



UFAM

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BASICA E APLICADA

NATHALIE MARTE UREÑA

**Depressão e ansiedade são fatores de risco para Artrite
Reumatoide? Uma Revisão Sistemática**

TESE DE DOUTORADO

**Manaus
Agosto 2025**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BASICA E APLICADA

NATHALIE MARTE UREÑA

Depressão e ansiedade são fatores de risco para Artrite Reumatoide? Uma Revisão Sistemática

Tese apresentada à Banca Examinadora, do Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada, do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), como requisito para a qualificação do trabalho, para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina dos Santos Sobreira de Sampaio
Coorientadora: Prof. Dra. Silvania da Conceição Furtado; Prof Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

Manaus
Agosto 2025

Ficha Catalográfica

Elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M375d Marte Ureña , Nathalie
Depressão e ansiedade são fatores de risco para Artrite Reumatoide?
Uma Revisão Sistemática / Nathalie Marte Ureña . - 2025.
116 f. : il., p&b. ; 31 cm.

Orientador(a): Maria Cristina dos Santos Sobreira de Sampaio.
Coorientador(a): Silvania da Conceição Furtado.
Coorientador(a): Antônio Luiz Ribeiro Boechat.
Tese (doutorado) - Universidade Federal do Amazonas, Programa de
Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Manaus, 2025.

1. Artrite reumatoide. 2. Depressão . 3. Ansiedade. 4. Revisão
sistemática. I. Sampaio, Maria Cristina dos Santos Sobreira de. II. Furtado,
Sylvania da Conceição. III. Boechat, Antônio Luiz Ribeiro. IV.
Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em
Imunologia Básica e Aplicada. V. Título

**Dedico este trabalho ao meu pai, à minha mãe,
à minha irmã, ao meu irmão,
ao meu esposo e aos meus filhos,
por sempre me incentivarem a continuar.**

Agradecimentos

Ao plano superior e meus ancestrais por me guiar e fortalecer

Aos meus familiares pelo apoio

A meu esposo por me incentivar a continuar

**A minha orientadora e a minha co-orientadora pela ajuda
e acompanhamento constante**

**A Universidade Federal do Amazonas,
e ao Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada
pela concessão da bolsa CAPES e oportunidade de estudo.**

Resumo

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica que afeta principalmente as articulações. Evidências sugerem que citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- α , atravessam a barreira hematoencefálica e impactam o funcionamento do Sistema Nervoso Central, contribuindo para o surgimento de transtornos psicológicos, como a depressão. Por outro lado, respostas do Sistema Nervoso Central podem levar ao aumento destas citocinas. Considerando essa conexão, o objetivo deste estudo foi conduzir uma revisão sistemática que responda à seguinte questão de pesquisa: Transtornos psicológicos de depressão e/ou ansiedade podem ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de AR?. Para isso, foi realizada uma busca padronizada nas bases de dados Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, PsycINFO, Biblioteca Cochrane, LILACS e PROQUEST. Dois revisores selecionaram os estudos de forma independente e avaliaram sua qualidade metodológica utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa e a ferramenta de Avaliação Crítica do JBI, *Checklist for Cohort and Case control studies*. Como resultado, foi incluído um estudo de coorte observacional com 231 participantes com artralgia soropositiva. A pesquisa avaliou a associação entre estado depressivo, estressores diários, estratégias de enfrentamento, apoio social e o desenvolvimento de AR. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre estado depressivo e risco de desenvolvimento da doença. O resultado da avaliação da qualidade metodológica foi baixo, devido à ausência de um grupo controle sem exposição e a não consideração de fatores de confusão. Apesar da limitação das evidências disponíveis, o tema permanece relevante, dadas as evidências de que transtornos psicológicos podem predispor ao desenvolvimento de AR. Estudos futuros, com maior rigor metodológico e padronização dos critérios diagnósticos, são necessários para elucidar essa relação e subsidiar abordagens clínicas e biopsicossociais integradas. O protocolo desta revisão foi registrado no *International Prospective Registry of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número CRD42023404169, e publicado no periódico eletrônico Scientia Amazonia.

Palavras-chave: Artrite reumatóide, depressão, ansiedade, revisão sistemática.

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease that primarily affects the joints. Evidence suggests that cytokines, such as IL-1, IL-6, and TNF- α , cross the blood-brain barrier and impact the functioning of the Central Nervous System, contributing to the emergence of psychological disorders, such as depression. On the other hand, responses of the Central Nervous System, can lead to an increase of these cytokines. Considering this connection, the objective of this study was to conduct a systematic review that answers the following research question: Can psychological disorders of depression and/or anxiety be considered risk factors for the development of RA? For this, a standardized search was performed in the Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, PsycINFO, Cochrane Library, LILACS, and PROQUEST databases. Two reviewers independently selected the studies and assessed their methodological quality using the Newcastle-Ottawa Scale and the JBI Critical Appraisal tool Checklist for Cohort and Case control studies. As a result, an observational cohort study with 231 participants with seropositive arthralgia was included. The research assessed the association between depressive state, daily stressors, coping strategies, social support and the development of RA. No statistically significant association was found between depressive state and risk of developing the disease. The result of the methodological quality assessment was low, due to the absence of a control group without exposure and the failure to consider confounding factors. Despite the limitation of the available evidence, the topic remains relevant given the evidence that psychological disorders may predispose to the development of RA. Future studies, with greater methodological rigor and standardization of diagnostic criteria, are needed to elucidate this relationship and support integrated clinical and biopsychosocial approaches. The protocol for this review was registered with the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO), under number CRD42023404169, and published in the Electronic Journal Scientia Amazonia.

Keywords: Rheumatoid arthritis, depression, anxiety, systematic review

Lista de ilustrações

Figura 1 – Fluxograma PRISMA	64
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1 – Critérios de Classificação de AR do Colégio Americano de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo 2010	24
Tabela 2 – Diagnóstico de depressão e ansiedade pelos inventários psicológicos .	59
Tabela 3 – Variáveis de interesse	61
Tabela 4 – Características do estudo incluído	67
Tabela 5 – Resumo de desfechos de interesse	68
Tabela 6 – Avaliação da Qualidade metodológica por Newcastle-Ottawa	70

Lista de abreviaturas e siglas

ACPA	Anticorpos para proteínas anti-citrulinadas
ACR	Colégio Americano de Reumatologia
ACR/EULAR	Critérios de Classificação do Colégio Americano de Reumatologia com a Associação Europeia de Reumatologia contra o Reumatismo
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ACh	Acetilcolina
AI	Artrite Indiferenciada ou não classificada
AINES	Anti-inflamatórios não Esteroides
ANKRD55	gene do Domínio 55 repetido de Ankirina
APA	American Psychological Association
APC	Célula apresentadora de antígeno
AR	Artritis Reumatoide
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BAFF	Fator Ativador de Linfócitos B
BAI	Inventário de ansiedade de Beck
BDI-II	Inventário de depressão de Beck II
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BH4	Tetrahidrobiopterina
CCL4	Ligante de Quimiocina CC 4
CES-D	Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos
CHAT	Colina Acetil Transferase
COX-1, COX-2	Enzimas Cicloxigenases 1 e 2
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CSA	Artralgia Clinicamente Suspeita

CTLA-4	Proteína 4 Associada a linfócito T citotóxico
CXCL13	Quimiocina CXCL13
CXCL13	Quimiocina CXCL13
CXCL4	Quimiocina CXCL 4, ou fator de plaquetas 4
CXCL7	Quimiocina CXCL 7
CXCL8	Quimiocina CXCL 8
DA	Doenças Autoimunes
DCV	Doença cardiovascular
DHA	Ácido docosahexaenoico
DM	Diabetes Mellitus
DMARDs	Drogas Anti-reumáticas Modificadoras da Doença
DMN	Núcleo Motor Dorsal
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EBADEP-A, EBADEP-Saúde	Escala Baptista de Depressão A, Saúde
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPD	Escala de Pensamentos Depressivos
FR	Fator Reumatoide
GAD-7	Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada
GC	Glicocorticóide
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos
GR	Receptores de Glicocorticóides
HADS	Escala Hospitalar de ansiedade e depressão
HDRS	Escala de depressão de Hamilton
HLA	Sistema de Antígeno Leucocitário Humano

HLA-DRB1	gene do Sistema de Antígeno Leucocitário Humano ou complexo de histocompatibilidade classe II, CR beta 1
HPA	eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HR	Hazard Ratio, Razão de Risco
HTA	Hipertensão Arterial
Ham-A	Escala de ansiedade de Hamilton
IA	Artrite Inflamatória
IC	Intervalo De Confiança
ICD	Códigos Internacionais de Classificação da Doença
IDO	enzima Indoleamina 2,3-dioxigenasa
IDS	Inventário de sintomatologia de depressão
IFN	Interferon
IFN- γ	Interferon gamma
IL-1R1	Receptor do tipo 1 de Interleucina 1
IL-6R	Receptor de Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IgG	Imunoglobulina G
JAK-1, JAK-2, JAK-3	Janus quinase 1, 2, e 3
JAK-STAT	via de sinalização Janus Quinase e Transdutor de Sinal de Transcrição
L-DOPA	L-3,4-dihidroxifenilalanina
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
LPS	Lipopolissacarídeo
LSAS	Escala de Ansiedade Social Liebowitz
MCP-1	Proteína Químioatraente de Monócitos 1
MEFV	gene da Febre Mediterranea

MMP	Metaloproteinase
MSDRS	Escala de depressão Montgomery-Asberg
MTX	Metotrexato
NA	Noradrenalina
NAC	N-acetilcisteína
NET	Armadilha Extracelular de Neutrófilo
NLRP3	gene da Família de Receptores do tipo NOD com Domínio de pirina 3
NOD2	gene da Proteína 2 com Domínio de Oligomerização de Ligação a Nucleotídeos
NV	Nervo vago
OA	Osteoartrite
OR	Razão de Chance
PAD	Anticorpos contra a Peptidilarginina Diaminase
PCC	Peptídeo Citrulinado Cíclico
PCR	Proteína C Reativa
PHQ-9	Questionário de Saúde do Paciente
PROSPERO	International Prospective Registry of Systematic Reviews
QIDS	Inventário rápido de sintomatologia de depressão
RANKL	Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear kappa-b
RR	Risco Relativo
SATEPSI	Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos
SE	Sistema Endócrino
SERT	Transportador de Serotonina
SI	Sistema Imune
SMD	Diferença da Média Padronizada

SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNE	Sistema Nervoso Enterico
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SNRI	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SSRI	Inibidores da Recaptação de Serotonina
STAI	Inventário de Ansiedade Traço-estado
STAT1, STAT5	Transdutor de Sinal de Transcrição 1 e 5
TCA	Antidepressivos Tricíclicos
TDM	Transtorno de Depressão Maior
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-traumático
TGF-Beta 1	Fator de Crescimento e Transformação beta 1
TH	Tirosina hidroxilase
TLR	Receptores do tipo Toll
TNFAIP3	gene Indutor da Proteína 3 do Fator de Necrose Tumoral alfa
TNF	Fator de Necrose Tumoral alfa
Tfh	Linfócito auxiliar folicular
Th1	Linfócito T auxiliar 1
Th17	Linfócito T auxiliar 17
Tph	Linfócito T periférico auxiliar
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
anti-CarP	Anticorpos para Proteínas Carbamiladas
bDMARD	biológicos DMARD
csDMARD	DMARD sintético convencional

tsDMARD

DMARD sintéticos alvo-específicos

α 7nAChR

Receptor Adrenérgico Nicotínico alfa 7

β 2AR

Receptor beta 2 Adrenérgico

Lista de símbolos

α	alfa
β	beta
γ	gamma

Sumário

1	Introdução	18
2	Revisão da Literatura	20
2.1	Artrite Reumatoide: definição e epidemiologia	20
2.1.1	Diagnóstico de Artrite Reumatoide	20
2.1.2	Fatores de Risco	25
2.1.3	Imunopatologia da Artrite Reumatoide	27
2.1.4	Comorbidades	31
2.1.5	Tratamento para Artrite Reumatoide	32
2.2	Depressão: definição e epidemiologia	35
2.2.1	Depressão e inflamação	37
2.2.2	Relação de Depressão com Artrite Reumatoide	38
2.2.3	Mecanismo Biológicos que relacionam Depressão com AR	39
2.2.4	Agentes anti-inflamatórios e depressão	42
2.3	Ansiedade: definição e epidemiologia	44
2.3.1	Ansiedade e Inflamação	45
2.3.2	Relação de ansiedade com Artrite Reumatoide	47
2.3.3	Mecanismos biológicos relacionando ansiedade e AR	48
2.3.4	Estimulação do Nervo Vago como tratamento para AR	50
2.4	Revisões sistemáticas e a sua importância na medicina	51
3	Hipótese	54
4	Objetivos	55
4.1	Objetivo geral	55
4.2	Objetivos específicos	55
5	Materiais e Métodos	56
5.1	Registro do protocolo	56
5.2	Estratégia de busca	56
5.3	Fontes de busca ou Bases de dados	57
5.4	CrITÉRIOS de Inclusão e Exclusão	57
5.5	Seleção dos estudos	60
5.6	Extração de dados	60
5.7	Desfecho primário	61
5.8	Avaliação da qualidade metodológica	61
6	Resultados	63

6.1	Publicação do Protocolo	63
6.2	Busca nas bases de Dados e seleção de artigos	63
6.3	Análise descritiva	65
6.4	Avaliação da Qualidade Metodológica	68
7	Discussão	72
8	Conclusão	76
	Referências	77
	 ANEXOS	 97
.1	Anexo 1 - Registro no PROSPERO	98
.2	Anexo 2- Protocolo publicado na Scientia Amazonia	105
.3	Anexo 3- Avaliação da qualidade metodológica pela escala Newcastle- Ottawa	113
.4	Anexo 4- Avaliação da qualidade metodológica pelo Checklist JBI .	116

1 Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, que causa a degradação do tecido articular. A membrana sinovial, cartilagem e osso são os tecidos alvos da doença, mas a AR pode levar a danos em outros sistemas como sistema cardiovascular e tecido pulmonar (Ingegnoli et al., 2020; Radner et al., 2014; Smolen; Aletaha; McInnes, 2016; Taylor et al., 2021). O dano aos outros tecidos se deve ao estado inflamatório sistêmico no indivíduo com aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Este estado está associado ao desenvolvimento de outras doenças, incluindo transtornos psicológicos como depressão ou ansiedade (D'Mello; Swain, 2017; Firestein; McInnes, 2017).

As citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) penetram no Sistema Nervoso Central causando modificações em seu funcionamento. Os níveis elevados de estas citocinas induzem o desbalanço do eixo-Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (eixo-HPA) e do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), com a ativação constante do Sistema Nervoso Simpático (SNS). A atividade exacerbada do eixo-HPA e do SNS promove a resposta pró-inflamatória das células imunes (Adlan et al., 2014, 2017; Joseph; Whirlledge, 2017; Keller et al., 2017). Pesquisas têm demonstrado associação entre depressão e um aumento de 63% de risco em desenvolver a AR-autoanticorpo negativa (Sparks et al., 2021).

Estudos recentes avaliaram os efeitos dos sintomas depressivos sobre o desenvolvimento de Artrite Reumatoide. No estudo de He e colaboradores (2023), os autores analisaram os efeitos dos sintomas depressivos sobre o risco de desenvolver AR. Observaram que os participantes com a trajetória de sintomas depressivos em estado “estável-moderado” ou “em aumento”, apresentaram maior risco de desenvolver AR; com uma razão de risco (HR) de 1,64 e Intervalo de Confiança de 95% (IC de 95% 1,30 - 2,07); e HR de 1,86, (IC 95% 1,30- 2,66), respectivamente (He et al., 2023).

Similarmente, no estudo de Howren e colaboradores (2024), avaliaram os padrões de uso de assistência médica relacionada à depressão ou ansiedade, em conjunto com o uso de antidepressivos ou ansiolíticos, um ano antes e um ano depois do diagnóstico de Artrite Inflamatória (AI). Os autores observaram que os participantes com AI tinham maior risco de procurar assistência médica associada à depressão um ano antes do diagnóstico de AI, com uma razão de chance de (OR) 1,61 (IC 95% de 1,55 - 1,66). Também observaram aumento na razão de chance de uso de ansiolítico um ano antes do diagnóstico de AI, OR 1,71 (IC 95% 1,66 - 1,77) (Howren et al., 2024).

Sintomas depressivos podem aumentar o risco de artrite, como explicado por diversos fatores. Sintomas depressivos podem levar a comportamentos pouco saudáveis,

como tabagismo e obesidade, aumentando o risco de artrite e doenças cardiovasculares. Somado a isso, a interleucina-6, um mediador inflamatório essencial em transtornos de humor, tem sido associada à artrite reumatoide, o que pode explicar a correlação entre as duas condições. Os sintomas depressivos podem se intensificar com o tempo e causar dor articular crônica, levando eventualmente à artrite. (Liu et al., 2024).

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática, para trazer evidências sobre o risco de desenvolvimento de AR em pacientes com transtorno de depressão ou ansiedade. Respondendo a seguinte pergunta de pesquisa: Transtornos psicológicos de depressão e/ ou ansiedade, podem ser considerados fatores de risco para Artrite Reumatoide? Baseados nas informações que a literatura apresenta, a hipótese afirmativa é de que transtornos psicológicos de depressão e/ou de ansiedade são fatores de risco para o desenvolvimento de Artrite Reumatoide.

2 Revisão da Literatura

2.1 Artrite Reumatoide: definição e epidemiologia

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente as articulações, causando inflamação da sinóvia e destruição da cartilagem. Além disso, a AR também afeta o sistema circulatório dos pacientes, levando ao desenvolvimento de vasculites e doenças do tecido pulmonar (Smolen; Aletaha; McInnes, 2016). A AR causa déficit musculoesqueléticos que levam ao declínio da funcionalidade física e qualidade de vida dos pacientes. Somado a isso, a AR tem custos médicos muito altos, reduz a capacidade laboral e a participação social de pessoas afetadas (Ramírez; Rodríguez; Cardiel, 2015). Esta doença representa uma grande carga individual e sócio-econômica.

A incidência de AR ao nível mundial aumentou 8,2% entre 1990 e 2017. No ano de 2020 estimou-se que 17.6 milhões de pessoas no mundo sofrem de AR, indicando um aumento de 121% desde 1990. As regiões com maior prevalência de AR são América do Norte, Europa Ocidental e o Caribe (Black et al., 2023; Safiri et al., 2019). A AR tem uma prevalência mundial de 1%, afetando principalmente pessoas do sexo feminino (Favalli et al., 2019; Radu; Bungau, 2021). No Brasil, em 2017, foi registrada taxa de prevalência de 275 a 300 casos por cada 100.000 habitantes e uma taxa de incidência padronizada de 17.5 a 20 casos/ 100.000 habitantes (Safiri et al., 2019). As pessoas desempregadas, com baixa escolaridade ou baixa classe social, apresentam os piores prognósticos da doença. Portanto, é preciso desenvolver melhores políticas públicas para permitir o acesso à saúde pública especializada para esses pacientes (Sacilotto et al., 2020).

2.1.1 Diagnóstico de Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é definida por um conjunto de critérios que podem ser validados por meio de testes laboratoriais, histórico detalhado do paciente e um exame clínico idealmente conduzido por um reumatologista qualificado (Otón; Carmona, 2019).

Os meios aceitos para definir Artrite Reumatoide (AR), são os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia com a Associação Europeia de Reumatologia contra o Reumatismo (ACR/EULAR) Tabela 1. Estes permitem a estratificação de grupos de indivíduos para o recrutamento de ensaios clínicos. Os critérios de classificação podem ser utilizados como meios de auxílio no diagnóstico de AR em conjunto com outras avaliações (Aletaha et al., 2010). Os critérios ACR/EULAR incluem quatro biomarcadores para identificar a presença de AR. Se recomenda avaliar os níveis séricos de Fator Reumatoide (FR), anticorpos para proteínas anti-citrulinadas (ACPA), velocidade de hemossedimentação

(VHS) e proteína C reativa (PCR) (Radu; Bungau, 2021).

No momento da avaliação, o paciente pode não cumprir todos os critérios de classificação de AR, obtendo uma pontuação menor que 6, descartando a presença da doença. O termo pré-artrite reumatoide se tem utilizado para descrever o estágio que antecede a implementação da doença onde os fatores genéticos e ambientais interagem e promovem o desenvolvimento de autoanticorpos e sintomas articulares (Paul; Kandy; Krishnan, 2017). A pré-AR pode se apresentar como artralgia clinicamente suspeita (CSA), reumatismo palindrômico ou artrite não classificada (AI) ou indiferenciada. Estes pacientes se caracterizam porque não cumprem com os critérios 2010 ACR/EULAR mas apresentam artralgia e podem ser soropositivos ou não para um dos autoanticorpos (Cush, 2022; Jutley; Raza; Buckley, 2015). A variabilidade clínica dos estágios prévios à AR, evidenciam que se precisa de uma melhor compreensão sobre os algoritmos diagnósticos e os sintomas dos pacientes que estão em risco (Aletaha et al., 2010; Arnett et al., 1988).

Algumas iniciativas para identificar os pacientes em risco de AR são: contatar os familiares de primeiro grau de pacientes com AR e avaliar sintomas e autoanticorpos; procurar os pacientes que vão para saúde primária com sintomas musculoesqueléticos e avaliar estudos de imagem e laboratoriais (Jutley; Latif; Raza, 2017). Geralmente, os pacientes sintomáticos apresentam dor nas pequenas articulações de membros superiores e inferiores, antes de desenvolver inflamação articular (Rakieh et al., 2015). Por outro lado, os pacientes com Artrite Indiferenciada (AI) apresentaram rigidez matinal maior do que 60 min nos membros superiores e inferiores, antes de desenvolver artrite reumatoide (Ji et al., 2015; Van Steenberg et al., 2016).

Avaliando a clínica dos pacientes com sintomas musculoesqueléticos não específicos, se observa que pacientes com dor no punho, mãos, pés e ombros são mais prováveis de serem positivos para anticorpos de proteínas anti-citrulinadas (ACPA) (Nam et al., 2016). A presença destes autoanticorpos são conhecidos indicadores de risco de Artrite Reumatoide.

A Artrite Reumatoide pode ser classificada baseada na presença ou ausência de autoanticorpos associados à doença como FR e ACPA. O Fator Reumatoide é um autoanticorpo que reconhece a porção Fc da imunoglobulina G. Os ACPA, como o seu nome explica, são autoanticorpos contra proteínas citrulinadas. Desse modo a AR é classificada em AR-autoanticorpo positiva ou AR-autoanticorpo negativa (Bieber et al., 2023; De Stefano et al., 2021). Se observa a presença do autoanticorpo FR em outras doenças autoimunes como também em pacientes saudáveis. Já os ACPA são autoanticorpos mais específicos para AR (Scherer; Häupl; Burmester, 2020). Pacientes diagnosticados com AR-autoanticorpo negativa possuem um atraso no diagnóstico e uma ampla heterogeneidade na resposta ao

tratamento (Boeters et al., 2017; Courvoisier et al., 2021). Somado a isso, a literatura mostra uma associação entre pacientes deprimidos e um aumento de 63% no risco de desenvolver AR-autoanticorpo negativa (Sparks et al., 2021).

Avanços nas pesquisas sobre autoanticorpos ajudam a reconhecer outros anticorpos relacionados a AR, além dos já conhecidos FR e ACPA. Com estes achados os pesquisadores acreditam que uma proporção dos pacientes autoanticorpo-negativos, tem sido erroneamente diagnosticados como pacientes-soronegativos (Pouw et al., 2021). Se observa que 16% dos pacientes negativos para ACPA, apresentam ACPA não canônicos (Rönnelid et al., 2017). Estes novos autoanticorpos são agrupados como “anticorpos contra proteínas modificadas pós-tradução” (AMPA). Os AMPA incluem anticorpos contra proteínas de citrulinização (ACPA), carbamilação (aCarP ou anti-CarP) e acetilação (AAPA) (Scherer; Häupl; Burmester, 2020).

Se observa que 6-30% dos pacientes duplamente negativos para FR e ACPA, apresentam autoanticorpos para proteínas carbamiladas (anti-CarP) (Carubbi et al., 2019). Outros autoanticorpos encontrados em 2-19% dos pacientes ACPA-negativos, são os anticorpos contra as enzimas peptidilarginina diaminase (PAD-3 e PAD-4). Estas enzimas promovem a citrulinização de proteínas. A presença de anti-PAD4 geralmente precede a produção de ACPAs. Os anti-PAD estão associados a pior prognóstico, com aumento de dano articular (Curran et al., 2020).

Tendo o conhecimento de quais são os sintomas relevantes, os profissionais de saúde primária podem identificar quais são os pacientes que precisam de exames mais específicos ou quando precisam ser referidos a um reumatologista. O que pode ajudar a ter uma melhor progressão e desfecho da doença (Jutley; Latif; Raza, 2017).

Tabela 1 – Critérios de Classificação de AR do Colégio Americano de Reumatologia/Liga Europeia contra o Reumatismo 2010

População alvo (quem deve ser testado?): Pacientes que	
1) Possuem pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).	
2) Sinovite que não seja melhor explicada por outra doença.	
Critérios de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D).	
Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR	
	Score
A. Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
B. Serologia (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e ACPA negativo	0
FR positivo em título baixo ou ACPA positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou ACPA positivo em título alto	3
C. Provas de fase aguda (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
D. Duração dos sintomas	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

2.1.2 Fatores de Risco

Fatores Genéticos

A predisposição genética para o desenvolvimento de AR, é muito importante. A estimativa de herdabilidade de AR é aproximadamente de 66% (Scherer; Häupl; Burmester, 2020). Os genes que possuem a maior contribuição para herdar a AR, são os do sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA), envolvido na apresentação de antígenos. O loci mais associado com AR-autoanticorpo positiva são os alelos HLA-DRB1 ou “shared epitope”, especialmente DR4 e DR1 (Kirino; Remmers, 2015).

Estudos de associação do genoma têm identificado determinantes não-HLA para o desenvolvimento de AR, apresentando variações para AR-autoanticorpo positiva e negativa. O único marcador que teve associação estatisticamente significativa com AR-autoanticorpo negativa foi o gene do Domínio 55 repetido de ankirina (ANKRD55) (Viatte et al., 2016). Sua atividade biológica ainda está sob investigação, mas polimorfismos no ANKRD55 estão associados com risco de desenvolver doenças autoimunes como esclerose múltipla, doença de Crohn, diabetes do tipo 1 e miopatias inflamatórias (Ugidos et al., 2019). Somado a isso, se tem observado algumas semelhanças genéticas entre doenças autoinflamatórias e poliartrite anticorpo-negativa classificadas como AR, incluindo mutações nos genes NLRP3, MEFV, NOD2 ou TNFAIP3, envolvidos em doenças autoinflamatórias (McGonagle; Watad; Savic, 2018).

Fatores ambientais

Nas pessoas geneticamente suscetíveis, a exposição a irritantes pulmonares como poluição do ar, poeira orgânica, amianto e sílica, está associada com aumento de risco de desenvolvimento de AR (De Stefano et al., 2021). O consumo de cigarro é outro fator ambiental associado com o desenvolvimento de AR positiva para Fator Reumatoide (FR) (Di Giuseppe et al., 2014). Além disso, se observa uma elevada associação entre fumar e os alelos HLA-DRB1 com o risco de desenvolver AR (Hedström et al., 2019).

O estudo de coorte EIRA da Suécia esclarece que doenças crônicas das vias respiratórias como rinite, asma, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e doença intersticial pulmonar estão associadas com o risco de AR. Esta associação se vê principalmente em não fumantes (Kronzer et al., 2021). A inflamação pulmonar favorece o desenvolvimento de AR pela formação de neo-antígenos, produção de citocinas, polarização das células T, mudanças epigenéticas e modulação do microbioma local (Ishikawa; Terao, 2020).

Disbiose

A literatura descreve a comunicação bidirecional entre o intestino com o Sistema Nervoso Central (SNC) como o eixo intestino-cérebro “gut-brain axis”. Esta comunicação se dá pela interação entre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o Sistema Nervoso Entérico (SNE), Sistema Imune (SI) e Sistema Endócrino (SE). Nesta comunicação o Nervo Vago (NV) está associado à manutenção da homeostasia, sentindo o interior por meio de interações com a microbiota, nutrientes e peptídeos (Bonaz; Sinniger; Pellissier, 2019).

Junto com as células da mucosa intestinal, o microbioma forma um sistema complexo que secreta hormônios e neuro-hormônios que impactam o corpo tanto local quanto sistemicamente. Isso inclui a excitação de terminações neurais por neurotransmissores como serotonina, acetilcolina ou GABA. Seu mau funcionamento pode levar a problemas de saúde mental e doenças do trato digestivo (Sochal et al., 2022). Estudos em animais demonstram que a comunicação entre a microbiota e o SNC, por meio do NV, causam mudanças no comportamento (Breit et al., 2018).

Se observa que alterações no microbioma das mucosas podem contribuir ao desenvolvimento de várias doenças autoimunes. Isto está relacionado com as interações entre a microbiota com o sistema imune, que gera efeitos na sinalização dos receptores do tipo Toll (TLR), formação de armadilhas extracelulares (NET) pela liberação da cromatina de neutrófilos, expansão de células imunes inatas e polarização de células T (Zaiss et al., 2021). A literatura mostra que a disbiose tem um efeito inflamatório e de ativação de células T e B autorreativas (Wilson et al., 2020). Pacientes com Anticorpos contra proteínas citrulinadas positivos (ACPA-positivos) apresentam distúrbios no microbioma e paralelamente observa-se, neles, risco de desenvolvimento de AR (Rooney et al., 2021).

Fatores Hormonais

Estudos indicam uma associação entre as variações hormonais nas mulheres com o risco de desenvolver AR. Anteriormente se associou menor risco de desenvolver AR durante a gravidez (Lansink et al., 1993). Porém, o fator protetor da gestação está mais associado a pacientes AR-ACPA negativas (De Man et al., 2010). Já dois anos depois da gestação o risco de AR aumenta, relacionado à queda nos hormônios durante a amamentação (Wallenius et al., 2010). Um estudo associou este aumento no risco, em pacientes ACPA-negativas (Orellana et al., 2014).

Gestações prévias parecem ter um leve efeito protetor para AR. Estes benefícios dependem do genótipo HLA da paciente tendo mais associação com aquelas que possuem o epítipo compartilhado “shared epitope” (Guthrie et al., 2011). Durante a menopausa, se tem reportado associações mínimas de risco de AR-autoanticorpo positiva. Já, após a transição da menopausa, o risco de desenvolver AR se associa a AR-autoanticorpo negativa

(Bengtsson et al., 2017).

Saúde Mental

A depressão tem sido associada ao risco de desenvolver doenças crônicas como psoríase, artrite psoriásica e doença intestinal inflamatória (Ananthakrishnan et al., 2013; Dominguez et al., 2013; Lewinson et al., 2017). Se observa uma associação entre depressão e um aumento de 63% do risco de desenvolver AR-autoanticorpo negativa, independentemente de fatores confundidores (Sparks et al., 2021). Esta associação poderia ser explicada pelo fato de pacientes com depressão possuírem níveis elevados de proteínas pró-inflamatórias como IL-6 e proteína C reativa (PCR), em comparação com a população saudável (Nerurkar et al., 2019).

Um estudo na Suécia, avaliou o risco de desenvolver doenças inflamatórias articulares, dentre essas AR, em pacientes com depressão e depressão grave ou resistente ao tratamento. Os autores observaram que os pacientes com depressão tinham maior risco de desenvolver doenças inflamatórias articulares (HR) 1,34 [95% IC 1,30-1,39] em comparação com a população controle. A razão de risco específica para desenvolvimento de AR foi de (HR) 1,27 [1,15-1,41] (Brenner et al., 2024).

Howren et al., analisaram uma base de dados para avaliar os padrões de depressão e ansiedade cinco anos antes e cinco anos depois do diagnóstico de Artrite Inflamatória (AI). Os autores observaram que um ano antes do diagnóstico de AI o risco de depressão foi maior do que a população saudável (OR) 1,6 [IC 95% 1,55-1,66], e o risco de ansiedade foi (OR) 1,71 [IC 95% 1,66-1,77] (Howren et al., 2024).

2.1.3 Imunopatologia da Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide é uma doença amplamente estudada, mas ainda precisa elucidar os mecanismos imunopatológicos dessa patologia. A literatura mostra que antes de aparecerem os sintomas da inflamação, já acontecem mudanças imunológicas com quebra da tolerância ao próprio, fase que tem sido nomeada como pré-AR (Firestein; McInnes, 2017). A predisposição genética e fatores ambientais influenciam o desenvolvimento de auto-antígenos que passam por processos de modificação pos-tradução. Como por exemplo: citrulinização, carbamilação ou acetilação. As células T e B suscetíveis a reconhecerem estes auto-antígenos modificados, iniciam a resposta imune celular y humoral com consequente produção de autoanticorpos (Curran et al., 2020; Scherer; Häupl; Burmester, 2020).

A predisposição genética do HLA-DR1 e HLA-DR4 não permite que o sistema imune reconheça as proteínas modificadas como um antígeno próprio (Van Drongelen; Holoshitz, 2017). As células apresentadoras de antígenos (APC) levam este complexo das proteínas citrulinadas até os linfonodos onde são apresentados aos linfócitos T CD4+. Estes linfócitos, após o processo de diferenciação e expansão, ativam as células B, presentes nos centros germinativos, por meio da coestimulação (Radu; Bungau, 2021). As células B passam por uma recombinação e mudança de classe das imunoglobulinas, produzindo os autoanticorpos (Wu et al., 2021).

Os autoanticorpos tem como alvo o próprio organismo, direcionando as respostas inflamatórias para os tecidos suscetíveis. Os autoanticorpos mais estudados são o Fator Reumatoide (FR) e os anticorpos para proteínas anticitrulinadas (ACPA) (Pouw et al., 2021). Os autoanticorpos formam complexos imunes que se acumulam no tecido articular e iniciam os processos inflamatórios locais, causando dano tecidual (Yu; Lu, 2019).

O tecido sinovial é o principal alvo na AR. As mudanças histopatológicas presentes na sinóvia são: neoangiogênese, proliferação e ativação do tecido estromal e infiltração de células imunes inatas e adaptativas (Bugatti et al., 2019). Uma das características imunopatológicas, mais descritas na AR, é a infiltração de macrófagos e células linfoides, o que pode induzir os diferentes tipos de patologia sinovial. Esta pode ser classificada como linfoide-mieloide, mioeloides e pauci-imune (Humby et al., 2019).

A patologia sinovial linfo-mieloide é caracterizada por um aumento de células B e um aumento na expressão de genes da resposta adaptativa. Além disso, está associada com pior dano radiográfico (Bugatti et al., 2014). A sinovite rica em células B pode ser detectada em até 45% dos pacientes com AR (Rivellese et al., 2020). Já, a patologia mioeloides possui uma linhagem predominantemente mioeloides com baixas células B; e a patologia pauci-imune se caracteriza pela prevalência de células do estroma e poucas células imunes (Humby et al., 2019). Se observa que os diferentes tipos de patologias sinoviais além de causar processos inflamatórios característicos na região articular, também levam à processos de neuroinflamação. Estes processos podem afetar o hipocampo, o córtex cerebral e corpo estriado (Süß et al., 2020).

A aparência precoce de sinovite não apresenta diferença significativa com a AR estabelecida. Um estudo avaliou biópsias de membrana sinovial de pacientes com AR-precoce (<6 meses) e AR-longa data (>5 anos). Os autores observaram uma grande similaridade entre os dois grupos nas escalas de sinovite e infiltração de células (Just et al., 2019). A literatura relata vários subtipos celulares que prevalecem na sinovite dos pacientes com AR, por exemplo: quatro subtipos de fibroblastos e monócitos, três subtipos de linfócitos

TCD4+ e TCD8+ e quatro subtipos de células B (Bugatti et al., 2019).

Os fibroblastos da membrana sinovial contribuem para o dano tecidual, por meio da síntese de metaloproteinases (MMP) e expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-b (RANKL). Contribuindo para a degradação da cartilagem e erosão do osso (Radu; Bungau, 2021). Este subtipo de fibroblasto apresenta os seguintes marcadores CD34-CD90-CD55+ e caderina 11+ (Mizoguchi et al., 2018).

Os fibroblastos da capa profunda da sinóvia são dos subtipos CD34+CD90- ou CD34-CD90+. O subtipo CD34+CD90- libera quimiocina e IL-6 promovendo a acumulação e invasão de fibroblastos; já os do subtipo CD34-CD90+ expressam marcadores para a ativação de fibroblastos e apresentam uma atividade mais pró-inflamatória (Croft et al., 2019).

Os macrófagos residentes da membrana sinovial expressam antagonistas para o receptor de IL-1, e expressam marcadores anti-inflamatórios como CD163 e IL-10. Estes macrófagos estão associados com processos de defesa do hospedeiro, regulação imune, remodelação da matriz e manutenção da homeostasia (Ambarus et al., 2012; Bugatti et al., 2019; Hannemann; Apparailly; Courties, 2021). Já, os macrófagos da capa profunda da sinóvia podem derivar de monócitos periféricos. Estes podem ser monócitos clássicos CD14++CD16-, monócitos intermediários CD14++CD16+ e monócitos não clássicos CD14+CD16++; estes últimos estão associados aos processos inflamatórios (Guilliams et al., 2014; Ziegler-Heitbrock et al., 2010). Os macrófagos da sinóvia liberam citocinas como fator de necrose tumoral α (TNF- α), IL-1 β e IL-6, que promovem os processos inflamatórios no local por meio da ativação dos osteoclastos, ativação dos fibroblastos e liberação de metaloproteinases da matriz (Hannemann; Apparailly; Courties, 2021; Radu; Bungau, 2021).

Outros subtipos de monócitos são observados na sinóvia inflamada de pacientes com AR. Macrófagos que expressam o fator de crescimento semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF) de ligação à heparina. Estas células são o resultado da exposição às citocinas e prostaglandinas liberadas pelos fibroblastos (Kuo et al., 2019; Zhang et al., 2018).

Os linfócitos T possuem diversos subtipos baseados nos seus marcadores de superfície, citocinas liberadas e ação efetora. Na sinóvia de pacientes com AR, se encontra em abundância um subtipo de linfócito TCD4+ conhecido como fenótipo de memória CD45RO+ (Bugatti et al., 2019). Dez por cento dos linfócitos T de memória presentes nas articulações de pacientes com AR, são CD27-HLA-DR+ que expressam altos níveis de receptores de quimiocinas CXCR3, CCR5, liberação de IFN- γ e estão associados ao fenótipo Th1

(Fonseka et al., 2018).

Outro subtipo de linfócito TCD4+ observado nos pacientes com AR, é o denominado linfócito T periférico auxiliar (Tph). Estes expressam uma alta quantidade de IL-21 e CXCL13 e ajudam na diferenciação das células B de memória a células plasmáticas nos tecidos inflamados. Por outro lado, os linfócitos auxiliares foliculares (Tfh), conhecidos por estimularem as células B *naive*, se encontram nos órgãos linfoides secundários. Já os Tph circulam nos tecidos periféricos e estimulam células B de memória (Rao et al., 2017; Yoshitomi, 2022).

Outro tipo de linfócito T que pode estar associado ao início da AR, são os Th17. Estes linfócitos promovem a ativação dos fibroblastos, recrutamento e ativação de neutrófilos, macrófagos e células B (Lubberts, 2015). Os Th17 por meio da liberação de IL-21 e IL-22 promovem mudanças no perfil de glicosilação dos anticorpos IgG, que se observa nas primeiras fases da doença (Pfeifle et al., 2017). Linfócitos Th17 produzem a citocina pró-inflamatória IL-17 que ajuda no processo de degradação da cartilagem e erosão do osso (Lucas; Perdriger; Amé, 2020). Além disso, estas células têm alta plasticidade celular, produzem TNF- α , fator estimulador de colônias de macrófagos (GM-CSF) e INF- γ (Yang et al., 2019).

É observado um acúmulo de linfócitos T reguladores FOXP3+CD25+CD4+ no líquido sinovial de pacientes com AR (Herrath et al., 2014). Porém, as suas funções anti-inflamatórias podem estar sendo mudadas pela presença de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, que promovem a sua diferenciação em linfócitos Th17 (Bugatti et al., 2019). Já os linfócitos TCD8+ promovem a inflamação na sinóvia dos pacientes artríticos, por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias (Petrelli; Van Wijk, 2016). Nos pacientes auto-refratários aos inibidores de TNF- α , os linfócitos TCD8+ auto-reativos estão aumentados no líquido sinovial devido a sua resistência às células T reguladoras (Savola et al., 2017).

Por outro lado, os linfócitos B promovem a inflamação da sinóvia por meio da produção de autoanticorpos, ativação dos osteoclastos e respostas inflamatórias mediadas por complexos imunes (Rivellese et al., 2020). As células plasmáticas presentes na sinóvia de pacientes artríticos são originadas a partir de células B ativadas no local (Radu; Bungau, 2021). A maioria dos linfócitos B sinoviais são linfócitos CD27+ de memória e linfócitos com troca de Ig (Adlowitz et al., 2015). Portanto, a imunopatologia da Artrite Reumatoide envolve múltiplas etapas que iniciam com mudanças epigenéticas. Estas mudanças desencadeiam cascatas de sinalização que com ajuda da predisposição genética gera a quebra da tolerância, produzindo autoanticorpos e iniciando a resposta imune contra o próprio (Weyand; Goronzy, 2021).

Somado a atividade pró-inflamatória que acontece no tecido articular, se tem uma inflamação sistêmica que atinge o Sistema Nervoso Central (SNC). A dor crônica e a inflamação sustentada presentes na AR, estão intimamente ligadas a perturbações de saúde mental, incluindo depressão e ansiedade. Tanto o SNC quanto o sistema nervoso periférico (SNP) contribuem para o processo inflamatório. O nervo vago serve como via eferente primária que facilita a imunossupressão, regulando a produção do fator de necrose tumoral α (TNF α) e outras citocinas. As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 β e IL-6, ativam os nervos sensoriais levando sinais aferentes, que transmitem então informações sobre as respostas imunológicas para áreas específicas do cérebro e da medula espinhal para produzir uma resposta apropriada. O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o Sistema Nervoso Simpático (SNS) transmitem informações do SNC para o SNP. A estimulação constante do eixo-HPA e o SNS estão associados ao aumento das respostas inflamatórias e o desenvolvimento de transtornos psicológicos. Embora o sistema nervoso parassimpático exiba propriedades anti-inflamatórias durante a fase inicial da inflamação, o seu papel nas fases posteriores da inflamação crônica merece uma investigação mais aprofundada (Gao et al., 2022; Süß et al., 2020).

2.1.4 Comorbidades

Aproximadamente 60% dos pacientes com Artrite Reumatoide possuem múltiplas comorbidades, o que tem sido denominado como “multimorbidade”. As principais comorbidades presentes nestes pacientes são: doença cardiovascular (DCV), depressão, doenças pulmonares e perda de osso acelerada (Radner et al., 2014; Taylor et al., 2021). Alguns fatores de risco como: ser fumante, se associam com o desenvolvimento de doenças pulmonares e cardiovasculares, o que pode explicar a tendência destas comorbidades em pacientes com AR (Radner, 2020). A literatura tem associado a AR mediada por células mieloides com ativação da micróglia e neuroinflamação de certas áreas cerebrais, devido ao aumento de TNF- α (Süß et al., 2020).

Os pacientes com AR possuem maior risco de desenvolver transtornos psiquiátricos como depressão e ansiedade. A incidência de transtornos de ansiedade nos pacientes artríticos é de 26-46%, e a incidência de depressão é de 14.8-34.2% (Gao et al., 2022). A patogênese deste processo é baseada na inflamação crônica. Estudos retrospectivos de pacientes artríticos autoanticorpos negativos, mostram que a presença de depressão levou a um aumento no risco de AR (Lwin et al., 2020; Sparks et al., 2021). Porém, ainda são necessários mais estudos que avaliem esta relação.

A presença de comorbidades em pacientes com AR leva a um aumento na atividade da doença e diminui a chance de remissão. Por isso, é importante que o paciente seja tratado por uma equipe multidisciplinar de especialistas que estejam em contínuo contato (Radner, 2020).

2.1.5 Tratamento para Artrite Reumatoide

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) descreve o tratamento para AR como “tratar o alvo” (treat to target), o que significa escolher um tratamento para atingir a remissão ou reduzir a atividade da doença (Aletaha et al., 2010). No ano de 2021 o ACR publicou um guia atualizado para o tratamento de Artrite Reumatoide, sugerindo abordagens farmacológicas e não farmacológicas (Fraenkel et al., 2021).

As abordagens não farmacológicas tem como objetivo diminuir a ansiedade e depressão, reduzir a dor e aumentar a mobilidade. Os ácidos graxos poli-insaturados como o ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA) estão associados ao melhoramento de sintomas de ansiedade e depressão (Fraenkel et al., 2021; Larrieu; Layé, 2018). Um estudo de metanálise observou que os ácidos graxos ômega-3 levaram a uma melhora na depressão em comparação com o placebo (Liao et al., 2019). Um outro estudo associou a ingestão de ômega-3 com diminuição dos sintomas de ansiedade (Su et al., 2018).

Outras recomendações não farmacológicas para melhorar a mobilidade e o estado mental são a implementação de atividade física e a terapia psicológica. A atividade física é efetiva e está associada ao descanso, alívio do stress e diminuição da progressão da doença (Cramp, 2019).

Se observa que o estado de saúde mental é importante para o prognóstico da AR. Shen e colaboradores (2020) realizaram uma revisão sistemática onde avaliaram a eficácia da Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) na saúde psicológica e fisiológica dos pacientes com Artrite Reumatoide. Os autores observaram que a TCC melhorou os sentimentos de ansiedade, depressão e fadiga dos pacientes artríticos. Estudos mostram que diferentes terapias psicológicas são benéficas para a AR. Na revisão sistemática de Nagy e colaboradores (2023) os autores avaliaram os benefícios biopsicossociais da TCC como: Divulgação emocional, Terapia em grupo, Mindfulness, Educação ao Paciente e Relaxamento, para o tratamento da AR. Os pesquisadores concluíram que as terapias

psicológicas influenciam positivamente as diferentes dimensões sociais e psicológicas dos pacientes artríticos; e que não se deve demorar em incluí-las no tratamento da AR (Shen et al., 2020; Nagy et al., 2023).

Seguindo as recomendações do ACR e a Associação Europeia contra o Reumatismo (EULAR), o tratamento para AR deve atuar nos sintomas com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e glicocorticoides (GC); e modificar a doença por meio das drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARD) (Fraenkel et al., 2021). Os AINES são utilizados como tratamento na fase aguda para diminuir a inflamação. Esses fármacos atuam inibindo as enzimas ciclo-oxigenase (COX-1, COX-2) que estão aumentadas nos processos inflamatórios (Del Grossi Moura et al., 2018). O uso de AINES melhora a sensação de dor, aumenta a mobilidade e diminui a inflamação articular (Del Grossi Paglia et al., 2021).

Os DMARD atuam como imunossupressores e retardam a degradação da cartilagem promovendo assim a remissão da doença. Os DMARD são classificadas em: convencionais sintéticos DMARD (csDMARD), biológicos DMARD (bDMARD) e sintéticos alvo-específicos (tsDMARD) (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020). Se recomenda o uso dos csDMARD nos pacientes recém diagnosticados, no caso de pouca tolerância pelo paciente, ou de ineficácia, se usam como primeira linha os bDMARD ou tsDMARD (Monti et al., 2017).

No tratamento inicial para AR, também se utiliza a combinação de um glicocorticoide (GC) junto com algum DMARD sintético convencional (csDMARD). Os GC são considerados o tratamento ponte ou “bridge therapy” entre o tempo de ação dos csDMARDs (Gaujoux-Viala et al., 2014). Os GC exercem a sua função anti-inflamatória e imunossupressora por meio da interação com os receptores de glicocorticoides (GCR) (Ferreira; Ahmed Mohamed; Emery, 2016). O efeito anti-inflamatório é de rápido início e durante o tratamento os GC podem modificar o curso da doença devido ao seu efeito imunossupressor. Porém, é recomendado realizar um monitoramento sistemático dos efeitos adversos destes fármacos para evitar a toxicidade (Berardicurti et al., 2020).

Um dos csDMARD mais conhecidos é o Metotrexato (MTX). O guia 2021 do ACR recomenda o uso de MTX como tratamento de primeira linha para AR, tanto como monoterapia como em combinação com outro fármaco (Fraenkel et al., 2021). Este tratamento inicial permite que 30-50% dos pacientes diagnosticados precocemente com AR, possam atingir a remissão ou baixa atividade da doença (Emery et al., 2017; Nam et al., 2014). Vários mecanismos de ação foram descritos pelos quais o MTX age na AR. Este fármaco é um análogo do ácido fólico e interfere com a síntese de nucleotídeos e metabolismo das purinas, resultando na liberação de adenosina, que possui efeitos anti-inflamatórios (Zhao et al., 2022). Além disso, o MTX inibe a acumulação de compostos tóxicos por meio do

tetrahidrofolato (Abbasi et al., 2019).

Outros fármacos modificadores da doença são os alvo-específicos (tsDMARD), que foram desenvolvidos para neutralizar as citocinas chaves dos processos inflamatórios, principalmente da via de sinalização Janus quinase (JAK-STAT) (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020). Diversas citocinas pró-inflamatórias ativam a via JAK-STAT, que por meio de fosforilações intracelulares promovem a expressão de genes pró-inflamatórios (Kotyła, 2018). Tofacitinib foi o primeiro inibidor JAK aprovado para o tratamento da AR, conhecido por ser um inibidor pan-JAK (Burmester; Pope, 2017). Este fármaco evita o recrutamento e ativação de JAK1, JAK2, e JAK3 inibindo a cascata de sinalização e posterior ativação de STAT1 e STAT5 (Kotyła, 2018).

Por outro lado, os DMARD biológicos (bDMARD) possuem vários mecanismos de ação: bloqueio ou neutralização do TNF- α ou do receptor para TNF, inibição da IL-6, inibição da coestimulação dos linfócitos T pelas APC, e depleção das células B (Rein; Mueller, 2017). Os inibidores de TNF- α são anticorpos monoclonais neutralizantes, fragmentos de anticorpos ou estruturas solúveis do receptor TNF (Smolen; Aletaha; McInnes, 2016). Estes fármacos conseguem diminuir a inflamação articular e suprimir o dano tecidual por meio da neutralização do TNF- α e do seus processos inflamatórios (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020).

Outros biológicos DMARD são os anticorpos monoclonais inibidores de IL-6 ou IL-6R. Estes fármacos atuam neutralizando diretamente a IL-6 ou se unido ao receptor de IL-6 (IL-6R) bloqueando assim o sinal pró-inflamatório (Pandolfi et al., 2020). Tocilizumab e Sarilumab são os únicos inibidores do IL-6R aprovados para o tratamento da AR (Avci; Feist; Burmester, 2018). Entre os biológicos inibidores da coestimulação, se destaca o Abatacepte. Este fármaco é uma molécula quimérica formada pelo domínio extracelular do CTLA-4 e porção Fc de IgG humana (Bozec et al., 2018). Abatacepte inibe a interação dos marcadores celulares CD80/86 das APC e linfócitos T, evitando a subsequente ativação das células T (Maxwell; Singh, 2010). Se tem observado que o tratamento prolongado de Abatacepte diminui os níveis de autoanticorpos (Lorenzetti et al., 2019).

Entre os tratamentos que têm como alvo a depleção de células B, Rituximabe é o biológico utilizado para o tratamento da AR. Este fármaco é um anticorpo monoclonal quimérico que atua contra o marcador de superfície CD20 de células B (Abbasi et al., 2019). O Rituximabe depleta as células B da periferia por meio de citotoxicidade celular, citotoxicidade mediada por componentes do Sistema Complemento ou por apoptose (Tavakolpour et al., 2019).

O uso das DMARD no tratamento da AR leva a melhora dos sintomas e evita a

progressão da doença, mas estes fármacos possuem efeitos adversos consideráveis. Os efeitos adversos dos csDMARD são citopenia, rash, náuseas, fadiga, perda de cabelo, estomatites e, em raros casos, doença intersticial do pulmão e dano hepático (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020). Para os bDMARD e tsDMARD os efeitos colaterais são similares como: suscetibilidade a infecção, níveis elevados de colesterol, citopenia e efeitos adversos do trato gastrointestinal (Burmester; Pope, 2017). Outros efeitos adversos descritos no uso de bDMARD são níveis elevados de transaminases, indução ou reativação de esclerose múltipla e psoríases (Abbasi et al., 2019).

O tratamento precoce da AR leva à remissão clínica da doença, em muitos pacientes, mas estes podem apresentar recaídas depois que o tratamento é retirado. Esses dados sugerem que ainda precisam ser descritos outros alvos terapêuticos para atingir a remissão completa da doença (Jutley; Raza; Buckley, 2015; Rein; Mueller, 2017).

2.2 Depressão: definição e epidemiologia

A depressão é definida como tristeza extrema de longa duração, que interfere com as atividades diárias podendo causar sintomas físicos como dor, perda ou ganho de peso, transtornos do sono e falta de energia (American Psychological Association, 2023). Ao nível mundial, mais de 280 milhões de pessoas sofrem de depressão. Sendo esta doença considerada a causa primária de incapacidade (World Health Organization, 2023b). Os transtornos depressivos como transtorno de depressão maior (TDM) e depressão, representam um dos maiores diagnósticos de doenças mentais e são um importante fator que contribui para a carga global das doenças (World Health Organization, 2023a). Somado a isso, os transtornos depressivos estão associados ao risco de suicídio, sendo esta a quarta causa de morte entre pessoas de 15 a 29 anos (World Health Organization, 2025).

Se têm descritos numerosos processos que podem explicar a fisiopatologia do TDM, como alterações nos sistemas dopaminérgico, glutamatérgico, noradrenérgico e serotoninérgico; aumento da inflamação; anormalidades do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA); alterações vasculares; e neurogênese e neuroplasticidade prejudicadas. No entanto, nem todos os pacientes apresentam estes resultados, e as terapias que abordam especificamente estas vias precisam ser investigadas (Dean; Keshavan, 2017).

Os pacientes com depressão geralmente apresentam multimorbidade. Estes pacientes possuem maior risco de desenvolver doenças físicas, e pacientes com doenças físicas têm maior risco de desenvolver depressão (Gregory; Mak; McIntyre, 2018). Similarmente,

pacientes com doenças crônicas autoimunes, têm maior prevalência de transtornos depressivos. Como mencionado anteriormente, pacientes com Artrite Reumatoide tem uma prevalência de 16.8% de depressão em comparação com a população geral (Süß et al., 2020).

A relação entre transtornos depressivos e doenças autoimunes pode ser por interações bidirecionais entre o Sistema Nervoso e o Sistema Imune. Estudos indicam que esta relação bidirecional pode estar baseada em processos inflamatórios. Alguns fatores que apontam esta relação são: a depressão leva a aumentos em biomarcadores pró-inflamatórios como IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α ; a inflamação sistêmica pode predizer a incidência de depressão; o estado pró-inflamatório leva a sintomas depressivos (“sickness behavior” ou comportamento de estar doente) e tratamento anti-inflamatório farmacológico e de estilo de vida, são efetivos para a depressão (Khandaker et al., 2014; Köhler et al., 2014; Rosenblat et al., 2014; Singh et al., 2022; Young; Bruno; Pomara, 2014).

Somado a isso, estudos mostram a associação entre a resposta imune periférica e resposta do Sistema Nervoso Central (SNC), indicando mecanismos compartilhados de patofisiologia. As citocinas pró-inflamatórias têm um efeito negativo sobre os neurotransmissores monoaminérgicos, os fatores neurotróficos e a plasticidade neuronal (Dantzer, 2018). Se tem observado que as citocinas pró-inflamatórias da periferia podem atravessar a barreira hematoencefálica por meio da ativação das células endoteliais, pela infiltração de células imunes ou pelos plexos coroides. Causando a ativação do SNC e gerando respostas diferentes (Süß et al., 2020). Porém, ainda é preciso descrever os mecanismos biológicos específicos e patofisiológicos da depressão.

Diferentes mecanismos fisiopatológicos presentes nos transtornos depressivos, podem ser uma das causas para que 30 a 40% dos pacientes não tenham uma boa resposta ao tratamento de primeira linha. Muitos pacientes não se adaptam ao uso de inibidores da recaptação de serotonina (SSRI) ou aos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI) (Akil et al., 2018; Otte et al., 2016).

A falha na adaptação ao tratamento leva a procurar uma nova forma de identificar os pacientes com depressão. Não só olhando os sintomas apresentados; mas também levando em conta aspectos genéticos, moleculares, neurais e fisiológicos que permitam identificar grupos homogêneos de pacientes com depressão, os chamados biotipos (Sakamoto et al., 2021). Este novo olhar para os pacientes com depressão pode levar a uma mensuração objetiva para desenvolver um tratamento baseado em mecanismos biológicos (Drysdale et al., 2017; Wager; Woo, 2017).

2.2.1 Depressão e inflamação

A inflamação se caracteriza por mudanças comportamentais, autonômicas e endócrinas que afetam o balanço fisiológico (Bialek et al., 2019). As citocinas pró-inflamatórias, podem atingir o SNC e causar mudanças no seu funcionamento, levando ao desenvolvimento de patologias (Hodes et al., 2014). Na presença de inflamação periférica, os marcadores inflamatórios podem levar ao comportamento de estar doente ou “sickness behavior”. Este estado é caracterizado por fadiga, anedonia e mal-estar (Bialek et al., 2019).

Durante o processo inflamatório as células imunes como os macrófagos promovem a produção de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. A produção dessas citocinas leva a liberação de Proteína C Reativa (PCR) pelo fígado (Sokol; Luster, 2015). Se tem observado que em pacientes com TMD e depressão resistente ao tratamento, os níveis de PCR, prostaglandinas, quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, estão elevados (Chamberlain et al., 2019; Haapakoski et al., 2015).

Haroon e colaboradores observaram que os pacientes com depressão que não respondem ao tratamento, possuem níveis elevados de TNF- α , IL-6 e PCR (Haroon et al., 2018). Estes resultados foram corroborados com outro estudo no qual associou níveis de TNF- α e IL-6 no líquido cefalorraquidiano com níveis plasmáticos PCR. Quando os níveis de TNF- α e IL-6 estão elevados no líquido cefalorraquidiano, também são dosados níveis plasmáticos elevados de PCR (Felger et al., 2020). Um outro estudo observou que pacientes com primeiro episódio de Depressão Maior (TDM), tinham um maior número de neutrófilos e níveis elevados de PCR no sangue periférico em comparação com o grupo controle (Singh et al., 2022). Isto traz a possibilidade de que biomarcadores plasmáticos de inflamação possam ser usados para identificar inflamação no SNC.

Demais pesquisas têm demonstrado que pacientes depressivos apresentam aumento nas concentrações plasmáticas e do líquido cefalorraquidiano das citocinas IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, TNF α , CXCL4, CXCL7, proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) e proteína C reativa (PCR) (Fan et al., 2017; Leighton et al., 2018; Miller; Raison, 2016). Também, se tem associado níveis elevados de IL-17A com aumento na gravidade dos sintomas depressivos (Lwin et al., 2020). Somado a isso, estudos com o cérebro de cadáveres de pacientes depressivos, mostram um aumento na expressão de receptores do tipo Toll (TLR), citocinas pró-inflamatórias e macrófagos perivasculares, em diversas áreas cerebrais como o córtex prefrontal, córtex cingulado anterior e no tálamo (Nagy et al., 2015; Torres-Platas et al., 2014).

Este aumento de proteínas pro-inflamatórias e migração de células imunes ao SNC levam ao desenvolvimento de neuroinflamação, fator característico em pacientes com depressão. A neuroinflamação pode contribuir a depleção de serotonina, ao desbalanço no eixo HPA, e a desregulação na produção de neurônios (Troubat et al., 2021). A desregulação do eixo HPA nos pacientes com depressão maior está caracterizada por liberação exagerada de glicocorticoides e altas concentrações de cortisol salivar e urinário. Esta desregulação deve estar relacionada à resistência aos receptores de glicocorticoides, que leva a perda do controle no feedback negativo desse eixo. Este aumento exacerbado de glicocorticoides promove uma ação pro-inflamatória destes compostos (Pariante, 2017; Troubat et al., 2021).

2.2.2 Relação de Depressão com Artrite Reumatoide

A literatura demonstra que pessoas com doenças autoimunes (DA) possuem maior risco de desenvolver transtornos de depressão (Euesden et al., 2017). Se observou que pacientes com doenças autoimunes tiveram maior razão de chance (OR) de desenvolver depressão depois de um ano de acompanhamento, em comparação com o controle (Caneo et al., 2016).

Especificamente, os pacientes com AR têm maior risco de desenvolver depressão em comparação com a população geral. Marrie e colaboradores (2018) observaram uma taxa de incidência [IRR] 1,46 (IC 95% 1,35-1,58) nos pacientes artríticos, em comparação com a população controle, que apresentou um [IRR] de 1,0. O estudo de Drosselmeyer et al., corrobora esta informação. Os autores observaram um aumento na razão de risco (HR 1,55, $p < 0.001$) de desenvolver depressão em pacientes com AR. Os pesquisadores têm associado a patofisiologia de ambas doenças pela ativação de vias inflamatórias por citocinas como IL1 β , TNF- α e IL-6 (Drosselmeyer et al., 2017; Marrie et al., 2018; Mateen et al., 2017).

A prevalência de depressão entre os pacientes com AR, varia de 14% até 48%. Mas, é preciso considerar a vasta heterogeneidade de métodos de avaliação de depressão. A variação na prevalência de depressão em pacientes artríticos se deve a: diferentes métodos diagnósticos, variação na apresentação e progresso dos sintomas depressivos, diferença entre síndrome depressiva e sintomas depressivos (Gao et al., 2022; Matcham et al., 2013). Nos pacientes artríticos, que apresentam maiores níveis de dor, os sintomas depressivos são mais frequentes, e em pacientes com maiores níveis de sintomas depressivos a taxa de remissão de AR é menor (Gregory; Mak; McIntyre, 2018). Somado a isso, o tratamento da AR direcionado à inibição de certas citocinas, como IL-6 e TNF- α , causa diminuição dos

sintomas depressivos (Süß et al., 2020).

Somado a isso, se observa que o objetivo do tratamento alvo-específico para AR, é prejudicado na presença de depressão e ansiedade. Os pacientes artríticos com transtornos psicológicos não conseguem atingir a remissão da doença (Michelsen et al., 2017). A depressão como comorbidade aumenta a incapacidade mental e física dos pacientes com AR e diminui a aderência ao tratamento (Nerurkar et al., 2019; Rathbun; Reed; Harrold, 2013). Além disso, os pacientes que apresentam sintomas graves de depressão, têm a tendência de produzir níveis maiores de autoanticorpos e maior reatividade (Andersson et al., 2015). Pesquisadores têm observado, ainda, que a depressão como comorbidade na AR aumenta a mortalidade dos pacientes tanto por causas suicidas como não suicidas. Por isso, é importante avaliar e tratar a saúde mental dos pacientes com AR (Nerurkar et al., 2019).

No estudo de Lu e colaboradores (2016) foi observada a relação bidirecional entre depressão e AR. A incidência de AR foi maior na população com depressão, em comparação com a população não deprimida. E a incidência de depressão foi maior na população com AR em comparação com a população que não tinha AR (Lu et al., 2016). Recentemente, no estudo de Brenner e colaboradores (2024), os autores observaram que os pacientes com depressão possuíam maior risco de desenvolver doenças inflamatórias articulares em comparação com a população sadia (HR 1,34 [95% IC 1,30–1,39]). O risco para desenvolver AR também foi maior nos pacientes com depressão, com taxa de risco (HR 1,27 [95% IC 1,15–1,41]) (Brenner et al., 2024). Porém, os mecanismos pelos quais a depressão preexistente leva ao desenvolvimento de AR, ainda precisa ser esclarecidos.

2.2.3 Mecanismo Biológicos que relacionam Depressão com AR

Como descrito anteriormente, a depressão está associada a processos pró-inflamatórios e a presença de proteínas pró-inflamatórias tanto no SNC como na periferia. Na AR se observa um estado pró-inflamatório que inicia na periferia e atinge o SNC. A inflamação periférica pode chegar por diferentes vias até o SNC, seja pelo sangue, pela barreira hematoencefálica, pelos plexos coróides, pela ativação do Sistema Nervoso Somatossensorial ou pelo Nervo Vago (Süß et al., 2020).

Tanto na depressão como na AR, se observam alterações imunes que afetam o funcionamento do SNC. Na fisiopatologia da AR se tem o conhecimento de que citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , TNF- α e IL-6, em conjunto com as desregulações das respostas imunes inata e adaptativa levam a autoimunidade e o estado inflamatório crônico (Firestein;

McInnes, 2017). Estes marcadores inflamatórios chegam até o SNC e causam mudanças no funcionamento.

Modelos de estudo animal têm demonstrado como a IL1- β se relaciona com os sintomas depressivos de anedonia. Camundongos *knockout* para o receptor de IL1- β apresentaram aumento na neurogênese e diminuição na produção de corticosterona em situações de stress, em comparação com os camundongos selvagens (Nerurkar et al., 2019). Outra citocina importante na AR e depressão é a IL-6. Estudos associaram a IL-6 com a sensação de dor e fadiga. Se tem observado que o tratamento anti-IL6 demonstra redução significativa nos sintomas de dor, fadiga e depressão (Choy; Calabrese, 2018).

Em conjunto, IL-6, TNF- α e IL1- β estão associadas à patogênese de fadiga e dor. Por meio de neuroimagens, observou-se que na presença de TNF- α , estruturas do gânglio basal se vêem afetadas, indicando alta sensibilidade desta área cerebral ao TNF- α periférico e um possível papel no desenvolvimento de fadiga (Nerurkar et al., 2019).

Na fisiopatologia da depressão foram observados, nos pacientes, aumento dos níveis de citocinas IL-6, IL-1 β e TNF- α em comparação com os controles saudáveis (Goldsmith; Rapaport; Miller, 2016; Köhler et al., 2017). Além disso, nos pacientes deprimidos, foram dosadas altas concentrações de PCR, o que está associado com a resistência ao tratamento antidepressivo (Chamberlain et al., 2019). A literatura mostra que as citocinas pró-inflamatórias aumentam a expressão e função dos transportadores de monoaminas, interrompendo o mecanismo de ação de fármacos como os SSRI e diminuindo a disponibilidade de serotonina (Bialek et al., 2019).

Os mecanismos fisiopatológicos em comum da depressão e AR, se baseiam em como as citocinas pró-inflamatórias acessam o SNC e interagem com as suas estruturas. Na literatura são descritas as rotas humoral e a neural. Na rota humoral as citocinas circulantes podem ativar o endotélio da barreira hematoencefálica ou causar danos nas junções apertadas (*"tight junctions"*), deixando as permeáveis às proteínas pró-inflamatórias e células imunes. Após atravessar a barreira hematoencefálica, as citocinas acessam o SNC por meio dos órgãos circunventriculares. Algumas destas citocinas são TNF- α , IL-1 β e IL-6 (D'Mello; Swain, 2017; Süß et al., 2020).

Por outro lado, a rota neural permite a propagação da inflamação periférica crônica até o SNC. Por esta via se descreve o reflexo anti-inflamatório, em que o nervo vago leva impulsos sensitivos ascendentes até o SNC, onde estas informações são integradas e geram uma resposta eferente que pode modular a atividade do Sistema Imune (Kelly et al., 2022). Somado a isso, se tem observado a ativação dos neurônios nociceptivos na presença

de TNF- α em pacientes artríticos. As fibras nervosas sensoriais são ativadas na presença de citocinas pró-inflamatórias, e transmitem esta informação ao SNC. A informação chega até o gânglio dorsal onde a informação é processada e gerando uma resposta efetora com liberação de neuropeptídeos que modulam a resposta inflamatória (Gao et al., 2022). A inflamação no SNC leva a mudanças nos níveis de neurotransmissores, funcionamento da neurogênese, atividade neuroendócrina (eixo HPA) e neuroplasticidade (Dantzer, 2018; Süß et al., 2020).

A literatura tem descrito a associação do eixo HPA com a depressão e AR (Rohleder, 2019; Straub et al., 2017). Estímulos estressantes e citocinas pró-inflamatórias causam a ativação do eixo HPA, promovendo a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol. Este processo é regulado por um feedback negativo, onde os glicocorticoides (GC) se unem aos receptores de glicocorticoides (GR) e inibem a liberação de CRH (Joseph; Whirledge, 2017; Keller et al., 2017). Em pacientes com TDM este feedback negativo se vê afetado por uma perda na sensibilidade aos GR, levando a uma hipersecreção de CRH e GC. Este aumento desproporcional nos níveis de glicocorticoides promove a atividade pró-inflamatória com aumento na ativação dos TLR e inflamassoma. A disfunção do eixo HPA se observa em 35-65% dos pacientes com depressão maior (Sarno; Moeser; Robison, 2021; Troubat et al., 2021).

Se especula que dependendo do perfil inflamatório da AR, seja mieloide ou linfoide, se tem uma modulação da neuroinflamação característica de cada caso. Nos modelos animais de artrite, observa-se que na artrite induzida por adjuvante (AIA) ou por colágeno (CIA), que mimetizam AR linfoide, o perfil neuroinflamatório se caracterizava por ativação das microglias e astrócitos no córtex e no hipocampo. Estes modelos experimentais estão associados a comportamentos depressivos. Os camundongos com TNF humano transgênico (hTNFtg), que mimetiza AR mieloide, a neuroinflamação se observava no córtex, no tálamo e no striatum. Estes camundongos não apresentaram comportamentos depressivos (Süß et al., 2020).

Outro fator importante, nos pacientes com depressão a liberação de neurotransmissores é prejudicada, por exemplo, a serotonina, que está associada a regulação do humor, ansiedade e comportamento se ve comprometida em pacientes depressivos. Durante a inflamação, a produção da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) é aumentada. Esta enzima interfere no metabolismo do triptofano e aumenta a produção de quinurenina, causando uma diminuição na produção de serotonina (Haq; Grondin; Khan, 2021). Se tem observado que nos pacientes depressivos com intento de suicídio, a razão de quinurenina/triptofano está aumentada (Troubat et al., 2021). Outro mecanismo que afeta a serotonina, é o causado pelo TNF- α . Esta citocina aumenta a expressão do transportador

de serotonina (SERT) causando uma diminuição na serotonina disponível no tronco cerebral (Krishnadas et al., 2016).

As citocinas pró-inflamatórias também afetam a produção de dopamina; neurotransmissor envolvido no controle do movimento, emoção e sistema de recompensa (Ayano, 2016). Os fatores pro-inflamatórios liberados pelas células imunes podem alterar a maquinaria dopaminérgica, modificando a expressão dos receptores dopaminérgicos e o metabolismo da dopamina (Channer et al., 2023). Se tem observado que as citocinas pró-inflamatórias diminuem a disponibilidade de tetrahidrobiopterina (BH4). Este é um cofator importante para enzima tirosina hidroxilase (TH), responsável por hidroxilação da tirosina a L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) no processo de produção de dopamina (Felger, 2017). As células residentes da sinóvia, dos pacientes artríticos, expressam todos os receptores dopaminérgicos. Observa-se que a dopamina tem um efeito anti-inflamatório localizado nas células sinoviais. Por outro lado, observa-se que o efeito sistêmico da dopamina pode promover o desenvolvimento da AR (Channer et al., 2023).

O estado inflamatório também afeta a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), fator associado à plasticidade neuronal (Sochal et al., 2022). No modelo animal de artrite induzida por adjuvante, observou-se que no estado inflamatório houve diminuição na concentração do BDNF no cortical e no hipocampo (Pedard et al., 2018). As citocinas pró-inflamatórias aumentam a liberação de glutamato e inibem sua recaptação, levando a uma diminuição do BDNF e gerando neurotoxicidade (Haroon; Miller; Sanacora, 2016). Ao contrário, se tem observado a presença do BDNF no líquido sinovial de pacientes com AR e não nos controles. É provável que o BDNF em conjunto com outras neurotrofinas, interferem no processo inflamatório da AR, mas o seu papel ainda precisa ser esclarecido (Sochal et al., 2022).

2.2.4 Agentes anti-inflamatórios e depressão

A relação bidirecional entre as doenças autoimunes e a depressão é observada também durante seus tratamentos. As doenças autoimunes interferem com a resposta ao tratamento da depressão, e vice-versa (Bialek et al., 2019).

O uso de anti-inflamatório para doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e AR tem demonstrado eficácia para tratar a depressão como comorbidade. Alguns destes fármacos são: anti-inflamatórios não esteroides (AINES), inibidores de citocinas, N-acetilcisteína (NAC), antibióticos e probióticos (Sakamoto et al., 2021). Estudos

mostram um aumento no sucesso do tratamento da depressão, quando se adicionam medicamentos anti-inflamatórios como AINES, aos fármacos antidepressivos (Bialek et al., 2019). Na revisão sistemática de Wang e colaboradores (2022), os autores reportaram que o celecoxibe pode melhorar os sintomas de depressão, provavelmente devido a sua atividade anti-inflamatória (Wang; Wang, 2022).

Na AR, a depressão diminui a chance de resposta ao tratamento com DMARD e glicocorticoides (Matcham et al., 2016). Mas, os resultados são contraditórios. Já foi observado que o tratamento com inibidores de IL-6, como Tocilizumab, melhora os sintomas de depressão (Tiosano et al., 2020). Estudos avaliando os efeitos de fármacos anti-inflamatórios nos sintomas de depressão em pacientes sem doenças autoimunes (DA), mostram que estes fármacos melhoram a resposta ao tratamento. A combinação de AINES com inibidores de citocinas, causou um aumento na melhora dos sintomas depressivos em comparação com o placebo (Köhler-Forsberg et al., 2019). Yang e colaboradores (2019a) observaram que o inibidor de TNF- α , o Etanercept, melhora os sintomas depressivos de pacientes com psoríase (Yang et al., 2019a).

Ao contrário, um estudo de metanálise avaliou o efeito do infliximab, um anti-TNF- α , como tratamento adjuvante para transtorno de depressão maior (TDM). A análise não demonstrou efeito estatisticamente significativo do fármaco sob os sintomas de depressão. Porém, na análise só foram incluídos quatro estudos originários do mesmo país e que utilizaram tratamentos diferentes para os pacientes, o que pode ter interferido nas análises (Bavaresco et al., 2020).

Obuchowicz e colaboradores (2014) avaliaram os efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores de medicamentos antidepressivos. Os autores observaram que antidepressivos tricíclicos (TCA) e os inibidores da recaptação de serotonina (SSRI) diminuem a liberação de IL-6, IL1- β e TNF- α . Além disso, estes medicamentos também diminuem as concentrações de PCR. Isto se deve a habilidade de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar as citocinas anti-inflamatórias (Obuchowicz et al., 2014). Ainda, observou-se que o tratamento com sertralina (SSRI) normaliza os níveis das citocinas, diminuindo a produção de IL-12, e aumentando os níveis de IL-4 e TGF- β em pacientes depressivos (Sakamoto et al., 2021).

A literatura demonstra a relação que existe entre a depressão e doenças autoimunes, como a Artrite Reumatoide, e doenças físicas que levam a distúrbios mentais. Já a relação inversa precisa ser esclarecida, pois os resultados das pesquisas são contraditórios. Portanto, é preciso conhecer os demais mecanismos biológicos que participam dessa comunicação entre o estado mental e o físico.

2.3 Ansiedade: definição e epidemiologia

Os transtornos de ansiedade formam parte dos diagnósticos mais comuns nas áreas da Psiquiatria e Psicologia, somado a isso, o sintoma de ansiedade está presente em múltiplas patologias psiquiátricas (Kalin, 2020). Estima-se que 4.05% da população global possui algum transtorno de ansiedade. Os países com maior prevalência são Portugal (8,6 casos/100,000 habitantes), Brasil (7,9 casos/100,000 habitantes), Irã e Nova Zelândia. As estatísticas indicam um aumento na prevalência e incidência em nível mundial dos transtornos de ansiedade (Javaid et al., 2023).

A ansiedade patológica se caracteriza por sentimentos de ansiedade intensa em situações que não se esperaria que gerassem essa sensação, além de, preocupação excessiva, hipervigilância e mecanismos de evasão (Kalin, 2020). A ansiedade está associada à resposta fisiológica conhecida como “resposta ao stress”, na qual o SNC reconhece algum perigo ou ameaça e envia sinais de resposta fazendo com que o indivíduo desenvolva estratégias para enfrentar a ameaça e sobreviver. Estes mecanismos fisiológicos têm se conservado durante toda a evolução (Ray; Gulati; Rai, 2017).

A perda da capacidade de lidar com o estímulo estressor leva à ansiedade patológica; que está relacionada aos riscos genéticos, traumas de infância, tempo de exposição ao estímulo estressor, e desregulação em áreas cerebrais como o núcleo central da amígdala, hipocampo, córtex cingulado anterior e córtex orbitofrontal posterior (Kalin, 2020; Levey et al., 2020; Ressler, 2020).

A ansiedade e a resposta ao stress se desenvolvem pelas ativações do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) e do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (Biltz et al., 2022). Na ansiedade se tem observado aumento na ativação de neurônios que expressam o gene para o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), induzindo aumento na sensação de medo e déficit na capacidade de extinção dessa sensação (Ressler, 2020). Tomando em consideração o tempo de exposição ao estímulo estressor, podemos classificar o stress como agudo ou crônico. No stress agudo se observa aumento primário no cortisol que logo diminui; por outro lado, no stress crônico o cortisol perde o seu ciclo circadiano e se mantém em liberação constante causando resistência ao cortisol (Zefferino; Di Gioia; Conese, 2021).

Os pesquisadores demonstraram que o stress, por meio da ativação do SNA e eixo-HPA, pode modular a resposta imune diminuindo a resposta às vacinas, aumentando a

patogênese de vírus e bactérias, retardando o processo de cicatrização e alterando o curso das doenças autoimunes (Ray; Gulati; Rai, 2017). A ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) na resposta ao stress, leva a liberação do neurotransmissor noradrenalina (NA), que é capaz de suprimir a expressão dos genes do Interferon do tipo 1 (IFN), importante na defesa contra patógenos intracelulares, e aumentar a transcrição dos genes de citocinas pró-inflamatórias: IL-1 β , TNF- α e IL-6 (Zefferino; Di Gioia; Conese, 2021). A liberação de NA pelo nervo esplênico, estimula os linfócitos T a liberarem acetilcolina (ACh), neurotransmissor que inibe a liberação de citocinas das células da imunidade inata (Sharma; Farrar, 2020).

Em um estudo com 169 pacientes com artrite reumatoide (AR), os pesquisadores observaram que 23 participantes apresentavam sintomas de transtorno de ansiedade, sendo que a maioria (16) apresentava transtornos de ansiedade graves. Por outro lado, o grupo de controle não relatou nenhum caso de transtorno de ansiedade (Jones Amaowei et al., 2022). A presença de ansiedade ou depressão como comorbidade na AR, está associado com pior prognóstico e menor chance de remissão (Manning-Bennett et al., 2022). Somado a isso, o estudo de Gross et al., 2017, achou uma forte associação entre eventos estressantes e o desenvolvimento de AR. No estudo observou-se que os pacientes com níveis elevados de stress tinham maior risco de desenvolver AR (Gross et al., 2017).

O stress é um tópico interdisciplinar que requer uma abordagem integrativa para compreender as suas consequências para a saúde (Ray; Gulati; Rai, 2017). Os efeitos que SNC tem sob o SI, demonstram a importância do estado psicológico na saúde física e mental.

2.3.1 Ansiedade e Inflamação

A exposição crônica ao stress tem efeitos negativos no âmbito psicológico e fisiológico. Se tem observado mudanças nas respostas imunes em indivíduos expostos a stress crônico (Biltz et al., 2022). O stress social crônico leva a inflamação e piora o estado mental (Torres-Platas et al., 2014). A inflamação no SNC e periférico está associada com transtornos de stress, ansiedade, depressão e Transtorno de Estresse Pós-traumático (TEPT) (Jonker; Rosmalen; Schoevers, 2017; Wang; Caughron; Young, 2017). Se tem observado que o stress pode induzir a monocitose. Especificamente o stress agudo leva a uma resposta adaptativa, mas o stress crônico promove inflamação sustentada com leucocitose (Zefferino; Di Gioia; Conese, 2021).

Estudos demonstram que o stress crônico de cuidadores e pessoas com status

socioeconômico baixo, leva a um aumento de monócitos na circulação. Pacientes com TEPT, ansiedade ou depressão apresentam um número elevado de monócitos pró-inflamatórios circulantes (Lindqvist et al., 2017; Miller et al., 2014). Além disso, o stress crônico também afeta as microglias do SNC. Foi observado em pacientes com depressão, ansiedade e TEPT, um aumento nas microglias de perfil inflamatório (Deri et al., 2021; Setiawan et al., 2015).

O stress psicológico permite o desenvolvimento de doenças inflamatórias crônicas como asma e doenças cardiovasculares. Se observa que pessoas que passaram por algum evento altamente estressante, apresentam uma resposta alterada aos glicocorticóides, associada à resistência aos receptores de glicocorticóides. Esta resistência está associada à maior produção localizada de citocinas pró-inflamatórias (Straub; Cutolo, 2018).

Vários autores mostram que o stress psicológico ativa as vias de sinalização do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (eixo-HPA). A ativação do SNS promove a liberação de Noradrenalina (NE) que nas células imunes ativa a transcrição do fator NF- κ B e promove a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6. Em conjunto, a ativação aguda do eixo-HPA estimula a liberação de glicocorticóides (GC) que tem um efeito imunossupressor. Mas se tem observado que a ativação prolongada deste eixo desencadeia uma perda da sensibilização dos receptores de glicocorticóides (GR) com aumento na produção de GC e posterior efeito pró-inflamatório (Polsky; Rentscher; Carroll, 2022; Zefferino; Di Gioia; Conese, 2021).

No modelo animal, na avaliação do stress social utilizando a derrota social repetida “repeated social defeat”, foi observado um aumento nos níveis de ansiedade e inflamação mediadas por monócitos da periferia e microglias do SNC (Biltz et al., 2022). Nos camundongos expostos ao estresse foi observada a ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) e eixo-HPA, causando aumento na sinalização β -adrenérgica que promove a liberação e circulação de células imunes (Reader et al., 2015). A resposta imunossupressora dos glicocorticóides liberados pelo eixo-HPA, se vê desregulada pelo stress crônico e as células imunes desenvolvem resistência a esses hormônios (Niraula et al., 2018).

Estudos experimentais com camundongos expostos ao stress, foram observados aumentos de neutrófilos e monócitos pró-inflamatórios na circulação. Nestes camundongos, ainda, foram registrados aumentos de quimiocinas, moléculas de adesão e de sinalização via o receptor de IL-1R1 (Sawicki et al., 2015; Wohleb et al., 2014). Estes eventos fazem com que se inicie a resposta imune no SNC, ativando micróglias que por meio da liberação de quimiocinas promovem o recrutamento de mais monócitos (Biltz et al., 2022).

A hiperativação do SNS causado pelo stress crônico, leva a desregulação da resposta

ao stress causando modificações nas respostas imunes. O stress crônico causa um estado inflamatório basal prolongado chamado de “systemic low-grade inflammation”, o qual está associado ao desenvolvimento de doenças crônicas (Rohleder, 2019).

2.3.2 Relação de ansiedade com Artrite Reumatoide

A incidência e prevalência de ansiedade nos pacientes artríticos varia entre 26% a 46% e 13% a 70% respectivamente (Gao et al., 2022; Ingegnoli et al., 2020). Recentemente uma revisão sistemática reportou uma variação na prevalência de ansiedade nos pacientes artríticos de 2.4% a 77%. No mesmo estudo a presença de ansiedade foi associada com menor qualidade de vida, maior duração da doença e perda da funcionalidade (Meade et al., 2024). Transtornos de depressão e ansiedade como comorbidade na AR, estão associados a maior sensação de dor, maior atividade da doença e menor remissão de AR (Manning-Bennett et al., 2022). Além disso, a ansiedade piora o prognóstico de artrite, aumenta as incapacidades dos pacientes e diminui a qualidade de vida (Ingegnoli et al., 2020; Savka, 2019).

Dentre os transtornos de ansiedade, a fobia social parece ser mais comum nos pacientes com AR, quando comparados com outras doenças autoimunes (Reinhorn et al., 2020; Watad et al., 2017). Os autores têm associado os transtornos de ansiedade com maior risco de desenvolver AR (Marrie et al., 2019). Em pacientes com AR e ansiedade foi observado maiores níveis séricos de IL-17 em comparação com os pacientes que não sofrem de ansiedade (Liu; Ho; Mak, 2012). Estudos têm associado os níveis de ansiedade e depressão em pacientes artríticos com os níveis séricos da Proteína C reativa (PCR) (Gao et al., 2022). No modelo experimental de AR, observou-se que a noradrenalina via ativação dos receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos estimula os linfócitos T a produzirem IFN- γ e esta citocina promove a liberação do Fator Ativador de Linfócitos B (BAFF) pelos fibroblastos da sinóvia, que causa a ativação e sobrevivência das células B (Lowin; Straub, 2015).

No tecido sinovial de pacientes com AR e Osteoartrite (OA) foi observada a presença de células produtoras de catecolaminas, positivas para tirosina-hidroxilase (TH+). Estas células têm a capacidade de produzir NA levando a um efeito anti-inflamatório (Capellino et al., 2012; Herrmann et al., 2018). Herrmann e colaboradores (2018) desenvolveram células sinoviais similares a neurônios simpáticos positivos para tirosina-hidroxilase (iTH+), por meio do uso de células tronco derivadas de tecido adiposo sinovial. As células iTH+ também conseguiam produzir catecolaminas. Quando estas células foram expostas ao TNF- α , se observou uma diminuição na produção de NA. Esses dados sugerem que em pacientes

com AR, que produzem altos níveis de TNF- α , as células sinoviais TH+ não exercem a sua função anti-inflamatória (Herrmann et al., 2018).

A literatura relata a importância de tratar a ansiedade nos pacientes com AR para melhorar a adesão ao tratamento com os DMARD e o prognóstico da doença (Adina et al., 2020). Somado a isso, o tratamento anti-TNF têm demonstrado benefícios sob os sintomas de ansiedade (Poutoglidou et al., 2022; Zhang et al., 2018). Similarmente, o tratamento com Tocilizumab, um anti-IL-6, demonstrou redução nos sintomas de depressão e ansiedade em pacientes artríticos (Tiosano et al., 2020).

2.3.3 Mecanismos biológicos relacionando ansiedade e AR

O aumento da atividade simpática está relacionado com o sistema de resposta ao stress e o desenvolvimento de ansiedade. Se observou que a ativação do SNS por stress está associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Bieber et al., 2023; Jerath et al., 2015). Observaram, ainda, que o início de AR está associado com eventos estressantes anteriores e pacientes com altos níveis de stress apresentam maior risco de desenvolver AR (Gross et al., 2017).

Esta comunicação neuroimune se explica pela interação do Sistema Nervoso Periférico (SNP) com o Sistema Imune (SI). O SNP se comunica com o SI por meio do Sistema Nervoso Sensorial, Sistema Nervoso Simpático (SNS) e o Sistema Nervoso Parassimpático. As terminações sensitivas do Sistema Nervoso Sensorial tem uma ação principalmente pró-inflamatória, já o SNS e o Parassimpático podem ter uma ação tanto pró-inflamatória como anti-inflamatória dependendo do neurotransmissor que é liberado, o receptor que é ativado, a célula que é estimulada e fase do estado inflamatório (agudo ou crônico) (Gao et al., 2022).

O Sistema Nervoso Parassimpático inerva os órgãos torácicos e abdominais pelas fibras aferentes do Nervo Vago (NV) que se originam principalmente no núcleo motor dorsal do tronco encefálico. Na presença de inflamação estas fibras aferentes são ativadas pelos seus receptores de citocinas e receptores toll-like (TLR). Esta informação é levada até o núcleo do tracto solitário e o hipotálamo, onde o estímulo é integrado e produz uma resposta eferente que viaja até o gânglio celíaco (Metz; Pavlov, 2018).

No gânglio celíaco as fibras colinérgicas pré-gangliônicas fazem sinapses com as fibras simpáticas esplênicas que chegam até o baço e liberam NA. A NA se liga aos

receptores beta-2-adrenérgicos dos linfócitos T e essa interação promove a liberação de acetilcolina (ACh) pelos linfócitos T. A ACh estimula os receptores nicotínicos ($\alpha 7$ nAChR) dos macrófagos do baço, inibindo a liberação das citocinas pró-inflamatórias (Han; Li; Hao, 2017). Processo conhecido como o “reflexo inflamatório” ou “via colinérgica anti-inflamatória”. Este efeito anti-inflamatório do Sistema parassimpático se observa nas fases iniciais do processo inflamatório agudo. Mas, ainda não está esclarecida a ação do SN Parassimpático na inflamação crônica (Gao et al., 2022; Zila et al., 2017).

A via de sinalização da acetilcolina pode modular a resposta nos tecidos articulares de pacientes com AR. Se tem observado a expressão de colina acetil transferase (CHAT) nos fibroblastos sinoviais de pacientes artríticos, sendo estes capazes de produzirem acetilcolina na sinóvia. Os macrófagos e fibroblastos sinoviais expressam o receptor nicotínico de acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR). A falta de expressão deste receptor, leva a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. Já, a estimulação causa a diminuição das produções da citocina IL-6 e da quimiocina CXCL-8 (Ingegnoli et al., 2020; Koopman et al., 2014).

Em contraste, o Sistema Nervoso Simpático inerva diretamente os órgãos linfoides pelas fibras noradrenérgicas pós-gangliônicas eferentes, modificando a resposta imune quando este sistema é ativado (Ingegnoli et al., 2020). As terminações sensitivas funcionam como um sistema de alarme que ativam as vias de resposta do eixo HPA e o SNA. O SNS leva a informação do SNC à periferia. Os axônios dos neurônios pré-ganglionares finalizam nos corpos celulares dos neurônios simpáticos paravertebrais e pré-vertebrais. Os neurônios pós-ganglionares usam na sua maioria, a noradrenalina como neurotransmissor principal. E a maioria das células imunes possuem receptores noradrenérgicos, sendo essas células sensíveis às vias de sinalização noradrenérgicas (Gao et al., 2022).

A estimulação dos receptores beta-2-adrenérgicos (B2AR) pela liberação de NA tem um efeito anti-inflamatório nos macrófagos e células dendríticas, inibindo a liberação de TNF- α e estimulando a produção de IL-10. Já nas células NK se vê um efeito contrário, onde a estimulação B2AR leva ao aumento de IFN- γ e atividade efetora destas células (Sharma; Farrar, 2020). A atividade anti-inflamatória dos receptores beta-2-adrenérgicos se vê comprometida com a ativação crônica do SNS e já foi descrita diminuição destes receptores e mudança de perfil dos linfócitos T, para Th1 e Th17 (Taylor; Holman, 2019). Observa-se que o estágio do processo inflamatório, seja agudo ou crônico, também influencia se a resposta noradrenérgica tem um efeito anti-inflamatório ou pró-inflamatório (Gao et al., 2022).

Os pacientes com AR apresentam uma desregulação da atividade do Sistema Nervoso Periférico (SNP). Esta desregulação induz aumento da atividade do SNS e dos níveis de NA (Adlan et al., 2014). O mau funcionamento do SNA já se observa em pacientes em

risco de desenvolver AR, antes dele apresentar os critérios de classificação ACR/EULAR (Koopman et al., 2016). Essa desregulação do SNA presente na AR é denominada “Neuropatia Autonômica” e é caracterizada por variações na frequência cardíaca, atividade parassimpática reduzida, elevada atividade simpática e redução na sensibilidade do barorreflexo cardíaco (Adlan et al., 2017). Esta neuropatia está relacionada com o aumento dos níveis de IL-1 β no líquido cefalorraquidiano (Kosek et al., 2015). Observou-se que o tratamento com fármacos anti-IL-6, o tocilizumab, melhora a disfunção autonômica nos pacientes artríticos (Syngle; Verma; Krishan, 2015).

A relação de causalidade entre ansiedade e Artrite Reumatoide ainda precisa ser esclarecida, pois os estudos publicados são escassos. O que se sabe até agora é que há uma associação entre a perda de equilíbrio na microbiota intestinal com geração de hiperpermeabilidade intestinal, estado inflamatório sistêmico e atividade simpática prolongada que ajudam ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Ilchmann-Diounou; Menard, 2020).

2.3.4 Estimulação do Nervo Vago como tratamento para AR

A literatura cita a importância do nervo vago nas respostas anti-inflamatórias, já que a atividade do NV evita a produção de citocinas pró-inflamatórias. A sua ativação pode ocorrer por três vias diferentes: 1) terminações aferentes do NV se ligam as citocinas pró-inflamatórias na periferia e ativam o eixo-HPA com posterior liberação de cortisol; 2) terminações eferentes do NV estimulam os neurônios entéricos a liberarem ACh, que atua nos receptores $\alpha 7$ nAChR dos macrófagos inibindo a liberação de TNF- α , ou 3) terminações eferentes do NV ativam o Nervo Esplênico, no gânglio celíaco, pela liberação NA que se liga aos β -2-AR dos linfócitos T, do baço, induzindo a liberação de ACh a qual inibe a produção de TNF- α pelos macrófagos residentes (Bonaz; Sinniger; Pellissier, 2016; Falvey, 2022).

A resposta parassimpática do nervo vago é mediada principalmente pelas fibras eferentes viscerais gerais, que surgem do núcleo motor dorsal (DMN) e fazem sinapse nos gânglios de diferentes órgãos como o coração, pulmões e trato gastrointestinal. A estimulação do NV como tratamento é utilizada para Síndromes de Epilepsia, mas a literatura tem relatado sua importância para tratar depressão, dores crônicas de cabeça e AR (Yang; Phi, 2019).

Para tratamento de epilepsia se tem desenvolvido a estimulação trans auricular e transcervical do nervo vago (taVNS), métodos não invasivos que estimulam as ramas

auriculares e fibras nervosas da bainha carotídea, respectivamente. A estimulação do NV também é utilizada para tratar a insuficiência cardíaca, onde se estimulam as fibras B eferentes do NV (Yuan; Silberstein, 2016).

Avaliando o efeito da estimulação do NV (VNS) como tratamento para AR, Payne e colaboradores (2022) testaram o efeito da estimulação abdominal do nervo vago no modelo de artrite induzida por colágeno (CIA). A equipe observou que os ratos estimulados apresentaram diminuição dos marcadores inflamatórios e diminuição do inchaço da articulação. Além disso, os níveis séricos de TNF- α dos ratos estimulados, foram indetectáveis em comparação com os níveis de ratos não estimulados (Payne et al., 2022).

Em um ensaio clínico, Koopman e colaboradores (2016b) avaliaram o efeito anti-inflamatório da estimulação cervical do NV em pacientes com AR. Em cada paciente foi implantado um eletrodo no NV cervical esquerdo e avaliados os níveis séricos de TNF- α , PCR e se mensurou a atividade da doença pelo DAS28. Foi observada uma diminuição significativa nos níveis de TNF- α e PCR, somado a isso se observou uma melhora significativa no escore DAS28 (Koopman et al., 2016b).

Em um estudo piloto, os autores avaliaram o efeito anti-inflamatório da estimulação cervical do nervo vago em dois grupos de pacientes com AR. Seguindo os níveis do escore DAS28, os grupos foram classificados como alta atividade da doença e baixa atividade da doença. A estimulação cervical do NV foi feita por meio do uso de eletrodos portáteis transcutâneos. Os autores observaram que o grupo com alta atividade da doença apresentou uma diminuição no escore DAS28, nos níveis séricos de PCR e IFN- γ . Já, o grupo com baixa atividade da doença não apresentou mudanças no escore DAS28 e sim diminuição no tônus cardíaco vagal (Drewes et al., 2021).

Recentemente, uma revisão sistemática avaliou a eficácia da estimulação do nervo vago como tratamento para doenças autoimunes. A pesquisa demonstrou que a estimulação do NV diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias e a atividade da doença em pacientes com Artrite Reumatoide (Chan; Mani, 2025). Os resultados do uso da VNS como tratamento para AR são promissórios. A maioria das pesquisas demonstram a eficácia deste tratamento para doenças autoinflamatórias. Mas, ainda, é preciso compreender melhor os efeitos sistêmicos desses procedimentos.

2.4 Revisões sistemáticas e a sua importância na medicina

As revisões sistemáticas trazem um resumo da literatura médica por meio de uma busca metódica, fazendo uma avaliação crítica e sintetizando os dados disponíveis sobre uma determinada pergunta. Devido à abundância de estudos primários publicados em cada ano, as revisões sistemáticas e guias clínicos são a melhor fonte de evidência (Bangdiwala, 2024). Em ambientes clínicos, as revisões sistemáticas são consideradas o padrão ouro para a tomada de decisões baseadas em evidências (South; Lorenc, 2020).

As revisões sistemáticas apresentam uma avaliação atualizada do estado do conhecimento da pesquisa sobre uma intervenção, teste diagnóstico, fator prognóstico ou outro tópico de saúde, ou de cuidados de saúde, avaliando metodicamente a pesquisa primária. Neste tipo de estudo são empregadas técnicas claras e metódicas que são escolhidas para reduzir o erro, produzindo resultados mais confiáveis a partir dos quais podem ser feitos julgamentos e conclusões (Lasserson; Thomas; Higgins, 2023).

Esta metodologia de pesquisa é eficiente para avaliar uma grande quantidade de informação para a tomada de decisões nas áreas de pesquisa, política e saúde. Permitindo resumir os resultados principais de estudos primários que abarcam um tópico em comum e eliminando os vieses por meio de uma metodologia explícita, rigorosa e replicável (Owens, 2021). O grau em que as técnicas metodológicas são aplicadas para reduzir a possibilidade de vieses e erros durante o processo de revisão tem um impacto significativo na qualidade de uma revisão sistemática. As revisões sistemáticas diferem das revisões convencionais da literatura porque empregam procedimentos rigorosos. Portanto, um relato claro e completo dos métodos de síntese é essencial e um sinal de uma revisão sistemática bem feita (Aromataris; Munn, 2020).

Em conjunto com a revisão sistemática, se pode realizar a análise estatística chamada metanálise. A metanálise é a síntese quantitativa dos resultados de um grupo de artigos que respondem uma pergunta. A metanálise combina os resultados de pesquisas semelhantes e provê uma amostragem e tamanho do efeito maior, aportando mais confiabilidade aos resultados (Bahadoran et al., 2020; Mulhem, 2023).

Além de alterar práticas de saúde enganosas e de introduzir novas evidências, as revisões sistemáticas e metanálises também podem salvar vidas, dinheiro e tempo. Por exemplo, a prática de administrar corticosteróides em pacientes que sofreram trauma craniano foi eliminada depois dos resultados das revisões sistemáticas de Alderson e colaboradores (2005); onde os autores mostraram que os corticoides eram prejudiciais para estes pacientes (Alderson; Roberts, 2005; Mulhem, 2023).

Se recomenda realizar uma revisão sistemática antes de realizar uma pesquisa pri-

mária, pois a revisão irá identificar pesquisas atuais em andamento e as lacunas existentes do conhecimento (Macleod et al., 2014).

Seguindo as referências encontradas na literatura, que apontam para uma associação entre transtornos psicológicos e o desenvolvimento de doenças autoimunes, como Artrite Reumatoide; nós fizemos a seguinte pergunta de pesquisa: Transtornos psicológicos de depressão e de ansiedade, podem ser considerados fatores de risco para Artrite Reumatoide?

3 Hipótese

Baseados nas informações apresentadas na literatura, nossa hipótese afirma que os transtornos psicológicos de depressão e ansiedade são fatores de risco para o desenvolvimento de Artrite Reumatoide.

4 Objetivos

4.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática que respondesse a nossa pergunta de pesquisa, “Transtornos psicológicos de depressão e ansiedade, podem ser considerados fatores de risco para Artrite Reumatoide?”

4.2 Objetivos específicos

- Realizar busca sistematizada nas bases de dados selecionadas
- Avaliar a chance de desenvolver AR em pacientes com transtornos de depressão e ou ansiedade
- Comparar as médias das populações de pacientes com depressão e/ou ansiedade que desenvolveram AR com as médias das populações que não desenvolveram AR
- Avaliar a qualidade metodológica dos artigos analisados

5 Materiais e Métodos

Este trabalho seguiu as recomendações do Instituto Joanna Briggs (JBI) para realização de revisões sistemáticas e também o guia PRISMA para o reporte adequado de revisões sistemáticas (Aromataris E, 2024; Page et al., 2021). Através da pergunta de pesquisa se definiu o PECO, onde o P: população adulta, E: transtorno de depressão e/ou ansiedade, C: ausência de depressão e/ou ansiedade, O: desenvolvimento de Artrite Reumatoide, S: estudos observacionais de coorte e caso controle.

5.1 Registro do protocolo

O protocolo desta revisão sistemática foi registrado no International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO), com o número CRD CRD42023404169 (Anexo 1). Disponível no link https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023404169

5.2 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi revisada em conjunto com um bibliotecário analista da informação. Na busca foram incluídas palavras controladas (termos MeSH) e vocabulário livre das seguintes palavras chaves: Artrite Reumatóide, Depressão e Ansiedade. Utilizaram os termos booleanos: “OR” e “AND”. Apresentamos aqui a estratégia de busca utilizada na base de dados Medline/PubMed:

(“arthritis, rheumatoid”[MeSH Terms] OR “Rheumatoid Arthritis”[All Fields] OR “arthritis deformans”[All Fields] OR “arthrosis deformans”[All Fields] OR “chronic articular rheumatism”[All Fields] OR “chronic polyarthritis”[All Fields] OR “chronic rheumatoid arthritis”[All Fields] OR “infantile rheumatoid arthritis”[All Fields] OR “inflammatory arthritis”[All Fields] OR “polyarthritis rheumatica”[All Fields] OR “primary chronic polyarthritis”[All Fields] OR “rheumarthritus”[All Fields] OR “rheumatic arthritis”[All Fields] OR “rheumatic polyarthritis”[All Fields] OR “rheumatoid polyarthritis”[All Fields]) AND (“Depression”[MeSH Terms] OR “Depression”[Title/Abstract] OR “Depressive Symptoms”[All Fields] OR “Depressive Symptom”[All Fields] OR “Emotional Depression”[All Fields] OR “central depression”[All Fields] OR “clinical depression”[All Fields] OR “depressive disease”[All Fields] OR “depressive disorder”[All Fields] OR “depressive episode”[All Fields] OR “depressive illness”[All Fields] OR “depressive personality disorder”[All Fields] OR “depressive state”[All Fields] OR “Depressive Symptom”[All Fields] OR “depressive syndrome”[All Fields] OR “mental depression”[All Fields] OR “parental depression”[All Fields] OR “Major Depression”[All Fields] OR “Anxiety”[MeSH Terms] OR “Anxiety”[Title/Abstract] OR “Angst”[All Fields] OR

“Social Anxiety”[All Fields] OR “Social Anxieties”[All Fields] OR “Hypervigilance”[All Fields] OR “Nervousness”[All Fields] OR “Anxiousness”[All Fields] OR “Apprehension”[All Fields] OR “Worry”[All Fields] OR “Anxiety Disorders”[MeSH Terms] OR “Anxiety Disorders”[All Fields] OR “Anxiety Disorder”[All Fields] OR “Anxiety Neuroses”[All Fields] OR “Neurotic Anxiety States”[All Fields] OR “Anxiety Neurosis”[All Fields]).

5.3 Fontes de busca ou Bases de dados

A busca foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, Cochrane Library, PsycInfo e PROQUEST. A primeira busca nas bases de dados foi realizada entre as datas de: 27 até 29 de março de 2023. Após essa primeira busca, se fizeram 2 atualizações: uma no dia 19 de novembro de 2024 e outra no dia 21 de março de 2025.

As listas de referências dos artigos incluídos na fase 2 foram examinadas manualmente para identificar estudos potencialmente relevantes.

5.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos os estudos de coorte e caso controle que fizeram associação entre depressão e/ou ansiedade e AR.

- Estudos feitos com participantes maiores de 18 anos.
- Estudos que avaliaram a presença de depressão e/ou ansiedade com algum dos seguintes inventários validados pelo Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos (SATEPSI) e American Psychological Association (APA) : Inventário de depressão de Beck II (BDI-II), Escala de depressão Montgomery-Asberg (MSDRS), Escala de depressão de Hamilton (HDRS), Escala Baptista de Depressão (EBADEP-A, EBADEP- Saúde), Inventário de sintomatologia de depressão (IDS), Inventário rápido de sintomatologia de depressão (QIDS), Escala de Pensamentos Depressivos (EPD), Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES- D), Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9), Escala de ansiedade social Liebowitz (LSAS), Escala Hospitalar de ansiedade e depressão (HADS), Escala de ansiedade de Hamilton (Ham-A), Inventário de ansiedade de Beck (BAI), Inventário de ansiedade traço-estado (STAI), Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD-7).
- Foram incluídos os estudos que diagnosticam Artrite Reumatoide por meio dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e Liga Europeia Contra Reumatismo (EULAR).

- Foram incluídos os estudos que avaliaram a atividade de Artrite Reumatoide por meio do score DAS28.
- Estudos que incluíram exames de peptídeo citrulinado cíclico (PCC), fator reumatoide (FR), VHS, PCR.
- Não teve restrição de tempo
- Não teve restrição de idioma

Foram excluídos artigos no prelo, protocolos, resumos sem texto completo, cartas ao editor, artigos de revisão, estudos observacionais descritivos, capítulos de livros, guidelines.

A Tabela 2 apresenta diagnóstico de transtorno de depressão ou ansiedade seguindo os inventários psicológicos:

Tabela 2 – Diagnóstico de depressão e ansiedade pelos inventários psicológicos

Inventário Psicológico	Presença de depressão e ou ansiedade
Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	pontuação entre 8-10 (possível) e entre 11-21 (provável)
Inventário de Depressão de Beck (BDI)	Valores entre 20-28 (depressão moderada) e valores acima de 28 (depressão severa)
Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MSDRS)	valores entre 20-34 (depressão moderada) ou acima de 34 (depressão severa)
Escala Baptista de Depressão (EBADEP-A, EBADEP-Saúde)	valores sejam ≥ 66 pontos
Escala de Depressão de Hamilton (HDRS)	Valores entre 18-24 (depressão moderada), ≥ 25 (depressão severa)
Inventário de Sintomatologia Depressiva com 30 questões de auto relato (IDS)	Valores entre 26-38 (depressão moderada), 39-48 (depressão severa), ou entre 49-84 (depressão muito severa)
Inventário Rápido de Sintomas Depressivos (QIDS-SR 16)	Valores entre 11-15 (depressão moderada), 16-20 (depressão grave), ou entre 21-27 (depressão muito grave)
Escala de Pensamentos Depressivos (EPD)	Valores entre 19-29 (depressão moderada a grave), ou entre 30-63 (depressão grave)
Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES- D)	valores sejam 23 para provável depressão
Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9)	Valores entre 10-14 para depressão moderada, entre 15-19 para depressão moderadamente severa, ou 20-27 para depressão severa
Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	Valores entre 20-30 (ansiedade moderada) ou entre 31-63 (ansiedade severa)
Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)	Valores entre 16-25 (ansiedade moderada), ou ≥ 26 ansiedade grave
Escala de Ansiedade Social de Liebowitz (LSAS)	Valores entre $\geq 0,79$ (ansiedade moderada), ou $\geq 0,94$ (ansiedade alta)
Inventário de Ansiedade traço-estado (STAI)	valores entre 38-44 para ansiedade moderada, ou 45-80 para ansiedade severa
Escala de Transtorno de ansiedade generalizada (GAD-7)	valores entre 10-14 para ansiedade moderada, ou entre 15-21 para ansiedade severa

5.5 Seleção dos estudos

Os arquivos com os resultados das buscas nas bases de dados foram transportados para a ferramenta RAYYAN para o login dos 3 pesquisadores (AVALIADOR 1, AVALIADOR 2, JUIZ), utilizando-se a opção de cegamento entre os avaliadores.

No fim do processo de triagem houve uma avaliação de ambos os avaliadores para dirimir as divergências e chegar a um consenso. No final da triagem os artigos selecionados passaram para a fase de elegibilidade, e tiveram seus arquivos completos analisados segundo os critérios de inclusão e exclusão. Ao finalizar a fase de elegibilidade os avaliadores se reuniram para entrar em consenso.

5.6 Extração de dados

Com o resultado da Fase de elegibilidade, se deu continuação para a fase da extração dos dados. Nesta fase foi gerada uma tabela onde se preencheram as colunas com os respectivos dados de interesse da revisão sistemática. As informações relevantes para esta revisão sistemática foram as características do estudo e dados sobre os desfechos. No caso de informação pouco clara, se contactou o autor da pesquisa. Não se utilizaram ferramentas de automatização nesta fase.

Os dados de interesse foram os seguintes:

Tabela 3 – Variáveis de interesse

· Nome do autor	· Transtorno de depressão (%)
· Ano de publicação	· Transtorno de ansiedade (%)
· País	· Familiar de primeiro grau com AR (%)
· Tamanho da amostra (n)	· Diagnóstico de AR (%)
· Sexo da população (%)	· Duração da doença (anos)
· Idade média (anos)	· Fator Reumatoide (%)
· Tempo de acompanhamento (anos)	· Anticorpos para proteínas citrulinadas (%)
· Hipertensão arterial (%)	· DAS28 (%)
· Acidente vascular cerebral (%)	· Tratamento (%)
· Diabetes mellitus (%)	· Razão de risco (HR com 95% IC)
· Doença cardiovascular (%)	· Razão de chance (OR com 95% IC)
· Câncer (%)	· Risco relativo (RR com 95% IC)
· Consumo de cigarro (pacotes por ano)	

5.7 Desfecho primário

O desfecho primário foi a chance de desenvolver Artrite Reumatoide nos pacientes com depressão e ou ansiedade. Se considerou como presença de AR o diagnóstico por meio de avaliação clínica baseada nos critérios de 2010 ACR/EULAR.

O desfecho secundário foi a média da ocorrência de AR nos pacientes com depressão e/ou ansiedade.

Foram considerados os valores de Razão de risco (HR), Razão de chance (OR) e Risco Relativo (RR) para cálculo do desfecho primário. Para o desfecho secundário se consideraram os valores “n” ou % diagnóstico de AR.

5.8 Avaliação da qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica para estudos observacionais de coorte e caso controle, foram utilizadas a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) e a ferramenta para avaliação estudos de coorte e caso controle do Joanna Briggs Institute (JBI Critical Appraisal tool Checklist for Cohort and Case control studies). Para a Escala NOS, um escore de

qualidade foi calculado com base em três categorias: seleção do grupo (quatro itens), comparabilidade entre os grupos (um item) e desfecho (3 itens). No máximo uma estrela podia ser concedida para cada item nas categorias de seleção de grupo e resultado e avaliação de exposição. Um máximo de duas estrelas podia ser concedida para comparabilidade. Assim, a pontuação máxima pode ser de até nove pontos, que representará a maior qualidade metodológica.

A ferramenta para avaliação da qualidade metodológica do JBI está composta por 11 questões que avaliam o desenho, o desenvolvimento e análises de cada estudo individual de coorte. Às questões são respondidas como: sim, não, sem informação, e não se aplica. No final do questionário o avaliador responde à pergunta final se o estudo vai ser ou não incluído na análise, baseado nas respostas anteriores.

6 Resultados

6.1 Publicação do Protocolo

O protocolo desta revisão sistemática foi publicado na revista digital Scientia Amazonia com o número DOI: 10.5281/zenodo.8317183 (Anexo 2).

6.2 Busca nas bases de Dados e seleção de artigos

O resultado da primeira busca nas bases de dados retornou 18.704 citações. Se deletaram 7.050 arquivos durante a eliminação de duplicatas, feita na ferramenta Rayyan. Deixando 11.654 citações para a fase de triagem. Ao finalizar esta fase, 17 arquivos foram selecionados para a fase de elegibilidade e a leitura de texto completo.

Baseados nos nossos critério de elegibilidade 4 artigos foram excluídos por serem resumos de conferência (Breviu et al., 2021; Gwinnutt et al., 2018; Morf et al., 2015; Zhao et al., 2015); 5 artigos foram excluídos por utilizarem os Códigos Internacionais de Classificação da Doença (ICD) para identificação de AR, depressão e ansiedade (Andersson et al., 2015; Kim et al., 2020; Li; Schjøttz-Christensen; Olsen, 2005; Lu et al., 2016; Marrie et al., 2019); 1 artigo foi excluído por utilizar o código Read para identificação de AR e depressão (Vallerand et al., 2018); 4 artigos foram excluídos por utilizarem questionários de autodeclaração para identificação de AR (Harris et al., 2012; Ke et al., 2021; Lufkin et al., 2021; Wang et al., 2022); e 2 artigos foram excluídos por utilizarem inventários psicológicos que não estavam nos nossos critérios de inclusão (Gross et al., 2017; Proença et al., 1997). Como resultado um artigo cumpriu com os critérios de elegibilidade e foi incluído (Holla et al., 2018).

Após a primeira busca se realizaram 2 atualizações nas bases de dados. A segunda busca nas bases de dados retornou um total de 1.582 arquivos. Na eliminação de duplicatas, se deletaram 472 arquivos. Na triagem se avaliaram 1.110 arquivos e destes se eliminaram 1.106 arquivos. Para a fase de seleção com leitura de texto completo, se avaliaram 4 estudos. Destes 4 estudos, um foi eliminado por fazer o diagnóstico de AR baseado no tratamento de AR (Hart, 1978). Um estudo foi eliminado por basear o diagnóstico de AR com autodeclaração (Liu et al., 2024). Outros 2 estudos foram eliminados por basearem o diagnóstico de depressão e ansiedade pelos Códigos Internacionais da Doença (ICD-10) (Brenner et al., 2024; Howren et al., 2024). Ao finalizar a atualização da busca, não se incluiu nenhum novo estudo.

A terceira busca nas bases de dados retornou um total de 1.576 arquivos. Para a fase de triagem se avaliaram 289 arquivos, sendo que um destes arquivos passou para a segunda fase ou fase de seleção. Após a avaliação do texto completo, o estudo foi excluído porque utilizou os Códigos Internacionais de Doença (ICD-10) para o diagnóstico de depressão (Chen; Chu; Chao, 2025). Ao finalizar esta fase de atualização não se adicionou nenhum novo estudo. Em conclusão um artigo cumpriu com os critérios de inclusão e passou para a análise descritiva. Os resultados das buscas nas bases de dados estão resumidos na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA

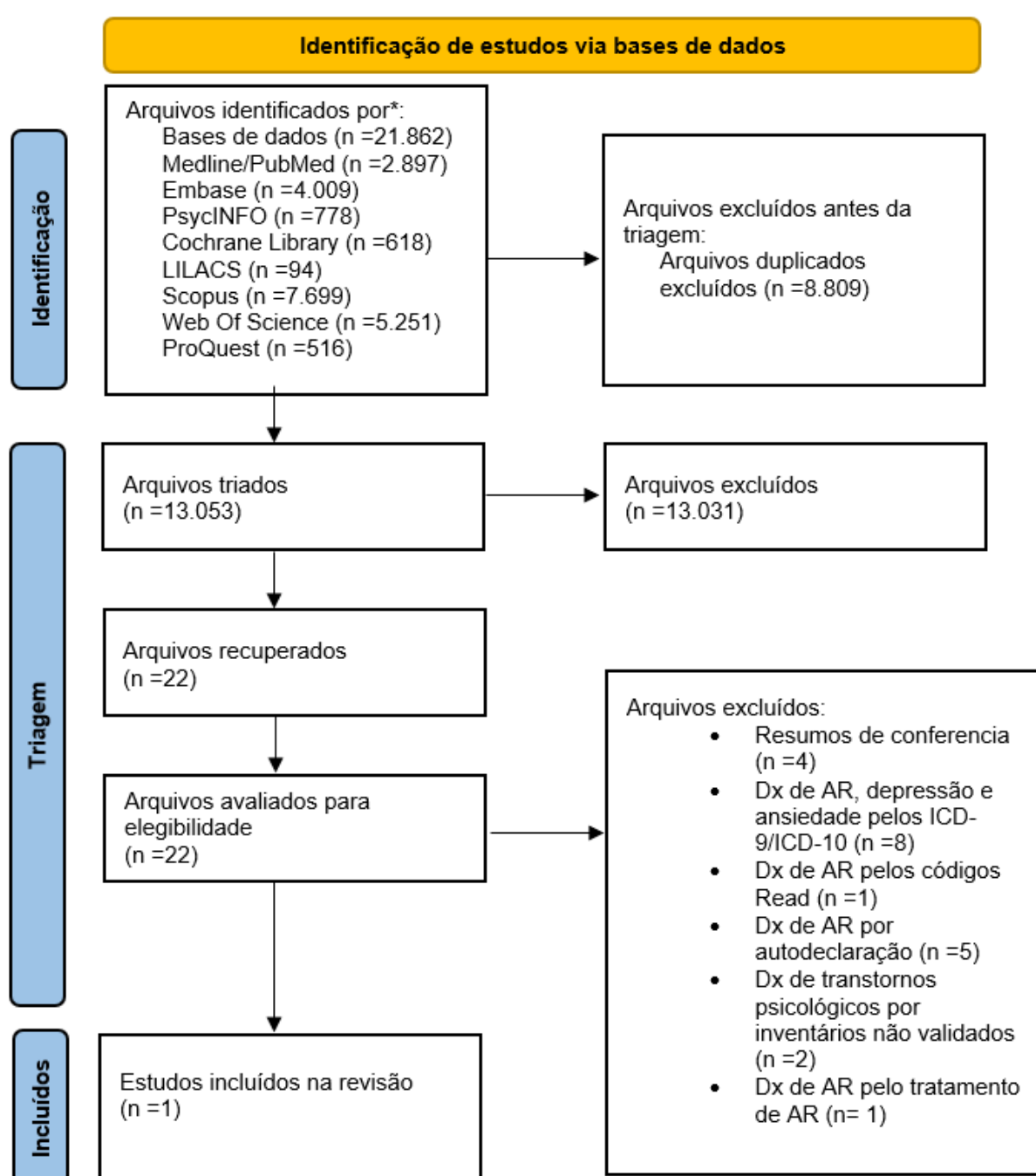


Imagem gerada pelo template PRISMA disponível no link: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>. AR: Artrite Reumatoide; Dx: Diagnóstico; ICD-9/ICD-10: Códigos Internacionais de Classificação da Doença.

6.3 Análise descritiva

O estudo que cumpriu com os critérios de inclusão foi publicado no ano 2018 e se intitula “Depressive mood and low social support are not associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia, although they predict increased musculoskeletal symptoms”. Os autores do estudo são: Jasmijn F M Holla, Marian H van Beers-Tas, Lotte A van de Stadt, Robert Landewé, Jos W R Twisk, Joost Dekker e Dirkjan van Schaardenburg.

Este é um estudo observacional longitudinal realizado em clínicas reumatológicas da cidade de Amsterdam, Holanda. A população de estudo compreendeu uma amostra de 235 pacientes com artralgia soropositiva do coorte Reade. Essa coorte foi feita para avaliar as características clínicas preditoras para o desenvolvimento de AR e conta com participantes que apresentaram anticorpos para as proteínas citrulinadas (ACPA) e/ou para o Fator reumatoide-IgM (FR). O coorte Reade iniciou a inclusão de participantes no ano 2004 até o ano 2011. O estudo de Holla e colaboradores iniciou no ano de 2008 e finalizou no ano de 2016.

O objetivo do estudo de Holla et al. (2018) foi avaliar a associação entre o humor depressivo, estressores diários, estratégias de coping (avoidance coping) e suporte social, como preditores para o desenvolvimento de Artrite Reumatoide e outros parâmetros clínicos, em pacientes com risco de desenvolver AR. Na Tabela 4, se descrevem as características principais do estudo.

Os autores do estudo obtiveram as informações dos pacientes por meio de avaliações clínicas e questionários psicológicos. As avaliações clínicas foram feitas anualmente por um médico treinado e um reumatologista. Os parâmetros clínicos avaliados no estudo foram: Escala Análoga Visual (VAS) para dor, Escala Analoga Visual (VAS) para rigidez matinal, Contagem de articulação inflamada (tender joint count) 53 TJC53 e Taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR). Para o diagnóstico de AR se realizou uma avaliação de 44 articulações, e a presença de artrite em pelo menos uma articulação, confirmada por um reumatologista experiente. Uma mensagem eletrônica foi enviada para solicitar esclarecimento no processo de diagnóstico de AR e a autora respondeu, confirmando que o diagnóstico foi baseado nos critérios 2010 ACR/EULAR.

Para avaliar os parâmetros psicológicos, os autores enviaram aos participantes questionários psicológicos. Os questionários foram enviados em 4 momentos do estudo; primeiro momento foi ao início do estudo, segundo momento aos 3 anos de acompanhamento no estudo; terceiro momento, aos 4 anos de acompanhamento; e quarto momento aos 5 anos de acompanhamento. Os questionários utilizados foram os seguintes: Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) para avaliação de sintomas de depressão, Checklist de Problemas Diários (EPCL) para avaliação de estressores diários, Lista Utrecht Coping (UCL) para avaliação de estratégias de coping (avoidance coping) e o Questionário sobre Impacto da Doença Reumática sobre a Saúde Geral e Estilo de Vida (IRGL) para avaliação do suporte social.

Os participantes que ingressaram no estudo na data de abril de 2006 a janeiro de 2011 (n=199), preencheram os questionários ao início do estudo junto com as avaliações clínicas e nos anos de acompanhamento de 3, 4 e 5. Os participantes incluídos entre abril de 2005 e abril de 2006 (n=22) preencheram os questionários após 3, 4 e 5 anos de acompanhamento, enquanto os participantes incluídos entre agosto de 2004 e março de 2005 (n=14) preencheram os questionários após 4 e 5 anos de monitoramento. 4 participantes foram excluídos do estudo porque não preencheram nenhum dos inventários psicológicos.

Os autores observaram que, dos 231 participantes, 79 desenvolveram AR durante os cinco anos de acompanhamento. De toda a população avaliada, 33.8% apresentaram sintomas de depressão. Da população que desenvolveu AR 40.5% tinham sintomas de depressão. As porcentagem de autoanticorpos dos participantes foram: 31.6% FR-positivo-ACPA-negativo; 42.0% ACPA-positivo-FR-negativo; 21.6% FR-positivo-ACPA-positivo; 4.8% FR-negativo-ACPA-negativo.

Os autores não encontraram associação entre o estado depressivo e a chance de desenvolver AR. Os resultados de razão de riscos (HR) para associação de sintomas depressivos com desenvolvimento de AR foram: 1.04 com intervalo de confiança de 95% (0.98-1.09), para valores da escala HADS ≥ 8 (sugestivo de presença de depressão); e (HR) 1.82 com intervalo de confiança de 95% (0.96-3.44), para valores da escala HADS ≥ 11 (provável presença de depressão). Não se realizaram análises estatísticas para comparar a ausência de sintomas de depressão com desenvolvimento de AR.

As variáveis de interesse para esta revisão sistemática, que foram abordadas no estudo foram: presença de sintomas de depressão, diagnóstico de AR e HR para associação de sintomas de depressão com desenvolvimento de AR. Os desfechos de interesse estão

resumidos na Tabela 5.

Os pesquisadores observaram uma associação estatística entre os valores da escala HADS com a Escala Análoga Visual de dor (VAS pain) e a Escala Análoga Visual de rigidez matinal (VAS morning stiffness); os coeficientes de regressão foram (B) 2.34, com um Intervalo de confiança de 95% (1.59-3.08) e B 4.09, com IC 95% (1.18-7.00) respectivamente. Os autores também observaram que quanto maior foi o suporte social, menor foram os valores na escala VAS pain e VAS morning stiffness. O coeficiente de regressão para suporte social e VAS pain foi de (B -1.97), com um IC de 95% (-2.77 até -1.17); o coeficiente de regressão para a escala de suporte social e VAS morning stiffness foi de (B -4.33), com um IC de 95% (-7.40 até -1.28).

Os autores concluíram que os resultados obtidos não demonstraram associação entre a presença de humor depressivo e o desenvolvimento de artrite. Porém, houve forte associação dos níveis elevados de humor depressivo com baixo suporte social e parâmetros clínicos. Indicando que os sintomas depressivos e baixo suporte social podem causar o aumento de sintomas musculoesqueléticos.

Tabela 4 – Características do estudo incluído

Autor	Ano de publicação	País	Tamanho da amostra	Sexo (%)	Idade media (anos)	Tempo de acompanhamento (anos)	Variáveis de interesse
Jasmijn F M Holla	2018	Holanda	231 pacientes com artralgia soropositiva	77.5 feminino	49.6	5	FR (%) ACPA (%) Score HADS AR (n, %) HR (95% de IC)

Tabela 5 – Resumo de desfechos de interesse

Chance de desenvolver AR em pacientes com depressão				
População: pacientes com artralgia soropositiva				
Local: Clínicas Reumatológicas de Amsterdam				
Exposição: humor depressivo, escore HADS				
Comparação: não reportada				
Desfecho			HR (95% IC)	
Diagnostico de AR (n)	Escore HADS ≥ 8 n(%)	Escore HADS ≥ 11 n(%)	Escore HADS	Escore HADS ≥ 11
79	20(25.3)	12(15.2)	1.04 (0.98-1.09)	1.82 (0.96-3.44)

6.4 Avaliação da Qualidade Metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica se utilizou a Escala Newcastle-Ottawa para estudos de coorte e a Lista para Avaliação Crítica de Estudos de Coorte da JBI “JBI Critical Appraisal tool for Cohort Studies”.

O estudo de Holla et al. (2018) recebeu um total de 5 estrelas na avaliação com a escala Newcastle-Ottawa. Sendo considerada como qualidade metodológica baixa. No domínio da Seleção, recebeu 2 estrelas. Já, a população do estudo tinha a característica de ser um grupo seletivo com artralgia soropositiva para um dos autoanticorpos. Por se tratar de uma população com características específicas em risco de AR, não é uma amostra representativa. Outra limitação do estudo para este mesmo domínio é que não se tem descrição do coorte não exposto, pois a pesquisa foi feita com um coorte de pacientes com a exposição de sintomas de depressão.

No domínio de Comparabilidade, não recebeu nenhuma estrela pois o estudo não apresentou um segundo coorte para comparar os efeitos da ausência de exposição. Finalmente no domínio de desfecho recebeu 3 estrelas. Os resultados da avaliação metodológica estão apresentados na Tabela 6. O Anexo 3 mostra a escala NOS preenchida com a

avaliação do estudo.

Na avaliação da qualidade metodológica utilizando o Checklist da JBI, se definiu como linha de corte uma pontuação de 7. Onde 7 pontos ou mais indicam uma boa qualidade, suficiente para a inclusão de estudo.

Tabela 6 – Avaliação da Qualidade metodológica por Newcastle-Ottawa

Estudo	Domínios								Pontuação
	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			
	Coorte exposto	Coorte não exposto	Mensuração da exposição	Desfecho de interesse		Mensuração do desfecho	Seguimento	Adequação do seguimento	
Holla et al., 2018	0	0	*	*	0	*	*	*	5/9

O estudo de Holla e colaboradores (2018) recebeu uma pontuação total de 6 na avaliação com o Checklist para Coortes da JBI. As limitações do estudo observadas ao responder as perguntas foram: os coortes não foram extraídos da mesma população, já, o estudo só avaliou uma coorte com presença de sintomas de depressão; não se tomaram as mesmas medidas para incluir os participantes no coorte de exposição e no coorte não exposto.

Somado a isso o estudo incluiu nas análises como fatores confundidores a idade dos participantes, o sexo e o tempo de apresentação dos sintomas; descartando variáveis importantes como consumo de cigarro e histórico familiar de primeiro grau com AR. O Anexo 4 mostra o Checklist da JBI preenchido com a avaliação do artigo. Em conclusão o estudo de Holla e colaboradores (2018) foi avaliado com baixa qualidade metodológica tanto pela escala NOS, como pelo checklist da JBI.

7 Discussão

A revisão sistemática teve como resultado um estudo de coorte incluído que cumpriu com os critérios de inclusão. Os critérios de inclusão desta revisão levaram em consideração os critérios diagnósticos para Artrite Reumatoide e transtornos psicológicos para garantir um diagnóstico preciso de ambas as doenças.

Portanto, se considerou para diagnóstico de AR os critérios 2010 ACR/EULAR após uma avaliação clínica com um médico especializado. No total, 5 artigos foram excluídos da revisão sistemática por basearem o diagnóstico de AR por autodeclaração. Uma limitação de utilizar a autodeclaração como diagnóstico de AR é que pode gerar falsos positivos de outras formas de artrite (Lufkin et al., 2021). Somado a isso, a precisão da autodeclaração está influenciada pelo nível educacional, cognitivo, econômico e médico do entrevistado (Wang et al., 2022).

Os critérios 2010 ACR/EULAR são utilizados em nível mundial para classificação e estratificação dos pacientes nas pesquisas, somado a isso também são utilizados como uma das ferramentas no auxílio do diagnóstico da AR. Estes critérios se baseiam na avaliação clínica das articulações inflamadas do paciente junto com exames sorológicos para autoanticorpos (Aletaha et al., 2010). As divergências na avaliação de AR presentes nos estudos, gera limitações na realização de recomendações das revisões sistemáticas. Por isso, é importante que se padronize a forma de diagnosticar AR nas pesquisas primárias. Desta forma se minimizam os erros diagnósticos e diminuem os falsos positivos, melhorando a certeza dos resultados.

Outro aspecto que levou à exclusão de 8 artigos foi o diagnóstico de transtornos psicológicos pelos Códigos Internacionais de Classificação da Doença (CID-9 e CID-10). A identificação de transtornos psicológicos por meio dos CID pode gerar uma classificação errônea dos pacientes, pois as bases de dados são preenchidas com informação de prontuários médicos, os quais não possuem informação específica para pesquisa e podem faltar dados sobre características clínicas e fatores confundidores (Lu et al., 2016; Marrie et al., 2019). Somado a isso, algumas bases de dados só inserem as informações adicionadas por médicos de hospitais, excluindo a informação de prontuários de saúde mental feitos de forma particular por psiquiatras e psicólogos. Cabe destacar que a gravidade da doença não pode ser mensurada com os CID (Andersson et al., 2015; Kim et al., 2020). Análises de bancos de dados são muito importantes para identificar padrões. Porém, se precisa da combinação de dados clínicos e dados de bancos administrativos para aumentar a precisão diagnóstica e certeza dos resultados. É necessário confirmar os resultados das análises de base de dados com estudos observacionais que estabeleçam o diagnóstico de AR por meio

de um exame clínico conduzido por um profissional qualificado, e que avaliem o estado mental com instrumentos de boa sensibilidade e especificidade.

Uma vantagem de utilizar inventários psicológicos validados para identificar a presença de transtornos de depressão e ansiedade, é que estes inventários podem ser aplicados por diversos profissionais de saúde como: clínicos gerais, médicos psiquiatras, psicólogos e técnicos em saúde mental. Os inventários psicológicos também podem ser preenchidos por autorrelato dos participantes avaliados (Christensen et al., 2020; Committee on Psychological Testing Including Validity Testing for Social Security Administration Disability Determinations; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine, 2015).

Vários inventários psicológicos como o Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) e a Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CESD-10), são utilizados em nível mundial para detectar transtornos de depressão e possuem boa sensibilidade e especificidade (Guo; Wang; Liu, 2024; He et al., 2023; Jackson; Machen, 2019; Pengpid; Peltzer; Anantanasuwong, 2023). Outro inventário psicológico que tem sido validado e traduzido a diferentes línguas, é a Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS). Esta escala é amplamente utilizada em pesquisas e tem mostrado ser uma ferramenta confiável para triagem de depressão, com boas propriedades psicométricas (Christensen et al., 2020; Holla et al., 2018; Lin; Pakpour, 2017). É necessário ter uma padronização das ferramentas de triagem e diagnóstico dos transtornos psicológicos nas pesquisas, desta forma se aumenta a certeza dos resultados.

Como resultado desta revisão sistemática, o estudo incluído contou com uma amostra populacional de 231 participantes com artralgia positiva para autoanticorpos. No estudo, os autores não encontraram uma associação entre o estado depressivo e o desenvolvimento de AR. Isto pode ser explicado pelas características específicas da população em estudo, pacientes com artralgia soropositiva. Pois se observa maior relação entre AR-soronegativa e depressão. Similarmente, se observou no estudo de SPARKS e colaboradores (2021) um aumento de 63% do risco de desenvolver AR-autoanticorpo negativa em pacientes depressivos, independentemente de fatores confundidores (De Stefano et al., 2021; Sparks et al., 2021).

Na avaliação da qualidade metodológica, o estudo de coorte incluído, foi avaliado com baixa qualidade devido ao fato de ter avaliado somente uma população com características específicas que não representava uma amostra populacional; somado a isso o estudo não fez comparação com uma população sem exposição; e não considerou nas suas análises fatores confundidores como consumo de tabaco, familiar de primeiro grau com AR, presença

de doenças cardiovasculares; variáveis importantes para a predição de AR. A pesquisa de Holla et al. (2018) não fez avaliação sobre o transtorno de ansiedade e o desenvolvimento de AR. No estudo se analisaram dados de eventos estressantes diários com associação de desenvolvimento de AR. O Checklist de Problemas Diários (EPCL) não indica a presença de transtornos de ansiedade.

Devido à escassez de evidências nesta revisão sistemática não se pode afirmar ou refutar que os transtornos de depressão são fatores de risco para o desenvolvimento de AR. Entretanto, na literatura existem fortes indícios de que transtornos psicológicos contribuem para o desenvolvimento de Artrite Reumatoide. Por exemplo, no estudo de coorte de Lu et al. (2016) foi encontrada uma forte relação bidirecional entre AR e o transtorno de depressão. Os autores observaram um aumento de 65% no risco de desenvolver AR em pacientes depressivos, em comparação com pacientes não depressivos (Lu et al., 2016). O coorte de Ke et al. (2021) apresentou resultados similares, no qual os pacientes com depressão tinham maior risco de desenvolvimento de AR, a razão de chance foi de (OR = 1,56 com IC de 95% 1,37-1,79) (Ke et al., 2021). Similarmente no coorte retrospectivo de Vallerand e colaboradores, de 2018, observou um maior risco (35%) de desenvolver AR nos pacientes com transtorno de depressão maior (TDM) com uma razão de risco (HR) de 1,31 [IC 95% 1,25-1,36] (Vallerand et al., 2018). O estudo recente de Brenner e colaboradores (2024) confirmou esta informação. Os autores observaram que os pacientes com depressão apresentaram maior risco de desenvolver doenças inflamatórias articulares em comparação com os pacientes não deprimidos, (HR 1,34 [IC 95% 1,30-1,39]). A razão de risco específica para o desenvolvimento de AR foi de HR 1,27 (IC 95% 1,15-1,41) (Brenner et al., 2024). Avaliando a associação de níveis de stress com o AR; no estudo de caso-controle de Gross et al. (2017) observou-se um maior risco de desenvolver AR em pacientes com níveis elevados de stress. A razão de chance (OR) para o desenvolvimento de AR foi 15,31 [IC 95% de 6,00-39,09] (Gross et al., 2017).

Existe uma escuridão de estudos primários com rigor metodológico e padronização de critérios diagnósticos para AR e transtornos psicológicos. Informações fundamentadas em evidências poderão subsidiar abordagens clínicas integradas e biopsicossociais no cuidado aos pacientes com risco ou diagnóstico de AR.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta algumas limitações importantes. Primeiramente, apenas um estudo de coorte com uma amostra populacional pequena atendeu aos critérios de inclusão, o que restringe a possibilidade de generalização dos resultados. Por ser uma revisão sistemática baseada em um estudo observacional, possíveis variáveis confundidoras não foram incluídas nas análises. Isto pode interferir na verdadeira relação causal entre

depressão e Artrite Reumatoide. Cabe destacar que a ausência de avaliação do transtorno de ansiedade no único estudo incluído também limita o escopo da investigação. Somado a isso, a baixa qualidade metodológica do estudo, compromete a validade interna dos achados.

PONTOS FORTES

Este trabalho apresenta diversos pontos fortes que reforçam sua contribuição para a literatura científica. A escolha do tema é especialmente relevante, considerando a crescente evidência sobre a relação bidirecional entre fatores psicológicos, como depressão e ansiedade, e o desenvolvimento de doenças inflamatórias autoimunes como a Artrite Reumatoide (AR). Outro ponto de destaque é o uso de critérios diagnósticos para a inclusão dos estudos sobre AR, adotaram-se os critérios de classificação ACR/EULAR 2010, reconhecidos internacionalmente para a estratificação de pacientes nas pesquisas, o que aumentou a qualidade metodológica da revisão. O estudo traz a importância da padronização metodológica dos estudos primários, o que ajuda na diminuição da heterogeneidade e aumenta a certeza dos resultados. A pesquisa foi sensível, pois a busca de arquivos foi realizada em 8 bases de dados e se revisaram a lista de referências dos artigos que passaram para a fase 2. Além disso, o protocolo da revisão foi previamente registrado no PROSPERO, promovendo transparência e reprodutibilidade.

8 Conclusão

Baseados num único estudo com uma amostra de 231 participantes, e avaliado com baixa qualidade metodológica, não é possível afirmar ou refutar a hipótese de que transtornos psicológicos, como depressão e/ou ansiedade, sejam fatores de risco para o desenvolvimento de AR. Entretanto, considerando as evidências na literatura que sugerem uma possível associação entre transtornos psicológicos e o risco de desenvolvimento de Artrite Reumatoide, recomenda-se a realização de estudos primários com maior rigor metodológico. Tais estudos devem empregar critérios diagnósticos padronizados para AR e inventários psicológicos com boa sensibilidade e especificidade para a identificação de depressão e ansiedade. É premente a necessidade de estudos de coorte e caso-controle bem delineados para fortalecer a base de evidências referentes a esta questão, e assim poder subsidiar decisões clínicas mais seguras e eficazes.

CONTRIBUIÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA E PARA A PESQUISA CIENTÍFICA

A partir destas informações, mudanças na prática clínica devem incluir uma abordagem multidisciplinar que considere a saúde mental como parte integrante da avaliação e do acompanhamento de pacientes com risco para doenças autoimunes. O olhar biopsicossocial do paciente é fundamental para que esta mudança aconteça. O rastreio precoce e o manejo adequado de sintomas depressivos e ansiosos podem contribuir tanto para a melhoria da qualidade de vida, quanto para a possível modulação do risco de desenvolvimento de AR.

É necessário que futuras pesquisas explorem os mecanismos biológicos que conectam os transtornos psicológicos às doenças autoimunes, como a disfunção do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal, disfunção do Sistema Nervoso Simpático, inflamação sistêmica de baixo grau e alterações imunoregulatórias. Cabe destacar a necessidade de estudos longitudinais multicêntricos, com amostras representativas, para avaliar a direção e a força dessa possível associação.

Referências

- ABBASI, Mojtaba et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *Journal of cellular physiology*, v. 234, n. 7, p. 10018–10031, 1 jul. 2019.
- ADINA, Turcu Stiolica et al. The Influence of Socio-Demographic Factors, Lifestyle and Psychiatric Indicators on Adherence to Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, v. 56, n. 4, 1 abr. 2020.
- ADLAN, Ahmed M. et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 44, n. 3, p. 283–304, 1 dez. 2014.
- ADLAN, Ahmed M. et al. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis. *The Journal of physiology*, v. 595, n. 3, p. 967–981, 1 fev. 2017.
- ADLOWITZ, Diana G. et al. Expansion of Activated Peripheral Blood Memory B Cells in Rheumatoid Arthritis, Impact of B Cell Depletion Therapy, and Biomarkers of Response. *PLOS ONE*, v. 10, n. 6, p. e0128269, 5 jun. 2015.
- AKIL, Huda et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, v. 84, p. 272–288, 1 jan. 2018.
- ALDERSON, Phil; ROBERTS, Ian. Corticosteroids for acute traumatic brain injury. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 2005, n. 1, 24 jan. 2005.
- ALETAHA, Daniel et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism*, v. 62, n. 9, p. 2569–2581, 2010.
- AMBARUS, Carmen A. et al. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. *Arthritis research & therapy*, v. 14, n. 2, 11 abr. 2012.
- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. Depression. Disponível em: <<https://www.apa.org/topics/depression>>. Acesso em: 19 maio. 2025.
- ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N. et al. Association between depressive symptoms and incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from the Nurses' Health Study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, v. 11, n. 1, p. 57–62, jan. 2013.
- ANDERSSON, N. W. et al. Depression and the risk of autoimmune disease: a nationally representative, prospective longitudinal study. *Psychological medicine*, v. 45, n. 16, p. 3559–3569, 1 dez. 2015.
- ARNETT, Frank C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, v. 31, n. 3, p. 315–324, 1988.
- AROMATARIS E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z,. JBI Manual for Evidence Synthesis. [S.l.]: JBI, 2024.

AROMATARIS, Edoardo; MUNN, Zachary. Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: JBI Manual for Evidence Synthesis. [S.l.]: JBI, 2020.

AVCI, Ali Berkant; FEIST, Eugen; BURMESTER, Gerd Rüdiger. Targeting IL-6 or IL-6 Receptor in Rheumatoid Arthritis: What's the Difference? *BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, v. 32, n. 6, p. 531–546, 1 dez. 2018.

AYANO, Getinet. Dopamine: Receptors, Functions, Synthesis, Pathways, Locations and Mental Disorders: Review of Literatures. *Journal of Mental Disorders and Treatment*, v. 2, n. 2, p. 1–4, 2016.

BAHADORAN, Zahra et al. Importance of Systematic Reviews and Meta-analyses of Animal Studies: Challenges for Animal-to-Human Translation. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS*, v. 59, n. 5, p. 469, 1 set. 2020.

BANGDIWALA, Shrikant I. The importance of systematic reviews. *International Journal of Injury Control and Safety Promotion*, v. 31, n. 3, p. 347–349, 2024.

BAVARESCO, Daniela V. et al. Efficacy of infliximab in treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 188, 1 jan. 2020.

BENGTSSON, Camilla et al. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis care & research*, v. 69, n. 11, p. 1676–1684, 1 nov. 2017.

BERARDICURTI, O. et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: the silent companion in the therapeutic strategy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 13, n. 6, p. 593–604, 2020.

BIALEK, K. et al. Major depressive disorders accompanying autoimmune diseases – Response to treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 95, 2019.

BIEBER, Katja et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmunity Reviews Elsevier B.V.*, , 1 fev. 2023.

BILTZ, Rebecca G. et al. The neuroimmunology of social-stress-induced sensitization. *Nature immunology*, v. 23, n. 11, p. 1527, 1 nov. 2022.

BLACK, Rachel J. et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Rheumatology*, v. 5, n. 10, p. e594, 1 out. 2023.

BOETERS, Debbie M. et al. The 2010 ACR/EULAR criteria are not sufficiently accurate in the early identification of autoantibody-negative rheumatoid arthritis: Results from the Leiden-EAC and ESPOIR cohorts. *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 47, n. 2, p. 170–174, 1 out. 2017.

BONAZ, Bruno; SINNIGER, Valérie; PELLISSIER, Sonia. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *Journal of Physiology*, v. 594, n. 20, p. 5781–5790, 15 out. 2016.

BONAZ, Bruno; SINNIGER, Valérie; PELLISSIER, Sonia. Vagus Nerve Stimulation at the Interface of Brain-Gut Interactions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 9, 2019.

BOZEC, Aline et al. Abatacept blocks anti-citrullinated protein antibody and rheumatoid factor mediated cytokine production in human macrophages in IDO-dependent manner. *Arthritis Research and Therapy*, v. 20, n. 1, p. 1–9, 7 fev. 2018.

BREIT, Sigrid et al. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. *Frontiers in Psychiatry*, v. 9, n. MAR, 13 mar. 2018.

BRENNER, Philip et al. Association between inflammatory joint disease and severe or treatment-resistant depression: population-based cohort and case-control studies in Sweden. *General Hospital Psychiatry*, v. 89, p. 23–31, 1 jul. 2024.

BREVIU, Brian et al. Increased Risk for Inflammatory Arthritis in Veterans with Depression or Anxiety. [S.l.: S.n.]. Disponível em: <<https://acrabstracts.org/abstract/increased-risk-for-inflammatory-arthritis...>>.

BUGATTI, Serena et al. High expression levels of the B cell chemoattractant CXCL13 in rheumatoid synovium are a marker of severe disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 53, n. 10, p. 1886–1895, 1 out. 2014.

BUGATTI, Serena et al. Established rheumatoid arthritis. The pathogenic aspects. Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 33, n. 5, 1 out. 2019.

BURMESTER, Gerd R.; POPE, Janet E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, v. 389, n. 10086, p. 2338–2348, 10 jun. 2017.

CALABRESE, F. et al. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, v. 8, n. DEC, 22 dez. 2014.

CAMPBELL, M. et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*, v. 368, 16 jan. 2020.

CANEO, Constanza et al. Examining the relationship between physical illness and depression: Is there a difference between inflammatory and non inflammatory diseases? A cohort study. *General hospital psychiatry*, v. 43, p. 71–77, 1 nov. 2016.

CAPELLINO, Silvia et al. First appearance and location of catecholaminergic cells during experimental arthritis and elimination by chemical sympathectomy. *Arthritis and rheumatism*, v. 64, n. 4, p. 1110–1118, 2012.

CARUBBI, Francesco et al. Post-Translational Modifications of Proteins: Novel Insights in the Autoimmune Response in Rheumatoid Arthritis. *Cells*, v. 8, n. 7, 1 jul. 2019.

CHAMBERLAIN, Samuel R. et al. Treatment-resistant depression and peripheral C-reactive protein. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, v. 214, n. 1, p. 11–19, 1 jan. 2019.

CHAN, Eubi; MANI, Ali R. Assessing the therapeutic potential of vagus nerve stimulation in autoimmune diseases: A systematic review. *Physiological Reports*, v. 13, n. 3, p. e70230, 1 fev. 2025.

CHANNER, Breana et al. Dopamine, Immunity, and Disease. *Pharmacological reviews*, v. 75, n. 1, p. 62–158, 1 jan. 2023.

CHEN, Hsin Hua; CHU, Wei Min; CHAO, Wen Cheng. Association between a history of mental illness and the risk of systemic autoimmune rheumatic diseases: a nationwide, population-based case–control study. *Clinical Rheumatology*, v. 44, n. 4, p. 1449–1456, 1 abr. 2025.

CHOY, Ernest H. S.; CALABRESE, Leonard H. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 57, n. 11, p. 1885–1895, 1 nov. 2018.

CHRISTENSEN, Anne Vinggaard et al. Psychometric properties of the Danish Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with cardiac disease: Results from the DenHeart survey. *Health and Quality of Life Outcomes*, v. 18, n. 1, p. 1–13, 7 jan. 2020.

COMMITTEE ON PSYCHOLOGICAL TESTING INCLUDING VALIDITY TESTING FOR SOCIAL SECURITY ADMINISTRATION DISABILITY DETERMINATIONS; BOARD ON THE HEALTH OF SELECT POPULATIONS;; INSTITUTE OF MEDICINE. Overview of Psychological Testing. In: National Academies Press. [S.l.]: National Academies Press (US), 2015. v. 3.

COURVOISIER, Delphine S. et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 60, n. 2, p. 820–828, 1 fev. 2021.

CRAMP, Fiona. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid-arthritis-related fatigue. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 58, n. Suppl 5, p. V22–V28, 1 nov. 2019.

CROFT, Adam P. et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature*, v. 570, n. 7760, p. 246–251, 13 jun. 2019.

CUSH, John J. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 48, n. 2, p. 537–547, 1 maio 2022.

CURRAN, Ashley M. et al. PAD enzymes in rheumatoid arthritis: pathogenic effectors and autoimmune targets. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 16, n. 6, p. 301–315, 1 jun. 2020.

DANTZER, Robert. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiological reviews*, v. 98, n. 1, p. 477–504, 1 jan. 2018.

DE MAN, Y. A. et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 69, n. 2, p. 420–423, fev. 2010.

DE STEFANO, L. et al. The genetic, environmental, and immunopathological complexity of autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 22, 2021.

DEAN, Jason; KESHAVAN, Matcheri. The neurobiology of depression: An integrated

view. Asian journal of psychiatry, v. 27, p. 101–111, 1 jun. 2017.

DEL GROSSI MOURA, Mariana et al. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. Medicine, v. 97, n. 41, 1 out. 2018.

DEL GROSSI PAGLIA, Mariana et al. Use of corticoids and non-steroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review and network meta-analysis. PLoS ONE, v. 16, n. 4, 1 abr. 2021.

DERI, Yael et al. Neuroinflammation in World Trade Center responders at midlife: A pilot study using [18F]-FEPPA PET imaging. Brain, Behavior, & Immunity - Health, v. 16, p. 100287, 1 out. 2021.

Depression Assessment Instruments. American Psychological Association (APA), agosto de 2019. Disponível em: <<https://www.apa.org/depression-guideline/assessment#:~:text=Hamilton%20Depression%20Rating%20Scale,minutes%20to%20complete%20and%20score.>>. Acesso em: 29 de abril de 2025.

DI GIUSEPPE, Daniela et al. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. Arthritis Research & Therapy, v. 16, n. 2, p. R61, 5 mar. 2014.

D'MELLO, C.; SWAIN, M. G. Immune-to-Brain Communication Pathways in Inflammation-Associated Sickness and Depression. Current topics in behavioral neurosciences, v. 31, p. 73–94, 2017.

DOMINGUEZ, P. L. et al. Depression and the risk of psoriasis in US women. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, v. 27, n. 9, p. 1163–1167, set. 2013.

DREWES, A. M. et al. Short-term transcutaneous non-invasive vagus nerve stimulation may reduce disease activity and pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: results of a pilot study. Scandinavian journal of rheumatology, v. 50, n. 1, p. 20–27, 2021.

DROSSELMAYER, Julia et al. Depression risk in patients with late-onset rheumatoid arthritis in Germany. Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, v. 26, n. 2, p. 437–443, 1 fev. 2017.

DRYSDALE, Andrew T. et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nature medicine, v. 23, n. 1, p. 28–38, 1 jan. 2017.

EMERY, P. et al. Extended report: Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. Annals of the Rheumatic Diseases, v. 76, n. 1, p. 96, 1 jan. 2017.

EUESDEN, Jack et al. A bidirectional relationship between depression and the autoimmune disorders - New perspectives from the National Child Development Study. PloS one, v. 12, n. 3, 1 mar. 2017.

FALVEY, Aidan. Vagus nerve stimulation and inflammation: expanding the scope

beyond cytokines. *Bioelectronic Medicine*, v. 8, n. 1, p. 19, 1 dez. 2022.

FAN, Ni et al. Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients. *Human psychopharmacology*, v. 32, n. 4, 1 jul. 2017.

FAVALLI, Ennio Giulio et al. Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 56, n. 3, p. 333–345, 15 jun. 2019.

FELGER, Jennifer C. The Role of Dopamine in Inflammation-Associated Depression: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Current topics in behavioral neurosciences*, v. 31, p. 199–220, 2017.

FELGER, Jennifer C. et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? *Molecular psychiatry*, v. 25, n. 6, p. 1301–1311, 1 jun. 2020.

FERREIRA, Joana Fonseca; AHMED MOHAMED, Alaa Abdelkhalik; EMERY, Paul. Glucocorticoids and Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, v. 42, n. 1, p. 33–46, 2016.

FIRESTEIN, Gary S.; MCINNES, Iain B. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, v. 46, n. 2, p. 183–196, 21 fev. 2017.

FONSEKA, Chamith Y. et al. Mixed-effects association of single cells identifies an expanded effector CD4⁺ T cell subset in rheumatoid arthritis. *Science translational medicine*, v. 10, n. 463, 17 out. 2018.

FRAENKEL, Liana et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, v. 73, n. 7, p. 1108–1123, 1 jul. 2021.

GAO, D. et al. Neuroimmune Crosstalk in Rheumatoid Arthritis. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 15, 2022.

GAUJOUX-VIALA, Cécile et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 3, p. 510–515, 1 mar. 2014.

GOLDSMITH, D. R.; RAPAPORT, M. H.; MILLER, B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular psychiatry*, v. 21, n. 12, p. 1696–1709, 1 dez. 2016.

GREGORY, J. M.; MAK, M.; MCINTYRE, R. S. Inflammation and depression in patients with autoimmune disease, diabetes, and obesity. In: *Inflammation and Immunity in Depression: Basic Science and Clinical Applications*. [“Western University, London, ON, Canada”, “University of Toronto, Toronto, ON, Canada”, “University Health Network, Toronto, ON, Canada”]: Elsevier, 2018. p. 377–392.

GROSS, J. et al. Stressful life events as a trigger for rheumatoid arthritis onset within

a year: a case-control study. *Scandinavian journal of rheumatology*, v. 46, n. 6, p. 507–508, 2 nov. 2017.

GULLIAMS, Martin et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nature Reviews Immunology* 2014 14:8, v. 14, n. 8, p. 571–578, 18 jul. 2014.

GUO, Dingjie; WANG, Chunpeng; LIU, Xin. Association of chronic diseases with depression in the United States, NHANES 2007–2018. *Psychology, Health and Medicine*, v. 29, n. 5, p. 1077–1090, 2024.

GUTHRIE, Katherine A. et al. Parity and HLA alleles in risk of rheumatoid arthritis. *Chimerism*, v. 2, n. 1, p. 11, 2011.

GWINNUTT, J. et al. SAT0095A perceived biological cause of rheumatoid arthritis-onset is associated with lower levels of depressed and anxious mood over one year compared to patients who attributed onset to other causes. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 77, p. 910, jun. 2018.

HAAPAKOSKI, Rita et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*, v. 49, p. 206–215, 1 out. 2015.

HAN, Bin; LI, Xiuping; HAO, Junwei. The cholinergic anti-inflammatory pathway: An innovative treatment strategy for neurological diseases. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* Elsevier Ltd, , 1 jun. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28392244/>>. Acesso em: 30 mar. 2021

HANNEMANN, Nicole; APPARAILLY, Florence; COURTIES, Gabriel. Synovial macrophages: from ordinary eaters to extraordinary multitaskers. *Trends in immunology*, v. 42, n. 5, p. 368–371, 1 maio 2021.

HAQ, Sabah; GRONDIN, Jensine A.; KHAN, Waliul I. Tryptophan-derived serotonin-kynurenine balance in immune activation and intestinal inflammation. *The FASEB Journal*, v. 35, n. 10, 1 out. 2021.

HAROON, Ebrahim et al. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, v. 95, p. 43–49, 1 set. 2018.

HAROON, Ebrahim; MILLER, Andrew H.; SANACORA, Gerard. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2017 42:1, v. 42, n. 1, p. 193–215, 15 set. 2016.

HARRIS, Melissa L. et al. The relative importance of psychosocial factors in arthritis: Findings from 10,509 Australian women. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 73, n. 4, p. 251–256, out. 2012.

HART, William Randall. RHEUMATOID ARTHRITIS, DEPRESSION, AND PRECEDING LIFE EVENTS: A STUDY OF EVENT DESIRABILITY, ANTICIPATION, CONTROL, AND COPING EFFECTIVENESS. Dissertation—Indiana: Indiana University, dez. 1978.

HE, Dingliu et al. Depressive symptom trajectories and new-onset arthritis in a middle-aged and elderly Chinese population. *Journal of Psychosomatic Research*, v. 172, 1 set. 2023.

HEDSTRÖM, Anna Karin et al. Complex Relationships of Smoking, HLA-DRB1 Genes, and Serologic Profiles in Patients With Early Rheumatoid Arthritis: Update From a Swedish Population-Based Case-Control Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, v. 71, n. 9, p. 1504–1511, 1 set. 2019.

HERRATH, Jessica et al. Surface expression of CD39 identifies an enriched Treg-cell subset in the rheumatic joint, which does not suppress IL-17A secretion. *European journal of immunology*, v. 44, n. 10, p. 2979–2989, 1 out. 2014.

HERRMANN, Markus et al. TNF inhibits catecholamine production from induced sympathetic neuron-like cells in rheumatoid arthritis and osteoarthritis in vitro. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

HODES, Georgia E. et al. Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, n. 45, p. 16136–16141, 11 nov. 2014.

HOLLA, Jasmijn F. M. et al. Depressive mood and low social support are not associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia, although they predict increased musculoskeletal symptoms. *RMD Open*, v. 4, n. 1, 1 jun. 2018.

HOWREN, Alyssa et al. “What Came First?” Population-Based Evaluation of Health Care Encounters for Depression and Anxiety Before and After Inflammatory Arthritis Diagnosis: Disentangling the Relationship Between Mental Health and Arthritis. *Arthritis Care and Research*, v. 76, n. 5, p. 743–752, 1 maio 2024.

HUMBY, Frances et al. Synovial cellular and molecular signatures stratify clinical response to csDMARD therapy and predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 78, n. 6, p. 761–772, 1 jun. 2019.

ILCHMANN-DIOUNOU, Hanna; MENARD, Sandrine. Psychological Stress, Intestinal Barrier Dysfunctions, and Autoimmune Disorders: An Overview. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1823, 25 ago. 2020.

INGEGNOLI, Francesca et al. The Link Between Autonomic Nervous System and Rheumatoid Arthritis: From Bench to Bedside. *Frontiers in Medicine*, v. 7, p. 589079, 7 dez. 2020.

ISHIKAWA, Yuki; TERAOKA, Chikashi. The Impact of Cigarette Smoking on Risk of Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Cells*, v. 9, n. 2, 1 fev. 2020.

JACKSON, Jeffrey L.; MACHEN, Julie Lucas. From the Editors’ Desk: The Importance of Screening for Depression in Primary Care. *Journal of General Internal Medicine*, v. 35, n. 1, p. 1, 1 jan. 2019.

JAVAID, Syed Fahad et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. *Middle East Current Psychiatry*, v. 30, n. 1, p. 1–11, 1 dez.

2023.

JERATH, Ravinder et al. Self-regulation of breathing as a primary treatment for anxiety. *Applied psychophysiology and biofeedback*, v. 40, n. 2, p. 107–115, 18 jun. 2015.

Jl, Lanlan et al. Early prediction of rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging in the absence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and radiographic erosions in undifferentiated inflammatory arthritis patients: a prospective study. *International journal of rheumatic diseases*, v. 18, n. 8, p. 859–865, 1 nov. 2015.

JONES AMAOWEI, Emilia E. et al. Correlation of Depression and Anxiety With Rheumatoid Arthritis. *Cureus*, v. 14, n. 3, 14 mar. 2022.

JONKER, I.; ROSMALEN, J. G. M.; SCHOEVEERS, R. A. Childhood life events, immune activation and the development of mood and anxiety disorders: the TRAILS study. *Translational psychiatry*, v. 7, n. 5, 2017.

JOSEPH, Dana N.; WHIRLEDGE, Shannon. Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 10, 24 out. 2017.

JUST, Søren Andreas et al. Six-month prospective trial in early and long-standing rheumatoid arthritis: evaluating disease activity in the wrist through sequential synovial histopathological analysis, RAMRIS magnetic resonance score and EULAR-OMERACT ultrasound score. *RMD open*, v. 5, n. 2, 1 jul. 2019.

JUTLEY, Gurpreet; RAZA, Karim; BUCKLEY, Christopher D. New pathogenic insights into rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, v. 27, n. 3, p. 249–255, 7 maio 2015.

JUTLEY, G. S.; LATIF, Z. P.; RAZA, K. Symptoms in individuals at risk of rheumatoid arthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, v. 31, n. 1, p. 59–70, 2017.

KALIN, Ned H. Novel Insights Into Pathological Anxiety and Anxiety-Related Disorders. *The American journal of psychiatry*, v. 177, n. 3, p. 187–189, 1 mar. 2020.

KE, Chaofu et al. Longitudinal research on the bidirectional association between depression and arthritis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, v. 56, n. 7, p. 1241–1247, 1 jul. 2021.

KELLER, J. et al. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Molecular psychiatry*, v. 22, n. 4, p. 527, 1 abr. 2017.

KELLY, Mark J. et al. Manipulation of the inflammatory reflex as a therapeutic strategy. *Cell reports. Medicine*, v. 3, n. 7, 19 jul. 2022.

KHANDAKER, Golam M. et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA psychiatry*, v. 71, n. 10, p. 1121–1128, 1 out. 2014.

KIM, So Young et al. Association between depression and rheumatoid arthritis: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Rheumatology (United Kingdom)*, v. 59, n. 8, p. 1889–1897, 2020.

KIRINO, Yohei; REMMERS, Elaine F. Genetic architectures of seropositive and seronegative rheumatic diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 11, n. 7, p. 401–414, 30 jul. 2015.

KÖHLER, C. A. et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*, v. 135, n. 5, p. 373–387, 1 maio 2017.

KÖHLER, Ole et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA psychiatry*, v. 71, n. 12, p. 1381–1391, 1 dez. 2014.

KÖHLER-FORSBERG, O. et al. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta psychiatrica Scandinavica*, v. 139, n. 5, p. 404–419, 1 maio 2019.

KOOPMAN, F. A. et al. Vagus nerve stimulation: a new bioelectronics approach to treat rheumatoid arthritis? Best practice & research. *Clinical rheumatology*, v. 28, n. 4, p. 625–635, 2014.

KOOPMAN, F. A. et al. Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study. *EBioMedicine*, v. 6, p. 231–237, 1 abr. 2016a.

KOOPMAN, Frieda A. et al. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 113, n. 29, p. 8284–8289, 19 jul. 2016b.

KOSEK, Eva et al. Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology*, v. 280, p. 49–55, 15 mar. 2015.

KOTYLA, Przemyslaw J. Are Janus Kinase Inhibitors Superior over Classic Biologic Agents in RA Patients? *BioMed research international*, v. 2018, 2018.

KRISHNADAS, Rajeev et al. Circulating tumour necrosis factor is highly correlated with brainstem serotonin transporter availability in humans. *Brain, behavior, and immunity*, v. 51, p. 29–38, 1 jan. 2016.

KRONZER, Vanessa L. et al. Respiratory Diseases as Risk Factors for Seropositive and Seronegative Rheumatoid Arthritis and in Relation to Smoking. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, v. 73, n. 1, p. 61–68, 1 jan. 2021.

KUO, David et al. HBEGF+ macrophages in rheumatoid arthritis induce fibroblast invasiveness. *Science translational medicine*, v. 11, n. 491, 2019.

LANSINK, M. et al. The onset of rheumatoid arthritis in relation to pregnancy and childbirth. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 11, n. 2, p. 171–174, 1 mar. 1993.

LARRIEU, Thomas; LAYÉ, Sophie. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Frontiers in Physiology*, v. 9, n. AUG, 6 ago. 2018.

LASSERSON, Toby J.; THOMAS, James; HIGGINS, Julian PT. Chapter 1: Starting a review | Cochrane Training. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

[S.l.: S.n.]. v. 6.4.

LEIGHTON, S. P. et al. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, v. 23, n. 1, p. 48–58, 1 jan. 2018.

LEVEY, Daniel F. et al. Reproducible Genetic Risk Loci for Anxiety: Results From 200,000 Participants in the Million Veteran Program. *The American journal of psychiatry*, v. 177, n. 3, p. 223–232, 1 mar. 2020.

LEWINSON, Ryan T. et al. Depression Is Associated with an Increased Risk of Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis: A Population-Based Study. *The Journal of investigative dermatology*, v. 137, n. 4, p. 828–835, 1 abr. 2017.

LI, J.; SCHIØTTZ-CHRISTENSEN, B.; OLSEN, J. Psychological stress and rheumatoid arthritis in parents after death of a child: A national follow-up study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, v. 34, n. 6, p. 448–450, nov. 2005.

LIU, Ruxi et al. Association of improvement and worsening of depressive symptoms with arthritis. *BMC Geriatrics*, v. 24, n. 1, p. 909, 5 nov. 2024.

LIAO, Yuhua et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational psychiatry*, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.

LIN, Chung Ying; PAKPOUR, Amir H. Using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) on patients with epilepsy: Confirmatory factor analysis and Rasch models. *Seizure*, v. 45, p. 42–46, 1 fev. 2017.

LIN, Yen Ju; ANZAGHE, Martina; SCHÜLKE, Stefan. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, v. 9, n. 4, 3 abr. 2020.

LINDQVIST, Daniel et al. Increased circulating blood cell counts in combat-related PTSD: Associations with inflammation and PTSD severity. *Psychiatry research*, v. 258, p. 330–336, 1 dez. 2017.

LIU, Yang; HO, Roger Chun Man; MAK, Anselm. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis. *International journal of rheumatic diseases*, v. 15, n. 2, p. 183–187, abr. 2012.

LORENZETTI, Raquel et al. Abatacept modulates CD80 and CD86 expression and memory formation in human B-cells. *Journal of autoimmunity*, v. 101, p. 145–152, 1 jul. 2019.

LOWIN, Torsten; STRAUB, Rainer H. Synovial fibroblasts integrate inflammatory and neuroendocrine stimuli to drive rheumatoid arthritis. *Expert review of clinical immunology*, v. 11, n. 10, p. 1069–1071, 3 out. 2015.

LU, Ming Chi et al. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Scientific Reports*, v. 6, 9 fev. 2016.

LUBBERTS, Erik. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 11, n. 7, p. 415–429, 30 jul. 2015.

LUCAS, Charlotte; PERDRIGER, Aleth; AMÉ, Patricia. Definition of B cell helper T cells in rheumatoid arthritis and their behavior during treatment. *Seminars in arthritis and*

rheumatism, v. 50, n. 5, p. 867–872, 1 out. 2020.

LUFKIN, Leon et al. A Bayesian Model to Analyze the Association of Rheumatoid Arthritis With Risk Factors and Their Interactions. *Frontiers in Public Health*, v. 9, p. 693830, 16 ago. 2021.

LWIN, May N. et al. Rheumatoid Arthritis: The Impact of Mental Health on Disease: A Narrative Review. *Rheumatology and therapy*, v. 7, n. 3, p. 457–471, 1 set. 2020.

MACLEOD, Malcolm R. et al. Biomedical research: increasing value, reducing waste. *Lancet (London, England)*, v. 383, n. 9912, p. 101–104, 2014.

MANNING-BENNETT, Arkady T. et al. The association of depression and anxiety with treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis - a pooled analysis of five randomised controlled trials. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*, v. 14, 2022.

MARRIE, Ruth Ann et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, v. 70, n. 7, p. 970–978, 1 jul. 2018.

MARRIE, R. A. et al. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiology and psychiatric sciences*, v. 28, n. 3, p. 333–342, 1 jun. 2019.

MATCHAM, Faith et al. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 52, n. 12, p. 2136–2148, dez. 2013.

MATCHAM, Faith et al. 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 (Oxford, England)*, v. 55, n. 2, p. 268–278, 5 out. 2016.

MATEEN, Somaiya et al. Level of inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients: Correlation with 25-hydroxy vitamin D and reactive oxygen species. *PLoS ONE*, v. 12, n. 6, 1 jun. 2017.

MAXWELL, Lara J.; SINGH, Jasvinder A. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *The Journal of rheumatology*, v. 37, n. 2, p. 234–245, 2010.

MCGONAGLE, Dennis; WATAD, Abdulla; SAVIC, Sinisa. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity reviews*, v. 17, n. 11, p. 1115–1123, 1 nov. 2018.

MEADE, Tanya et al. Prevalence, Severity, and Measures of Anxiety in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis care & research*, v. 76, n. 2, p. 171–180, 1 fev. 2024.

METZ, Christine N.; PAVLOV, Valentin A. Vagus nerve cholinergic circuitry to the liver and the gastrointestinal tract in the neuroimmune communicatome. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 315, n. 5, p. G651–G658, 1 nov. 2018.

MICHELSSEN, Brigitte et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 76, n. 11, p. 1906–1910, 1 nov.

2017.

MILLER, Andrew H.; RAISON, Charles L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews. Immunology*, v. 16, n. 1, p. 22–34, 1 jan. 2016.

MILLER, Gregory E. et al. Greater inflammatory activity and blunted glucocorticoid signaling in monocytes of chronically stressed caregivers. *Brain, behavior, and immunity*, v. 41, n. 1, p. 191–199, 2014.

MIZOGUCHI, Fumitaka et al. Functionally distinct disease-associated fibroblast subsets in rheumatoid arthritis. *Nature Communications* 2018 9:1, v. 9, n. 1, p. 1–11, 23 fev. 2018.

MONTI, Sara et al. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. *Clinical rheumatology*, v. 36, n. 4, p. 753–761, 1 abr. 2017.

MORF, Heinrich et al. Importance of Stress and Anxiety in Patients with Rheumatoid Arthritis-Web of Science Core Collection [abstract]. *INTERNIST*, v. 56, p. 11–12, 2015.

MULHEM, Ali. Why do we need systematic review and meta-analysis, and what are their potentials: The exponential proliferation of healthcare literature and the potential of research synthesis — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. Disponível em: <<https://www.cebm.ox.ac.uk/news/views/why-do-we-need-systematic-review-and-meta-analysis>>. Acesso em: 21 maio. 2025.

NAGY, C. et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide. *Molecular psychiatry*, v. 20, n. 3, p. 320–328, 12 mar. 2015.

NAGY, Zsófia et al. The Effectiveness of Psychological Interventions for Rheumatoid Arthritis (RA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel, Switzerland)*, v. 13, n. 3, 1 mar. 2023.

NAM, J. L. et al. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study). *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 1, p. 75–85, jan. 2014.

NAM, Jacqueline L. et al. Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms - a cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 75, n. 8, p. 1452–1456, 1 ago. 2016.

NERURKAR, Louis et al. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The lancet. Psychiatry*, v. 6, n. 2, p. 164–173, 1 fev. 2019.

NIRAULA, Anzela et al. Corticosterone Production during Repeated Social Defeat Causes Monocyte Mobilization from the Bone Marrow, Glucocorticoid Resistance, and Neurovascular Adhesion Molecule Expression. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 38, n. 9, p. 2328–2340, 28 fev. 2018.

OBUCHOWICZ, Ewa et al. Imipramine and fluoxetine inhibit LPS-induced activation

and affect morphology of microglial cells in the rat glial culture. *Pharmacological reports: PR*, v. 66, n. 1, p. 34–43, 2014.

ORELLANA, Cecilia et al. Parity and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 73, n. 4, p. 752, 2014.

OTÓN, Teresa; CARMONA, Loreto. The epidemiology of established rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v. 33, n. 5, p. 101477, 1 out. 2019.

OTTE, Christian et al. Major depressive disorder. *Nature reviews. Disease primers*, v. 2, 15 set. 2016.

OWENS, Jacqueline K. Systematic reviews: Brief overview of methods, limitations, and resources. *Nurse Author & Editor*, v. 31, n. 3–4, p. 69–72, 1 dez. 2021.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, v. 372, 29 mar. 2021.

PANDOLFI, Franco et al. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, p. 1–12, 1 ago. 2020.

PARIANTE, Carmine M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology*, v. 27, n. 6, p. 554–559, 1 jun. 2017.

PARKS, Christine G. et al. Life Events, Caregiving, and Risk of Autoimmune Rheumatic Diseases in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care and Research*, v. 75, n. 12, p. 2519–2528, 1 dez. 2023.

PAUL, Binoy J.; KANDY, Hemanth Illath; KRISHNAN, Vinod. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. *European Journal of Rheumatology*, v. 4, n. 2, p. 161, 12 jun. 2017.

PAYNE, Sophie C. et al. Abdominal vagus nerve stimulation alleviates collagen-induced arthritis in rats. *Frontiers in neuroscience*, v. 16, 21 nov. 2022.

PEDARD, Martin et al. Brain-derived neurotrophic factor in adjuvant-induced arthritis in rats. Relationship with inflammation and endothelial dysfunction. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, v. 82, p. 249–254, 2 mar. 2018.

PENGPID, Supa; PELTZER, Karl; ANANTANASUWONG, Dararatt. Bidirectional Association Between Probable Depression and Multimorbidity Among Middle-Aged and Older Adults in Thailand. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, v. 16, p. 11–19, 2023.

PETRELLI, Alessandra; VAN WIJK, Femke. CD8(+) T cells in human autoimmune arthritis: the unusual suspects. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 12, n. 7, p. 421–428, 1 jul. 2016.

PFEIFLE, René et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nature immunology*, v. 18, n. 1, p. 104–113, 1 jan. 2017.

POLSKY, Lilian R.; RENTSCHER, Kelly E.; CARROLL, Judith E. Stress-induced biological aging: A review and guide for research priorities. *Brain, Behavior, and Immunity*, v.

104, p. 97–109, 1 ago. 2022.

POUTOGLIDOU, Frideriki et al. Infliximab and Tocilizumab Reduce Anxiety-Like Behaviour and Improve Cognitive Performance in a Juvenile Collagen-Induced Arthritis Rat Model. *Inflammation*, v. 45, n. 1, p. 445–459, 1 fev. 2022.

POUW, J. N. et al. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clinical and experimental immunology*, v. 203, n. 2, p. 160–173, 1 fev. 2021.

PROENÇA, Claudio Alberto et al. AVALIAÇÃO DA CONTRIBUIÇÃO DOS FATORES DEPRESSIVO-AGRESSIVOS NA ETIOPATOGENIA DA ARTRITE REUMATÓIDE. Rio Grande do Sul: Pontifícia Universidade Católica de Rio Grande do Sul, 1997.

RADNER, Helga et al. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 10, n. 4, p. 252–256, 2014.

RADNER, H. How to improve care for patients with RA and comorbidities. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 16, n. 11, p. 607–608, 2020.

RADU, Andrei Flavius; BUNGAU, Simona Gabriela. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, v. 10, n. 11, 1 nov. 2021.

RAKIEH, C. et al. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with non-specific musculoskeletal symptoms: a prospective observational cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 74, n. 9, p. 1659–1666, 1 set. 2015.

RAMÍREZ, L. A.; RODRÍGUEZ, C.; CARDIEL, M. H. Burden of illness of rheumatoid arthritis in Latin America: a regional perspective. *Clinical Rheumatology*, v. 34, n. Suppl 1, p. 9, 30 jul. 2015.

RAO, Deepak A. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature*, v. 542, n. 7639, p. 110–114, 1 fev. 2017.

RATHBUN, Alan M.; REED, George W.; HARROLD, Leslie R. The temporal relationship between depression and rheumatoid arthritis disease activity, treatment persistence and response: a systematic review. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 52, n. 10, p. 1785–1794, 2013.

RAY, A.; GULATI, K.; RAI, N. Stress, Anxiety, and Immunomodulation: A Pharmacological Analysis. *Vitamins and hormones*, v. 103, p. 1–25, 1 dez. 2017.

READER, B. F. et al. Peripheral and central effects of repeated social defeat stress: monocyte trafficking, microglial activation, and anxiety. *Neuroscience*, v. 289, p. 429–442, 9 mar. 2015.

REIN, Philipp; MUELLER, Ruediger B. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Rheumatology and therapy*, v. 4, n. 2, p. 247–261, 1 dez. 2017.

REINHORN, Ian M. et al. Social phobia in immune-mediated inflammatory diseases. *Journal of psychosomatic research*, v. 128, 1 jan. 2020.

RESSLER, Kerry J. Translating Across Circuits and Genetics Toward Progress in Fear- and Anxiety-Related Disorders. *The American journal of psychiatry*, v. 177, n. 3, p.

214–222, 1 mar. 2020.

RIVELLESE, F. et al. B Cell Synovitis and Clinical Phenotypes in Rheumatoid Arthritis: Relationship to Disease Stages and Drug Exposure. *Arthritis and Rheumatology*, v. 72, n. 5, p. 714–725, 1 maio 2020.

ROHLEDER, Nicolas. Stress and inflammation - The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*, v. 105, p. 164–171, 1 jul. 2019.

RÖNNELID, Johan et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody multiplexing defines an extended group of ACPA-positive rheumatoid arthritis patients with distinct genetic and environmental determinants. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 77, n. 2, p. 203–211, 25 out. 2017.

ROONEY, Christopher M. et al. Perturbations of the gut microbiome in anti-CCP positive individuals at risk of developing rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 60, n. 7, p. 3380–3387, 1 jul. 2021.

ROSENBLAT, Joshua D. et al. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, v. 53, p. 23–34, 4 ago. 2014.

SACILOTTO, Nathália De Carvalho et al. Real - rheumatoid arthritis in real life - study cohort: a sociodemographic profile of rheumatoid arthritis in Brazil. *Advances in Rheumatology*, v. 60, n. 1, p. 20, 27 mar. 2020.

SAFIRI, Saeid et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 78, n. 11, p. 1463–1471, 1 nov. 2019.

SAKAMOTO, S. et al. Inflamed brain: Targeting immune changes and inflammation for treatment of depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, v. 75, n. 10, p. 304–311, 2021.

SARNO, Erika; MOESER, Adam J.; ROBISON, Alfred J. Neuroimmunology of depression. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, v. 91, p. 259–292, 1 jan. 2021.

SAVKA, Svitlana. Improved quality of life of patients with rheumatoid arthritis and nonpsychotic mental disorders. *Wiadomosci lekarskie*, v. 72, n. 1, p. 47–51, 1 jan. 2019.

SAVOLA, P. et al. Somatic mutations in clonally expanded cytotoxic T lymphocytes in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Nature communications*, v. 8, 21 jun. 2017.

SAWICKI, C. M. et al. Social defeat promotes a reactive endothelium in a brain region-dependent manner with increased expression of key adhesion molecules, selectins and chemokines associated with the recruitment of myeloid cells to the brain. *Neuroscience*, v. 302, p. 151–164, 7 ago. 2015.

SCHERER, Hans Ulrich; HÄUPL, Thomas; BURMESTER, Gerd R. The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of autoimmunity*, v. 110, 1 jun. 2020.

SETIAWAN, Elaine et al. Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA psychiatry*, v. 72, n. 3, p. 268–275, 1 mar. 2015.

SHARMA, Drashya; FARRAR, J. David. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. *Seminars in Immunopathology*, v. 42, n. 6, p. 709, 1 dez. 2020.

SHEN, Biyu et al. Effects of cognitive behavioral therapy for patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Psychology, Health and Medicine*, v. 25, n. 10, p. 1179–1191, 25 nov. 2020.

SINGH, Deepti et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, p. 74, 1 dez. 2022.

SMOLEN, Josef S.; ALETAHA, Daniel; MCINNES, Iain B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 22 out. 2016.

SOCHAL, M. et al. The Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Immune-Related Diseases: A Narrative Review. *Journal of clinical medicine*, v. 11, n. 20, 2022.

SOKOL, Caroline L.; LUSTER, Andrew D. The Chemokine System in Innate Immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, v. 7, n. 5, p. 1–20, 2015.

SOUTH, Emily; LORENC, Theo. Use and value of systematic reviews in English local authority public health: A qualitative study. *BMC Public Health*, v. 20, n. 1, p. 1–11, 13 jul. 2020.

SPARKS, Jeffrey A. et al. Depression and Subsequent Risk for Incident Rheumatoid Arthritis Among Women. *Arthritis care & research*, v. 73, n. 1, p. 78–89, 1 jan. 2021.

STRAUB, Rainer H. et al. Inflammation Is an Important Covariate for the Crosstalk of Sleep and the HPA Axis in Rheumatoid Arthritis. *Neuroimmunomodulation*, v. 24, n. 1, p. 11–20, 1 ago. 2017.

STRAUB, Rainer H.; CUTOLO, Maurizio. Psychoneuroimmunology—developments in stress research. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2018.

SU, Kuan Pin et al. Association of Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids With Changes in Severity of Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, v. 1, n. 5, p. e182327, 7 set. 2018.

SÜB, Patrick et al. The Joint-Brain Axis: Insights From Rheumatoid Arthritis on the Crosstalk Between Chronic Peripheral Inflammation and the Brain. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 612104, 10 dez. 2020.

SYNGLE, Ashit; VERMA, Inderjeet; KRISHAN, Pawan. Interleukin-6 blockade improves autonomic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatologica Protugues*, v. 40, p. 85–88, 2015.

TAVAKOLPOUR, Soheil et al. A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*, v. 38, n. 11, p. 2977–2994, 1 nov. 2019.

TAYLOR, Peter C. et al. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 3, p. 1–28, 2021.

TAYLOR, Peter C.; HOLMAN, Andrew J. Rheumatoid arthritis and the emergence of immuno-autonomics. *Rheumatology (Oxford, England)*, v. 58, n. 12, p. 2079–2080, 1 dez. 2019.

TIOSANO, Shmuel et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *European journal of clinical investigation*, v. 50, n. 9, 1 set. 2020.

TORRES-PLATAS, Susana G. et al. Evidence for increased microglial priming and macrophage recruitment in the dorsal anterior cingulate white matter of depressed suicides. *Brain, behavior, and immunity*, v. 42, p. 50–59, 1 nov. 2014.

TROUBAT, Romain et al. Neuroinflammation and depression: A review. *The European journal of neuroscience*, v. 53, n. 1, p. 151–171, 1 jan. 2021.

UGIDOS, Nerea et al. Interactome of the Autoimmune Risk Protein ANKRD55. *Frontiers in Immunology*, v. 10, p. 459646, 18 set. 2019.

VALLERAND, Isabelle A. et al. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *RMD Open*, v. 4, n. 2, p. e000670, 1 jul. 2018.

VAN DRONGELEN, Vincent; HOLOSHITZ, Joseph. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, v. 43, n. 3, p. 363–376, 1 ago. 2017.

VAN STEENBERGEN, Hanna W. et al. Clinical factors, anticitrullinated peptide antibodies and MRI-detected subclinical inflammation in relation to progression from clinically suspect arthralgia to arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 75, n. 10, p. 1824–1830, 1 out. 2016.

VIATTE, Sebastien et al. Replication of Associations of Genetic Loci Outside the HLA Region With Susceptibility to Anti-Cyclic Citrullinated Peptide–Negative Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*, v. 68, n. 7, p. 1603–1613, 1 jul. 2016.

WAGER, Tor D.; WOO, Choong Wan. Imaging biomarkers and biotypes for depression. *Nature medicine*, v. 23, n. 1, p. 16–17, 6 jan. 2017.

WALLENIIUS, M. et al. Postpartum onset of rheumatoid arthritis and other chronic arthritides: results from a patient register linked to a medical birth registry. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 69, n. 2, p. 332–336, fev. 2010.

WANG, Yaoling et al. Association of the depressive scores, depressive symptoms, and conversion patterns of depressive symptoms with the risk of new-onset chronic diseases and multimorbidity in the middle-aged and elderly Chinese population. *eClinicalMedicine*, v. 52, p. 101603, 1 out. 2022.

WANG, Z.; CAUGHRON, B.; YOUNG, M. R. I. Posttraumatic stress disorder: An immunological disorder? *Front. Psychiatry*, v. 8, 2017.

WANG, Zhi; WANG, Qing. Effect of celecoxib on improving depression: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Clinical Cases*, v. 10, n. 22, p. 7872, 8 ago. 2022.

WATAD, Abdulla et al. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: Insights from real-life data. *Journal of affective disorders*, v. 213, p. 30–34, 15 abr. 2017.

WEYAND, Cornelia M.; GORONZY, Jörg J. The Immunology of Rheumatoid Arthritis. *Nature immunology*, v. 22, n. 1, p. 10, 1 jan. 2021.

WILSON, Timothy M. et al. Microbial Influences of Mucosal Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Current rheumatology reports*, v. 22, n. 11, 1 nov. 2020.

WOHLEB, Eric S. et al. Knockdown of interleukin-1 receptor type-1 on endothelial cells attenuated stress-induced neuroinflammation and prevented anxiety-like behavior. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 34, n. 7, p. 2583–2591, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1>. Acesso em: 20 maio. 2025a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressive disorder (depression). Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 20 maio. 2025b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Suicide. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>>. Acesso em: 20 maio. 2025.

WU, Fengping et al. B Cells in Rheumatoid Arthritis Pathogenic Mechanisms and Treatment Prospects. *Frontiers in immunology*, v. 12, 28 set. 2021.

YANG, A. et al. Etanercept reduces anxiety and depression in psoriasis patients, and sustained depression correlates with reduced therapeutic response to etanercept. *Annales de dermatologie et de venereologie*, v. 146, n. 5, p. 363–371, 1 maio 2019a.

YANG, J.; PHI, J. H. The Present and Future of Vagus Nerve Stimulation. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, v. 62, n. 3, p. 344–352, 2019.

YANG, Pei et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis. *Journal of leukocyte biology*, v. 106, n. 6, p. 1233–1240, 1 dez. 2019.

YOSHITOMI, Hiroyuki. Peripheral Helper T Cell Responses in Human Diseases. *Frontiers in immunology*, v. 13, 8 jul. 2022.

YOUNG, Juan Joseph; BRUNO, Davide; POMARA, Nunzio. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, v. 169, p. 15–20, 1 dez. 2014.

YU, Hui Chun; LU, Ming Chi. The roles of anti-citrullinated protein antibodies in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Tzu-Chi Medical Journal*, v. 31, n. 1, p. 5, 1 jan. 2019.

YUAN, Hsiangkuo; SILBERSTEIN, Stephen D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. *Headache*, v. 56, n. 2, p. 259–266, 1 fev. 2016.

ZAISS, Mario M. et al. The gut-joint axis in rheumatoid arthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, v. 17, n. 4, p. 224–237, 1 abr. 2021.

ZEFFERINO, Roberto; DI GIOIA, Sante; CONESE, Massimo. Molecular links between

endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and behavior*, v. 11, n. 2, 1 fev. 2021.

ZHANG, Maochen et al. Improvement of psychological status after infliximab treatment in patients with newly diagnosed Crohn's disease. Patient preference and adherence, v. 12, p. 879, 21 maio 2018.

ZHAO, Sizheng et al. Association Between Anxiety and Depression and Rheumatoid Arthritis Outcome: Results from an Inception Early Rheumatoid Arthritis Cohort [abstract]. *Arthritis Rheumatology*, v. 67, 2015.

ZHAO, Zixuan et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, v. 150, 1 jun. 2022.

ZIEGLER-HEITBROCK, Loems et al. Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood. *Blood*, v. 116, n. 16, 21 out. 2010.

ZILA, I. et al. Vagal-immune interactions involved in cholinergic anti-inflammatory pathway. *Physiological Research*, v. 66, n. 2, p. S139–S145, 2017.

Anexos

.1 Anexo 1 - Registro no PROSPERO

National Institute for
Health and Care Research

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Depression and anxiety as risk factors for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

Nathalie Marte, Márcia de Lorena Serra, Sílvia da Conceição Furtado, Antônio Ribeiro Boechat, Maria Cristina dos Santos

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation
Nathalie Marte, Márcia de Lorena Serra, Sílvia da Conceição Furtado, Antônio Ribeiro Boechat, Maria Cristina dos Santos. Depression and anxiety as risk factors for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42023404169>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title
Depression and anxiety as risk factors for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

Original language title
Depressão e ansiedade como fatores preditivos para desencadear Artrite Reumatoide: uma Revisão Sistemática

Review objectives
Based on our question: Can psychological disorders of depression and anxiety be considered risk factors for Rheumatoid Arthritis?
Our objective is to carry out a systematic literature search, to bring evidence about the risk of developing RA in patients with depression and anxiety disorder.

SEARCHING AND SCREENING

Searches
The search will be carried out in the following databases: MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, Cochrane Library and PsycINFO. The anticipated start date is March

28, 2023.

Articles whose data are insufficient for analysis will have their authors contacted by email for possible additions and a period of 30 days will be awaited. If the request is unsuccessful, the article will be deleted.

A search will be carried out on Google Scholar (first 100 results) and on the PROQUEST database.

Reference lists of retrieved articles will be manually scanned to identify potentially relevant studies

There will be no time restriction. There will be no language restriction.

Study design

We will include cohort and case-control studies that make association between depression and/or anxiety and RA. Studies that assess the presence of depression and/or anxiety with any of the following inventories: Beck Depression Inventory II (BDI-II), Montgomery-Asberg Depression Scale (MSDRS), Hamilton Depression Scale (HDRS), Baptista Depression Scale (EBADEP-A, EBADEP-Health), Inventory of Depressive Symptomatology (IDS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Scale of Depressive Thoughts (EPD), Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton Anxiety Scale (Ham-A), Beck Anxiety Inventory (BAI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7).

Studies that diagnose Rheumatoid Arthritis using the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) criteria.

Studies that assess the activity of Rheumatoid Arthritis using the DAS28 score.

Studies including cyclic citrullinated peptide (CCP), rheumatoid factor (RF), ESR, CRP tests.

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic multifactorial autoimmune disease that primarily affects the joints. Research shows that patients with rheumatic diseases have higher prevalence of mental disorders like depression and anxiety. Of all mental disorders, depression has been more associated with Rheumatoid Arthritis. This association may come from common immune alteration in both diseases, like elevated levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6 and CRP. These inflammatory markers can reach the brain and modulate the functions of the prefrontal cortex, hippocampus, anterior cingulate cortex and the basal ganglia; areas that are associated with the pathophysiology of depression. It has been observed that patients with depression had higher risks for developing RA when compared with healthy controls. Furthermore, RA disease activity has been associated with different stages of anxiety. There is a bidirectional relationship between mental disorders and Rheumatoid Arthritis, but it is still necessary to elucidate the pathophysiological mechanisms by which psychological disorders modulate immune function, and to deepen the potential risk that these disorders may have in the development of immune diseases.

Population

The population to be studied in the review is adult population with depression and/or anxiety disorder.

Intervention(s) or exposure(s)

The exposure to be studied is the presence of depression and/or anxiety disorder.

Comparator(s) or control(s)

The control or comparator is adult population that doesn't suffers from depression and/or anxiety disorder.

OUTCOMES TO BE ANALYSED**Main outcomes**

The main outcome is the chance of developing Rheumatoid Arthritis in patients with depression and/or anxiety. The presence of RA will be considered through the ACR or EULAR criteria.

Measures of effect

The effect measures of the main outcome are relative risk (RR) and Odds ratio (OR).

Additional outcomes

The secondary outcome is the mean difference of RA in patients with depression and/or anxiety.

Measures of effect

The effect measure for our additional outcome is standardized mean difference.

DATA COLLECTION PROCESS**Data extraction (selection and coding)**

The files with the results of searches in the databases will be transferred to the RAYYAN tool for the login of the 3 researchers (ASSESSOR 1, ASSESSOR 2, JUDGE), using the option of blinding among the evaluators. At the end of the screening process there will be an evaluation of both evaluators to resolve any differences. The third researcher may be consulted to resolve cases in which there was no consensus. With the result of the screening, the articles will go through the eligibility phase, which will have their complete files analyzed according to the inclusion and exclusion criteria. Articles that used at least one of the RA diagnostic criteria and at least one of the anxiety and/or depression assessment tools will be grouped by similarity for inclusion in the meta-analysis. With the result of the Eligibility Phase, the 2 evaluators will move on to the data extraction phase. At this stage, an Excel table will be generated specifically for the study and both evaluators, still blindly and independently, will fill in the columns with the respective data. Data will be extracted from the following variables:

Author's name, year of publication, country, sample size, gender of the population, age, BMI, follow-up time, comorbidities: HTA, CVA, DM, CVD, chronic kidney disease, cancer, smoking packets per year, depression disorder, anxiety disorder, pharmaceutical treatment for depression, pharmaceutical treatment for anxiety, family history of RA, RA diagnosis by ACR/EULAR, disease duration, RF, ACPA, DAS28, treatment, person-years, Hazard-ratio (HR), Relative risk (RR) with 95% CI.

Risk of bias (quality) assessment

To assess the risk of bias in observational cohort and case-control studies, the Newcastle-Ottawa Scale will be used. A quality score will be calculated based on three categories: group selection (four items), group comparability (one item), and outcome (3 items). A maximum of one star can be awarded for each item in the categories of group selection and outcome and

exposure assessment. A maximum of two stars can be awarded for comparability. Thus, the maximum score will be nine points and will represent the highest methodological quality.

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

Papers that meet the inclusion criteria and have the following variables: presence and absence of RA, presence and absence of depression, and presence and absence of anxiety will be included in the meta-analysis. Each of these variables will be presented in percentage and mean. Randomized meta-analysis models will be used in the presence of high heterogeneity through I^2 . For low heterogeneity, fixed effect models will be performed. Heterogeneity will be represented by the Baujat plots. For the analysis of categorical variables, the analysis of Relative Risk (RR) and Odds Ratio (OR) will be carried out using the Mantel-Haenszel method. For the analysis of continuous variables, the analysis of the Standardized Mean Difference (SMD) will be performed. The fixed and random estimates of the RR, OR and SMD with a Confidence Interval (CI) of 95% will be calculated separately. Hazard ratios will be extracted from multivariate analyses and/or univariate analyses. Any discrepancies between reviewers will be resolved by consensus. For data analysis, the R 4.2.2 program will be used. If the effect sizes obtained from the studies are not sufficient to perform a meta-analysis, a narrative synthesis will be performed according to the Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) guide.

Analysis of subgroups or subsets

For sensitivity and influence analyses, the "Leave one out" analysis will be performed, excluding one study at a time in each analysis.

If the number of studies satisfies the conditions of the method, subgroup analyses and/or meta-regression will be performed to assess the influence of clinical variables on the sum of the effect size.

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Ms Nathalie Marte, Universidade Federal do Amazonas
- Ms Márcia de Lorena Serra, Universidade Federal do Amazonas
- Professor Sílvia da Conceição Furtado, Universidade Federal do Amazonas
- Professor Antônio Ribeiro Boechat, Universidade Federal do Amazonas
- Professor Maria Cristina dos Santos, Universidade Federal do Amazonas

Review affiliation

Universidade Federal do Amazonas

Funding source

The financial support for this project comes from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), that provides the postgraduate scholarships. The other expenses will be self-financed.

Named contact

Nathalie Marte. Rua dos girassóis, numero 34. Conjunto Tiradentes, Bairro Aleixo. Manaus, AM. Brazil. CEP: 69083-240
nathaliemarte.u@gmail.com

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 28 March 2023. End date: 29 January 2024

Date of first submission to PROSPERO

06 March 2023

Date of registration in PROSPERO

17 March 2023

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English, Portuguese-Brazil

Stage of the review at this submission 1 change

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	✓
Formal searching/study identification	✓	✓
Screening search results against inclusion criteria	✓	✓
Data extraction or receipt of IP	✓	✓
Risk of bias/quality assessment	✓	✓
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

Additional information

Collaborators

- Mrs Karyn Munyk Lehmkuhl, Universidade Federal de Santa Catarina

PROSPERO version history

- Version 1.4 published on 01 Mar 2024
- Version 1.3 published on 03 Oct 2023
- Version 1.2 published on 05 Apr 2023
- Version 1.1 published on 17 Mar 2023

26/05/2025, 14:01

PROSPERO

- Version 1.0 published on 17 Mar 2023

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Medical Subject Headings

Humans

Revision note 1 change

The new changes on this record describe the update status of the review.

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

.2 Anexo 2- Protocolo publicado na Scientia Amazonia



Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023
Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org>
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

Depression and anxiety are triggers for Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review Protocol

Nathalie Marte Ureña¹, Márcia de Lorena Serra Maia², Maria Cristina dos Santos³, Antônio Luiz Ribeiro Boechat⁴, Sílvia da Conceição Furtado⁵

Abstract

Background: Rheumatoid Arthritis is a systemic autoimmune disease that affects 1% of the world population. These patients have a higher prevalence of mental disorders. The bidirectional association between mental disorders and autoimmunity may be explained by the interaction of proinflammatory cytokines with specific areas of the brain. But to this date, no systematic review associates depression and anxiety as risk factors for Rheumatoid Arthritis. The aim of this systematic review is to analyze the current evidence on this issue. **Methods:** This protocol follows the guidelines of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The search will be carried out in the following databases: Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, Cochrane Library, PsycInfo and ProQuest. We will include cohort and case-control studies of the adult population that make an association between depression, anxiety and Rheumatoid Arthritis. The extraction of the data will be performed after the full reading of the articles and inclusion based on the eligibility criteria. To assess the risk of bias the Newcastle-Ottawa Scale will be used. **Discussion:** The results of this systematic review seek to fill in the knowledge gaps in this area of psychoneuroimmunology and bring information to help specialists and researchers. **Ethics and dissemination:** Does not require ethics committee approval as the work involves searching data already published in existing databases. The electronic publication of this Systematic Review will be in a peer-reviewed journal. Systematic review record in PROSPERO: CRD42023404169.

Keywords: psychoneuroimmunology, rheumatoid arthritis, depression, anxiety, systematic review

Depressão e ansiedade são gatilhos para a Artrite Reumatoide? Protocolo de uma Revisão Sistemática. Introdução: A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune sistêmica que afeta 1% da população mundial. Esta população tem maior prevalência de transtornos mentais. A associação bidirecional entre transtornos mentais e autoimunidade pode ser

¹ PhD student of the Postgraduate Program of Basic and Applied Immunology (PPGIBA) at the Federal University of the Amazon (UFAM). nathallemarte.u@gmail.com

² Master in Immunology by the Program of Basic and Applied Immunology (PPGIBA) of the Federal University of the Amazon (UFAM). marciadelorenamaia@gmail.com

³ Professor at the Postgraduate Program of Basic and Applied Immunology (PPGIBA) at the Federal University of the Amazon (UFAM). mc.santos@ufam.edu.br

⁴ Professor at the Postgraduate Program of Basic and Applied Immunology (PPGIBA) at the Federal University of the Amazon (UFAM). alboechat@ufam.edu.br

⁵ Professor at the Postgraduate Program of Basic and Applied Immunology (PPGIBA) at the Federal University of the Amazon (UFAM). silviafurtado@ufam.edu.br



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023

Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org><https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

explicada pela interação de citocinas pró-inflamatórias com áreas específicas do cérebro. Mas, até o momento, nenhuma revisão sistemática associa depressão e ansiedade como fatores de risco para Artrite Reumatoide. O objetivo desta revisão sistemática é analisar as evidências atuais sobre esse assunto. Métodos: Este protocolo segue as diretrizes dos "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA). A busca será realizada nas seguintes bases de dados: Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, Cochrane Library, PsycInfo e ProQuest. Incluiremos estudos de coorte e caso-controle em população adulta que fazem associação entre depressão, ansiedade e Artrite Reumatoide. A extração dos dados será realizada após a leitura na íntegra dos artigos e inclusão com base nos critérios de elegibilidade. Para avaliar o risco de viés será utilizada a Escala de Newcastle-Ottawa. Discussão: Os resultados desta revisão sistemática buscam preencher as lacunas de conhecimento nesta área da psiconeuroimunologia e trazer informações para auxiliar especialistas e pesquisadores. Ética e divulgação: Não requer aprovação do comitê de ética, pois o trabalho envolve a busca de dados já publicados em bases de dados existentes. A publicação eletrônica desta Revisão Sistemática será em um periódico revisado por pares. Registro de revisão sistemática no PROSPERO: CRD42023404169.

Palavras-Chave: psiconeuroimunologia, artrite reumatoide, depressão, ansiedade, revisão sistemática

1. Introduction

Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic multifactorial autoimmune disease that primarily affects the joints. Approximately 1% of the world population suffers from this disease. Two countries have the higher prevalence, Japan (1.7%) and Argentina (1.97%) (Radu et al., 2021). Research shows that patients with rheumatic diseases have higher prevalence of mental disorders like depression and anxiety (Geenen et al., 2012). These patients have higher prevalence for depression (14-48%), this being the most frequent comorbidity for RA (Fakra et al., 2021). Of all mental disorders, depression has been more associated with Rheumatoid Arthritis. Literature shows that this association may come from common immune alteration in both diseases, like elevated levels of IL-1 β , TNF- α , IL-6 and CRP (Nerurkar et al., 2019). These cytokines can reach the brain and modulate the functions of the prefrontal cortex, hippocampus, anterior cingulate cortex and the basal ganglia; and these areas are associated with the pathophysiology of depression (Vallerand et al., 2019).

There are three mechanisms from which the inflammatory markers of RA can reach the Central Nervous System (CNS): 1) Markers can activate the endothelium of the blood-brain barrier, 2) TNF can be actively transported to the CNS, through the blood-brain barrier and 3) inflammatory markers can reach the CNS through circumventricular organs (Pan, 2011; Schütz, 2002). On the other side, stress disorders are associated with autoimmune diseases through the imbalance of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis (HPA) and the Autonomic Nervous System (ANS), thus being able to modulate the immune function and predisposing the individual to diseases (Song et al., 2018).

Research shows that the level of disease activity in RA is associated with the presence of mental disorders. Skinner-Taylor et al. observed higher rates of anxiety (20.8%, 12.5%) and depression (12.5%, 10.4%) in women with RA; and a furthermore significant statistical association between RA disease activity and different stages of anxiety ($p=0.01$) (Skinner-Taylor et al., 2020).



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 12, n.2, 818-825, 2023

Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org><https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

In another study, Lu et al. 2016, the team observed that the patients with RA had higher incidence of depression when compared with healthy controls (15.69 vs. 8.95 per 1,000 person-years [PYs]; HR 1.69). The authors also observed that patients with depression had higher risks for developing RA when compared with healthy controls (2.07 vs. 1.21 per 1,000 PYs; HR 1.65) (Lu et al., 2016). Sparks et al. 2021, observed that women with depression had higher risk of developing seronegative RA (HR 1.63, 95% CI) than seropositive RA (HR 1.12, 95% CI) (Sparks et al., 2021).

Vallerand et al. 2018, research evaluated the risk of major depression disorder (MDD) patients of developing RA. The authors observed that MDD patients had higher risk of RA (HR= 1.31, 95% CI 1.25 to 1.36, $p<0.0001$) (Vallerand et al., 2018). Studying stress as a trigger for RA Germain et al. 2021, observed that 54.8% patients with RA attributed the beginning of the disease to an anterior stressful event, when compared with controls. Their results shows that RA patients had higher levels of perception of stress (167.0) when compared with controls (83.3) (Germain et al., 2021).

Marrie et al. 2019 research investigated the incidence of psychiatric disorders before the diagnosis of Immune Mediated Inflammatory Diseases (IMID) like Irritable Bowel Disease (IBD), Multiple Sclerosis (MS) and Rheumatoid Arthritis (RA). The authors observed that 5 years before the diagnosis of IMID, the risk of depression (IRR 1.54; 95% CI) and anxiety (IRR 1.30; 95% CI) were higher than the healthy population. RA patients presented incidence risk of depression of IRR 2.25; 95% CI, and IRR 1.42; 95% CI for anxiety (Marrie et al., 2019).

Literature shows the bidirectional relationship between mental disorders and Rheumatoid Arthritis. It is still necessary to elucidate the pathophysiological mechanisms by which psychological disorders modulate immune function, and to deepen the potential risk that these disorders may have in the development of immune diseases.

2. Methodology

2.1 Protocol Register

The protocol was registered in the International Prospective Registry of Systematic Reviews (PROSPERO) with the number CRD42023404169.

2.2 Eligibility Criteria

Based on our question: Can psychological disorders of depression and anxiety be considered risk factors for Rheumatoid Arthritis?

We will include cohort and case-control studies that make some kind of association between depression and/or anxiety and RA.

- Studies carried out with participants over 18 years of age.
- Studies that assess the presence of depression and/or anxiety with any of the following inventories validated by the Psychological Test Assessment System (SATEPSI) and American Psychological Association (APA): Beck Depression Inventory II (BDI-II), Montgomery-Asberg Depression Scale (MSDRS), Hamilton Depression Scale (HDRS), Baptista Depression Scale (EBADEP-A, EBADEP-Health), Inventory of Depressive Symptomatology (IDS), Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Scale of Depressive Thoughts (EPD), Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Hamilton Anxiety Scale (Ham-A), Beck Anxiety Inventory (BAI), State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7).
- Studies that diagnose Rheumatoid Arthritis using the American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) criteria will be included.



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org><https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

• Studies that assess the activity of Rheumatoid Arthritis using the DAS28 score will be included.

• Studies including cyclic citrullinated peptide (CCP), rheumatoid factor (RF), ESR, CRP tests to measure Rheumatoid Arthritis activity.

- There will be no time restriction.
- There will be no language restriction.

Articles in press, protocols, abstracts without full text, letters to the editor, review articles, descriptive observational studies, book chapters or guidelines will be excluded.

2.3 Search strategy and information sources

The search will be done in the following databases: Medline/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, LILACS, Cochrane Library and PsycInfo. There will also be a search done in PROQUEST for thesis and dissertations.

The search strategy for PubMed is available in the following URL: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/404169_STRATEGY_20230301.pdf

2.4 Data Selection and collection process

The files with the results of searches in the databases will be transferred to the RAYYAN tool for the login of 3 researchers (REVIEWER1, REVIEWER2, JUDGE), using the option of blinding among the evaluators.

The first stage will be the screening process, where the reviewers will read the title and abstract of the articles and make the decision to include or exclude them. At the end of the screening process there will be an evaluation of both reviewers to resolve any differences. The third researcher may be consulted to resolve cases in which there was no consensus. With the result of the screening, the articles will go through the eligibility phase, which will have their complete files analyzed according to the inclusion and exclusion criteria. Articles that used at least one of the RA diagnostic criteria and at least one of the anxiety and/or depression assessment tools will be grouped by similarity for inclusion in the meta-analysis.

With the result of the Eligibility Phase, the 2 evaluators will move on to the data extraction phase. At this stage, an Excel table will be generated specifically for the study and both evaluators, still blindly and independently, will fill in the columns with the respective data.

2.5 Data extraction

Data will be extracted from the following variables:

Author's name, year of publication, country, sample size, gender of the population, age, BMI, follow-up time, comorbidities: HTA, CVA, DM, CVD, chronic kidney disease, cancer, smoking packets per year, presence of depression disorder, presence of anxiety disorder, pharmaceutical treatment for depression, pharmaceutical treatment for anxiety, family history of RA, presence of RA, disease duration, RF, ACPA, DAS28, treatment, person-years, Odds-ratio (OD), Relative risk (RR) with 95% CI.

2.6 Outcomes and prioritizations

The primary outcome is the chance of developing Rheumatoid Arthritis in patients with depression and/or anxiety. The presence of RA will be considered through the ACR or EULAR criteria.



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org><https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

The secondary outcome is the standardized mean difference of RA in patients with depression and/or anxiety.

The presence of depression or anxiety disorder will be considered:

- According to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) when the score is between 8-10 (possible) and between 11-21 (probable).

The presence of depression will be considered when results from the assessments tools indicate moderate or severe depression:

- according to the Beck Depression Inventory (BDI) when values are between 20-28 (moderate depression) and values above 28 (severe depression);
- according to the Montgomery-Asberg Depression Scale (MSDRS) when values are between 20-34 (moderate depression) or above 34 (severe depression);
- according to the Baptista Depression Scale (EBADEP-A, EBADEP-Saúde) when the values are ≥ 66 points.
- according to the Hamilton Depression Scale (HDRS) when values are between 18-24 (moderate depression), ≥ 25 (severe depression);
- according to the Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) when the values are between 26-38 (moderate depression), 39-48 (severe depression), or between 49-84 (very severe depression);
- according to the Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR 16) when values are between 11-15 (moderate depression), 16-20 (severe depression), or between 21-27 (very severe depression);
- According to the Depressive Thoughts Scale (EPD) when the values are between 19-29 (moderate to severe depression), or between 30-63 (severe depression).
- According to the Depression Scale of the Center for Epidemiological Studies (CES-D) when values are ≥ 23 for probable depression.
- According to the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) when values are between 10-14 for moderate depression, between 15-19 for moderately severe depression, or 20-27 for severe depression.

The presence of anxiety will be considered when the results of the assessment tools indicate moderate or severe anxiety:

- According to the Beck Anxiety Inventory (BAI) when values are between 20-30 (moderate anxiety) or between 31-63 (severe anxiety);
- According to the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) when values are between 16-25 (moderate anxiety), or ≥ 26 severe anxiety;
- According to the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) are ≥ 0.79 (moderate anxiety) or ≥ 0.94 (high anxiety).
- According to the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) when values are between 38-44 for moderate anxiety, or 45-80 for severe anxiety.
- According to the Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) when values are between 10-14 for moderate anxiety, or between 15-21 for severe anxiety.

2.7 Risk of bias

To assess the risk of bias in observational cohort and case-control studies, the Newcastle-Ottawa Scale will be used. A quality score will be calculated based on three categories: group selection (four items), group comparability (one item), and outcome (3 items). A maximum of one star can be awarded for each item in the categories of group selection and outcome and exposure assessment. A maximum of two stars can be awarded



Ciências Biológicas

Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023

Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org><https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

for comparability. Thus, the maximum score will be nine points and will represent the highest methodological quality.

2.8 Data analysis

Randomized meta-analysis models will be used in the presence of high heterogeneity through I^2 . For low heterogeneity, fixed effect models will be performed. Heterogeneity will be represented by the Baujat plots. For the analysis of categorical variables, the analysis of Relative Risk (RR) and Odds Ratio (OR) will be carried out using the Mantel-Haenszel method. For the analysis of continuous variables, the analysis of the Standardized Mean Difference (SMD) will be performed. The fixed and random estimates of the RR, OR and SMD with a Confidence Interval (CI) of 95% will be calculated separately.

For sensitivity and influence analyses, the "Leave one out" analysis will be performed, excluding one study at a time in each analysis.

If the number of studies satisfies the conditions of the method, subgroup analysis and/or meta-regression will be performed to assess the influence of clinical variables on the sum of the effect size.

If the effect sizes obtained from the studies are not sufficient to perform a meta-analysis, a narrative synthesis will be performed according to the Synthesis Without Meta-analysis (SWiM) guide (Campbell et al., 2020).

3. Discussion

We searched the main databases and the PROSPERO registry and found no systematic review that answered our research question. As far as we know, this is an unprecedented systematic review on the proposed theme. The protocol has some limitations like the different variables (comorbidities) that can modulate Rheumatoid Arthritis activity and the different psychological inventories to measure depression and anxiety that can generate some bias.

This research will be included because of a doctoral thesis, and we intend to publish this systematic review in a peer-reviewed journal. The results of this systematic review seek to fill in the knowledge gaps in this area of psychoneuroimmunology. We seek to bring information to help specialists and researchers, to have a biopsychosocial view of patients and to be able to prevent and treat psychological disorders to avoid the trigger for RA.

Acknowledgement

To the "Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior" (CAPES), that provides the postgraduate scholarships.

Publication

This article is unpublished and is not being considered for any other publication. The author(s) and reviewers did not report any conflict of interest during their review. Therefore, the journal Scientia Amazonia holds the copyright, has the approval and permission of the authors for the dissemination of this article by electronic means.

References

Campbell M, McKenzie J E, Sowden A, Katikireddi S V, Brennan S E, Ellis S et al. Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline BMJ 2020; 368 :l6890 doi:10.1136/bmj.l6890



Scientia Amazonia, v. 12, n.2, B18-B25, 2023

Revista on-line <http://www.scientia-amazonia.org>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8317183> -ISSN:2238.1910

Ciências Biológicas

Fakra E, Marotte H. Rheumatoid arthritis and depression. *Joint Bone Spine*. 2021 Oct;88(5):105200. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105200. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932572.

Geenen R, Newman S, Bossema ER, Vriesekeolk JE, Boelen PA. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Jun;26(3):305-19. doi: 10.1016/j.berh.2012.05.004. PMID: 22867928.

Germain V, Scherlinger M, Barnette T, Pichon C, Balageas A, Lequen L, Shipley E, Foret J, Dublanc S, Capuron L, Schaevebeke T; Fédération Hospitalo-Universitaire ACRONIM. Role of stress in the development of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Feb 1;60(2):629-637. doi: 10.1093/rheumatology/keaa216. PMID: 32533144.

Lu MC, Guo HR, Lin MC, Livneh H, Lai NS, Tsai TY. Bidirectional associations between rheumatoid arthritis and depression: a nationwide longitudinal study. *Sci Rep*. 2016 Feb 9;6:20647. doi: 10.1038/srep20647. PMID: 26857028; PMCID: PMC4746638.

Marrie RA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, Patten SB, Singer A, Lix LM, Hitchon CA, El-Gabalawy R, Katz A, Fisk JD, Bernstein CN; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019 Jun;28(3):333-342. doi: 10.1017/S2045796017000579. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29098977; PMCID: PMC6989807.

Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):164-173. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30366684.

Pan W, Stone KP, Hsueh H, Manda VK, Zhang Y, Kastin AJ. Cytokine signaling modulates blood-brain barrier function. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 3729-40.

Radu AF, Bunqau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857. PMID: 34831081; PMCID: PMC8616326.

Schiltz JC, Sawchenko PE. Distinct brain vascular cell types manifest inducible cyclooxygenase expression as a function of the strength and nature of immune insults. *J Neurosci* 2002; 22: 5606-18.

Skinner-Taylor CM, Perez-Barbosa L, Corral-Trujillo ME, Perez-Onofre I, Barriqa-Maldonado ES, Cardenas-de la Garza JA, Rieqa-Torres J, Galarza-Delgado DA. Anxiety and depression in reproductive age women with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2020 Sep;40(9):1433-1438. doi: 10.1007/s00296-020-04591-8. Epub 2020 May 5. PMID: 32372140.

Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-2400. doi:10.1001/jama.2018.7028

Sparks JA, Malspeis S, Hahn J, Wang J, Roberts AL, Kubzansky LD, Costenbader KH. Depression and Subsequent Risk for Incident Rheumatoid Arthritis Among Women. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jan;73(1):78-89. doi: 10.1002/acr.24441. PMID: 32937012; PMCID: PMC7775283.

Vallerand IA, Lewinson RT, Frolkis AD, Lowerison MW, Kaplan GG, Swain MG, Bulloch AGM, Patten SB, Barnabe C. Depression as a risk factor for the development of rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *RMD Open*. 2018 Jul 11;4(2):e000670. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000670. PMID: 30018804; PMCID: PMC6045711.

Vallerand IA, Patten SB, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 May;31(3):279-284. doi: 10.1097/BOR.0000000000000597. PMID: 30789849; PMCID: PMC6455087.

.3 Anexo 3- Avaliação da qualidade metodológica pela escala Newcastle-Ottawa

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Depressive mood and low social support are not associated with arthritis development in patients with seropositive arthralgia, although they predict increased musculoskeletal symptoms

Jasmijn F M Holla,¹ Marian H van Beers-Tas,² Lotte A van de Stadt,³ Robert Landewé,⁴ Jos W R Twisk,⁵ Joost Dekker,^{1,6,7,8} ~~Dirkjan~~ van Schaardenburg^{2,4}

- Answers are identified in blue

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers = patients at risk of RA that attended Rheumatology Clinics in Amsterdam, they were part of a cohort of seropositive (ACPA, RF) arthralgia
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non-exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview * they sent questionnaires to the participants
 - c) written self-report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes * the participants underwent clinical examination by a trained physician and a rheumatologist
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)
- NOT APPLICABLE, THEY DID NOT HAVE A COMPARATIVE COHORT

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment * RA was diagnosed by a rheumatologist
 - b) record linkage *
 - c) self-report
 - d) no description

-
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *5 year follow up
b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
a) complete follow up - all subjects accounted for *
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > 34 % (select an adequate %= 20%) follow up, or description provided of those lost) *79 participants were considered "dropouts" because they developed RA.
- c) follow up rate < % (select an adequate %) and no description of those lost
d) no statement

.4 Anexo 4- Avaliação da qualidade metodológica pelo Checklist JBI

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer: NATHALIE F. PROF. MARIA CRISTINA Date: 18/02/2025

Author: Jasmin F. M. Holla Year: 2018 Record: Number_artigo4

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	☐	☒	☐	☐
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	☐	☒	☐	☐
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	☒	☐	☐	☐
4. <u>Were confounding factors identified?</u>	☐	☐	☒	☐
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	☐	☐	☒	☐
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	☒	☐	☐	☐
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	☒	☐	☐	☐
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	☒	☐	☐	☐
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	☒	☐	☐	☐
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	☐	☐	☐	☒
11. Was appropriate statistical analysis used?	☒	☐	☐	☐

Overall appraisal: Include ☐ Exclude ☒ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion) (*a partir de 7 respostas positivas o artigo é incluso)

- The article will not be included; it obtained 6 positive answers. Limitations: did not evaluate all confounding factors (they only evaluated age, sex and duration of symptoms). In addition, there is no unexposed population to compare.