospectivo, randomizado e duplo-cego, com pacientes previamente diagnosticados com artrite reumatoide e em acompanhamento ambulatorial, que receberão melatonina para avaliar melhora da inflamação e do estresse oxidativo

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Investigar os efeitos da melatonina exógena como adjuvante no tratamento de pacientes com Artrite Reumatoide.

Objetivo Secundário:

Estudar, em pacientes com Artrite Reumatoide: o estresse oxidativo; o processo inflamatório; As manifestações articulares; Comprometimento pulmonar; Qualidade de sono; O grau de sonolência diurna; O grau de fadiga; Os sintomas depressivos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A melatonina pode ser considerada um estimulador de sono leve. Na dose e horário utilizados

Endereço: Av. Imperador, nº 372

Bairro: Centro

CEP: 60.015-052

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (853)101-5354

Fax: (853)101-5354

E-mail: ceap@hgcc.ce.gov.br

**HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR
CAL/S/SUS**

Continuação do Parecer: 562.792

neste estudo, não se esperam efeitos colaterais significativos desta substância. O risco de complicações associados à punção venosa é baixo. Ocasionalmente podem ocorrer: hematomas, sangramentos e tonturas.

Benefícios:

Espera-se obter um controle mais adequado dos sintomas da Artrite Reumatóide com o uso da melatonina. Os exames e questionários constantes neste estudo contribuirão ainda mais para o seu acompanhamento clínico realizado por seu médico assistente

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo bem delineado e que poderá contribuir para melhoria no tratamento de pacientes com Artrite Reumatóide

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos dentro dos padrões éticos

Recomendações:

incluir o CEP do Hospital César Cals no TCLE

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado. deverá incluir a referência do CEP conforme solicitado acima

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FORTALEZA, 20 de Março de 2014

Assinador por:
ANTONIO LUIZ CARNEIRO JERONIMO
(Coordenador)

Endereço: Av. Imperador, nº 372

Bairro: Centro

CEP: 60.015-052

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (853)101-5354

Fax: (853)101-5354

E-mail: ceap@hgcc.ce.gov.br

ANEXO F – Formulário para cálculo do DAS28

Formulário DAS28

Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações

Nome: _____

Data: ____/____/____

Edemaciadas

Total: _____

Dolorosas

Total: _____

VHS: _____
 PCR: _____

Com 4 Variáveis Acrescentar:

EVA: _____

10093421 HUM AR - FOLHETO DAS 28 AGO/13

$$\text{DAS28} = 0,56 \cdot \sqrt{\text{dolorosas}} + 0,28 \cdot \sqrt{\text{edemaciadas}} + 0,70 \cdot \ln(\text{VHS}) \cdot \text{EVA}$$

Obs: As articulações em destaque são aquelas avaliadas no DAS28.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DA PESQUISA: Estudo prospectivo randomizado dos efeitos da administração crônica de melatonina sobre as manifestações clínicas, o estresse oxidativo, a inflamação e o ritmo vigília – sono em pacientes com artrite reumatoide.

Este termo de consentimento pode conter palavras ou expressões não comumente utilizadas por você. Caso algum termo não seja claro, por favor, informe para que possamos esclarecer melhor. Nós estamos solicitando a sua colaboração para desenvolvermos esta pesquisa.

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA: O (a) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo sobre o tratamento da Artrite Reumatoide. A Artrite Reumatóide é uma doença crônica, caracterizada por inflamação das articulações e dano progressivo de ossos e cartilagens. Ela é causa frequente de falta ao trabalho e baixa qualidade de vida. A melatonina (MLT) é uma substância produzida naturalmente pelo organismo humano, com importante papel na regulação do sono. Diversos estudos têm mostrado que, além dessa função, a MLT também apresenta ações anti-inflamatórias e antioxidantes e desse modo, pode evitar ou reduzir dano a diversos órgãos e tecidos. Com base nessas propriedades, a MLT vem sendo usada para ajudar no tratamento de diversas doenças, com resultados bastante positivos. Porém, sabe-se muito pouco acerca dos possíveis benefícios do uso da MLT em pacientes com Artrite Reumatoide, sendo este o principal objetivo deste estudo.

PROCEDIMENTOS:

Se o Sr (Sra) concordar em participar desta pesquisa, será solicitado a tomar uma cápsula de MLT (5mg), uma hora antes de deitar para dormir à noite, durante três (03) meses seguidos. Para permitir uma avaliação comparativa dos efeitos, alguns participantes tomarão uma cápsula contendo uma substância inerte (amido), de aspecto idêntico ao comprimido de MLT. Em duas (02) ocasiões (início e final do estudo), o (a) senhor (a) será solicitado (a) a responder a alguns questionários sobre sintomas respiratórios, sono, sonolência, fadiga, alterações do humor e qualidade de vida e a realizar alguns exames:

1- Actimetria: Uma semana antes do início do tratamento e uma semana antes do seu encerramento, você será solicitado a usar um aparelho chamado actígrafo, semelhante a um pequeno relógio de pulso, para medir o grau de atividade ou repouso ao longo do dia. Sua rotina diária não será afetada pelo uso do aparelho.

2- Coleta do condensado do ar expirado (CAE) – A coleta será realizada com os pacientes sentados, respirando normalmente, pela boca, através de um dispositivo de coleta constituído de um sistema de válvulas que permite a inalação exclusiva de ar ambiente e a exalação

exclusiva para uma espiral de vidro imersa em uma mistura de água e gelo. A coleta dura cerca de 10 a 20 minutos. Este processo é desprovido de riscos, apresenta mínimo desconforto e será realizado em duas ocasiões: a) antes do início do tratamento; b) ao final do terceiro mês do tratamento. O material recolhido neste processo será armazenado para posterior dosagem de algumas substâncias relacionadas à atividade da doença (AR).

3. Coleta de sangue – Serão coletados 5 ml de sangue, através de punção venosa, nas seguintes ocasiões: a) antes do início do tratamento; b) ao final do terceiro mês do tratamento.

Os pacientes que concordarem em participar do estudo poderão desistir, a qualquer tempo, sem a necessidade de se justificar e sem prejuízo ao seu tratamento na instituição.

RISCOS: A melatonina pode ser considerada um estimulador de sono leve. Na dose e horário utilizados neste estudo, não se esperam efeitos colaterais significativos desta substância. O risco de complicações associados à punção venosa é baixo. Ocasionalmente podem ocorrer: hematomas, sangramentos e tonturas.

BENEFÍCIOS: Espera-se obter um controle mais adequado dos sintomas da Artrite Reumatóide com o uso da melatonina. Os exames e questionários constantes neste estudo contribuirão ainda mais para o seu acompanhamento clínico realizado por seu médico assistente.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados da pesquisa serão divulgados sem a identidade dos participantes, e serão cumpridas as exigências da Resolução Nº 466 / 2012 do Conselho Nacional de Saúde, que trata sobre bioética.

Eu _____ declaro estar ciente e informado (a) sobre os procedimentos de realização da pesquisa, conforme explicitados acima, e aceito participar voluntariamente da mesma.

Assinatura do paciente: _____

Assinatura de testemunha: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Data: ____ / ____ / ____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

01. Nome do paciente: _____

Documento de Identidade N° _____ GÊNERO : F () M ()

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP _____ Telefone(s): _____

02. Responsável Legal: _____

Natureza (Grau de parentesco, tutor, curador etc.) _____

Documento de Identidade N° _____ GÊNERO : F () M ()

Data de nascimento ____ / ____ / ____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP _____ Telefone: _____

DADOS DO PESQUISADOR**Pesquisador:** Fernando Henrique Azevedo Lopes**Cargo/Função:** Pós-Graduando em Ciências Médicas (UFC)**Endereço:** R. Sólon Pinheiro, 1143, Apto. 505-A **Bairro:** José Bonifácio; **Cidade:** Fortaleza.**Telefone:** (85) 99689-0530.**ATENÇÃO:** Qualquer dúvida em relação à sua participação na pesquisa, pode entrar em contato com a Comissão de Ética e Pesquisa do HGCC pelo fone: (85) 3366 8346.