



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Artrite reumatoide e qualidade do sono



Ana Claudia Janiszewski Goes, Larissa Aparecida Busatto Reis, Marília Barreto G. Silva, Barbara Stadler Kahlow e Thelma L. Skare*

Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Unidade de Reumatologia, Curitiba, PR, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 10 de novembro de 2015

Aceito em 15 de junho de 2016

On-line em 14 de julho de 2016

Palavras-chave:

Artrite reumatoide
Sono
Apneia do sono
Depressão
Dor

R E S U M O

Antecedentes: Os distúrbios do sono são comuns em pacientes com artrite reumatoide (AR) e contribuem para a perda da qualidade de vida.

Objetivo: Estudar as associações entre a qualidade do sono e a dor, depressão e atividade da doença na AR.

Métodos: Estudo observacional transversal com 112 pacientes com AR submetidos à avaliação do DAS-28, escala de Epworth para sonolência diurna, qualidade do sono pelo índice de Pittsburg, risco de apneia do sono pelo questionário de Berlim e grau de depressão pelo questionário CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression*). Também foram coletados dados epidemiológicos, clínicos, sorológicos e de tratamento.

Resultados: Apenas 18,5% dos pacientes com AR tinham uma boa qualidade do sono. Na análise univariada, um sono ruim medido pelo índice de Pittsburg esteve associado à dose diária de prednisona ($p = 0,03$), DAS-28 ($p = 0,01$), CES-D ($p = 0,0005$) e mostrou uma tendência a estar associado à apneia do sono pelo questionário de Berlim ($p = 0,06$). Na análise multivariada, somente a depressão ($p = 0,008$) e a apneia do sono pelo questionário de Berlim ($p = 0,004$) mantiveram essa associação.

Conclusões: A maior parte dos pacientes com AR não tem uma boa qualidade de sono. A depressão e o risco de apneia do sono estão independentemente associados ao comprometimento do sono.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Rheumatoid arthritis and sleep quality

A B S T R A C T

Background: Sleep disturbances are common in rheumatoid arthritis (RA) patients and contribute to loss of life quality.

Objective: To study associations of sleep quality with pain, depression and disease activity in RA.

Methods: This is a transversal observational study of 112 RA patients submitted to measurement of DAS-28, Epworth scale for daily sleepiness, index of sleep quality by Pittsburg

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Sleep
Sleep apnea
Depression
Pain

* Autor para correspondência.

E-mail: tskare@onda.com.br (T.L. Skare).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.06.002>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

index, risk of sleep apnea by the Berlin questionnaire and degree of depression by the CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression scale) questionnaire. We also collected epidemiological, clinical, serological and treatment data.

Results: Only 18.5% of RA patients had sleep of good quality. In univariate analysis a bad sleep measured by Pittsburg index was associated with daily doses of prednisone ($p=0.03$), DAS-28 ($p=0.01$), CES-D ($p=0.0005$) and showed a tendency to be associated with Berlin sleep apnea questionnaire ($p=0.06$). In multivariate analysis only depression ($p=0.008$) and Berlin sleep apnea questionnaire ($p=0.004$) kept this association.

Conclusions: Most of RA patients do not have a good sleep quality. Depression and risk of sleep apnea are independently associated with sleep impairment.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O bem-estar dos pacientes é uma grande preocupação na artrite reumatoide (AR). Os pacientes com AR apresentam uma variedade de sintomas, como dor e inchaço nas articulações, rigidez, fadiga e incapacidade funcional, que afetam a sua qualidade de vida. Os distúrbios do sono também são comuns nessa população e contribuem para o problema.¹ Vários estudos têm encontrado fragmentação do sono, baixa eficiência do sono, despertares frequentes e má qualidade do sono nesse grupo de pacientes.¹⁻³

Nicassio et al.⁴ consideram que a dor e os distúrbios do sono devem estar estreitamente relacionados. No entanto, é difícil saber qual é o problema principal. Embora o processo inflamatório interposto pela atividade da AR seja responsável pela iniciação da dor, os pesquisadores descobriram que, em alguns pacientes, a intensidade da dor pode ser desproporcional à gravidade da inflamação.⁵ Acredita-se que isso seja decorrente da amplificação da dor pelo sistema nervoso central, principalmente em razão da diminuição na modulação da dor condicionada.⁵ O sofrimento psíquico, principalmente a depressão e/ou ansiedade, é outra variável implicada nessa relação.^{1,4}

Para aprofundar esse assunto, estudou-se uma amostra de pacientes brasileiros com AR a fim de esclarecer as associações entre a qualidade do sono e a dor, depressão e atividade da doença.

Métodos

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local e a assinatura de um termo de consentimento pelos pacientes, foram estudados 112 indivíduos com AR de um único centro universitário. Trata-se de uma amostra de conveniência de pacientes que vieram para consultas regulares no período de um ano e aceitaram participar do estudo. Todos os indivíduos tinham de atender a pelo menos quatro critérios do ACR de 1987 para a classificação da AR.⁶ Foram excluídos pacientes com idade inferior a 18 anos com doença que começou antes dos 16 anos, gestantes, indivíduos com doença da tireoide descontrolada ou com outra condição inflamatória crônica e aqueles que usavam medicamentos

indutores do sono. Foram coletados dados demográficos, clínicos e sorológicos, valores de hemoglobina, velocidade de hemossedimentação (VHS) proteína C reativa (PCR) e DAS-28. A sonolência diurna foi avaliada pela escala de Epworth,⁷ a qualidade do sono pelo índice de Pittsburg⁸ e o risco de apneia do sono pelo questionário de Berlim.⁹ A depressão foi medida pelo questionário CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression*).¹⁰ Todos os instrumentos aplicados foram traduzidos e validados para o idioma português. A fadiga e a saúde global foram medidas com uma escala visual analógica de 0 (nenhum) a 100 (máximo).

Os pacientes foram divididos em aqueles com boa e má qualidade do sono de acordo com o índice de Pittsburg (igual ou inferior a 5 = sono bom; > 5 = distúrbio do sono) e esses dois grupos foram comparados. Para essa comparação foi usado os testes de Fisher e qui-quadrado para dados nominais e U de Mann Whitney e t não pareado para dados numéricos. As associações com $p \leq 0,10$ foram estudadas por meio da regressão linear para testar a independência das variáveis. Adotou-se um nível de significância de 5%.

Resultados

Aspecto geral da amostra estudada e prevalência de distúrbios do sono

Dos pacientes com AR, 112, 83,1% eram do sexo feminino, com idades entre 21 e 77 anos (média de $55,4 \pm 10,9$ anos) e duração da doença de nove meses a 53 anos (mediana de 11 anos; IIQ ou intervalo interquartil = 5 a 18). Os que se autodeclararam negros eram 19,6%, origem asiática 1,7% e caucasianos 78,5%. O tabagismo foi relatado por 39,2% dos indivíduos, enquanto 60,3% deles nunca fumaram. O índice de massa corporal variou de 17,3 a 46,4 kg/m² (mediana de 27,5; IIQ = 24,3 a 31,5 kg/m²). O fator reumatoide (FR) estava presente em 59,6% dos pacientes; o anti-CCP em 47,6%; e o ANA (anticorpo antinuclear) em 34,9%.

O perfil de tratamento no momento do estudo mostrou que a prednisona era usada por 71,4% dos pacientes (doses de 5 a 60 mg; mediana 5; IIQ = 5 a 10), metotrexato por 73,2%, antimaláricos por 21,4%, leflunomida por 43,7%, anti-TNF- α por 5,3% e abatacept por 2,6%.

A **tabela 1** mostra os resultados dos exames laboratoriais e questionários aplicados.

Tabela 1 – Resultados de exames laboratoriais e questionários de 112 pacientes com artrite reumatoide

Variável estudada	Valores
Velocidade de hemossedimentação (mm/h)	1 a 103 (mediana 35,0; IIQ= 19,7 a 58)
Proteína C reativa (mg/dL)	0,15 a 80 (mediana 10,9; IIQ= 5 a 20,7)
Hemoglobina	10,9 a 16,9 (média 13,3 ± 1,2)
EVA global	0 a 100 (mediana 30,0; IIQ= 30 a 60)
Dor-EVA	0 a 100 (mediana 60; IIQ 30 a 80)
Fadiga-EVA	0 a 100 (mediana 50; IIQ 0 a 80)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	17,3 a 46,4 (mediana 27,5; IIQ= 24,3 a 31,5) <ul style="list-style-type: none"> • Baixo peso (< 18,5) - 4/112 = 3,5% • Normal (18,6 a 24,9) - 29/112 = 25,8% • Excesso de peso (25 a 29,9) - 43/112 = 38,3% • Obesidade (≥ 30) - 36/112 = 32,1%
DAS-28 (VHS)	0,28 a 7,38 (média 3,75 ± 1,28)
Escala de sonolência de Epworth	0 a 24 (mediana 6; IIQ 3 a 12) <ul style="list-style-type: none"> • Normal = 79/112 (70,5%) • Sonolência patológica = 12/112 (10,7%) • Sonolência significativa = 21/112 (18,7%)
Rastreamento da apneia do sono pelo questionário de Berlim	0 a 3 (mediana 1; IIQ= 3 a 2) <ul style="list-style-type: none"> • Baixo risco de apneia do sono = 58/112 (51,7%) • Alto risco de apneia do sono = 54/112 (48,2%)
Índice de Pittsburg de qualidade do sono	1 a 18 (mediana 9; IIQ 5 a 18) <ul style="list-style-type: none"> • Sono de boa qualidade = 21/112 (18,5%) • Distúrbio do sono = 47/112 (41,9%) • Sono ruim = 44/112 (39,2%)
Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)	0 a 60 (mediana 13; IIQ= 6 a 22) <ul style="list-style-type: none"> • Normal - 63/112 = 56,1% • Depressivo - 49/112 = 43,7%

DAS-28, Disease Activity Score Calculator; EVA, escala analógica visual.

Comparação entre pacientes com AR com boa e má qualidade do sono

No estudo da comparação dos pacientes com e sem uma boa qualidade do sono de acordo com o índice de Pittsburg, obtiveram-se os resultados apresentados na [tabela 2](#).

Os valores de DAS-28 (VHS) nas amostras com e sem uma boa qualidade do sono são mostrados na [figura 1](#).

A comparação entre fadiga-EVA, escala de sonolência de Epworth e rastreamento da apneia do sono pelo questionário de Berlim mostrou, respectivamente, $p = 0,04$, $p = 0,84$ e $p = 0,06$ (Mann-Whitney). O resultado da associação entre o índice de Pittsburg e a depressão (CES-D) é mostrado na [figura 2](#).

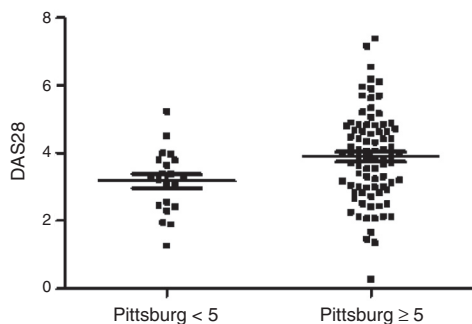


Figura 1 – Comparação do DAS28 (VHS) de acordo com a qualidade do sono medida pelo índice de Pittsburg ($p = 0,01$; Mann Whitney).

Comparação da VHS com $p = 0,12$; EVA global com $p = 0,43$; número de articulações inchadas com $p = 0,31$; número de articulações dolorosas com $p = 0,005$.

Em um estudo de regressão múltipla que incluiu doses diárias de prednisona, fadiga-EVA, número de articulações dolorosas, resultados do rastreamento da apneia do sono pelo questionário de Berlim, depressão pelo questionário CES-D e número de articulações dolorosas (pelo DAS-28), verificou-se que o índice de Pittsburg esteve independentemente associado ao questionário CES-D de depressão ($p = 0,008$) e ao rastreamento da apneia do sono pelo questionário de Berlim ($p = 0,004$).

Discussão

Um dos achados mais notáveis do presente estudo é que menos de 20% dos pacientes com AR têm um sono de boa qualidade. Isso deve ser considerado na prática diária caso se

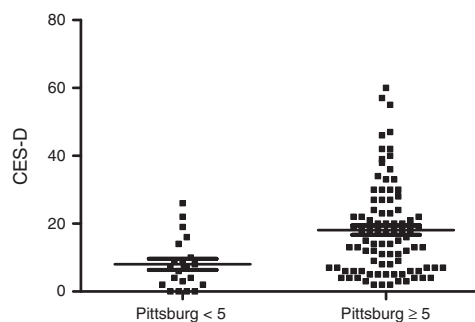


Figura 2 – Associação entre a depressão medida pelo CES-D e a qualidade do sono medida pelo índice de Pittsburg ($p = 0,0005$).

Tabela 2 – Comparação dos dados demográficos, laboratoriais, sorológicos e de tratamento de pacientes com artrite reumatoide de acordo com a qualidade do sono medida pelo índice de Pittsburg (sono bom ≤ 5; distúrbio do sono > 5)

	Índice de Pittsburg ≤ 5 n = 21	Índice de Pittsburg > 5 n = 91	p
Gênero (masculino/feminino)	5/16	13/78	0,32 ^a
Tabagismo (fumantes/não fumantes)	5,2%	14,2%	1,00 ^a
Origem étnica (negros/brancos)	2/18	20/71	0,35 ^a
Idade, média (anos)	58,4 ± 2,2	54,7 ± 10,6	0,15 ^b
Idade ao diagnóstico, média (anos)	45 ± 15,6	42,5 ± 11,56	0,42 ^b
Índice de massa corporal, média (kg/m ²)	26,7 (IIQ = 22,3 a 28,6)	27,6 (IIQ = 24,7 a 31,59)	0,25 ^c
Fator reumatoide positivo	47,6%	61,5%	0,24 ^c
Anti-CCP positivo	30%	50,9%	0,30 ^a
Anticorpo antinuclear positivo	40%	33,7%	0,59 ^d
Proteína C reativa (mg/L), mediana	11,0 (IIQ = 6,0 a 20,8)	10,7 (IIQ = 5,0 a 20,7)	0,85 ^c
Hemoglobina, média (g/dL)	13,5 (IIQ = 12 a 14)	13,4 (IIQ = 12,4 a 14,0)	0,80 ^c
Dose de prednisona, média (mg/dia)	5 (IIQ = 0 a 5)	5 (IIQ = 5 a 10)	0,03 ^c
Usuários de metotrexato	71,4%	73,9%	0,83 ^d
Usuários de leflunomida	42,8%	43,9%	0,92 ^d
Usuários de antimaláricos	19,04%	21,9%	1,00 ^a
Usuários de agentes biológicos	9,5%	9,8%	1,00 ^a
Velocidade de hemossedimentação, mediana	26 (IIQ = 13,5 a 47,5)	39 (IIQ = 21 a 60)	0,12 ^c

IIQ, intervalo interquartil.

^a Teste de Fisher.

^b Teste t não pareado.

^c Teste U de Mann-Whitney.

^d Teste de qui-quadrado.

pretenda melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essa alta prevalência de distúrbios do sono já foi referida por outros trabalhos.¹⁻⁴

No presente estudo, a análise univariada revelou associação entre a má qualidade do sono e o DAS-28, dose diária de prednisona, fadiga, depressão e risco de apneia do sono. Sariyildiz et al.¹ e Son et al.¹¹ também encontraram associação entre a atividade da doença e a má qualidade do sono. Alguns estudos têm documentado uma relação entre alterações qualitativas e interrupção na continuidade do sono com determinados fatores imunológicos.¹² Na AR, o TNF- α circulante está aumentado e sugeriu-se que o nível dessa citocina pode estar ligado aos distúrbios do sono.¹² Os níveis cerebrais de IL-1 e TNF- α estão relacionados com a privação do sono.¹² Um estudo¹³ feito em 10 pacientes com AR para avaliar se fármacos anti-TNF tinham algum efeito sobre o padrão de sono sugeriu que sua qualidade melhorou com esse tipo de medicação.

No entanto, no presente estudo, quando os elementos que estão incluídos no DAS-28 foram examinados à parte, o número de articulações dolorosas foi o componente responsável pela associação. Assim, a dor, e não a inflamação, pode ser a verdadeira associação. Os distúrbios do sono em pacientes com dor nas articulações têm sido observados não só na AR, mas também em outras condições dolorosas crônicas.¹⁴

A dose diária de prednisona também esteve relacionada com um desempenho inferior no índice de Pittsburg na análise univariada. Glicocorticoides endógenos são essenciais para a patogênese de perturbações do sono relacionadas com o

estresse sustentado.¹⁵ Níveis séricos elevados de glucocorticoides induzem à má qualidade do sono e duração mais curta do sono por meio de receptores que são altamente expressos no encéfalo.¹⁶ No entanto, as doses mais elevadas de prednisona são usadas pelos pacientes com mais inflamação e é possível que, novamente, a dor resultante do processo inflamatório possa ser a verdadeira responsável pela relação.

O rastreamento da apneia do sono pelo questionário de Berlim apresentou uma associação independente com a má qualidade do sono na AR. Drossaers-Baker et al.¹⁷ mostraram que a apneia do sono em seus pacientes com AR foi decorrente de um padrão misto: central e obstrutivo. Isso sugere que se trata de um problema multifatorial. Os fatores que contribuem para o componente obstrutivo poderiam ser a circunferência do pescoço aumentada pelo uso de glicocorticoides, o estreitamento das vias respiratórias superiores por alterações na articulação temporomandibular, o reposicionamento do eixo cervical em casos de subluxação cervical ou mesmo pelo tônus muscular diminuído na via respiratória.¹⁷ O IMC elevado também é comum em pacientes com AR e foi encontrado em 60% da amostra. A luxação vertical do dente do áxis pode causar compressão do tronco encefálico e pode resultar em comprometimento central da respiração.¹⁸ Os pacientes com hipoventilação se queixam de cefaleia ao acordar, agitação noturna, sonolência diurna e dificuldade de concentração.¹⁹ Esses sintomas geralmente são leves e podem facilmente passar despercebidos. Curiosamente, os fármacos anti-TNF também são descritos como fatores que melhoram a síndrome da apneia do sono.¹⁹ Em nossa amostra, a quantidade

de pacientes que usava esse tipo de fármaco era pequena demais para possibilitar quaisquer conclusões.

Por fim, a depressão esteve independentemente associada à má qualidade do sono. A depressão é um problema altamente prevalente na AR¹ e contribui para incapacidade, má adesão ao tratamento e má função social. A insônia em pacientes deprimidos foi inicialmente considerada um sintoma da depressão.²⁰ Mais recentemente, surgiram evidências que sustentam que há uma conexão bidirecional entre essas duas variáveis. De acordo com alguns estudos, os distúrbios do sono também são um importante fator de risco para o surgimento futuro e recorrência de episódios depressivos.^{21,22}

Concluindo, os dados do presente estudo mostram uma alta prevalência de sono ruim em pacientes com AR e que os principais fatores associados são a apneia do sono e a depressão.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Sariyildiz MA, Batmaz I, Bozkurt M, Bez Y, Cetincakmak MG, Yazmalar L, et al. Sleep quality in rheumatoid arthritis: relationship between the disease severity, depression, functional status and the quality of life. *J Clin Med Res.* 2014;6:44-52.
- Bourguignon C, Labyak SE, Taibi D. Investigating sleep disturbances in adults with rheumatoid arthritis. *Holist Nurs Pract.* 2003;17:241-9.
- Louie GH, Tektonidou MG, Caban-Martinez AJ, Ward MM. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res.* 2011;63:247-60.
- Nicassio PM, Ormseth SR, Kay M, Custodio M, Irwin MR, Olmstead R, et al. The contribution of pain and depression to self-reported sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis. *Pain.* 2012;153:107-12.
- Lee YC, Lu B, Edwards RR, Wasan AD, Nassikas NJ, Clauw DJ, et al. The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:59-68.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35:877-83.
- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12:70-5.
- Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
- da Silveira DX, Jorge MR. Reliability and factor structure of the Brazilian version of the Center for Epidemiologic Studies-Depression. *Psychol Rep.* 2002;91 3 Pt 1:865-74.
- Son CN, Choi G, Lee SY, Lee JM, Lee TH, Jeong HJ, et al. Sleep quality in rheumatoid arthritis, and its association with disease activity in a Korean population. *Korean J Intern Med.* 2015;30:384-90.
- Krueger JM, Obal FJ, Faig J, Kubota T, Taishi P. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;933:211-21.
- Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA, Nair BV, Skomro RP, Lim HJ. Improved sleep efficiency after anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2011;3(5):227-33.
- Brown GK. A causal analysis of chronic pain and depression. *J Abnorm Psychol.* 1990;99:127-37.
- Wang ZJ, Zhang XQ, Cui XY, Cui SY, Yu B, Sheng ZF, et al. Glucocorticoid receptors in the locus coeruleus mediate sleep disorders caused by repeated corticosterone treatment. *Sci Rep.* 2015;5:9442.
- Bradbury M, Dement WC, Edgar DM. Effects of adrenalectomy and subsequent corticosterone replacement on rat sleep state and EEG power spectra. *Am J Physiol.* 1998;275:R555-65.
- Drossaers-Bakker KW, Hamburger HL, Bongartz EB, Dijkmans BA, Van Soesbergen RM. Sleep apnoea caused by rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1998;37:889-94.
- Hamilton J, Dagg K, Sturrock R, Anderson J, Banham S. Sleep apnoea caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:679-80.
- Walsh JA, Duffin KC, Crim J, Clegg DO. Lower frequency of obstructive sleep apnea in spondyloarthritis patients taking TNF-inhibitors. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:643-8.
- Maglione JE, Ancoli-Israel S, Peters KW, Paudel ML, Yaffe K, Ensrud KE. Depressive symptoms and subjective and objective sleep in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:635-43.
- Franzen PL, Buysse DJ. Sleep disturbances and depression: risk relationships for subsequent depression and therapeutic implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:473-81.
- Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM, Matteson SR, Pigeon WR, Jungquist CR, et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med.* 2006;4:104-13.