BOCA
BOLETIM DE CONJUNTURA

# CORRELAÇÃO DA QUALIDADE DE SONO COM A INFLAMAÇÃO CRÔNICA - ARTRITE REUMATOIDE

# CORRELATION OF SLEEP QUALITY WITH CHRONIC INFLAMMATION - RHEUMATOID ARTHRITIS

# CORRELACIÓN DE LA CALIDAD DEL SUEÑO CON LA INFLAMACIÓN CRÓNICA - ARTRITIS REUMATOIDE

10.56238/bocav25n77-014

**Alana Cristy Ghiraldelli Santos**
Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação
Instituição: Universidade de Marília
E-mail: alana_crysty@hotmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0005-5060-4149
Lattes: http://lattes.cnpq.br/0392769962733972

**Jayne Ferreira Rocha**
Graduanda do curso de Medicina
Instituição: Universidade de Marília
E-mail: jayneferreira423@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0006-9526-9847
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2270441572349349

**Edgar Baldi Junior**
Médico Docente
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)
E-mail: reumatoedgar@hotmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0003-2443-0489
Lattes: http://lattes.cnpq.br/4921015218769474

**Cristiano Machado Galhardi**
Médico Docente
Instituição: Universidade de Marília (UNIMAR)
E-mail: drgalhardi@outlook.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-8741-1336
Lattes: http://lattes.cnpq.br/9531368773636603

**Daiane da Silveira Capitanio**
Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação
Instituição: Universidade de Marília
E-mail: daiscapitanio@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0005-9731-1888
Lattes: http://lattes.cnpq.br/8214655889842523

**Leila Maria Guissoni Campos**
Doutora em Ciências Morfofuncionais
Instituição: Universidade de São Paulo (USP)
E-mail: guissoni.campos@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-2344-4750
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5621196835928915

**RESUMO**

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta predominantemente as articulações. Seus principais sintomas incluem dor, rigidez, edema articular e distúrbios no padrão sono-vigília. A má qualidade do sono, além de ser uma consequência da sintomatologia da AR, também pode contribuir para o agravamento do processo inflamatório, influenciando negativamente a atividade da doença. Este estudo teve como objetivo investigar a correlação entre a qualidade do sono, a intensidade da dor e a atividade inflamatória em pacientes com AR. Trata-se de um estudo clínico, transversal e prospectivo, realizado com 30 pacientes do sexo feminino, diagnosticadas com AR e acompanhadas em ambulatório especializado. A qualidade do sono foi avaliada pelo Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), a atividade inflamatória, pelo escore DAS28 e a dor pela Escala Visual Analógica (EVA). As correlações entre os escores foram analisadas com nível de significância estatística de $p < 0,05$. Os resultados revelaram correlação positiva moderada e significativa entre PSQI e DAS28 ($r = 0,5688$; $p = 0,0010$), indicando que pior qualidade do sono está associada a maior atividade da doença. Foram observadas ainda correlações semelhantes entre PSQI e EVA ($r = 0,5478$; $p = 0,0017$), e entre EVA e DAS28 ($r = 0,5576$; $p = 0,0014$), sugerindo que a dor pode funcionar como mediadora entre o sono e a inflamação. Conclui-se que a qualidade do sono deve ser considerada um fator clínico relevante na avaliação multidimensional da AR.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide. Inflamação. Sono.

**ABSTRACT**

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease that predominantly affects the joints. Its main symptoms include pain, stiffness, joint swelling, and disturbances in the sleep-wake cycle. Poor sleep quality, in addition to being a consequence of RA symptoms, may also contribute to the worsening of the inflammatory process, negatively influencing disease activity. This study aimed to investigate the correlation between sleep quality, pain intensity, and inflammatory activity in patients with RA. It is a clinical, cross-sectional, and prospective study conducted with 30 female patients diagnosed with RA and followed in a specialized outpatient clinic. Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); inflammatory activity was measured by the DAS28 score; and pain was evaluated using the Visual Analog Scale (VAS). Correlations between the scores were analyzed with statistical significance set at $p < 0.05$. The results revealed a moderate and statistically significant positive correlation between PSQI and DAS28 ($r = 0.5688$; $p = 0.0010$), indicating that poorer sleep quality is associated with higher disease activity. Similar correlations were also observed between PSQI and VAS ($r = 0.5478$; $p = 0.0017$), and between VAS and DAS28 ($r= 0.5576$; $p = 0.0014$), suggesting that pain may act as a mediator between sleep quality and inflammation. It is concluded that sleep quality should be considered a clinically relevant factor in the multidimensional assessment of RA.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis. Inflammation. Sleep.

**RESUMEN**

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que afecta predominantemente las articulaciones. Sus principales síntomas incluyen dolor, rigidez, edema articular y trastornos en el patrón sueño-vigilia. La mala calidad del sueño, además de ser una consecuencia de la sintomatología de la AR, también puede contribuir al agravamiento del proceso inflamatorio, influyendo negativamente en la actividad de la enfermedad. Este estudio tuvo como objetivo investigar la correlación entre la calidad del sueño, la intensidad del dolor y la actividad inflamatoria en pacientes con AR. Se trata de un estudio clínico, transversal y prospectivo, realizado con 30 pacientes del sexo femenino, diagnosticadas con AR y seguidas en un ambulatorio especializado. La calidad del sueño fue evaluada mediante el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), la actividad inflamatoria mediante la puntuación DAS28 y el dolor mediante la Escala Visual Analógica (EVA). Las correlaciones entre las puntuaciones fueron analizadas con un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$. Los resultados revelaron una correlación positiva moderada y significativa entre PSQI y DAS28 ($r = 0,5688$; $p = 0,0010$), indicando que una peor calidad del sueño está asociada con una mayor actividad de la enfermedad. También se observaron correlaciones similares entre PSQI y EVA ($r = 0,5478$; $p = 0,0017$), y entre EVA y DAS28 ($r = 0,5576$; $p = 0,0014$), lo que sugiere que el dolor puede actuar como mediador entre el sueño y la inflamación. Se concluye que la calidad del sueño debe considerarse un factor clínico relevante en la evaluación multidimensional de la AR.

**Palabras clave:** Artritis Reumatoide. Inflamación. Sueño.

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por inflamação crônica das articulações, na qual o próprio sistema imunológico desencadeia um processo degenerativo que compromete irreversivelmente o tecido ósseo e cartilaginoso, ocasionando danos estruturais e anatômicos, deficiência física e redução significativa da qualidade de vida (Campos *et al*., 2016).

A AR caracteriza-se por inflamação crônica das articulações periféricas, especialmente das mãos e punhos, manifestando-se por dor, edema e rigidez matinal. Com a progressão da doença, podem surgir deformidades articulares características, como dedos em pescoço de cisne, botoeira e desvio ulnar, além de comprometimento funcional significativo (Smolen *et al*., 2016).

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência da AR é significativamente maior em mulheres do que em homens, com razão mulher:homem chegando a 4–5:1 em adultos jovens e permanecendo cerca de 2:1 em idades mais avançadas. Globalmente, a prevalência estimada varia de 0,5% a 1% da população adulta, com maior ocorrência em populações de ascendência europeia e em regiões industrializadas. Além disso, a incidência tende a ser maior entre 30 e 55 anos, embora a doença possa se manifestar em qualquer faixa etária (Kvien *et al*., 2006). Sua etiologia permanece não totalmente esclarecida, mas há evidências de associação com predisposição genética, especialmente envolvendo alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), além da participação de citocinas e mediadores pró-inflamatórios na ativação persistente da sinóvia (Mateen *et al*., 2016).

Na artrite reumatoide, a inflamação começa na membrana sinovial, que se torna hiperplásica e infiltrada por células inflamatórias, formando o pannus. Esse tecido invade a cartilagem e o osso subcondral, promovendo erosão articular por meio de citocinas e enzimas proteolíticas, resultando em dor, deformidades e perda de função (McInnes *et al*., 2011).

Os critérios clássicos de classificação da artrite reumatoide estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* em 1987 ainda são referenciados em estudos modernos como base histórica para diagnóstico e classificação. Para que a doença seja classificada como AR, é necessário que pelo menos quatro de sete critérios estejam presentes por pelo menos seis semanas: rigidez matinal com duração ≥1 hora, artrite em três ou mais articulações, artrite das mãos, artrite simétrica, presença de nódulos reumatoides, fator reumatóide positivo e alterações radiográficas sugestivas de erosões ou osteopenia periarticular (Van Der Linden *et al*., 2011).

O fator reumatóide é detectado em cerca de 75% dos casos logo no início, enquanto os anticorpos anti-CCP e anti-filagrina/profilagrina, mais específicos, podem estar presentes nas fases iniciais, embora com custo mais elevado. Exames laboratoriais, como velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), auxiliam na avaliação da atividade inflamatória, e exames de imagem (radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética) contribuem para o diagnóstico e monitoramento da progressão (Campos *et al*., 2016; Mateen *et al*., 2016).

## 1.1 QUESTIONÁRIOS DE QUALIDADE DE SONO – *PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX* (PSQI), AVALIAÇÃO DE DOR – ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA), INFLAMAÇÃO – DISEASE ACTIVITY SCORE 28 (DAS28)

A queixas de dor crônica e os distúrbios do sono são condições frequentes e associadas ao quadro inflamatório crônico como no caso da AR, compondo um desafio adicional no manejo da doença. Globalmente, estima-se que afetem de 20% a 35% da população adulta, configurando um problema relevante de saúde pública. Em indivíduos com dor crônica, a insônia é frequentemente o principal distúrbio do sono referido (Costa *et al*., 2023). A inflamação crônica, como no caso da AR, já foi associado a existência de perturbações do sono implicadas na manutenção e agravamento do processo inflamatório (Nicassio *et al*., 2014). Além disso, a má qualidade do sono pode intensificar a percepção dolorosa, perpetuando um ciclo vicioso entre dor e distúrbios do sono (Irwin *et al*., 2012).

Alterações no padrão e na qualidade do sono podem ser desencadeadas por sinais inflamatórios crônicos, enquanto a fragmentação ou privação de sono, por sua vez, ativam mecanismos pró-inflamatórios que modulam sistemas efetores do sistema imunológico, intensificando a resposta inflamatória e a percepção dolorosa (Ishikura *et al*., 2020). O sistema imune apresenta organização temporal, com variação circadiana na circulação de células-tronco hematopoiéticas e leucócitos maduros, cujo número tende a aumentar durante a noite, particularmente na fase de sono (Scheiermann *et al*., 2013).

A utilização de instrumentos validados para avaliação da qualidade do sono, como o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), é essencial na prática clínica de pacientes com artrite reumatoide. O PSQI permite mensurar de forma sistemática e padronizada diversos aspectos do sono, incluindo latência, duração, eficiência, distúrbios e percepção subjetiva de qualidade.

Considerando a relação bidirecional entre dor, inflamação e sono, a aplicação do PSQI possibilita identificar precocemente alterações no padrão de sono que podem exacerbar a atividade da doença e a percepção dolorosa. Além disso, seu uso facilita o monitoramento longitudinal, auxilia na tomada de decisões terapêuticas individualizadas e permite avaliar a eficácia de intervenções direcionadas à melhora do sono, contribuindo para um manejo multidimensional e centrado no paciente.

No caso da avaliação da inflamação, a proteína C-reativa (PCR) é amplamente utilizada como marcador inflamatório na AR, integrando os critérios atuais de avaliação da atividade da doença juntamente com a contagem de articulações sensíveis e edemaciadas, a VHS e a percepção de dor dos pacientes (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2024). Esses biomarcadores, associados à contagem de 28 articulações dolorosas e edemaciadas e à autoavaliação global da paciente, foram integrados ao cálculo do Disease Activity Score 28 (DAS28).

Estudos clínicos demonstraram que os níveis séricos de PCR se correlacionam de forma

significativa com manifestações clínicas da artrite reumatoide, como intensidade de dor, rigidez matinal e incapacidade funcional, mesmo quando fatores como idade e sexo não têm impacto significativo nos níveis de PCR (Sarzi-Puttini *et al*., 2002). Além disso, revisões sobre a fisiopatologia da AR indicam que a PCR não atua apenas como marcador de inflamação, mas, também, participa ativamente nos mecanismos inflamatórios subjacentes à doença (Pope; Choy, 2021).

Kim *et al*. (2015) demonstraram que a PCR não apenas resulta do processo inflamatório, mas, também, o amplifica, promovendo a expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) e a diferenciação de monócitos em osteoclastos. Esse mecanismo contribui para a destruição óssea, estabelecendo um ciclo vicioso entre inflamação e dano estrutural. Dessa forma, a redução dos níveis de PCR no tratamento da AR reflete não apenas o controle da inflamação, mas, também, a proteção contra a progressão do dano articular.

A Escala Visual Analógica (EVA) é amplamente utilizada na prática clínica para quantificar a intensidade da dor autorreferida de forma simples, sensível e direta, sendo útil tanto na avaliação inicial quanto no monitoramento da resposta ao tratamento. Já o DAS28 constitui um escore de doença validado internacionalmente para mensurar a atividade inflamatória da artrite reumatoide por meio da contagem de articulações dolorosas e edemaciadas em 28 articulações, associada a marcadores inflamatórios como a velocidade de hemossedimentação (VHS) ou PCR e à avaliação global feita pelo paciente. A aplicação conjunta desses instrumentos na avaliação da AR não apenas oferece uma abordagem baseada em evidências para a prática clínica, mas, também, possibilita a identificação precoce de pacientes com alta atividade de doença, auxilia na priorização de atendimentos e fundamenta o planejamento de intervenções terapêuticas e multiprofissionais mais precisas (Fransen *et al*., 2019).

Considerando a elevada carga de sofrimento e incapacidade associada à artrite reumatoide e os desafios do acompanhamento longitudinal no Sistema Único de Saúde (SUS), torna-se relevante caracterizar de forma integrada a atividade da doença, a dor e a qualidade do sono nessa população. A aplicação conjunta do DAS28, da escala visual analógica de dor e do PSQI permite uma avaliação multidimensional de desfechos clínicos e percebidos pelo paciente, ainda pouco explorada em serviços públicos brasileiros. Ao descrever a relação entre esses domínios em contexto real de assistência, o estudo pode produzir evidências úteis para o aprimoramento do monitoramento clínico e para o planejamento de estratégias assistenciais mais alinhadas às necessidades dos usuários do SUS. Dessa forma, pretende-se contribuir com dados empíricos que subsidiem o cuidado integral às pessoas com artrite reumatoide e orientem futuras intervenções voltadas à qualificação da atenção em saúde coletiva.

Levando em consideração que pacientes com AR frequentemente relatam queixas de distúrbios de sono, como dificuldade para iniciar ou manter o sono, além de sensação de sono não restaurador,

torna-se relevante investigar a correlação entre a qualidade do sono e os níveis de inflamação em indivíduos com AR. No entanto, durante o desenvolvimento do estudo, observou-se dificuldade no acesso e na captação de pacientes com AR no contexto do SUS para a realização da coleta de dados e aplicação dos questionários, o que evidencia desafios práticos na condução de pesquisas clínicas.

A identificação de uma possível correlação entre a má qualidade do sono e a maior atividade inflamatória pode contribuir para ampliar a compreensão das manifestações clínicas associadas à AR, bem como evidenciar fatores que podem influenciar a evolução da doença e a percepção dos sintomas pelos pacientes. Assim, este estudo busca ampliar o entendimento das possíveis interações entre sono e inflamação crônica, fornecendo subsídios que possam contribuir para futuras discussões e para o desenvolvimento de abordagens de cuidado mais integradas no acompanhamento de pacientes com artrite reumatoide.

## 2 CASO HOLÍSTICO

Trata-se de um estudo clínico, transversal, prospectivo, com dados de 30 mulheres, entre 25 e 80 anos, com diagnóstico prévio de AR, atendidas no serviço de reumatologia do Ambulatório de Especialidades Médicas (AME), da Universidade de Marília (UNIMAR), no período de setembro de 2024 a maio de 2025. A aplicação dos questionários e coleta de dados das pacientes ocorreu após assinaturas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local do estudo (CEP: 7.062.814). Foram estabelecidos critérios rigorosos para seleção da amostra. Os critérios de inclusão contemplaram exclusivamente mulheres com diagnóstico confirmado de AR, cujos exames laboratoriais de PCR ou VHS haviam sido coletados. Por outro lado, foram excluídos do estudo homens, mulheres sem diagnóstico confirmado de AR, pacientes com doenças graves concomitantes, bem como aquelas que utilizavam melatonina ou qualquer outro medicamento capaz de induzir o sono. Este estudo foi conduzido com o objetivo de integrar ferramentas clínicas validadas à prática assistencial e à gestão do cuidado em saúde no contexto do SUS, com foco em pacientes diagnosticadas com AR. A proposta metodológica envolveu a aplicação de instrumentos clínicos amplamente utilizados na avaliação multidimensional da doença, visando não apenas a caracterização biomédica da condição, mas a relação de distúrbio de sono com a inflamação. A coleta de dados ocorreu em unidade ambulatorial de reumatologia vinculada ao SUS, com seleção de mulheres previamente diagnosticadas com AR conforme os critérios do American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR). No momento do atendimento, foram aplicados os seguintes instrumentos:

## 2.1 A ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA)

Utilizada para mensuração da dor autorreferida, permitindo a identificação do grau de intensidade da dor e os períodos do dia com maior acometimento, com vistas à compreensão do impacto funcional da doença sob a perspectiva do sofrimento subjetivo, e atividade circadiana no processo inflamatório. O grau das dores articulares, são referenciados por pontuação: 0 “sem dor”, e o número 10, que representava um “dor insuportável”.

## 2.2 ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

O questionário de sono foi utilizado como ferramenta padronizada para avaliação da qualidade do sono, incluindo aspectos como latência, duração, eficiência, distúrbios e uso de medicação. O questionário apresenta 19 questões auto avaliativas e cinco questões avaliativas pelo companheiro (a) ou conveniente (se deste for passível). Apenas questões auto avaliativas são incluídas na pontuação. As questões abordam as seguintes variáveis: qualidade do sono, latência do sono, duração do sono, eficiência do sono, distúrbio de sono, uso de medicação hipnótica-sedativa, disfunção diurna. Em cada componente é atribuído de 0 a 3 escores, onde 0 indica nenhuma dificuldade e 3 indica dificuldade grave, A pontuação dos sete componentes é posteriormente adicionada para formar um score “global”, tendo de 0 a 21 pontos. Um escore global superior a seis é considerado indicador de má qualidade de sono. Os critérios para definir se ocorre alteração de sono são: se a paciente acorda mais que três vezes durante a noite; se a participante permanece acordada por mais de uma hora durante a noite; o tempo total de sono é menor que nove horas.

A escolha do PSQI se justifica pelo reconhecimento da relação bidirecional entre inflamação sistêmica e perturbações do sono em pacientes com AR, e pelo interesse em colaborar com estratégias intersetoriais no SUS, como o encaminhamento para atenção psicológica, educação em saúde e regulação do uso racional de medicamentos.

Para estimar o grau de atividade inflamatória da doença, foram utilizados exames laboratoriais previamente realizados e apresentados pelas pacientes no momento da consulta, com registro dos valores de PCR (mg/L) ou VHS (mm/h), conforme disponibilidade. Esses biomarcadores, associados à contagem de 28 articulações dolorosas e edemaciadas e à autoavaliação global da paciente, foram integrados ao cálculo do DAS28, escore composto que avalia a atividade da doença através da contagem de 28 articulações dolorosas e edemaciadas, associado ao nível de PCR ou VHS e à avaliação global da paciente. Esse escore composto DAS28 é amplamente validado para acompanhamento longitudinal da atividade da doença e sua utilização em serviços do SUS pode contribuir para decisões clínicas mais precisas, como intensificação ou manutenção terapêutica, além de subsidiar o planejamento de recursos terapêuticos e acompanhamento multiprofissional.

A atividade inflamatória na AR pode ser avaliada por meio do escore DAS28. Os resultados

são interpretados da seguinte forma: um escore superior a 5,1 indica alta atividade da doença; valores entre 3,2 e 5,1 correspondem a atividade moderada; escores entre 2,6 e 3,2 representam atividade baixa. Quando o DAS28 é inferior a 2,6, considera-se que o paciente se encontra em remissão, ou seja, sem inflamação significativa.

### 2.3 ANÁLISE DOS DADOS

Todos os dados obtidos foram organizados em planilhas eletrônicas e posteriormente analisados estatisticamente por meio do programa BioEstat®. Para verificar as relações entre as variáveis quantitativas, aplicou-se o teste de correlação de Pearson (r), adotando-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$). Adicionalmente, foram calculados o intervalo de confiança (IC) de 95% e 99%, o coeficiente de determinação ($R^2$), valor do t estatístico, graus de liberdade (GL), poder do teste e os respectivos valores de p, assegurando robustez na interpretação dos resultados. As correlações entre os escores dos questionários foram classificadas como fracas ($r < 0,3$), moderadas ($0,3 \leq r < 0,7$) ou fortes ($r \geq 0,7$), de acordo com critérios da literatura estatística. A interpretação dos resultados considerou não apenas a força das correlações, mas, também, suas possíveis implicações para a organização dos serviços, como o monitoramento em linha de cuidado, triagem clínica baseada em sintomas autorreferidos e definição de prioridades terapêuticas.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 ANÁLISE DOS DADOS EVA

O questionário de EVA foi utilizado para medir a intensidade da dor de acordo com a percepção individual do paciente, sendo o valor das respostas [0-10]. As participantes do estudo foram indagadas quanto ao grau das dores articulares, sendo uma resposta próximo a 0 “sem dor”, e do outro lado o número 10, que representava um “dor insuportável”. Além de ter sido indagado o período do dia de maior intensidade da dor (Tabela 1). As avaliações indicaram a presença de dor em relação aos quadros inflamatórios mais ativos.

### 3.1.1 Aplicação do questionário de classificação de dor - EVA

Tabela 1 – Análise de intensidade de dor com aplicação do questionário EVA.

| Pacientes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Resultados** | **2** | **3** | **9** | **0** | **8** | **6** | **5** | **6** | **6** | **1** |
| Pacientes | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| **Resultados** | **2** | **8** | **0** | **0** | **6** | **2** | **10** | **4** | **5** | **6** |
| Pacientes | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 |
| **Resultados** | **4** | **3** | **8** | **3** | **10** | **10** | **9** | **6** | **6** | **5** |

Os valores indicam resultados de 0 “sem dor”, até 10 representando “dor insuportável”. Fonte: Autor principal.

***a. Análise do questionário de sono – PSQI***

O PSQI as pacientes com AR foram questionadas quanto a qualidade do sono ao longo do último mês em relação ao momento da consulta. O questionário avaliou os impactos do quadro inflamação na qualidade do sono (Tabela 2). A maioria das pacientes relataram queixas de má qualidade de sono, coincidindo com o estágio da inflamação crônica de AR.

### 3.1.2 Aplicação do questionário de qualidade de sono – PSQI

Tabela 2 – Análise de qualidade sono associado a presença do quadro inflamatório de AR.

| **Pacientes** | **1** | **2** | **3** | **4** | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Resultados | 9 | 9 | 8 | 0 | 17 | 7 | 5 | 5 | 18 | 5 |
| **Pacientes** | **11** | **12** | **13** | **14** | **15** | **16** | **17** | **18** | **19** | **20** |
| Resultados | 9 | 8 | 8 | 4 | 6 | 2 | 7 | 2 | 14 | 10 |
| **Pacientes** | **21** | **22** | **23** | **24** | **25** | **26** | **27** | **28** | **29** | **30** |
| Resultados | 11 | 2 | 10 | 5 | 13 | 20 | 14 | 4 | 11 | 14 |

Um escore global superior a 6 é considerado indicador de má qualidade de sono. Fonte: Autor Principal.

***b. Análise dos dados DAS28***

Avaliação da atividade inflamatória da AR com base na aplicação do DAS28. O resultados indicam a alta atividade se resultado for superior a 5,1; moderada se valores estiverem entre 3,2 e 5; baixa se um escore aparecer entre 2,6 e 3,2. O DAS28 inferior a 2,6 é considerado como remissão, ou seja, ausência de atividade inflamatória significativa.

### 3.1.3 Aplicação do questionário Disease Activity Score 28

Tabela 3 – Análise da atividade inflamatória da AR com base na aplicação do DAS28.

| Paciente | DAS28 | Atividade |
|---|---|---|
| **1** | 4.71 | MODERADA |
| **2** | 5.45 | ALTA |
| **3** | 5.69 | ALTA |
| **4** | 2.35 | REMISSÃO |
| **5** | 5.92 | ALTA |
| **6** | 5.57 | ALTA |
| **7** | 4.01 | MODERADA |
| **8** | 3.46 | MODERADA |
| **9** | 4.37 | MODERADA |
| **10** | 2.02 | REMISSÃO |
| **11** | 7.41 | ALTA |
| **12** | 5.0 | MODERADA |
| **13** | 2.91 | BAIXA |
| **14** | 1.25 | REMISSÃO |
| **15** | 5.76 | ALTA |
| **16** | 4.63 | MODERADA |
| **17** | 4.62 | MODERADA |
| **18** | 4.03 | MODERADA |
| **19** | 5.50 | ALTA |
| **20** | 3.86 | MODERADA |
| **21** | 5.94 | ALTA |
| **22** | 2.11 | REMISSÃO |
| **23** | 4.80 | MODERADA |
| **24** | 4.92 | MODERADA |
| **25** | 5.86 | ALTA |
| **26** | 8.06 | ALTA |
| **27** | 4.77 | MODERADA |
| **28** | 5.41 | ALTA |
| **29** | 4.22 | MODERADA |
| **30** | 4.65 | MODERADA |

A alta atividade representa valores superiores a 5,1; Atividade moderada é representada por valores entre 3,2 e 5; Atividade baixa representa valores entre 2,6 e 3,2. O DAS28 com valor inferior a 2,6 é considerado como remissão, ou seja, ausência de atividade inflamatória significativa. Fonte: Autor principal.

***c. Correlação dos resultados entre PSQI e EVA***

A aplicação do teste de Pearson para investigar a associação entre a qualidade do sono, medida pelo PSQI, e a intensidade da dor, avaliada pela EVA, obteve um coeficiente de correlação de r = 0,5478, o que representa uma correlação positiva moderada entre as duas variáveis. Isso indica que indivíduos com resultados maiores no PSQI, ou seja, com pior qualidade do sono, podem apresentar também maiores níveis de dor, segundo a EVA. O resultado foi estatisticamente significativo, com valor de p = 0,0017, demonstrando que a probabilidade de essa correlação ter ocorrido por acaso é inferior a 0,2%. Portanto, há forte evidência estatística de associação entre qualidade do sono e percepção de dor (Tabela 4).

***d. Correlação de Pearson entre os questionários PSQI e EVA.***

Tabela 4 – Correlação de Pearson entre os questionários PSQI e EVA

| | Colunas 1 e 2 |
|---|---|
| n (pares) = | 30 |
| r (Pearson) = | 0.5478 |
| IC 95% = | 0.23 a 0.76 |
| IC 99% = | 0.12 a 0.80 |
| R2 = | 0.3001 |
| t = | 3.4648 |
| GL = | 28 |
| (p) = | 0.0017 |
| Poder 0.05 = | 0.9396 |
| Poder 0.01 = | 0.8081 |

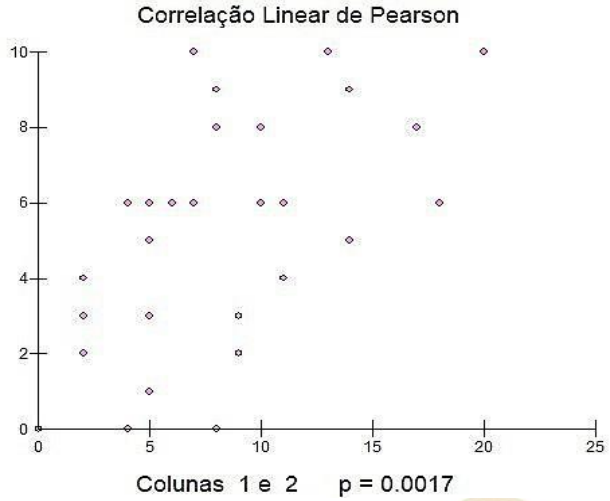
Teste de Correlação de Pearson entre os questionários PSQI e EVA destacando correlação positiva moderada entre as duas variáveis. Fonte: Autor principal.

A robustez da análise é reforçada pelos intervalos de confiança, ambos os intervalos excluem o valor zero, confirmando a existência de uma correlação positiva na população estudada. O coeficiente de determinação ($R^2 = 0,3001$) revela que cerca de 30% da variação nos escores de dor (EVA) pode ser explicada pelos escores do PSQI. Embora esse percentual indique uma associação relevante, ele também sugere que outros fatores, influenciam na percepção da dor na população estudada. Além disso, o poder estatístico do teste foi elevado, com 93,96% para um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), e 80,81% para um nível mais rigoroso de 1% ($\alpha = 0,01$). O que significa que o estudo teve sensibilidade adequada para detectar a correlação verdadeira, reduzindo a chance de erro tipo II, quando não se rejeita a hipótese nula, mesmo que não existe efeito ou correlação, ou seja o falso negativo.

O gráfico de dispersão reforça visualmente os achados, demonstrando uma tendência ascendente entre os escores das duas variáveis, ainda que de modo moderado. A tabela 2 e a figura 1, apresentam os resultados da análise estatística do teste de correlação de Pearson realizada entre os questionários PSQI e EVA.

Gráfico de dispersão entre os questionários PSQI e EVA com linha de tendência linear.

Figura 1 – Correlação positiva entre pior qualidade do sono e maior intensidade da dor.




Cada ponto representa um participante. Observa-se uma tendência ascendente, indicando correlação positiva entre pior qualidade do sono e maior intensidade da dor. Fonte: Autor Principal.

***d. Correlação dos resultados entre EVA e DAS28***

A análise estatística, a partir do teste de Pearson, realizada para avaliar a relação entre a EVA e o escore DAS28 revelou uma associação significativa. O coeficiente de correlação, identificou uma correlação positiva de grau moderado (r = 0,5576), o que indica que, à medida que a dor referida pelo paciente aumenta, há uma tendência correspondente de elevação nos escores do DAS28. O teste estatístico foi significativo, com p = 0,0014, o que demonstra que a probabilidade de esse resultado ter ocorrido ao acaso é extremamente baixa. Os intervalos de confiança de 95% (0,25 a 0,76) e 99% (0,13 a 0,81) sustentam a confiabilidade da correlação observada, descartando a hipótese de ausência de associação entre as variáveis. Adicionalmente, o coeficiente de determinação ($R^2$ = 0,3109) revelou que aproximadamente 31% da variação nos escores do DAS28 pode ser atribuída aos níveis de dor autorreferidos pelos pacientes. Esse achado destaca a influência da dor na percepção de atividade da doença, embora também aponte para a contribuição de outros fatores clínicos e laboratoriais na composição do índice DAS28. O cálculo estatístico da análise foi elevado, com 94,79% para nível de significância de 5% e 82,74% para 1%, garantindo boa capacidade do teste em detectar correlação real caso ela exista.

***e. Correlação de Pearson entre os questionários EVA e DAS28***

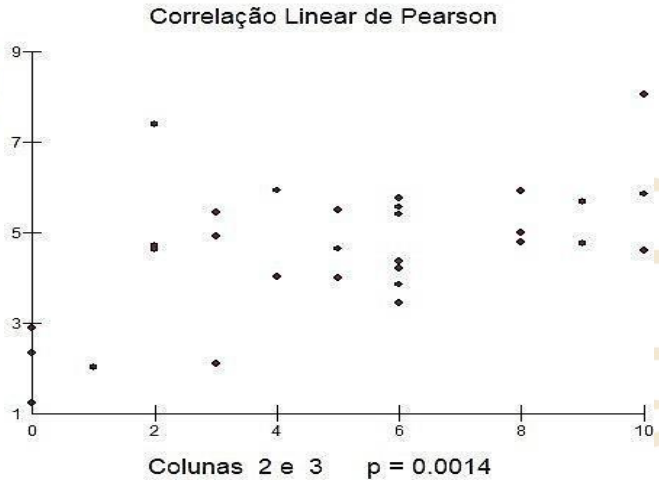
Tabela 5 – Correlação de Pearson entre os questionários EVA e DAS28

| | Colunas 2 e 3 |
|---|---|
| n (pares) = | 30 |
| r (Pearson) = | 0.5576 |
| IC 95% = | 0.25 a 0.76 |
| IC 99% = | 0.13 a 0.81 |
| R2 = | 0.3109 |
| t = | 3.5542 |
| GL = | 28 |
| (p) = | 0.0014 |
| Poder 0.05 = | 0.9479 |
| Poder 0.01 = | 0.8274 |

O teste de Correlação de Pearson entre os questionários EVA e DAS28 revelou uma associação significativa nos comparativos. Fonte: Autor Principal

No gráfico de dispersão (Figura 2), observa-se visualmente a tendência linear positiva entre as variáveis, os pontos distribuem-se com padrão ascendente, demonstrando que, de maneira geral, escores mais altos de dor acompanham maior atividade inflamatória da artrite reumatoide.

Figura 2 – Gráfico de dispersão entre os questionários EVA e DAS28 com linha de tendência linear.




Cada ponto representa um participante. A tendência positiva demonstra que maiores escores de dor estão associados a maior atividade da doença reumatoide. Fonte: Autor principal.

### *f. Correlação dos resultados entre PSQI e DAS28*

O teste de Pearson para o questionário PSQI e o DAS28, apresentou o coeficiente de correlação r = 0,5688, o que indica uma correlação positiva de intensidademoderada. Isso significa que, de maneira geral, pacientes que apresentaram piores escores de qualidade do sono também apresentaram maior atividade da doença. Essa associação foi estatisticamente significativa, com valor de p = 0,0010, ou seja, existe menos de 0,1% de probabilidade de esse resultado ter ocorrido por acaso, o que reforça a robustez da evidência de associação entre as variáveis. O intervalo de confiança reforça a confiabilidade da estimativa, ambos os intervalos excluem o zero, o que confirma que a correlação é

positiva entre as variáveis analisadas. O coeficiente de determinação ($R^2$ = 0,3236) indica que aproximadamente 32,36% da variação nos escores do DAS28 pode ser explicada pelos escores de PSQI. Esse valor sugere uma contribuição importante da qualidade do sono para a percepção, ou real agravamento, da atividade da artrite reumatoide, embora outros fatores também estejam envolvidos. A análise apresentou excelente poder estatístico, com 95,64% para α = 0,05 e 84,84% para α = 0,0, os valores garantem alta sensibilidade do teste em identificar uma correlação verdadeira, minimizando de falso negativo.

***g. Correlação de Pearson entre os escores PSQI e DAS 28***

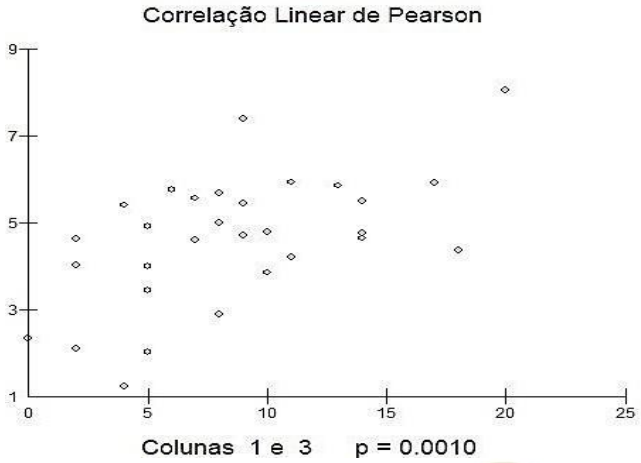
Tabela 6 – Correlação de Pearson entre os questionários PSQI e DAS28

| | Colunas 1 e 3 |
|---|---|
| n (pares) = | 30 |
| r (Pearson) = | 0.5688 |
| IC 95% = | 0.26 a 0.77 |
| IC 99% = | 0.15 a 0.82 |
| R2 = | 0.3236 |
| t = | 3.6598 |
| GL = | 28 |
| (p) = | 0.0010 |
| Poder 0.05 = | 0.9564 |
| Poder 0.01 = | 0.8484 |

O teste de Correlação de Pearson entre os questionários PSQI e DAS28 revelou uma associação significativa nos comparativos. Fonte: Autor principal.

No gráfico de dispersão, observa-se uma distribuição de pontos com tendência ascendente, compatível com a correlação positiva detectada numericamente. A Figura 3, apresenta os resultados da análise estatística do teste de correlação de Pearson realizada entre o questionário PSQI e o escore DAS 28.

Figura 3 – Gráfico de dispersão entre os questionários PSQI e DAS28.
Gráfico de dispersão entre os escores do PSQI e DAS28 com linha de tendência linear. Cada ponto representa um




paciente. Observa-se uma tendência linear positiva entre pior qualidade do sono e maior atividade inflamatória da artrite reumatoide. Fonte: Autor principal.

## 4 DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstraram associações significativas entre os escores de dor (EVA), qualidade do sono (PSQI) e atividade inflamatória (DAS28), evidenciando um entrelaçamento clínico relevante entre esses domínios. As pacientes com queixas de sono também apresentaram maior padrão inflamatório associada a presença de dor. Esses achados reforçam a hipótese de que a qualidade do sono e a percepção da dor estão intrinsecamente relacionadas ao grau de atividade inflamatória da AR, compondo um eixo fisiopatológico que merece atenção prioritária na prática clínica (Ishikura *et al*., 2020; Reiter, 1998).

Esses resultados corroboram com os dados de Kılınç e Türk (2025), onde demonstram associação significativa entre maiores valores de DAS28, pior qualidade do sono avaliada pelo PSQI e maior intensidade da dor mensurada da AR pela EVA, evidenciando que a elevação da atividade inflamatória está diretamente relacionada à piora simultânea desses parâmetros clínicos.

A relação entre dor e sono é claramente bidirecional: a má qualidade do sono intensifica a percepção dolorosa, enquanto níveis elevados de dor comprometem o sono reparador (Afolalu *et al*., 2018). Dificuldade para iniciar ou manter o sono, frequentemente observada em pacientes com AR, está associada à sensibilização central e à amplificação dos sinais nociceptivos (Finan *et al*., 2013). Essa interação leva a quadros de hiperalgesia e dor espontânea como cefaléia e mialgia que, por sua vez, perpetuam ciclos de sono curto ou fragmentado (Afolalu *et al*., 2018; Finan *et al*., 2013).

De acordo com a literatura, pacientes com AR frequentemente apresentam distúrbios do sono, como dificuldade para iniciar o sono, despertares noturnos frequentes e aumento da sonolência diurna (Biswas *et al*., 2025). A piora da qualidade do sono tem sido associada a maiores escores de atividade da doença e intensificação da dor, similar aos resultados desse trabalho, sugerindo uma interação bidirecional entre sono e inflamação. Assim, a melhora do padrão de sono sugere modulação da dor e

consequentemente redução da atividade inflamatória, possivelmente por meio da atenuação de mecanismos de sensibilização central e da diminuição da amplificação nociceptiva. Esses achados ressaltam a complexidade da interação entre ritmos circadianos, inflamação e percepção dolorosa, indicando a necessidade de investigações adicionais que considerem o perfil de dose-resposta da melatonina em pacientes com AR (Biswas *et al*., 2025; Irwin *et al*., 2023).

No nível neurobiológico, múltiplos sistemas participam dessa interação, incluindo vias opióides, monoaminérgicas, imunológicas, melatonina, endocanabinoides, o eixo hipotálamo- hipófise-adrenal e a sinalização por adenosina e óxido nítrico (Woolf, 2004). Em contextos inflamatórios, citocinas como IL-1 e TNF-α inibem a produção de melatonina, prejudicando o sono (Pontes *et al*., 2006; Simonneaux; Ribelayga, 2003). Esses mecanismos reforçam a base biológica pela qual processos inflamatórios crônicos, como a artrite reumatoide, impactam negativamente a arquitetura e a qualidade do sono.

Estudo recente demonstra que a má qualidade do sono exerce efeitos negativos sobre os marcadores inflamatórios, contribuindo para o agravamento da inflamação e da dor. Embora a relação entre sono e dor configure um ciclo vicioso, a literatura aponta que o efeito temporal do sono sobre a dor tende a ser mais pronunciado do que o efeito da dor sobre o sono, sugerindo o distúrbio do sono como possível ponto de partida desse processo (Afolalu *et al*., 2018).

Nessa perspectiva, em doenças acompanhadas de dor crônica, como a artrite reumatoide, os distúrbios do sono devem ser sistematicamente investigados e manejados, uma vez que sua persistência pode intensificar a dor e a atividade inflamatória, conforme evidenciado por estudos recentes que demonstram associação entre maior atividade da doença, pior qualidade do sono e maior intensidade da dor (Kılınç; Türk, 2025).

A administração de melatonina exógena desponta como alternativa terapêutica promissora, não apenas para restaurar a arquitetura do sono, mas, também, pelo seu efeito anti- inflamatório. Evidências experimentais mostram que a melatonina reduz a expressão de moléculas de adesão e de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-8 e TNF-α, modulando parâmetros inflamatórios sistêmicos e melhorando a evolução clínica de doenças inflamatórias (Esposito; Cuzzocrea, 2010). Esse efeito se dá, em parte, pela inibição da via NF-κB, responsável pela expressão de citocinas pró-inflamatórias, iNOS e MMPs, resultando na redução do recrutamento de neutrófilos e da produção de mediadores inflamatórios (Lin *et al*., 2013).

Em um ensaio clínico conduzido por Forrest *et al*. (2007), pacientes com AR receberam 10 mg de melatonina no período noturno como adjuvante à terapia medicamentosa habitual. Os autores observaram aumento na velocidade de hemossedimentação e nas concentrações de neopterina, indicando possível efeito pró-inflamatório da melatonina nessa dosagem. Entretanto, não foram identificadas alterações significativas nas concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, como

IL-1β, IL-6 e TNF-α, tampouco houve melhora clínica expressiva dos sintomas da doença.

Em contraste, outro estudo demonstrou que a suplementação com 3 mg/dia de melatonina, durante 60 dias, promoveu melhora significativa na qualidade do sono, acompanhada de redução nos escores de atividade da doença (DAS28) e na intensidade da dor avaliada pela escala visual analógica (VAS) (Palimi *et al*., 2022). Esses achados reforçam a hipótese de que a melatonina, em doses fisiológicas ou mais baixas, pode atuar favoravelmente na regulação do sono e, indiretamente, contribuir para a redução da percepção dolorosa e da atividade inflamatória.

Assim, considerando seu potencial modulador do sono e da resposta inflamatória, a melatonina pode ser considerada uma terapia adjuvante no manejo da artrite reumatoide no âmbito do SUS, especialmente quando utilizada em doses fisiológicas mais baixas e sob protocolos clínicos bem definidos com monitoramento adequado. Por apresentar perfil de segurança favorável, fácil administração e baixo custo, desponta como estratégia viável e potencialmente custo-efetiva a ser incorporada como adjuvante terapêutico na prática assistencial do SUS.

O PSQI surge, nesse cenário, como ferramenta sensível para identificar alterações subjetivas da qualidade do sono possivelmente relacionadas a mudanças na produção de melatonina (Hammam; Borai, 2021). Xu *et al*. (2015) observaram correlação positiva entre PSQI e DAS28 em condições inflamatórias, sugerindo que o sono atua não apenas como marcador clínico de gravidade, mas, também, como modulador da resposta inflamatória (Ishikura *et al*., 2020; Reiter, 1998).

Esses achados indicam que a piora da qualidade do sono está associada ao aumento da atividade da doença e à intensificação de sintomas como dor e fadiga, reforçando a natureza bidirecional da interação entre sono e inflamação (Afolalu *et al*., 2018; Coogan; Wyse, 2008). Dessa forma, o PSQI não apenas quantifica a qualidade do sono, mas, também, pode sugerir alterações neuroimunoendócrinas subjacentes, configurando-se como instrumento clínico relevante na avaliação integrada de pacientes com artrite reumatoide.

Estudos de Gouda *et al*. (2023) e Kontodimopoulos, N. (2019) reforçam que distúrbios do sono estão associados a maior atividade da doença, fadiga, pior qualidade de vida e limitação funcional. Assim, a avaliação do sono não deve ser vista como aspecto secundário, mas como parte integrante do perfil clínico e funcional do paciente com AR. É fundamental considerar, no manejo da AR, não apenas os sintomas físicos, mas, também, os fatores psicológicos e sociais que permeiam a experiência da doença. Evidências da literatura indicam que a má qualidade do sono em pacientes com AR exerce impacto negativo significativo sobre a qualidade de vida e está associada a diversas comorbidades (Gouda *et al*., 2023).

A privação de sono, por exemplo, pode aumentar o risco de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, contribuindo para o agravamento do estado geral de saúde desses pacientes (Loppenthin *et al*., 2015). Kılınç e Türk (2025), demonstraram que pacientes com maior atividade da

doença apresentam pior qualidade do sono e maior intensidade da dor, o que reforça a necessidade de uma abordagem terapêutica integrada. Considerar o estado psicossocial juntamente com a saúde física no tratamento da artrite reumatoide tende a aumentar a efetividade das intervenções e a proporcionar um cuidado mais abrangente e centrado no paciente. Diante desse contexto, os distúrbios do sono devem ser reconhecidos não apenas como sintomas secundários, mas como fatores modificáveis e clinicamente relevantes no manejo da AR, uma vez que influenciam diretamente processos inflamatórios, percepção dolorosa, fadiga e funcionalidade geral do paciente.

A identificação precoce e a monitorização sistemática da qualidade do sono podem surgir como intervenções direcionadas na redução da atividade da doença, melhorar a resposta a terapias farmacológicas e favorecer a recuperação funcional. Assim, a incorporação de instrumentos validados como o PSQI, EVA e DAS28 em conjunto para avaliação da atividade da doença na prática assistencial representa uma estratégia essencial, especialmente no âmbito do SUS, devido à sua simplicidade de aplicação, baixo custo e elevado valor clínico. Abordar os distúrbios do sono como parte integrante do manejo da AR, constitui um passo estratégico para otimizar desfechos clínicos, melhorar a qualidade de vida e potencializar os efeitos das intervenções médicas.

Os achados sugerem que a dor, a qualidade do sono e a atividade inflamatória na AR estão interligadas por um eixo fisiopatológico, visto que a má qualidade do sono não apenas intensifica a percepção dolorosa, mas, também, se associa à amplificação da resposta inflamatória, aparentemente criando um ciclo de retroalimentação que compromete a funcionalidade e a qualidade de vida. O questionário PSQI, a EVA e o DAS28, quando utilizados em conjunto, configuram-se como ferramentas sensíveis, de baixo custo e fácil aplicação, capazes de integrar parâmetros clínicos objetivos e subjetivos. A incorporação desses instrumentos validados na avaliação da atividade da doença na prática assistencial representa uma estratégia essencial, especialmente no âmbito do SUS, considerando sua simplicidade operacional, viabilidade econômica e elevado valor clínico.

## AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Programa de Pós-Graduação em Interações Estruturais e Funcionais em Reabilitação - UNIMAR.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados e todos os materiais suplementares associados a este artigo estão disponíveis mediante solicitação e podem ser obtidos do autor correspondente mediante solicitação.

## REFERÊNCIAS

AFOLALU, Esther F.; RAMLEE, Fatanah; TANG, Nicole K. Y. Effects of sleep changes on pain-related health outcomes in the general population: a systematic review of longitudinal studies with exploratory meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, v. 39, p. 82–97, 2018 (epub 2017). DOI: 10.1016/j.smrv.2017.08.001. Acesso em: 28 mai. 2025.

ALBRECHT, Urs. Timing to Perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*, v. 74, n. 2, p. 246–260, abr. 2012. Elsevier BV. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.006. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.006. Acesso em: 28 mai. 2025.

BISWAS, Debta et al. Prevalence of sleep disturbances in rheumatoid arthritis and its association with disease severity: a hospital-based cross-sectional observation. *Cureus*, v. 17, n. 5, e84767, 2025. DOI: 10.7759/cureus.84767. Acesso em: 17 mai. 2025.

CAMPOS, Diego Lucas de. et al. Uma abordagem sobre a inter-relação de citocinas na artrite reumatoide. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 7, n. 1,p. 93–102, jan./jun. 2016. DOI: 10.31072/rcf.v7i1.366. Disponível em: https://revista.unifaema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/366. Acesso em: 28 mai. 2025.

COOGAN, Andrew N.; WYSE, Cathal A. Neuroimmunology of the circadian clock. *Brain Research*, v. 1232, p. 104–112, 26 set. 2008. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.07.087. Acesso em 06 jun.2025.

COSTA, Mariana S. S. et al. *Distúrbios do sono em pacientes com dor crônica*: estudo transversal. Sleep disorders in patients with chronic pain: cross-sectional study, Out./dez. 2023. DOI 10.5935/2595-0118.20230077-pt. Disponível em: https://www.scielo.br/j/brjp/a/F9GMcVy6R6vkmN8mxG4tkLc/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 04 jul. 2025.

DIBNER, Charna; SCHIBLER, Ueli; ALBRECHT, Urs. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annual Review of Physiology*, v. 72, p. 517–549, mar. 2010. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135821. Disponível em: https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135821. Acesso em: 28 mai. 2025.

ESPOSITO, Emanuela; CUZZOCREA, Salvatore. Antiinflammatory activity of melatonin in central nervous system. *Curr Neuropharmacol*, v. 8, n. 3, 2010. DOI:10.2174/157015910792246155. Acesso em: 25 mai. 2025.

FERNANDES, Pedro A.; CECON, Erika.; MARKUS, Regina P.; FERREIRA, Zulma S.Effect of TNF-alpha on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a 'feedback' of the immune response on circadian timing. *Journal of Pineal Research***,** v. 41, n. 4, p. 344-350, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00376.x. Acesso em: 28 mai. 2025.

FERREIRA, Zulma S. et al. Corticosterone modulates noradrenaline-induced melatonin synthesis through inhibition of nuclear factor kappa B. *Journal of Pineal Research*, v. 38, n. 3, p. 182–188, 2005. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2004.00194.x. Acesso em: 28 maio 2025.

FINAN, Patrick H.; GOODIN, Brenton R.; SMITH, Michael T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. *The Journal of Pain*, v. 14, n. 12, p. 1539–1552, 2013. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.08.007. Acesso em: 02 maio 2025.

FORREST, Caroline. M. et al. Inflammatory status and kynurenine metabolism in rheumatoid arthritis treated with melatonin. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2007;64:517–526. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.02911.x. Acesso em: 05 jul.2025.

FRANSEN, J.; van RIJTHOFF, E. G.; VOSKUYL, A. E.; et al. Performance of the Rheumatoid Arthritis Disease Activity Score Based on 28 Joint Counts (DAS28) and the Simplified Disease Activity Index (SDAI) in a Large Rheumatoid Arthritis Cohort. *Arthritis Care & Research,* v. 71, n. 12, p. 1558–1566, dez. 2019. DOI: 10.1002/acr.23732. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/journal/21514658. Acesso em: 25 mar. 2025.

GIBBS, Julie. E.; RAY, David. W. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, v. 15, n. 1, p. 205, fev. 2013. DOI: 10.1186/ar4146. Disponível em: http://arthritis-research.com/content/15/1/205. Acesso em: 28 mai. 2025.

GOUDA, Wesam. et al. Sleep disorders in patients with rheumatoid arthritis: association with quality of life, fatigue, depression levels, functional disability, disease duration, and activity: a multicentre cross-sectional study. *Journal of International Medical Research*, v. 51, n. 10, p. 3000605231204477, 2023. DOI: 10.1177/03000605231204477. Acesso em: 17 nov. 2025.

HAMMAM, Abdullah. M.; BORAI, Ahmed. Quality of sleep in rheumatoid arthritis patients: relationship with disease activity, depression and functional status. *Egyptian Rheumatologist*, v. 43, n. 2, p. 183– 187, 2021. DOI: 10.1016/j.ejr.2020.08.002. Acesso em: 25 mai. 2025.

ISHIKURA, Isabela A. et al. The relationship between insomnia and endometriosis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, v. 16, n. 8, p. 1387–1388, 2020. DOI: 10.5664/jcsm.8464. Acesso em: 17 ago. 2025.

IRWIN, Michael R. et al. *Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis*. *Sleep*. v. 35, n. 4, p. 537–543, 2012. DOI: 10.5665/sleep.1742. Acesso em: 02 maio 2025.

IRWIN, Michael R.; STRAUB, Rainer H.; SMITH, Michael T. Heat of the night: sleep disturbance activates inflammatory mechanisms and induces pain in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 19, p. 545–559, 2023. DOI: 10.1038/s41584-023-00997-3. Acesso em: 17 mai. 2025.

KALSBEEK, Andries et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. *Endocrinology*, v. 147, n. 1, p. 208–214, 2006. DOI: 10.1210/en.2005-0959. Acesso em: 29 de mai. 2025.

KILINÇ, Elif Altunel; TÜRK, İpek. The impact of higher disease activity on sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, v. 13, n. 3, p. 200–208, 2025. DOI: 10.4274/nkmj.galenos.2025.07108. Acesso em: 17 nov. 2025.

KIM, Kyoung-Woon. et al. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, v. 17, n. 1, p. 41, 2015. DOI: https://doi.org/10.1186/s13075-015-0563-z. Acesso em: 26 jun.2025.

KONTODIMOPOULOS, Nick. et al. Disease activity and sleep quality in rheumatoid arthritis: a deeper look into the relationship. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 20, n. 1, p. 75–82, 2020. DOI: 10.1080/14737167.2020.1677156. Acesso em: 24 jun. 2025.

Kvien, TK.; Uhlig T.; Ødegård, S.; Heiberg, MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: novthe sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:212-22. Doi:10.1196/annals.1351.019. Acesso em: 17 nov. 2025.

LIN, Geng-Jun. et al. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013 May 31;14(6):11742-66. doi:10.3390/ijms140611742. Acesso em: 26 jun. 2025.

LOPPENTHIN, Kristine. et al. Sleep quality and correlates of poor sleep in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, v. 34, n. 12, p. 2029–2039, 2015. DOI: 10.1007/s10067-015-2875-4. Acesso em: 17 nov. 2025.

MATEEN, Saima. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clínica Chimica Acta*, v. 455, p. 161–171, abr. 2016. DOI: 10.1016/j.cca.2016.02.010. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.02.010. Acesso em: 28 mai. 2025.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*. v. 7, n. 6, p. 429–442, 2007. DOI: 10.1038/nri2094. Acesso em: 28 mai. 2025.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, v. 365, n. 23, p. 2205–2219, 8 dez. 2011. DOI: 10.1056/NEJMra1004965. Disponível em: https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965. Acesso em: 15 mai. 2025.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. *Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2328-2337. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31472-1. PMID: 28612747. Acesso em: 15 mai. 2025.

MORGAN, Peter J. et al. Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem*. Int., 24: 101-146, 1994. DOI: 10.1016/0197-0186(94)90101-5. Acesso em: 15 mai. 2025

MOSHER Amanda.A. et al. Melatonin activity and receptor expression in endometrial tissue and endometriosis. *Human Reproduction*, v. 34, n. 7, p. 1215-24, 2019. Doi: 10.1093/humrep/dez082. Acesso em: 28 mai. 2025.

NICASSIO, Perry M. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, v. 39, n. 9, p. 1807–1813, ago. 2013. DOI: 10.3899/jrheum.111068. Acesso em: 28 mai. 2025.

NICASSIO, Perry. M., et al. Confirmatory Factor Analysis of the Pittsburgh Sleep Quality Index in Rheumatoid Arthritis Patients. *Behavioral Sleep Medicine*, 12(1), 1–12. (2014). doi:10.1080/15402002.2012.720315 Acesso em: 26 jun. 2025.

NOZAWA, K. et al. Inhibition of rheumatoid arthritis by blocking connective tissue growth factor. *World Journal of Orthopedics*, v. 5, n. 5, p. 653–659, nov. 2014. DOI: 10.5312/wjo.v5.i5.653. Acesso em: 28 mai. 2025.

PALIMI, Tayebeh. et al. Effects of Melatonin on Sleep Quality and Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Sleep Medicine Research*, v. 13, n. 1, p. 38–45, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.17241/smr.2022.01207. Acesso em: 14 dez. 2025.

PERRY, Mark. G. et al. Overnight variations in cortisol, interleukin 6, tumour necrosis factor alpha and other cytokines in people with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 68, n. 1, p. 63–68, jan. 2009. DOI: 10.1136/ard.2007.086561. Acesso em: 02 mai. 2025.

PONTES Gerlândia. N. et al. Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) - melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J. Pineal Res*., v. 41, p. 136-41, 2006. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2006.00345.x. Acesso em: 19 jun. 2025.

POPE, Janet E.; CHOY, Ernest H. S. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 51, n. 1, p. 219–229, 2021. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.012. Acesso em: 19 jun. 2025.

PREVOO, Marinus L. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 38, n. 1, p. 44–48, 1995. DOI: 10.1002/art.1780380107. Acesso em: 28 maio 2025.

REITER Russel. J. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog. Neurobiol*., v. 56, p. 359-84, 1998. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00052-5. Acesso em: 29 jun. 2025.

SARZI-PUTTINI, Piercarlo et al. Correlation of pain with serum levels of C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 61, n. 6, p. 475– 477, 2002. DOI: 10.1136/ard.61.6.475. Acesso em: 19 jun. 2025.

SCHEIERMANN, Christian; KUNISAKI, Yoshiaki; FRENETTE, Paul S. Circadian control of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, v. 13, n. 3, p. 190–198, mar. 2013. DOI: 10.1038/nri3386. Acesso em: 03 mai 2025.

SILVER, Rae; LEVINE, Jacqueline E.; SUMMERS, Richard J.; JAMESON, Kenneth H.; LOEWY, Arthur D. Melatonin and circadian rhythms: mechanisms, interactions, and clinical implications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v. 33, n. 4, p. 233–247, abr. 2022. DOI: 10.1016/j.tem.2021.11.006. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104327602100166X. Acesso em: 18 mar. 2025.

SIMONNEAUX, Vincent; RIBELAYGA, C. Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol. Rev*., v. 55, p. 325-95, 2003. DOI: 10.1124/pr.55.2.2. Acesso: 14 jun. 2025

SMOLEN, Josef S.; ALETAHA, Daniel; MCINNES, Iain B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, London, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2016. Acesso: 18 jun. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. *Artrite reumatoide*. 2024. Disponível em: https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/artrite-reumatoide/. Acesso em: 29 jun. 2025.

SRIRANGAN, Suman.; CHOY, Ernest. H. The role of interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(5):247–256. DOI: 10.1177/1759720X10378372. Acesso em: 18 jun. 2025.

VANECEK, Jan. Cellular mechanisms of melatonina action. *Physiol. Rev*., v. 78, p. 687-721, 1998. DOI: 10.1152/physrev.1998.78.3.687. Acesso em: 25 mai. 2025.

VAN DER LINDEN, M. P. M.; KNEVEL, R.; HUIZINGA, T. W. J.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. M. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis & Rheumatism*, v. 63, n. 1, p. 37–42, 2011. DOI: 10.1002/art.30100. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20967854/. Acesso em: 15 mai. 2025.

WOOLF, Clifford J. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-based treatment. *The Lancet*, v. 353, n. 9164, p. 1865–1879, 2004. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)91040-2. Acesso em: 25 mai. 2025.

XU, Yuan. et al. An investigation of sleep disturbance and related factors in rheumatoid arthritis patients. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, v. 54, n. 11, p. 927–930, 2015. Acesso em: 28 maio 2025.

YOUSEFLU, Samaneh. et al. Effects of endometriosis on sleep quality of women: does life style factor make a difference?. *BMC Women's Health*, v. 20, p. 168, 2020. DOI: 10.1186/s12905-020-01036-z. Acesso em: 28 mai. 2025.

