

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA
ÁREA MOTORA: EFEITO SOBRE OS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO E
A INTERFACE COM O PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM DOR
CRÔNICA E DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE: PROTOCOLO PARA UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR
PLACEBO

MÁRCIA DE LORENA SERRA MAIA

MANAUS – AM

2023

MÁRCIA DE LORENA SERRA MAIA

ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA (ETCC) NA
ÁREA MOTORA: EFEITO SOBRE OS SINTOMAS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO E
A INTERFACE COM O PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM DOR
CRÔNICA E DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATOIDE: PROTOCOLO PARA UM
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO POR
PLACEBO

Dissertação apresentada à banca de defesa da
Universidade Federal do Amazonas (UFAM),
como requisito para a obtenção do título de Mestre
no programa de Pós-graduação em Imunologia
Básica e Aplicada da UFAM. Linha de Pesquisa:
Pesquisa Clínica e Análise de Dados em
Imunologia.

ORIENTADOR: Profº Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas

COORIENTADOR: Profº Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

MANAUS – AM

2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M217e Maia, Márcia de Lorena Serra
Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e a interface com o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica e diagnóstico de artrite reumatoide: protocolo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo / Márcia de Lorena Serra Maia . 2023
112 f.: il. color; 31 cm.

Orientador: Guilherme Peixoto Tinoco Arêas
Coorientador: Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Artrite Reumatoide. 2. Inflamação. 3. Neuroestimulação. 4. Ansiedade. 5. Depressão. I. Arêas, Guilherme Peixoto Tinoco. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

Ao meu amor... ao meu filho,
Daniel, por me amar tão
honesto e absolutamente e por
me esperar. Te amo por todas
as vidas.

AGRADECIMENTOS

A mim.

À minha irmã de alma, Kamila Araújo, por estar na vida do Dani e na minha. Obrigada pelas conversas randômicas e chamadas de vídeo e por ler tudo que eu escrevo; por ser uma rede de apoio inteira apesar da distância; por todas as vezes que você chorou junto nas minhas aflições e por sempre rir comigo. Obrigada por me entender e por me conhecer tão bem.

Ao meu orientador Guilherme Arêas, pela confiança. Obrigada por estar presente, por aceitar meu jeito pouco convencional e meus horários; por respeitar enquanto outros desqualificam, por perguntar enquanto outros impõem, por negociar enquanto outros exigem, por incentivar enquanto outros reprimem. Obrigada por acreditar na minha visão de mundo.

Agradeço aos meus amigos de pós-graduação: Érico Jorge, José Alexandre e Nathalie Marte. Obrigada por me acolherem, por me ouvirem e por confiarem em mim. Aprendi muito com vocês.

Ao PPGIBA por prever que as coisas não acontecem sempre como planejamos. Agradeço à professora Jerusa pela receptividade, ao coordenador Allysson Guimarães pela disposição em ajudar, ao professor Antônio Boechat pela orientação, à professora Maria Cristina dos Santos por ser maravilhosa desde a minha graduação em Biologia, e a todo o corpo docente do PPGIBA pelo conhecimento partilhado. Agradeço ainda ao secretário Edson Brazão que, além de competência, ofereceu gentileza, paciência e conforto.

Nossa história de vida não é linear. Na maioria das vezes em que minha vida mudou de rota “sem me consultar”, o que me aguardava além da curva era melhor. Assim, agradeço especialmente aos meus professores Aya Sadahiro, Guilherme Arêas, Fernando Zanela, Raquel Castro e Walter Adriano Ubiali[†] (in memoriam – a ‘iluminada mente brilhante’ que o senhor via em nós sempre foi a sua, professor Ubiali). Vocês são inspiração. Sua paixão pela ciência, seus princípios éticos e o modo como se importam com os estudantes esculpe a pesquisadora que sou. A admiração e carinho que sinto por vocês é real e permanente.

Foi um longo caminho até aqui e ser a única Psicóloga na Imunologia da UFAM por vezes me trouxe sentimentos ambivalentes. Apesar dos medos e da sensação de estar deslocada às vezes, fecho esta Gestalt consciente de que estive e estou exatamente onde deveria estar.

RESUMO

A sinovite das articulações com danos às cartilagens e tecidos moles adjacentes é denominada artrite reumatoide (AR) – doença autoimune que origina dor crônica nas áreas afetadas. A AR é até 3 vezes mais prevalente em mulheres, estando frequentemente associada à ansiedade e à depressão, comorbidades causadoras de sofrimento psíquico e potencializadoras da percepção da dor, também relacionadas ao alto risco de suicídio entre os pacientes diagnosticados. Os altos índices de descontinuação dos tratamentos farmacológicos convencionais são o fator preponderante na busca de novas abordagens terapêuticas para o tratamento da ansiedade e da depressão. A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica promissora, segura e de baixo custo bastante associável a outras terapias. Esta corrente induz mudanças em nível sublimiar e modula o potencial da membrana neuronal quando um neurônio recebe entrada de outro. Quando aplicada ao córtex motor primário (M1) pode induzir mudanças de longo prazo no nível sináptico levando ao aprimoramento da neuroplasticidade. Este estudo visa avaliar o efeito da ETCC sobre os sintomas de ansiedade e depressão, bem como, de modo secundário, objetiva avaliar a interferência da ETCC sobre o perfil inflamatório, o comportamento autonômico cardíaco e a qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. Trata-se de um estudo clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo. A intervenção consiste na condução de 10 sessões consecutivas (1 vez ao dia) aplicando-se a ETCC com corrente de 2mA durante 20 minutos. A montagem dos eletrodos sobre o escalpo está de acordo com o Sistema Internacional 10/20 do Eletroencefalograma (EEG) sendo o eletrodo anódico posicionado sobre a área do córtex motor primário (M1 – C3 ou C4) e o eletrodo catódico sobre a área supra orbital contralateral (SO – Fp1 ou Fp2). A análise das variáveis contínuas deve ser descrita por média e desvio padrão para dados paramétricos e mediana e intervalo interquartil para dados não paramétricos. A avaliação do efeito da ETCC sobre o perfil inflamatório, variabilidade da frequência cardíaca e qualidade de vida deve ser obtida pelo modelo ANOVA duas vias. Espera-se que a ETCC tenha efeito superior na redução dos sintomas de ansiedade e de depressão quando comparada ao placebo, sendo capaz de diminuir a inflamação e melhorar a qualidade de vida dos voluntários.

Palavras-chave: Artrite reumatoide; inflamação, dor crônica, neuroestimulação; ansiedade; depressão

ABSTRACT

Synovite of joints with damage to cartilage and adjacent soft tissues is called rheumatoid arthritis (RA) – an autoimmune disease that causes chronic pain in the affected areas. RA is up to 3 times more prevalent in women, being often associated with anxiety and depression, comorbidities causing psychic suffering and potentiating pain perception, also related to the high risk of suicide among diagnosed patients. The high rates of discontinuation of conventional pharmacological treatments are the predominant factor in the search for new therapeutic approaches for the treatment of anxiety and depression. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a promising, safe and low-cost technique very associative with other therapies. This current induces changes at the subthreshold level and modulates the potential of the neuronal membrane when one neuron receives input from another. When applied to the primary motor cortex (M1) it can induce long-term changes in the synaptic level leading to improvement of neuroplasticity. This study aims to value the effect of tDCS on the symptoms of anxiety and depression, as well as, in a secondary way, aims to evaluate the interference of tDCS on the inflammatory profile, cardiac autonomic behavior and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The intervention consists in 10 consecutive sessions (1 time a day) applying to tDCS with a 2mA current for 20 minutes. The electrode assembly on the scalp is in accordance with the International Electroencephalogram System 10/20 (EEG) and the anodic electrode is positioned over the area of the primary motor cortex (M1 - C3 or C4) and the cathode electrode on the supraorbital contralateral area (SO - Fp1 or Fp2). The analysis of continuous variables must be described by mean and standard deviation for parametric data and median and interquartile interval for nonparametric data. The evaluation of the effect of tDCS on inflammatory profile, heart rate variability and quality of life must be obtained by the two-way ANOVA model. tDCS is expected to have a greater effect on reducing anxiety and depression symptoms compared to placebo, being able to decrease inflammation and improve the quality of life of volunteers.

Keywords: Rheumatoid arthritis; inflammation, chronic pain, neurostimulation; anxiety; depression

LISTA DE SIGLAS

5-HT		5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone	Hormônio Adrenocorticotrófico
AQ		Ácido Quinolínico
AR		Artrite Reumatoide
ATC		Antidepressivos Tricíclicos
AVP		Arginina Vasopressina
BAI	Beck Anxiety Inventory	Inventário de Ansiedade de Beck
BBI	Bang's Blinding Index	Índice de cegamento de Bang
BDI	Beck Depression Inventory	Inventário de Depressão de Beck
bDMARD	Biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs	Drogas Biológicas Antirreumáticas Modificadoras da Doença
CBA	Cytometric Bead Array	Ensaio Citométrico com Microesferas (Citometria de Fluxo)
CEPES		Centro de Pesquisa em Saúde
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials	Padrões Consolidados de Relatórios de Ensaios
CPFDL		Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DAMP	Damage Associated Molecular Pattern	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
DMARD	Disease-Modifying Anti- Rheumatic Drugs	Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença Drogas Antirreumáticas Modificadoras da Doença
DSM 5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais 5
EA		Evento Adverso
EAD		Escala de Atividade da Doença
EAG		Evento Adverso grave
EEG		Eletroencefalograma
EMT		Estimulação Magnética Transcraniana
ETCC		Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua

EVA-Dor		Escala Visual Analógica da Dor
FM	Fibromyalgia	Fibromialgia
GC	Glucocorticoids	Glicocorticoides
CRH	Corticotropin-releasing Hormone	Hormônio Liberador da Corticotrofina
HHS		Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
HPA	Hypothalamus Pituitary Adrenal	Hipotálamo Pituitária Adrenal
HRV	Heart Rate Variability	Variabilidade da Frequência Cardíaca
IASP	International Association for the Study of Pain	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IDO		Indolamina-2,3-Dioxigenase
IFN γ	Interferon gamma	Interferon gama
ILD	Interstitial Lung Disease	Doença Pulmonar Intersticial
ISSL		Inventário de Sintomas de Stress de Lipp
LDNR		Laboratório de Dor Neuromodulação e Reabilitação
LTD	Long Term Depression	Depressão de Longo Termo
LTP	Long Term Potentiation	Potenciação de Longo Termo
M1		Córtex Motor Primário
mA		mili Ampère
MEEM		Mini Exame do Estado Mental
NIMH	National Institute of Mental Health	Instituto Nacional de Saúde Mental
NMDA		N-Metil-D-Aspartato
OMS		Organização Mundial de Saúde
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR		Proteína C-Reativa
ReBEC		Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
SF-36	Short Form-36	Formulário curto para qualidade de vida

SNA			Sistema Nervoso Autônomo
SNC			Sistema Nervoso Central
SO			Supra Orbital
SPIRIT	Standard Protocol Recommendations Interventional Trials	Items: for	Protocolo de Itens Padronizado: Recomendações para Ensaio Intervencionais
SSRI	Serotonin Selective Inhibitors	Reuptake	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
TAG			Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCLE			Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
tDCS	Transcranial Direct Stimulation	Current	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
TDM			Transtorno Depressivo Maior
TNF α	Tumor Necrose Factor alpha		Fator de Necrose Tumoral alfa
VFC			Variabilidade da Frequência Cardíaca
WHO	World Health Organization		Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Relação expandida entre doença mental e doença autoimune.....	17
Figura 2. Entre estímulo e comportamento.....	29
Figura 3. O eixo HHS.....	31
Figura 4. Sintomas de Ansiedade segundo o DSM 5.....	33
Figura 5. Sintomas de Depressão segundo o DSM 5.....	34
Figura 6. Sintomas de Ansiedade e Depressão em comorbidade entre si e com AR.....	35
Figura 7. Procedimentos pré e pós intervenção.....	49
Figura 8. Posição dos eletrodos vista lateral.....	55
Figura 9. Posição dos eletrodos vista frontal.....	55
Figura 10. ETCC ativa x placebo.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições de saúde e respectivos marcadores biológicos.....	37
Tabela 2. Item da avaliação e instrumento avaliativo.....	50
Tabela 3. Cronograma de execução.....	71
Tabela 4. Equipe.....	71

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1. A doença autoimune.....	19
2.1.1. Autoimunidade e os transtornos mentais.....	20
2.2. Dados epidemiológicos	21
2.2.1. Prevalência da Artrite Reumatoide.....	21
2.2.2. Incidência dos transtornos de ansiedade e depressão	22
2.3. A Artrite Reumatoide.....	23
2.3.1. Dor e inflamação na pessoa com Artrite Reumatoide.....	24
2.3.2. A dor física e a dor psíquica.....	24
2.3.3. Artrite Reumatoide e a ideação suicida.....	26
2.4. O eixo emoção/sistema imune.....	27
2.5. Estresse.....	29
2.5.1. O Eixo HHS – Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal.....	30
2.5.2. Estresse, doença autoimune e saúde mental.....	31
2.6. Ansiedade.....	32
2.7. Depressão	33
2.8. Ansiedade e depressão na pessoa com Artrite reumatoide.....	34
2.9. O papel da inflamação nos transtornos de ansiedade e depressão.....	36
2.10. Terapias convencionais nos transtornos mentais.....	38
2.11. Eletroestimulação como estratégia terapêutica	39
3. JUSTIFICATIVA	40
3.1. Benefícios.....	40
3.2. Riscos	41
4. HIPÓTESES	42
5. OBJETIVO	43
5.1. Objetivo Primário.....	43
5.2. Objetivos Secundários.....	43
6. MATERIAL E MÉTODOS	43
6.1. Aspectos éticos.....	43
6.2. Local do Estudo.....	44
6.3. Tipo de Estudo	44
6.3.1. Participantes	44
6.3.2. Seleção amostral.....	44
6.4. Elegibilidade	45

6.4.1. Critérios de inclusão.....	45
6.4.2. Critérios de exclusão.....	45
6.5. Recrutamento.....	46
6.5.1. Aderência.....	46
6.6. Medidas para minimizar vieses: randomização e cegamento.....	46
6.6.1. Randomização.....	46
6.6.2. Cegamento do estudo.....	47
6.7. Critérios de parada e descontinuação da intervenção do estudo.....	47
6.7.1. Interrupção de administração.....	47
6.7.2. Retirada do tratamento randomizado ou do estudo.....	47
6.7.3. Descontinuação do estudo.....	48
6.7.4. Retirada de participantes do estudo.....	48
6.7.5. Descontinuação devido Quebra de Protocolo.....	48
6.7.6. Interrupção do estudo.....	48
6.8. Procedimentos de Estudo e instrumentos de avaliação.....	49
6.8.1. Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	50
6.8.2. Inventário de ansiedade escala Beck.....	50
6.8.3. Inventário de depressão escala Beck.....	51
6.8.4. Inventário de Sintomas de Stress de Lipp (ISSL).....	51
6.8.5. Análise do marcador biológico para estresse.....	51
6.8.6. Perfil Inflamatório.....	52
6.8.7. Avaliação do Comportamento Autonômico Cardíaco.....	52
6.8.8. Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36).....	54
6.9. Intervenção.....	54
6.9.1. Protocolo de estimulação elétrica.....	54
6.10. Análise estatística.....	56
6.11. Dados Faltantes.....	57
7. DEFINIÇÕES DO PROTOCOLO.....	57
7.1. Definição de documentos fonte.....	57
7.2. Instruções de segurança.....	57
7.3. Monitoramento dos eventos adversos.....	58
7.4. Definições de Evento Adverso (EA) e Evento Adverso Grave (EAG).....	58
7.5. Documentação de apoio e considerações operacionais.....	58
7.5.1 Considerações regulatórias, éticas e de supervisão do estudo.....	58
7.5.2. Processo de consentimento informado.....	59
7.5.3 Término e encerramento do estudo.....	59
7.5.4 Confidencialidade e privacidade.....	59

7.5.5. Uso secundário de amostras e dados armazenados	60
7.5.6. Monitoramento clínico	60
7.5.7 Manipulação de dados e manutenção de registros	61
7.5.8 Desvios de protocolo.....	61
7.5.9 Política de publicação e compartilhamento de dados.....	61
7.5.10. Política de conflito de interesses	62
7.5.11. Emendas ao protocolo do Estudo clínico	62
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO	62
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
10. CRONOGRAMA	71
11. EQUIPE	71
12. REFERÊNCIAS	72
Anexo A – MINI – EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM).....	90
Anexo B – SHORT-FORM. 36.....	92
Anexo C – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)*.....	93
Anexo D – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)*	94
Anexo E – EVA-DOR.....	95
Anexo F – INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS DE LIPP (ISSL)	96
Anexo G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE.....	97
Anexo H – CARTA DE ANUÊNCIA LOCAL DA INTERVENÇÃO.....	105
Anexo I – CARTA DE ANUÊNCIA COLETA DE SANGUE	106
Anexo J – CARTA DE ANUÊNCIA ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO	107
Anexo K – CARTA DE ANUÊNCIA LOCAL DE RECRUTAMENTO	108
Anexo L – CARTA DE ANUÊNCIA CITÔMETRO DE FLUXO	109
Anexo M – IDENTIDADE VISUAL.....	110
Anexo N – PLANTAS BAIXAS	111
Anexo O - ORÇAMENTOS	112

1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por sinovite das articulações e danos à cartilagem e tecidos moles ao seu redor (WATAD et al., 2017). A prevalência varia entre 0,5% a 1,0% aproximadamente e as mulheres são duas a três vezes mais afetadas que os homens (SUZUKI & YAMAMOTO, 2015). As complicações comuns durante o curso da doença incluem deformidade progressiva, perda de função na área afetada, abrasão das articulações, ruptura dos tendões e instabilidade cervical (WALSH et al., 2005). Em pacientes com AR, a diminuição funcional é acompanhada pela deterioração do bem-estar social e emocional (NAS et al., 2011). A exacerbação dos sintomas pode levar a medos e preocupações nos pacientes sobre sua saúde futura. O curso variável da doença complica o planejamento das atividades cotidianas com as incertezas em torno da doença que causam ansiedade e depressão. O agravamento progressivo da doença leva a incapacidades e graves consequências socioeconômicas, e encurta a expectativa média de vida. Embora haja avanços no tratamento da doença, os pacientes com AR ainda sofrem de problemas físicos, psicológicos e sociais (SOÓSOVÁ et al., 2017). A maioria dos pacientes é forçada a deixar seus empregos ou mudar de emprego dois anos após o diagnóstico (EBERHARDT et al., 1993 citado por BEŞIRLI et al., 2019).

Entre os pacientes que foram tratados inadequadamente para AR, 20% desenvolveram incapacidade grave e 35% morreram em 20 anos (SCOTT et al., 1987). AR resulta em morbidade e mortalidade substanciais, e tem um grande impacto econômico e psicológico nos pacientes e em seus familiares. Um estudo longitudinal de base populacional de 2010 constatou que a artrite crônica está associada a transtornos de humor, ansiedade e/ou depressão (VAN 'T LAND et al., 2010 citado por KATCHAMART et al., 2019).

A coexistência de doenças inflamatórias imuno mediadas com depressão tem sido reconhecida há muito tempo. Dados que ilustram as associações íntimas entre respostas imunes periféricas e cerebrais levantam a possibilidade de mecanismos patofisiológicos compartilhados. Essas associações incluem os efeitos negativos das citocinas proinflamatórias sobre a neurotransmissão monoaminérgica, fatores neurotróficos e medidas de plasticidade sináptica (NERURKAR et al., 2018).

Segundo Jing Ng & Huang (2019), os transtornos de humor aumentam a dor percebida e pioram os status funcionais.

Sturgeon et al., (2016), descreveram um ciclo vicioso entre AR e doença psiquiátrica,

no qual o sofrimento emocional pode ser devido a um estressor fisiológico subjacente, como inflamação, enquanto inflamação sustentada é prejudicial à função física, agravando ainda mais o sofrimento emocional (Fig. 1).

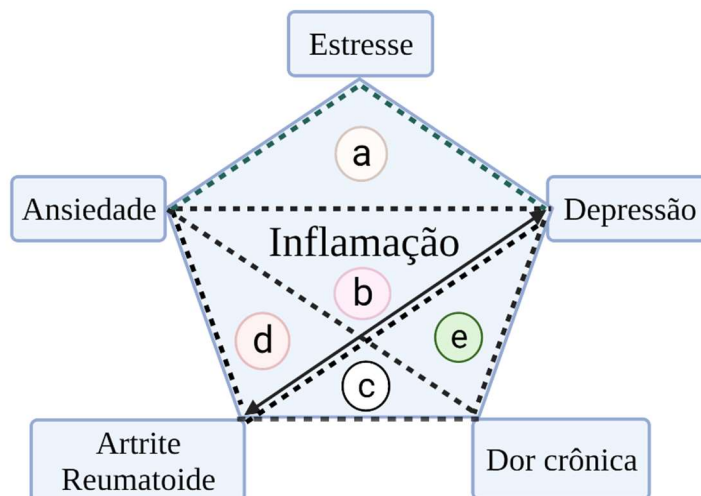


Figura 1. **Relação expandida entre doença mental e doença autoimune.** AR, doença psiquiátrica e a inflamação como estressor e agravante do sofrimento emocional. Fonte: Serra Maia et al., 2023.

Vale ressaltar também que os pacientes de AR que apresentam depressão como comorbidade têm piores desfechos clínicos, incluindo baixa adesão a medicamentos, aumento da utilização dos serviços de saúde, dor, incapacidade e morte (JING NG & HUANG, 2019).

Ironside et al., (2018) apontam que os psicofármacos podem causar dependência e efeitos adversos, impactando na qualidade de vida. Abordagens não farmacológicas, usando estimulação elétrica do córtex têm sido propostas como alternativa (MOISSET & LEFAUCHEUR, 2018).

Segundo Pelletier & Cicchetti (2015) a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) é uma técnica segura, bem tolerada, de baixo custo, fácil de administrar e seu potencial uso na rotina da prática clínica tem se popularizado.

A ETCC tem sido testada para tratar aspectos de acidente vascular encefálico (AVE), esclerose múltipla, Parkinson, esquizofrenia e depressão (FREGNI, 2012).

A estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) tem sido cada vez mais investigada nas últimas décadas para tratar dor crônica (LEFAUCHEUR, 2016). A ETCC envolve o uso de uma fraca corrente elétrica (aproximadamente 2mA) aplicada a uma região cerebral específica por meio de dois ou mais eletrodos (BRUNONI et al., 2011; BIKSON et al., 2012).

Esta corrente induz mudanças em nível de sublimar e modula o potencial da membrana neuronal quando um neurônio recebe entrada de outro (ANTAL & HERRMANN,

2016). A ETCC anódica aumenta a excitabilidade do córtex subjacente, enquanto a ETCC catódica diminui quando aplicada sobre o córtex motor primário (M1), medido pela estimulação magnética transcraniana (NITSCHKE & PAULUS, 2000).

Além dos efeitos de curto prazo, a ETCC pode induzir mudanças de longo prazo no nível sináptico através de mecanismos que se assemelham à potenciação a longo prazo (LTP) e depressão (LTD) para estimulação anódica e catódica, respectivamente, levando a um aprimoramento da neuroplasticidade (GEORGE et al., 2002; ROSSI et al., 2009; PACHECO-BARRIOS, CARDENAS-ROJAS, THIBAUT, COSTA, FERREIRA, CAUMO & FREGNI, 2020).

Khedr et al., (2017) aplicando ETCC na área M1 de pacientes com fibromialgia (uma síndrome dolorosa crônica) demonstraram que a aplicação do protocolo de ETCC real (estimulação ativa) é mais efetivo no alívio da dor que o placebo em pacientes com fibromialgia com efeitos cumulativos e de longo prazo. Cerca de 39% de redução da dor foi observada no grupo experimental ao final do tratamento e 40-49% nas duas semanas seguintes. Notavelmente, uma melhora paralela no nível de endorfina e sintomas depressivos também foi observada.

Dor crônica e depressão são altamente prevalentes e frequentemente relatadas como comorbidades (BAIR et al., 2003). Rayner et al., (2016), encontraram que a prevalência de depressão entre pacientes com dor crônica foi de 60,8% e 33,8% atingiram o limiar para depressão grave.

A relação entre depressão e dor é de significativo interesse na FM (fibromialgia) e em outros transtornos de dores crônicas semelhantes. Os efeitos analgésicos da estimulação em M1 podem induzir mudanças funcionais nos núcleos talâmico e subtalâmico e modular o componente afetivo da dor (VASEGHI et al., 2014; TRACEY et al., 2010).

Uma outra possível explicação para a melhora no humor é o espalhamento do efeito da ETCC de M1 para o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) que é um alvo cortical amplamente conhecido para o tratamento da depressão. A ETCC na área M1 pode alterar a conectividade funcional abaixo das regiões de estimulação do eletrodo bem como das áreas espacialmente distantes, mas estruturalmente conectadas, como o tálamo (POLANIA et al., 2012) e o córtex pré-frontal dorsolateral (LINDENBERG et al., 2013; SEHM et al., 2012).

De Andrade et al, (2011), confirmaram que sistemas opioides endógenos estão envolvidos nos efeitos analgésicos induzidos por estimulação magnética transcraniana (EMT) da área M1. Essas mudanças fisiológicas também estão associadas aos efeitos posteriores da estimulação cerebral não invasiva.

A ETCC real também atua nos sistemas opioides endógenos de modo semelhante a EMT (DOSSANTOS et al., 2014). Nesse estudo, a correlação significativa entre mudança do nível de endorfina sérica e as mudanças em diferentes taxas após as sessões de ETCC podem confirmar que o aumento de beta endorfina após estimulação com ETCC está associado ao alívio da dor, à melhora da ansiedade e da depressão e aos sistemas opioides envolvidos na FM (KHEDR et al., 2017).

Sabendo do potencial terapêutico da ETCC, a hipótese do estudo é que a eletroestimulação por corrente contínua aplicada à área motora em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide que apresentam os quadros de dor crônica associada a sintomas de depressão, ansiedade e estresse proporcione um melhor controle da ansiedade, da depressão e do estresse nesses voluntários e reflita na melhora do seu perfil inflamatório.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

O corpo não é um espaço objetivado em contraposição à alma, mente ou inteligência. Ele é o elo vivo com a natureza, fonte de conhecimentos e sentidos existenciais; deve-se compreendê-lo de todas as formas e dimensões disponíveis, pois tudo acontece ao mesmo tempo e tudo tem um sentido (Maurice Merleau-Ponty – Fenomenologia da Percepção, 2018)

2.1. A doença autoimune

Doenças autoimunes são condições crônicas iniciadas pela perda da tolerância imunológica aos autoantígenos e representam um grupo heterogêneo de distúrbios que aflige órgãos-alvo específicos ou múltiplos órgãos. Quase todas as doenças autoimunes, desproporcionalmente, afetam as mulheres e estão entre as principais causas de morte para esse grupo de pacientes. Com o aumento da idade dos pacientes, a relação mulher-homem para doenças autoimunes torna-se mais proeminente (ANAYA, 2010).

O espectro da autoimunidade é um estado progressivo da doença, que vai da saúde intensa, em uma extremidade, à doença degenerativa, na outra. Entre esses dois pontos existe uma ampla gama de estágios variados, mas relacionados, que se somam uns aos outros, geralmente movendo-se na direção de um agravamento da doença. É assim que sofremos dos

malefícios autoimunes bem antes de sermos diagnosticados com uma doença autoimune, e bem antes que os primeiros sintomas ocorram (O'BRYAN, 2018).

2.1.1. Autoimunidade e os transtornos mentais

Há uma longa história de ligação entre doenças autoimunes e transtornos em saúde mental e indivíduos com doenças autoimunes frequentemente sofrem de transtornos mentais e vice-versa. O Sistema Nervoso Central (SNC) e o Sistema Imunológico são fortemente interconectados e, nesse contexto, neurotransmissores e neuro-hormônios como os glicocorticoides desempenham um importante papel como mediadores entre os dois sistemas (LIU et al., 2020). Em termos dos mecanismos, várias hipóteses ligam doenças autoimunes e doenças mentais incluindo a “hipótese da inflamação e neuro degeneração”, presença de anticorpos na superfície dos neurônios, desregulação do sistema imune, o microbioma intestinal, a hipótese da higiene, fatores ambientais compartilhados incluindo o estresse psicológico e predisposição genética compartilhada para ambos os transtornos (JEPPESEN & BENROS, 2019; MILLER & RAISON, 2016).

Diferentes estudos investigaram esses mecanismos. Por exemplo, a infecção bacteriana ou viral aumenta a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo que células imunes e citocinas pró-inflamatórias entrem no sistema nervoso, resultando posteriormente em um estado inflamatório no cérebro e permitindo anticorpos circulantes, que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de transtornos mentais. Patógenos e antígenos estranhos também podem entrar no sangue através do aumento da permeabilidade do intestino ou do "intestino vazado" que induz inflamação sistêmica e pode aumentar o risco de transtornos autoimunes e mentais. Além disso, a composição do microbioma e o seu efeito na inflamação periférica também podem ser impulsionados pelo estresse psicológico. O estresse em si é um dos principais fatores de risco para transtornos mentais e o estresse psicológico agudo aumenta o nível de citocinas pró-inflamatórias, desencadeando um estado inflamatório crônico e resposta imune desregulada. Sintomas de doença autoimune também podem ser negligenciados em pacientes com transtorno mental como efeitos colaterais do tratamento ou medicamentos. Outro desafio clínico fundamental é o tratamento dessas doenças comórbidas. Vários estudos têm relatado que medicamentos anti-inflamatórios parecem ter efeitos antidepressivos e, da mesma forma, a maioria dos antidepressivos tem efeitos anti-inflamatórios específicos (KOHLER et al., 2014; MEHTA, 2020).

2.2. Dados epidemiológicos

2.2.1. Prevalência da Artrite Reumatoide

A AR é uma das doenças reumáticas mais frequentes. Sua incidência e prevalência apresentam variações entre as diferentes regiões geográficas do mundo. A maior parte das informações disponíveis vem da Europa e dos Estados Unidos (MOTA et al, 2011), onde ocorre em cerca de 0,5% a 1% da população caucasiana, com taxas mais baixas entre os descendentes de asiáticos e africanos. Dados a respeito da América Latina e do Brasil são mais escassos. Com base em estudos feitos em diferentes países da região, pode-se estimar uma taxa de prevalência de 0,4% para todo o continente (CARDIEL et al., 2006).

Há poucos estudos de prevalência de AR na América Latina. No México, um estudo revelou a prevalência geral de 1,6%, com maior frequência entre as mulheres (PELAEZ-BALLESTAS et al., 2011). No Brasil, um estudo realizado em Minas Gerais encontrou prevalência de 0,46% (ÁLVAREZ-HERNANDEZ et al., 2012). A AR é mais frequente em mulheres e na faixa etária de 30 a 50 anos, com pico de incidência na quinta década de vida (ALAMANOS et al., 2006). Todavia, o histórico familiar de AR aumenta o risco de desenvolvimento da doença de 3 a 5 vezes (JIANG et al., 2015; BRASIL, 2019).

Na América Latina, estudos mostram que a idade média de início da doença é por volta dos 40 anos, 10 anos mais cedo do que na população caucasiana da Europa e dos Estados Unidos (CARDIEL et al., 2006). A doença acomete ambos os sexos, mas há predomínio do feminino na proporção de 3:1, segundo estudos feitos na Europa e nos Estados Unidos (BURMESTER et al., 2012). Na América Latina, essa proporção foi estimada em cerca de oito mulheres acometidas para cada homem (CARDIEL et al., 2006). Um grande estudo multicêntrico, prospectivo e observacional foi desenvolvido pelo Grupo Latino-Americano de Artrite Reumatoide (GLADAR) a partir de 2003, envolvendo 14 países da América Latina. Foram incluídos de forma consecutiva nessa coorte 1.093 pacientes com AR precoce (menos de 1 ano de início dos sintomas). Dos pacientes incluídos, 85% eram mulheres. Os principais grupos étnicos identificados foram mestiços (indivíduos com ancestrais europeus e indígenas, 43%), caucasianos (31%), afro-latino-americanos (indivíduos com pelo menos um ancestral africano, 19%) e ameríndios (4%). A maioria dos pacientes (58%) era de classe socioeconômica baixa ou média baixa e 77% deles tinham menos de 12 anos de educação formal (CARDIEL et al., 2006; CARDIEL et al., 2012; CARVALHO, 2014).

2.2.2. Incidência dos transtornos de ansiedade e depressão

Dados publicados em 2017 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que a prevalência mundial do transtorno de ansiedade é de aproximadamente 3,6%, alcançando maiores proporções no continente americano quando relacionado ao sexo; para as mulheres, atinge 7,7% e para os homens, 3,6% (WHO, 2017). O Brasil, onde o transtorno de ansiedade está presente em 9,3% da população geral, se destaca, possuindo o maior número de casos de ansiedade entre todos os países do mundo (WHO, 2017; COSTA et al, 2019).

Alta prevalência, cronicidade e comorbidade levaram a OMS a classificar os transtornos de ansiedade como a nona causa de incapacidade mais relacionada à saúde (VOS et al., 2017). Em todo o mundo, os transtornos de ansiedade afetam fortemente os pacientes e a sociedade, representando 3,3% da carga global da doença e custando aproximadamente € 74 bilhões para 30 países europeus (GUSTAVSSON et al., 2010-2011). Globalmente, o uso do tratamento para transtornos de ansiedade é baixo, o que é mais problemático em países de baixa renda, mas também é um problema em países de alta renda (ALONSO ET AL., 2018; PENNINX et al., 2022).

De acordo com estudo epidemiológico a prevalência de depressão ao longo da vida no Brasil está em torno de 15,5%. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de depressão na rede de atenção primária de saúde é 10,4%, isoladamente ou associada a um transtorno físico. De acordo com a OMS, a depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida. Ocupa o 1º lugar quando considerado o tempo vivido com incapacitação ao longo da vida (11,9%). A época comum do aparecimento é o final da 3ª década da vida, mas pode começar em qualquer idade. Estudos mostram prevalência ao longo da vida em até 20% nas mulheres e 12% para os homens (BRASIL, 2022).

Estima-se que 21,0 milhões de adultos nos Estados Unidos tiveram pelo menos um episódio depressivo importante. Esse número representou 8,4% de todos os adultos americanos. A prevalência de depressão maior foi mais elevada entre as mulheres adultas (10,5%) em relação ao sexo masculino (6,2%) (NIMH, 2018). A prevalência de adultos com episódio depressivo maior foi mais alta entre os indivíduos de 18 a 25 anos (17,0%). A prevalência de episódio depressivo maior foi aumentada entre aqueles que relatam ter múltiplas (duas ou mais) etnias (15,9%) (NIMH, 2018).

2.3. A Artrite Reumatoide

A característica mais proeminente na AR é a dor simétrica e o inchaço das mãos, punhos, pés e joelhos (poliartrite), embora outras articulações possam ser afetadas. Os pacientes também podem apresentar monoartrite ou oligoartrite. Alguns pacientes com AR podem apresentar ou desenvolver mais tarde manifestações da doença em outros órgãos (às vezes sem envolvimento articular óbvio), como doença pulmonar intersticial (ILD), pericardite, derrame pleural ou bronquiectasia. Dada essa heterogeneidade clínica, a AR é provavelmente uma síndrome clínica que engloba vários subconjuntos de doenças, cada um caracterizado por desregulação imunológica que, se não tratada, pode levar a inflamação crônica e danos irreversíveis nas articulações ou órgãos (SPARKS, 2019).

Descobertas recentes sobre vias biológicas melhoraram a compreensão dos fenômenos associados à inflamação reumatoide e suas consequências. Novas moléculas e células na via biológica foram identificadas e são alvos de intervenção terapêutica (ALETAHA, ALASTI & SMOLEN, 2018).

Embora a causa da AR permaneça desconhecida, progressos significativos foram feitos na identificação de fatores de risco. HLA-DRB1 (o "epítipo compartilhado") é o mais forte de muitos fatores de risco genéticos conhecidos (RAYCHAUDHURI et al., 2012; OKADA et al., 2014). O tabagismo é o fator de risco de estilo de vida mais bem estabelecido para AR soropositiva (SUGIYAMA et al., 2010). Índice de massa corporal elevado, baixo consumo de álcool, ingestão dietética insalubre, má saúde bucal e baixo status socioeconômico também podem afetar a suscetibilidade à AR (QIN et al., 2015; SPARKS et al., 2018; GAN et al., 2017; LU et al., 2014). Como as mulheres estão em maior risco do que os homens, fatores reprodutivos e da menopausa podem desempenhar um papel importante (ORELLANA et al., 2017; BENGTSSON et al., 2017; SPARKS, 2019).

Ter um membro da família afetado aumenta o risco pessoal em três vezes; no entanto, a maioria dos pacientes com AR não tem história familiar (SPARKS et al., 2014). As manifestações precoces da doença, como o reumatismo palindrômico (episódios intermitentes autolimitados de artrite inflamatória com longos períodos de remissão), aumentam muito o risco de progressão para AR (CHEN et al., 2018; SPARKS, 2019).

Historicamente, a incapacidade progressiva e uma expectativa de vida encurtada eram quase universais para pacientes com AR, mas o prognóstico a longo prazo melhorou nas últimas duas décadas (ZHANG et al., 2017; MARKUSSE et al., 2016; LACAILLE et al.,

2016). Essas melhorias provavelmente resultam de diagnóstico precoce, tratamento agressivo antes do início de danos irreversíveis nas articulações ou órgãos e controle da inflamação crônica pelo uso generalizado e opções expandidas de drogas antirreumáticas modificadoras de doenças convencionais e biológicas (DMARD) (CARPENTER et al., 2017; SPARKS, 2019).

2.3.1. Dor e inflamação na pessoa com Artrite Reumatoide

Dor e incapacidade são queixas prevalentes na AR. Inflamação e destruição articular são tradicionalmente consideradas como causas da dor nociceptiva, mas a intensidade da dor nem sempre se correlaciona com o escore de atividade da doença (EAD) e danos estruturais. No entanto, o alívio da dor continua sendo uma prioridade para os pacientes (HEIBERG & KVIEN, 2002; SANDERSON, MORRIS, CALNAN, RICHARDS, & HEWLETT, 2010). A dor continua a ser uma preocupação para cerca de 40% dos pacientes que tomam Drogas Modificadoras de Atividade da Doença (DMARD) (SANDERSON et al., 2010). As dimensões emocionais e as consequências que a doença pode ter sobre a qualidade de vida podem ter um impacto significativo na intensidade da dor experimentada pelos pacientes. As células imunes e seus mediadores (citocinas) têm um papel emergente na regulação da dor (JI, CHAMESSIAN, & ZHANG, 2016; RAOOF, WILLEMEN, & EIJKELKAMP, 2018). Os tratamentos de AR, especialmente as Drogas biológicas anti-reumáticas modificadoras da doença (Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs – bDMARD) com seus efeitos de bloqueio de citocinas, podem ter propriedades redutoras de dor além de seus efeitos anti-inflamatórios e estruturais (HESS et al., 2011; VERGNE-SALLE et al., 2020).

2.3.2. A dor física e a dor psíquica

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP – International Association for the Study of Pain), revisou a definição de dor de forma a melhor atender sua complexidade, sendo a partir de 2020 então definida a dor como: “uma desagradável experiência sensorial e emocional associada a ou semelhante àquela associada a um dano tecidual real ou potencial”, e expandindo-se pela adição de seis pontos chave e para a etimologia da palavra dor para subsequentes contextos valiosos – 1) a dor é sempre uma experiência pessoal que é influenciada em vários graus por fatores biológicos, psicológicos e sociais; 2) dor e nociceção são fenômenos diferentes. A dor não pode ser inferida unicamente pela atividade nos neurônios sensoriais; 3) a partir de suas experiências de vida os indivíduos aprendem o conceito de dor; 4) o que uma pessoa relata como experiência de dor deve ser respeitado; 5) embora a dor comumente tenha papel adaptativo, ela pode apresentar efeitos adversos no

aspecto funcional, social e no bem estar psicológico; 6) a descrição verbal é apenas um dos diversos comportamentos para expressar a dor; a inabilidade para comunicar não significa negar a possibilidade de que um ser humano ou um animal não humano experiencie a dor (RAJA et al., 2020).

A dor é sempre subjetiva. É inquestionavelmente uma sensação em uma parte ou partes do corpo, mas é também sempre desagradável e, portanto, também uma experiência emocional (GORCZYCA et al., 2013).

Em resumo, a dor é uma entidade sensorial múltipla que envolve aspectos emocionais, sensoriais, culturais, ambientais e cognitivos; possui um carácter que varia de pessoa para pessoa, estando relacionada com o significado atribuído à situação presente, às experiências vividas anteriormente e às suas recordações, bem como à capacidade de compreender as suas causas e consequências. (MELZACK & WALL, 1982).

A dor é um fenômeno complexo, subjetivo e multidimensional referente a sensações, estímulos e reações. A dor é qualquer coisa que a pessoa que a sente diz que é, existindo sempre que ela diz que existe (PHIPPS et al, 2003).

Em outras palavras, a dor é um fenômeno somato-psíquico modulado pelo humor, pela moral e pelo significado que a dor assume para o indivíduo (TWYXCROSS, 2003).

A dor resulta de uma complexa atividade neurofisiológica, constituída por quatro passos: transdução, transmissão, percepção e modulação. A transdução consiste na condução dos estímulos nociceptivos à atividade elétrica nas extremidades das principais fibras aferentes. A transmissão é o canal pelo qual são enviados impulsos, desde os nervos aferentes principais até ao início dorsal da medula espinal onde há um conjunto de fibras que transportam mensagens dolorosas, ou seja, quando os nociceptores são estimulados, o impulso é conduzido até à medula espinal e até ao cérebro, provocando a sensação de dor no momento que atinge o cérebro. Quando o impulso atinge a medula espinal, a informação é transmitida ao cérebro pelo trato espinotalâmico, progredindo depois para o córtex somatossensorial onde é decodificada – percepção da dor. Resumindo, a percepção da dor consiste na tradução da resposta neural em sensação no córtex cerebral, onde a pessoa reconhece a sensação de dor (OTTO, 2000). Modulação é o controle da transmissão da dor e pode incluir quer inibição, que realce do estímulo nociceptivo (FERNANDES, 2009).

A percepção da dor consiste na forma como é interpretada/percebida a sensação dolorosa. Cada pessoa é única, tem comportamentos, experiências, atitudes e personalidades diferentes, o que leva a que interprete a dor de forma diferente. Neste âmbito, a percepção da

dor não depende somente da lesão corporal ocorrida, mas também de fatores psicossociais como a ansiedade, as experiências anteriores, o significado da dor, entre outras (CONIAM & DIAMOND, 1999).

A dor psicogênica, segundo Phipps et al, (2003), parece não ter uma base fisiológica, pelo contrário, parece ser originada pelo estado psicológico do doente. Normalmente a dor é acompanhada por ansiedade que pode evoluir à depressão e angústia.

Nos estudos de Wasilewski foi identificado que a intensidade da dor se correlaciona com a intensidade dos sintomas psicopatológicos – com quedas do humor e com sintomas de ansiedade e preocupação. Quanto maior a dor, pior o estado físico. Com o aumento da intensidade da dor, mais frequentemente os pacientes apresentavam ideação suicida, e sua intensidade era alta (WASILEWSKI et al., 2010).

A dor crônica age sobre o indivíduo e sobre a sua esfera de relações. O que acentua a psicodinâmica do doente crônico é a exposição à doença por tempo indeterminado (ANGERAMI et al, 2001).

O doente crônico teme a sua deterioração física, desvalorização e destruição o que realça a labilidade emocional, sendo este sofrimento mais importante para ele, muitas vezes, do que a biologia da patologia em si (HELMAN, 2003, citado por FERNANDES, 2009).

Os pacientes com longo histórico de distúrbios dolorosos também têm um aumento nos sintomas de depressão e ansiedade e pensamentos suicidas. Pacientes com sintomas mais graves de depressão e ansiedade também têm aumentados os problemas com a dor (WASILEWSKI et al., 2010; GORCZYCA et al., 2013).

2.3.3. Artrite Reumatoide e a ideação suicida

Artrite Reumatoide está associada ao comportamento suicida. Muitos estudos têm relatado que a ideação suicida é mais prevalente entre pacientes com artrite em comparação com aqueles que não têm a doença (FULLER-THOMSON & SHAKED, 2009). Um risco aumentado de suicídio também pode ser questionado para pacientes com AR devido ao curso crônico da doença, dor crônica e prevalência de sintomas de ansiedade e depressão (CALANDRE et al., 2018). Estudos têm mostrado aumento das taxas de mortalidade e aumento do risco de suicídio em pacientes com AR e depressão comórbida (TREHAME et al., 2000; ANG et al., 2005).

O suicídio é uma causa relevante de morte prematura, sendo a 13^a principal causa de morte em todo o mundo (BAILEY et al., 2011). Os transtornos mentais são particularmente relevantes a esse respeito, uma vez que uma forte associação tem sido encontrada entre a maioria deles e o risco de suicídio (HARRIS & BARRACLOUGH, 1997).

O papel das doenças somáticas como fatores de risco para comportamentos suicidas tem sido objeto de muito menos investigação. No entanto, diversos estudos recentes realizados em grandes amostras de sujeitos abordaram esse tema, descobrindo que o sofrimento de uma doença somática crônica aumenta significativamente o risco de suicídio (SCOTT et al, 2010; QIN et al., 2014; CALANDRE, 2017).

2.4. O eixo emoção/sistema imune

Os dois sistemas se desenvolveram quase lado a lado, e quando um se torna defeituoso, o outro frequentemente se torna também – um espelha o outro. Em condições normais ou “sadias”, desafios de diferentes origens, como patógenos ou traumas emocionais são amortecidos em proporções equivalentes pelos sistemas emocional e imunológico. Um exemplo disso é quando uma infecção se torna sistêmica. O corpo ativa a resposta-febre ajudando o sistema imune a enfrentar o patógeno. Em paralelo, o hospedeiro também experimenta uma resposta de doença: conjunto coordenado de mudanças comportamentais adaptativas destacados por “letargia, depressão, ansiedade, desconforto, perda de apetite, falta de sono, hiperalgesia”. A ação combinada de reações emocionais e imunológicas induzidas pela infecção tem o objetivo de impedir o hospedeiro de aumentar as chances de piorar sua condição (D’ACQUISTO, 2017).

Conforme levantado por Khandaker et al., 2014 a evidência inicial ligando a ativação imune a distúrbios psiquiátricos vem de estudos em pacientes com infecções, alguns realizados há mais de um século, e novamente implicando que as infecções (provavelmente através da ativação imunológica) podem induzir mudanças comportamentais e sintomas psiquiátricos (Fig. 2). Em segundo lugar, essa mudança teórica na hierarquia do corpo cerebral não minimiza a importância dos fatores psicossociais para a regulação imunológica, como mostrado por evidências de que a interrupção da função imunológica pelo estresse psicológico prejudica a cicatrização de feridas. (GOUIN & KIECOLT-GLASER, 2011; PARIANTE, 2015).

A sinalização imunológica contribui para a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) e outros processos neurobiológicos que modulam o comportamento afetivo diante da exposição ao estressor (HAROON et al, 2012).

A imunidade inata e adaptativa é essencial para a homeostase do SNC. Conseqüentemente, distúrbios no equilíbrio de células imunes, neurônios e células gliais

necessárias para a função saudável do SNC provavelmente modificarão o desempenho cognitivo (PAPE et al. 2019).

No cérebro, as citocinas produzidas pela micróglia e outras células do SNC são moduladores positivos cruciais de várias funções do SNC, como a manutenção da neuroplasticidade (STELLWAGEN & MALENKA, 2006; YIRMIYA & GOSHEN, 2011). No entanto, o excesso ou a atividade prolongada das citocinas inflamatórias perturba múltiplas funções neuronais, incluindo comprometimento da sinalização de neurotransmissores, interrupção da síntese, recaptação e liberação de neurotransmissores (DEVERMAN e PATTERSON, 2009; STEPHAN et al., 2012). Isso, por sua vez, afeta a função do neurocircuito, incluindo a implicada no humor e na cognição (DANTZER et al., 2008).

Um exemplo convincente da influência patogênica do sistema imunológico na função cerebral é a mudança de humor, comportamento social e habilidades cognitivas – conhecidas como comportamento de doença – sobre a infecção e a inflamação sistêmica. A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF, fora do SNC afeta o cérebro por vias neurais (principalmente vagais), interação com receptores de citocinas em células endoteliais cerebrais e/ou ativação microglial (D'MELLO & SWAIN, 2017). Os efeitos comportamentais, como o afastamento social e a fadiga, são assumidos como respostas adaptativas que aumentam a sobrevivência do indivíduo (KELLEY, 2003; PAPE, et al., 2019).

Finalmente, foi demonstrado que os estressores fisiológicos e psicológicos na presença de um fundo genético específico representam um fenômeno chamado "interação gene-ambiente (GxE)". Assim, o contexto genotípico individual pode aumentar o risco de transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse apenas na presença de exposição a estressores da vida e outras circunstâncias ambientais adversas. De fato, eventos adversos e traumáticos, especialmente quando experimentados no início da vida, como no período pré-natal, infância e / ou adolescência, têm sido sugeridos para afetar as trajetórias de desenvolvimento do cérebro (Fig. 2), levando a um risco aumentado de desenvolver transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse mais tarde na vida. (AGORASTOS et al., 2019; ROSA et al., 2018; CATTANEO et al., 2020)

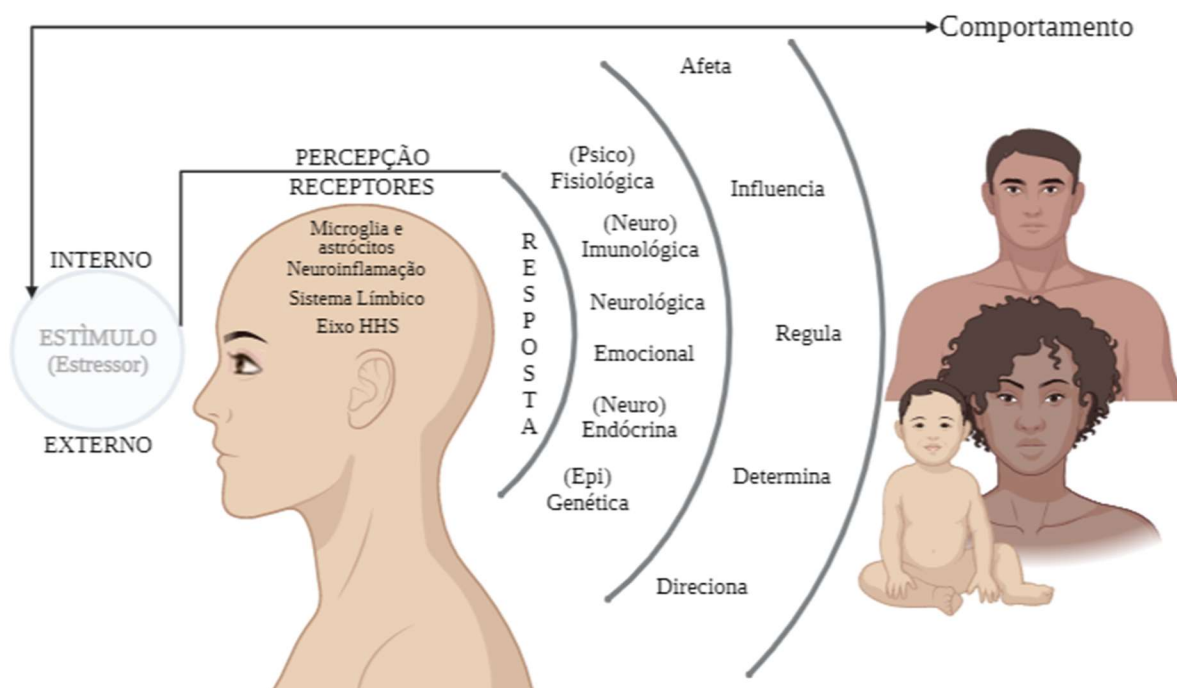


Figura 2. Entre o estímulo e o comportamento: abrangência do eixo emoção/sistema imune e suas consequências. Fonte: Criado no Biorender pela Márcia de Lorena Serra Maia.

2.5. Estresse

Hans Selye, (1952) foi o primeiro a definir o estresse como uma resposta inespecífica do corpo a qualquer demanda feita sobre ele. Foi demonstrado que a teoria de Selye sobre os efeitos do estresse é aplicável a qualquer tipo de estresse. Ele chamou de estresse negativo *distress* e estresse positivo *eustress*. Alguns cientistas o consideram o primeiro a demonstrar a existência de uma determinada doença de estresse, a síndrome do estresse ou a síndrome de adaptação geral. Selye também foi a primeira pessoa a descrever o sistema pelo qual o corpo lida com o estresse — o sistema hipotálamo-hipófise-suprarrenal (STOJANOVICH & MARISAVLJEVICH, 2008).

O estresse pode ser definido como uma reação psicofisiológica muito complexa que tem em sua gênese a necessidade de o organismo fazer face a algo que ameace sua homeostase interna. A reação do estresse pode ocorrer frente a estressores inerentemente negativos, como dor, fome, frio ou calor excessivo, ou em virtude da interpretação que se dá ao evento desafiador. De acordo com Lazarus e Folkman (1984), as atividades cognitivas, usadas pelo indivíduo para interpretar eventos ambientais, são fundamentais para o processo do estresse. As condições ambientais da pessoa podem embasar as diferenças nas avaliações cognitivas e características de personalidade podem ser fontes internas de estresse altamente significativas, determinando como cada pessoa reage a eventos da vida (LIPP, 2010).

O estresse é um processo e não uma reação única, pois no momento em que a pessoa é sujeita a uma fonte de tensão, um longo processo bioquímico se instala. Inicialmente ocorre uma mobilização hormonal, visando fortalecer o organismo a fim de capacitá-lo para a ação necessária no momento. Posteriormente, em razão da inabilidade de se manter a quebra da homeostase que ocorre nessa mobilização hormonal, o organismo que conseguiu sobreviver vem a se adaptar, ele aprende a resistir à tensão na qual se encontra. No início do processo, o estresse manifesta-se de modo bastante universal, com o aparecimento de taquicardia, sudorese excessiva, tensão muscular, boca seca e a sensação de estar em alerta (LIPP, 2010).

No âmbito psicológico e emocional do ser humano, o estresse excessivo produz cansaço mental, dificuldade de concentração, perda de memória imediata, apatia e indiferença emocional. A produtividade sofre quedas e a criatividade fica prejudicada. Autodúvidas começam a surgir em virtude da percepção do desempenho insatisfatório. Crises de ansiedade e humor depressivo se seguem. A libido fica reduzida e os problemas de ordem física se fazem presentes. Nessas condições a qualidade de vida sofre um dano bastante pronunciado e frequentemente os pacientes, nessa situação, relatam “vontade de fugir de tudo” (LIPP, 2010).

Quando o estresse é prolongado, ele afeta diretamente o sistema imunológico reduzindo a resistência da pessoa e tornando-a vulnerável ao desenvolvimento de infecções e doenças contagiosas. Em consequência da queda do sistema imunológico, doenças que permaneciam latentes podem ser desencadeadas. Úlceras, hipertensão arterial, diabetes, problemas dermatológicos, alergias, impotência sexual e obesidade podem surgir (LIPP, 2010).

2.5.1. O Eixo HHS – Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HHS) consiste em sinais estimulantes e “loops” de “feedback” negativos que regulam sua atividade (NICOLAIDES, KYRATZI, LAMPROKOSTOPOULOU, CHROUSOS, CHARMANDARI, 2015).

O eixo HHS e sua resposta neuroendócrina ao estresse, pertencentes ao sistema nervoso central (SNC), são extremamente relevantes para a comunicação como o sistema imunológico (LIPP, 2010).

A atividade do eixo HHS (Fig. 3) é governada pela secreção de hormônio liberador de corticotrofina (HLC) e de arginina vasopressina (AVP) pelo hipotálamo, os quais ativam a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise que, finalmente, estimula a

secreção de glicocorticoides (GC) pelo córtex adrenal (McEWEN, 2001; QUEVEDO & IZQUIERDO, 2020).

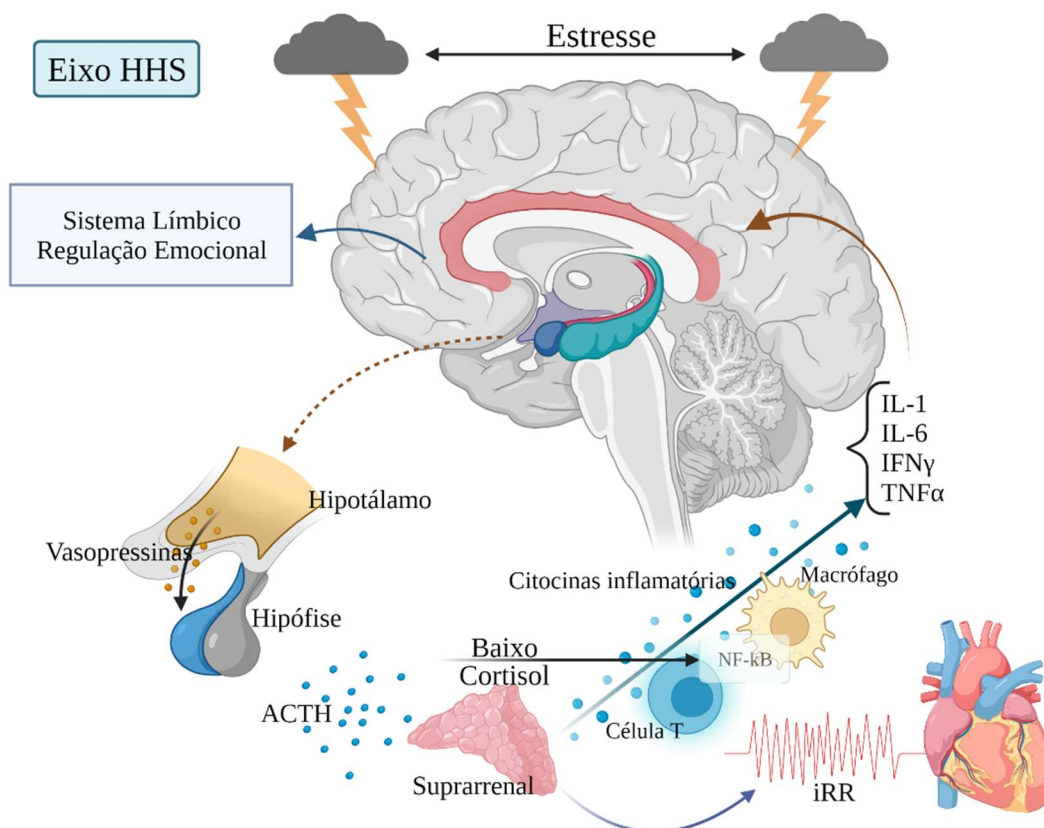


Figura 3. **Eixo HHS**. Liberação constante de cortisol quando sob estresse crônico leva à imunossupressão acarretando resposta imune com a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Fonte: Criado no BioRender por Serra Maia et al., 2023.

2.5.2. Estresse, doença autoimune e saúde mental

O impacto do estresse na função imunológica tem sido amplamente investigado utilizando-se de sujeitos com exposição a estressores como luto, discórdia conjugal, cuidado com um parente com doença crônica e estresse no meio acadêmico. Os paradigmas iniciais apoiaram um potencial efeito supressivo do estresse na função imunológica, incluindo a supressão da função das células natural killer (NK), a proliferação de linfócitos e a produção de células mononucleares de sangue periféricos (PBMC) de IL-2 e IFN- γ (SCHLEIFER ET AL., 1983; GLASER ET AL., 1987; MCCRAY & AGARWAL, 2011).

Episódios repetidos de stress psicológico agudo ou crônico podem induzir uma resposta de fase aguda, desencadeando um processo inflamatório crônico subsequente, como aterosclerose e certas doenças metabólicas (BLACK, 2003; FRIERI, 2003). Há evidências de que o fígado, o endotélio e os adipócitos são as fontes primárias de citocinas, particularmente de IL-6. A IL-6 e a proteína C-reativa (PCR) da fase aguda estão fortemente associadas, e

provavelmente desempenham um papel dominante no desenvolvimento do processo inflamatório, que leva à resistência à insulina, diabetes mellitus não dependente da insulina tipo II e síndrome metabólica X (BLACK, 2003). O fato de que o estresse psicológico pode ativar uma resposta de fase aguda, que faz parte da resposta inflamatória imunológica inata, é evidência de que a resposta inflamatória está contida na resposta ao estresse, e que o estresse pode induzir uma resposta inflamatória (CHIDA et al., 2005; STOJANOVICH & MARISAVLJEVICH, 2008).

2.6. Ansiedade

No DSM-5, *ansiedade* (francês: *anxiété*; Alemão: *Angst*) é definida como a antecipação de uma ameaça futura; distingue-se do *medo* (*peur*; *Furcht*), a resposta emocional à ameaça real ou percebida iminente. Além disso, o termo *preocupação* (*souci*; *Sorge*) no DSM-5, adiciona uma nuance, referindo-se aos aspectos cognitivos da expectativa apreensiva (CROCQ, 2015).

A Ansiedade é uma emoção normal. Do ponto de vista evolutivo, é adaptativa, pois promove a sobrevivência incitando as pessoas a se afastarem de lugares perigosos. Desde o século XX, a ansiedade também tem sido um transtorno nas classificações psiquiátricas. O limiar clínico entre a ansiedade adaptativa normal na vida cotidiana e a ansiedade patológica angustiante que requer tratamento está sujeito a julgamento clínico (CROCQ, 2015).

Os transtornos de ansiedade incluem transtornos que compartilham características de medo e ansiedade excessivos e perturbações comportamentais relacionadas. Medo é a resposta emocional a ameaça iminente real ou percebida, enquanto ansiedade é a antecipação de ameaça futura (DSM 5, 2014).

Obviamente, esses dois estados se sobrepõem, mas também se diferenciam, com o medo sendo com mais frequência associado a períodos de excitabilidade autonômica aumentada, necessária para luta ou fuga, pensamentos de perigo imediato e comportamentos de fuga, e a ansiedade (Fig. 4) sendo mais frequentemente associada a tensão muscular e vigilância em preparação para perigo futuro e comportamentos de cautela ou esquiva. Às vezes, o nível de medo ou ansiedade é reduzido por comportamentos constantes de esquiva. Os transtornos de ansiedade se diferenciam do medo ou da ansiedade adaptativos por serem excessivos ou persistirem além de períodos apropriados ao nível de desenvolvimento. Diferem do medo ou da ansiedade provisórios, com frequência induzidos por estresse, por serem persistentes (p. ex., em geral durando seis meses ou mais), embora o critério para a duração

seja tido como um guia geral, com a possibilidade de algum grau de flexibilidade (DSM 5, 2014).



Figura 4. Sintomas de Ansiedade. Fonte: Criado no BioRender por Márcia de Lorena Serra Maia

2.7. Depressão

Os transtornos depressivos estão relacionados a um "estado emocional doloroso" segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5, 2014). Além disso, a dor psicológica "insuportável" é uma das queixas mais frequentes associadas à depressão grave, e sua presença pode levar ao suicídio (SHNEIDMAN, 1993; CONEJERO et al., 2018).

Os transtornos depressivos incluem transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado (DSM 5, 2014).

Durante um episódio depressivo, a pessoa experimenta um humor deprimido (sentindo-se triste, irritável, vazio) ou uma perda de prazer ou interesse em atividades, durante a maior parte do dia, quase todos os dias, por pelo menos duas semanas. Vários outros sintomas também estão presentes, que podem incluir baixa concentração, sentimento de culpa excessiva ou baixa autoestima, desesperança sobre o futuro, pensamentos sobre morte ou suicídio, sono interrompido, mudanças no apetite ou peso, e sentir-se especialmente cansado ou com pouca energia (WHO, 2022).

Em alguns contextos culturais, algumas pessoas podem expressar suas mudanças de humor mais facilmente na forma de sintomas corporais (por exemplo, dor, fadiga,

fraqueza). No entanto, esses sintomas (Fig. 5) físicos não são devido a outra condição médica (WHO, 2022).

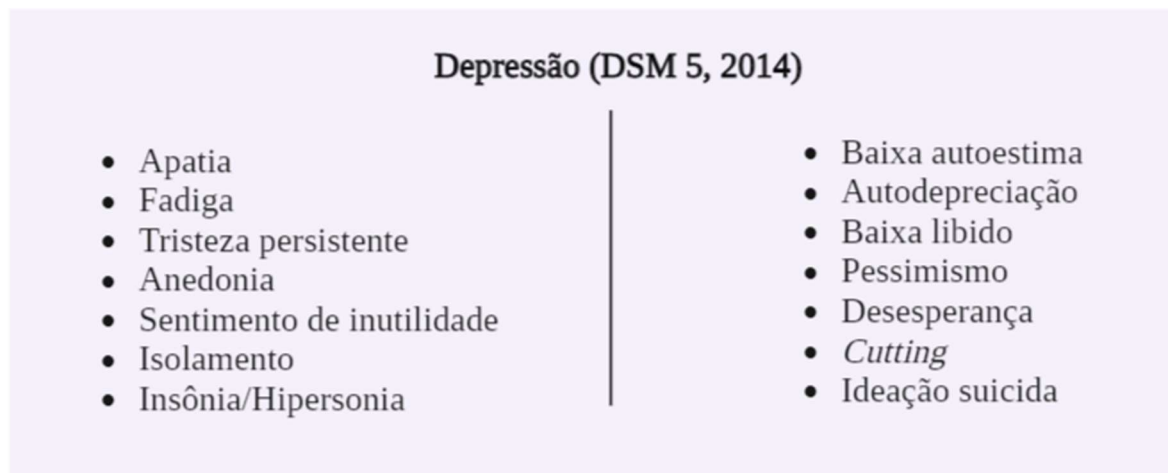


Figura 5. Sintomas de Depressão. Fonte: Criado no BioRender por Márcia de Lorena Serra Maia

Durante um episódio depressivo, a pessoa experimenta dificuldades significativas nas áreas pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional e/ou outras áreas importantes de funcionamento. Um episódio depressivo pode ser categorizado como leve, moderado ou grave, dependendo do número e gravidade dos sintomas, bem como o impacto no funcionamento do indivíduo (WHO, 2022).

2.8. Ansiedade e depressão na pessoa com Artrite reumatoide

Os pacientes não só reclamam de sintomas físicos, mas também experimentam estresse psicológico (Fig. 6). Em pacientes com AR uma diminuição na funcionalidade é acompanhada de deterioração dos aspectos social e de bem estar emocional (NAS et al., 2011).

Estudos têm mostrado que a artrite está associada a transtornos mentais, incluindo transtornos de humor e transtornos de ansiedade (MCWILLIAMS et al., 2008). Como a AR é uma doença crônica, muitos pacientes experimentam ansiedade e depressão ao longo da vida (RIBEIRO et al., 2013). Estudos relatam que aproximadamente 66% dos pacientes têm depressão e cerca de 70% têm sintomas de ansiedade (ISIK et al., 2007; VANDYKE et al., 2004).

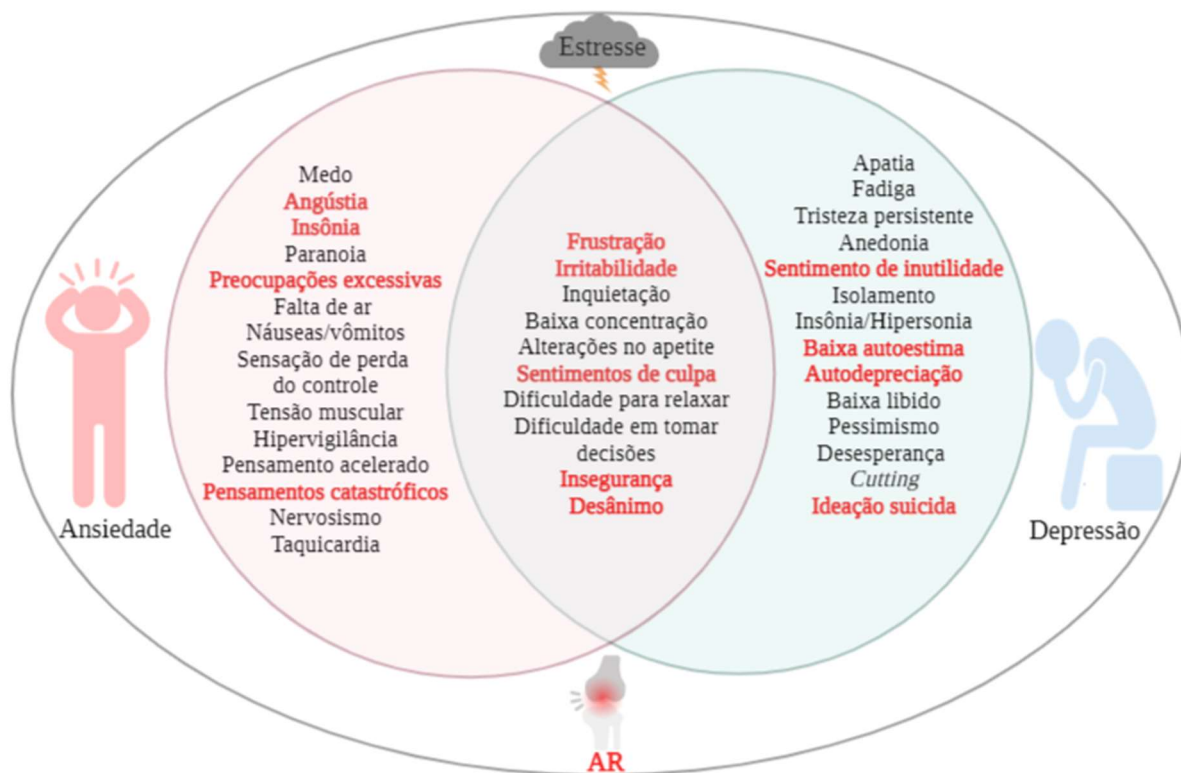


Figura 6. Sintomas de ansiedade e depressão em comorbidade entre si e com AR.
 Fonte: Criado no Biorender por Márcia de Lorena Serra Maia

A ansiedade é considerada patológica quando impacta a vida e a funcionalidade de um indivíduo e isso pode levar a uma diminuição da qualidade de vida aliada à diminuição do desempenho nas atividades diárias (RIBEIRO et al., 2013). Fatores como dor crônica, atividade física limitada, instabilidade dos sintomas da doença e curso clínico, juntamente com a imprevisibilidade do prognóstico, aumentam a prevalência de ansiedade em pacientes (ISIK et al., 2007). Acredita-se também que a ansiedade temporária vivenciada nos estágios iniciais da doença pode ser substituída pela depressão no futuro e pode ser o precursor da depressão (WITTCHEN et al., 2000). Da mesma forma, a depressão está associada a níveis mais elevados de dor e incapacidade, pior qualidade de vida e aumento da mortalidade em pacientes com AR. Comorbidades de depressão e ansiedade podem causar ataques de pânico, falta de confiança e tendências suicidas em pacientes com AR (RIBEIRO et al., 2013; BEŞIRLI et al. 2019).

Indivíduos acometidos pela AR experimentam ansiedade e sintomas depressivos em maior grau do que a população em geral (MOJS et al., 2011; MATCHAM et al., 2018). Sua ocorrência é explicada pelos mecanismos neuroimunobiológicos ou psicológicos. A hipótese neuroimunobiológica aponta para citocinas pró-inflamatórias, responsáveis por interromper o sistema serotoninérgico, como desempenhando o papel dominante no desenvolvimento de sintomas depressivos (MELLA et al., 2010; ZIARKO et al., 2019).

A abordagem psicológica, por outro lado, pressupõe que o comprometimento crescente decorrente da deterioração gradual da função articular causa sentimentos de desamparo, impotência e inutilidade, que contribuem para o surgimento e persistência dos sintomas depressivos (ZIARKO et al., 2019).

Pesquisas sobre as consequências da depressão em pacientes com AR indicam que indivíduos que apresentam sintomas depressivos complexos são mais suscetíveis à repetida recorrência de dor intensa (FIFIELD et al., 2001; ZAUTRA & SMITH, 2001). A experiência de sintomas depressivos dificulta ainda mais o enfrentamento e a convivência com a doença, que se manifesta como internações frequentes e consultas médicas entre outras coisas (ZAUTRA et al, 2007). Descreve-se uma dependência bidirecional: de um lado, o nível de depressão permite prever o grau de comprometimento físico e psicológico futuro; por outro lado, os limites físicos causados pela doença são preditores de futuros níveis de depressão (KEEFE et al., 2002). Como tal, as dependências têm as propriedades de um ciclo vicioso (ZIARKO et al., 2019).

2.9. O papel da inflamação nos transtornos de ansiedade e depressão

As citocinas pró-inflamatórias são encontradas em concentrações mais elevadas em pacientes com ansiedade e depressão (KONUK et al, 2007; YANG et al., 2007). Uma recente meta-análise encontrou que as concentrações sanguíneas do fator de necrose tumoral TNF- α e da interleucina 6 (IL-6) foram significativamente maiores em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) que aquelas encontradas em sujeitos saudáveis. Com o uso da técnica de culturas de células, um estudo recente demonstrou uma elevação significativa em ambos TNF- α e IL-17 no sobrenadante de culturas celulares de pacientes com transtorno de ansiedade generalizada que os encontrados nos controles saudáveis (DOWLATI et al., 2010). Visto que esses transtornos são frequentemente encontrados associados ao desenvolvimento da AR, esta pode ser usada como doença inflamatória modelo para elucidar a relação entre citocinas e sintomas psiquiátricos (LIU et al., 2012).

Marcadores biológicos (Tabela 1) como citocinas, podem alterar a atividade da amígdala e aumentar o comportamento semelhante à ansiedade em estudos pré-clínicos. As altas taxas de comorbidade entre os transtornos de ansiedade e várias condições médicas inflamatórias têm sido interpretadas como resultado de vias inflamatórias específicas (VOGELZANGS et al., 2010; YUENYONGCHAIWAT et al., 2017). Embora os transtornos depressivos, que são altamente comórbidos com transtornos de ansiedade, tenham sido repetidamente associados ao sistema imune (SCHWARCZ et al., 2012; QUAGLIATO &

NARDI, 2020 em QUEVEDO & IZQUIERDO, 2020), apenas alguns estudos investigaram a relação entre transtornos de ansiedade e inflamação (QUAGLIATO & NARDI, 2018). Esses estudos indicaram que certos marcadores inflamatórios se encontram elevados nos transtornos de ansiedade (QUAGLIATO & NARDI, 2018).

Tabela 1. Condições de saúde e respectivos marcadores biológicos

Condição de saúde	Marcador biológico	Referência
Estresse	Glicocorticoides (Cortisol)	Quevedo & Izquierdo, 2020
Ansiedade	IL-6, IL-17, TNF- α	Dowlati et al., 2010
Depressão	IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , PCR	Wohleb et al., 2016; Abelaira et al., 2014

As alterações imunológicas presentes no transtorno depressivo maior (TDM) podem representar um caminho para a compreensão da neurobiologia do transtorno (WOHLEB et al., 2016). É amplamente referenciado na literatura a presença de maior número de monócitos e neutrófilos circulantes, maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e IL-6 e TNF- α e aumento das proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa [PCR]) em indivíduos com transtorno depressivo maior (WOHLEB et al., 2016; ABELAIRA et al., 2014). O mecanismo pelo qual as alterações inflamatórias periféricas promovem alteração imunológica central parece ser pela ativação das células microgliais (RÉUS et al., 2015).

O processo inflamatório ocorre por meio de comunicação rápida e eficaz entre o sistema imune periférico e central, intermediado por interação bioquímica complexa. A ativação do sistema inflamatório periférico, pela presença de Padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) ou Padrões moleculares associados ao dano/perigo (DAMP), rapidamente é repercutida na micróglia do sistema nervoso central (SNC) mediante citocinas liberadas pelos neutrófilos e macrófagos mobilizados de modo periférico (MILLER & RAISON, 2016). A estimulação do fator nuclear NF- κ B resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-18 (MILLER & RAISON, 2016). A resistência aos glicocorticoides parece ser um dos fatores determinantes para manutenção do processo inflamatório cronicamente com desencadeamento de sintomas depressivos. A hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) foi associada a alteração do volume, da neuroplasticidade e da função do hipocampo (YOUNG et al., 2014) (RÉUS et al., 2020). Essas moléculas provocam resposta imunológica central ao ativarem a micróglia após cruzarem a barreira hematoencefálica. A micróglia responde à ativação de suas células com alterações em sua morfologia e funcionalidade (RÉUS et al., 2015). O estresse crônico promove redução do número de conexões sinápticas nas espinhas dendríticas do córtex pré-frontal e hipocampo.

Essa perda de conexões poderia contribuir para a desregulação do humor na depressão, especialmente se ocorrer nas regiões que regulam as emoções e o humor, por exemplo, a amígdala (DUMAN, 2014). Outra hipótese sobre o processo inflamatório no TDM propõe que as citocinas pró-inflamatórias estimulariam a indolamina-2,3-dioxigenase (IDO) nas células gliais a converter o triptofano em quinurenina, que se torna o ácido quinolínico (AQ) no cérebro. Além da depleção do triptofano, esse agente neurotóxico também se ligaria aos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), promovendo redução significativa nos níveis de serotonina (5-HT) e aumento da glutamina, ocasionando estado de excitotoxicidade (YOUNG et al., 2014) (RÉUS et al., 2020 em QUEVEDO & IZQUIERDO, 2020).

2.10. Terapias convencionais nos transtornos mentais

Uma série de tratamentos estão disponíveis atualmente para pacientes com depressão, incluindo medicamentos antidepressivos, eletroconvulsoterapia, psicoterapia e outros tratamentos somáticos. Após a descoberta de antidepressivos na década de 1950, uma revolução ocorreu no tratamento da depressão com uma redução considerável do risco de suicídio entre depressivos (HALL et al., 2003; ISACSSON et al., 1996). No entanto, os antidepressivos usados para tratar a depressão possuem várias limitações, como baixas probabilidades de remissão (apesar de múltiplas tentativas de tratamento, mais de 30% dos pacientes não conseguem a remissão) (RUSH, 2007) e baixa tolerabilidade (28% dos pacientes deprimidos deixam de tomar seus medicamentos no primeiro mês de tratamento e 44% descontinuam em 3 meses) (CASSANO & FAVA, 2004; LIN et al., 1995; SHAFIEE et al., 2017).

No passado, diferentes classes de antidepressivos estavam disponíveis, como antidepressivos tricíclicos (TCA) conhecidos como antidepressivos de "primeira geração", que atuam aumentando a disponibilidade extracelular de monoaminas (SCHATZBERG & NEMEROFF, 2009). No entanto, hoje em dia esses medicamentos raramente são usados devido a efeitos negativos à saúde associados ao seu consumo (BROWN et al., 1989; PREDICTABLE, 2006). Embora os efeitos colaterais dos antidepressivos mais novos não sejam tão significativos quanto os anteriores, esses ainda estão presentes em antidepressivos de segunda e terceira geração, como disfunção sexual, efeitos gastrointestinais, síndrome de descontinuação e etc. (PREDICTABLE, 2006; SHAFIEE et al., 2017).

No que diz respeito à ansiedade, há evidências da eficácia de certos medicamentos, como inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRI); no entanto, os medicamentos ansiolíticos atuais têm eficácia global insuficiente em tratamentos de curto e longo prazo e

possuem alguns efeitos adversos quando prescritos por longos períodos (BALDWIN et al., 2011). Assim, considerando as limitações associadas aos antidepressivos atualmente disponíveis e medicamentos ansiolíticos, há necessidade de uma terapia menos tóxica com desfechos mais favoráveis em pacientes deprimidos (SHAFIEE et al., 2017).

Embora existam tratamentos eficazes, aproximadamente um terço de todos os pacientes com depressão não respondem às terapias antidepressivas convencionais, contribuindo ainda mais para a carga global da doença (MILLER & RAISON, 2016).

2.11. Eletroestimulação como estratégia terapêutica

Pesquisas mostraram que estimulação cerebral não invasiva é eficaz e mais facilmente aceita do que drogas para transtornos psiquiátricos (VICARIO et al., 2019; WU et al., 2022).

Observou-se na última década o ressurgimento da técnica da aplicação de correntes elétricas diretas de baixa intensidade através do crânio, trata-se da “estimulação transcraniana por corrente contínua” (ETCC) (BRUNONI, BOGGIO & FREGNI, 2012).

Essa técnica vem sendo estudada para o tratamento de ansiedade, depressão e dores crônicas. Em relação à dor crônica, Fregni, (2012), destaca que o objetivo da técnica é influenciar regiões relacionadas à neuromatriz da dor para alterar o estado disfuncional da atividade cerebral. Nela a estimulação anódica induz o aumento da excitabilidade cortical, enquanto a catódica provoca sua diminuição (D'ANGELO & SILVA, 2017; BRUNONI, 2017). A eficácia da ETCC no tratamento da dor crônica, incluindo a dor neuropática, tem sido investigada por meio de múltiplos ensaios clínicos nos últimos anos. A ETCC modula a atividade neuronal espontânea que pode originar mudanças de longo prazo na neuroplasticidade (PINTO, COSTA, DUARTE & FREGNI, 2019).

Azmoodeh et al., (2021), apresentaram os resultados da investigação em pacientes com epilepsia mostrando que a ETCC poderia reduzir a depressão, ansiedade e estresse devido às mudanças que causou no sistema cerebral. Em primeiro lugar, os achados do estudo mostraram que o uso da ETCC sobre o córtex pré-frontal dorsolateral (CPFDL) diminuiu os escores de depressão nesses pacientes. Do ponto de vista neurobiológico, a ETCC é usada para neuromodulação, de tal forma que, enquanto o ânodo aumenta a taxa de disparo neural e despolariza a membrana, o cátodo causa hiperpolarização e inibição (DAS et al, 2016). Azmoodeh et al., (2021) destacam o uso da ETCC devido ao seu papel na modulação da excitabilidade cortical e no tratamento de transtornos psiquiátricos.

As técnicas de neuromodulação não invasiva podem ser utilizadas e indicadas por uma gama maior de profissionais da área de saúde, já que possuem várias vantagens quando

comparadas à farmacoterapia (não interagem de forma adversa com drogas, efeitos colaterais menores) ou à estimulação cerebral invasiva (dispensam procedimento neurocirúrgico, menor custo) (BRUNONI, BOGGIO & FREGNI, 2012).

3. JUSTIFICATIVA

Apesar de a neuromodulação não invasiva ser uma técnica conhecida desde 1930, foi somente nas duas últimas décadas que ela ganhou mais espaço no cenário da pesquisa, ciência e tecnologia, apresentando-se como alternativa promissora em substituição às terapias medicamentosas.

À despeito das intervenções farmacológicas muitos pacientes com AR continuam a experienciar sintomas como dor, fadiga e sofrimento psíquico, além de as medicações para AR também terem efeitos colaterais, especialmente quando administrados por longos períodos de tempo. Por ser a neuroestimulação não invasiva uma técnica de baixo custo, sem contraindicações, de fácil treinamento e não apresentando efeitos colaterais significativos, difundir as implicações de uma técnica inovadora favorece a consolidação de uma área de atuação clínica que possibilite oferecer tratamento alternativo e acessível à população.

Resultados animadores apresentados pelas pesquisas mais recentes com a neuroestimulação não invasiva no tratamento da dor crônica, de transtornos do humor e de transtornos de ansiedade, tornam possível a testagem de hipóteses em ensaios clínicos randomizados apoiados na prática baseada em evidências, a respeito também das interações funcionais entre a afetividade e o sistema imunológico.

Pouco se sabe sobre as interfaces que podem ser geradas em uma abordagem baseada no uso da neuroestimulação para o tratamento dos transtornos de humor e transtornos de ansiedade em pacientes com dores crônicas diagnosticados com AR, portanto, potencializar os estudos sobre o tema consiste em abrir possibilidades de aplicação, validação e viabilização das técnicas e estratégias terapêuticas.

3.1. Benefícios

Entre os benefícios potenciais da pesquisa estão a redução das substâncias inflamatórias no sangue e a redução dos níveis de cortisol, a melhora da frequência cardíaca, a diminuição dos sintomas de ansiedade e de depressão, a melhoria do bem-estar e da qualidade de vida dos participantes da pesquisa.

Considera-se um benefício a perspectiva de oferecer uma possibilidade de tratamento com custo-benefício promissor, visto que os benzodiazepínicos e ansiolíticos podem ser

dispendiosos, de uso prolongado e os efeitos adversos já conhecidos frequentemente desencorajam os usuários dessas drogas causando a descontinuação do tratamento; trata-se de uma ferramenta terapêutica altamente associável o que permite ao paciente realizar outras terapias simultaneamente. Sabe-se que a combinação de estratégias terapêuticas é amplamente recomendada por profissionais de saúde visando exclusivamente a melhora da condição de saúde da pessoa e favorecendo os efeitos positivos prolongados.

Outro grande benefício é o fornecimento de evidência sobre a ação da ETCC na correlação entre depressão e ansiedade e dor crônica em pacientes com AR. Estudos mostram que a ETCC tem grande evidência na melhora dos comportamentos emocionais, no entanto nenhum estudo apresentou dados específicos a partir de uma população diagnosticada com AR e sofrendo de dores crônicas concomitantemente com sintomas de ansiedade e depressão.

3.2. Riscos

De acordo com a Resolução CNS 466/12, item V, toda pesquisa com seres humanos envolve riscos em tipos e gradações variadas. Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução que define como “Risco da pesquisa – possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente”. A presente pesquisa conta com os recursos humanos e materiais necessários para assegurar o bem-estar do participante.

No que se refere a este protocolo de pesquisa, riscos com a coleta de material biológico podem ser minimizados tomando medidas preventivas como a adoção de equipamentos de proteção individual, adequada assepsia da superfície epidérmica para coleta de sangue, uso de materiais descartáveis e descarte apropriado de material hospitalar; monitoramento da verificação da frequência cardíaca e maior atenção dispensada ao momento em que o voluntário subir ou descer da maca visando reduzir a possibilidades de ocorrência de quedas; monitoramento do protocolo de neuroestimulação que constitui a intervenção neste estudo clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, merecendo maior atenção o estado das esponjas envolvendo os eletrodos, as quais devem estar devidamente embebidas em solução fisiológica evitando desconforto com uma eventual sensação de ardência local; atendimento gratuito pela equipe multiprofissional integrante dessa pesquisa em caso de reações adversas como dor de cabeça ou náusea; atendimento psicológico dispensado sem ônus aos participantes pela psicóloga responsável por esta pesquisa em caso de riscos relativos à dimensão psíquica dos participantes.

A participação no Estudo clínico implica obrigatoriamente na confidencialidade, assegurando-se que as respostas aos questionários sejam mantidas em sigilo, não sendo nenhum participante identificado durante as análises ou a divulgação dos resultados do estudo, salientando que os instrumentos de avaliação psicológica são de uso restrito do profissional psicólogo, sendo vedada a utilização por pessoa não habilitada ou profissional de outra área do conhecimento.

Caso algum participante sinta-se constrangido ou afetado negativamente de qualquer forma, é previsto que ele seja acolhido, ouvido de maneira empática por profissional qualificado e podendo optar pela suspensão imediata das respostas e até mesmo por sua exclusão voluntária da pesquisa.

A coleta da saliva para análise do cortisol é um procedimento não invasivo utilizando-se frascos esterilizados para coleta da saliva para evitar contaminações das amostras. Para minimizar os riscos durante a coleta de sangue, esse procedimento é realizado por profissional habilitado, utilizando produtos descartáveis e equipamento de proteção pessoal. Após a retirada do sangue a lesão de pele é protegida adequadamente. O material coletado deve ser armazenado em freezer a -20°C no Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFAM. A ETCC possui pouco risco. Alguns possíveis riscos são dor de cabeça e sensação de ardência ou queimação (se as esponjas não forem adequadamente embebidas em solução). A dor de cabeça é devido ao estímulo elétrico no couro cabeludo e não é persistente. O paciente pode tomar analgésico simples para essa circunstância. Para a avaliação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) não existe risco conhecido. No entanto, pode haver lesão na pele se a faixa elástica do cardiofrequencímetro for mal ajustada – esse risco é minimizado treinando-se adequadamente o pesquisador para esse atendimento.

4. HIPÓTESES

- a. A ETCC na área motora reduz os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com dor crônica diagnosticados com AR.
- b. A ETCC diminui a inflamação por meio da redução de citocinas inflamatórias em pacientes com dor crônica diagnosticados com AR.
- c. A ETCC aumenta a VFC e aumenta o comportamento vagal em pacientes com ansiedade, depressão e dor crônica diagnosticados com AR.
- d. A ETCC melhora a qualidade de vida de pacientes com ansiedade, depressão e dor crônica diagnosticados com AR.

5. OBJETIVO

5.1. Objetivo Primário

Avaliar o efeito da ETCC na área motora sobre os sintomas de ansiedade e de depressão em pacientes com dores crônicas diagnosticados com AR.

5.2. Objetivos Secundários

Avaliar o efeito da ETCC sobre, IL-6, IL-17, IL-18 e TNF- α e a sua correlação com os níveis de ansiedade e depressão em pacientes com AR.

Avaliar, por meio da VFC, o efeito da ETCC sobre o comportamento autonômico cardíaco de pacientes com ansiedade e depressão diagnosticados com AR.

Avaliar o efeito da ETCC sobre a qualidade de vida de pacientes com ansiedade e depressão diagnosticados com AR.

Avaliar o efeito agudo da ETCC sobre os sintomas de estresse de pacientes com AR que apresentem as comorbidades ansiedade e depressão por meio da quantificação do cortisol.

6. MATERIAL E MÉTODOS

6.1. Aspectos éticos

O estudo foi submetido ao comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal do Amazonas (UFAM) para apreciação e aprovação previamente à inclusão de participantes. Após aprovação (número CAAE: 55182422.5.0000.5020) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/UFAM) em 22 de março de 2022, o estudo foi submetido ao registro no site do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC - <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) e encontra-se sob o número RBR-2v2k9gg (acesso: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2v2k9gg>). Ainda, o estudo segue as diretrizes do *Standard Protocols Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRITS)* (CHAN et al., 2013) e as recomendações da *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* não farmacológico (BOUTRON et al., 2017). Todos os procedimentos seguem as boas práticas clínicas e laboratoriais e estão de acordo com os preceitos das Declaração de Helsinki e do Comitê de Harmonização Internacional.

6.2. Local do Estudo

O estudo foi organizado para ser conduzido no Laboratório de Dor, Neuromodulação e Reabilitação (LDNR), do prédio do Centro de Pesquisa em Saúde - CEPES da UFAM, localizado no bairro Centro, rua Afonso Pena, nº 691, da cidade de Manaus, Amazonas interligado à Faculdade de Medicina em parceria com o setor de reumatologia do Hospital Adventista de Manaus. Os dados e materiais biológicos dos pacientes devem ser armazenados em freezer -20°C no laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) localizado no bairro Coroado I, Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, da cidade de Manaus, Amazonas e as amostras mantidas adequadamente protegidas resguardando-se a identidade dos voluntários do estudo e por um período que se estenda impreterivelmente até o término das análises dos marcadores imunológicos, sendo cuidadosamente e imediatamente descartadas logo após a conclusão da pesquisa.

6.3. Tipo de Estudo

Este é um Estudo Clínico, randomizado, duplo cego e controlado por placebo, de centro único.

6.3.1. Participantes

Voluntários residentes na cidade de Manaus, adultos com idade a partir dos 18 anos completos no momento da inclusão no estudo que tenham sido diagnosticados com Artrite Reumatoide e apresentem como comorbidades a ansiedade e a depressão. Havendo concordância em participar recebem termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) impresso em duas vias a ser assinado previamente ao início de qualquer procedimento.

6.3.2. Seleção amostral

Não existe estudo que tenha avaliado até o presente momento a ação da ETCC e o impacto da diminuição da ansiedade e depressão em pacientes com Artrite Reumatoide (AR). No entanto o estudo de Khedr et al., (2017) aplicando ETCC na área M1 de pacientes com fibromialgia (uma síndrome dolorosa crônica) observou uma relação entre a redução da dor e a redução da ansiedade e depressão dessa população de estudo. Diante disso, para a depressão o tamanho de efeito calculado foi F de Cohen = 0,5 (grande tamanho de efeito) antes e após a estimulação e para a ansiedade F=1,6. Contudo o inventário utilizado no estudo de Khedr et al., (2017) foi o de Hamilton e em nosso estudo será utilizada a escala Beck. Por essa razão, adotamos uma conduta científica mais conservadora utilizando o tamanho de efeito moderado

F de Cohen=0,35. Para esse tamanho de efeito, admitindo-se erro do tipo I de 5%, poder amostral de 80%, dois grupos e duas medidas para o teste de ANOVA duas vias e aceitando perda amostral de 20% chegamos ao n de 60 pacientes, 30 em cada grupo. Para o cálculo foi utilizado o GPower (Universidade de Dusseldorf, Dusseldorf, Alemanha).

6.4. Elegibilidade

6.4.1. Critérios de inclusão

- Pacientes com dor crônica manifestada por período mínimo de 12 semanas
- Pacientes em tratamento clínico com DMARD sintéticas (Hidroxicloroquina, Sulfassalazina, Leflunomida, Metotrexato, Sais de ouro, Penicilamina, Actarite)
- Pacientes que apresentem dor em intensidade até 7 pela escala visual analógica da dor (EVA-Dor)
- Que apresentem sintomas de ansiedade de acordo com a escala Beck instrumento de avaliação psicológica – BAI – Inventário de Ansiedade de Beck
- Que apresentem sintomas de depressão de acordo com a escala Beck instrumento de avaliação psicológica – BDI – Inventário de Depressão de Beck

6.4.2. Critérios de exclusão

- Paciente que possuam outras doenças autoimunes não relacionadas a AR
- Que estejam em tratamento com DMARD biológicas
- Grávidas
- Que tenham diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior (TDM) - (>30 no score de avaliação segundo Inventário de Depressão de Beck - BDI)
- Com diagnóstico clínico de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) – (>31 no score de avaliação segundo Inventário de Ansiedade de Beck – BAI)
- Pacientes com histórico de doenças de pele
- Que façam uso de altas doses de opioides
- Com histórico de uso/abuso de drogas ilícitas
- Com implantes metálicos em região craniana ou facial
- Que usem marcapasso
- Com histórico de convulsões ou epilepsia
- Apresentando déficits neurológicos, cognitivos e motores

- Pacientes que foram submetidos à craniotomia
- Pacientes com diagnóstico oncológico
- Que possuam doença em fase descompensada (doença isquêmica do coração, doenças renais e/ou hepáticas).

6.5. Recrutamento

O recrutamento foi programado para ser realizado com os pacientes vinculados ao setor de reumatologia do Hospital Adventista de Manaus por meio telefônico.

6.5.1. Aderência

Foram estipuladas estratégias visando o aumento da aderência dos participantes, tais como: estabelecer uma relação saudável, clara, confiável e honesta com os participantes e familiares envolvidos, com objetivo de garantir sua segurança e participação; implementação de um cronograma de avaliações de forma flexível dependendo da disponibilidade dos participantes; realização de abordagens educacionais para o grupo de participantes e pesquisadores envolvidos no estudo; treinamento dos investigadores para estimular o participante a completar o protocolo, enfatizando a importância das sessões subsequentes; aplicação semanal de um questionário com os participantes para obtenção de feedbacks relacionados a aderência ao estudo.

6.6. Medidas para minimizar vieses: randomização e cegamento

6.6.1. Randomização

A lista de randomização é gerada eletronicamente, com um número aleatório de blocos composto por 4 a 6 participantes por bloco no software estatístico R versão 3.6.3 (Projeto R para computação estatística), utilizando o pacote blockrand. O processo de randomização é realizado por um pesquisador externo não envolvido na realização do estudo. O mesmo investigador é responsável por manter e proteger o sigilo de alocação e uma cópia da lista em um lugar inacessível dos participantes e equipe de pesquisa. Com objetivo de evitar possíveis erros e desorientações, os números aleatórios são acompanhados com “I” para intervenção e “C” para controle. A sequência de alocação é cegada para os pesquisadores e participantes do estudo. A alocação dos participantes para os grupos de intervenção somente é revelada após o indivíduo assinar o TCLE, garantindo desta forma o desconhecimento do status do grupo em todos os momentos do estudo.

6.6.2. Cegamento do estudo

No primeiro cegamento, os pesquisadores não sabem em qual grupo os pacientes estão alocados e nem se a corrente é placebo ou efetiva. No segundo cegamento, os pacientes não sabem em qual grupo estão alocados e recebem placebo sem saber se estão recebendo estímulo ou não.

Após a inclusão dos participantes, estes recebem a alocação e terapêutica de reabilitação, como segue:

- 1-Na lista de randomização, o pesquisador seleciona o próximo número de estudo;
- 2-Registra no formulário de alocação da terapêutica o número de estudo, a data de inclusão, o nome do grupo designado e as sessões e procedimentos do estudo a serem fornecidas;
- 3-Arquiva o formulário com a lista de randomização;
- 4- Preenche a página de alocação.

Somente os pesquisadores do Estudo que realizam a alocação permanecem não-cegos quanto aos braços atribuídos aos pacientes. Os membros da equipe de estudo, que avalia os participantes, não sabem para qual braço do Estudo cada participante foi alocado.

Além disso, para garantir a validade do estudo, participantes e pesquisadores são avaliados ao fim do estudo por meio da ferramenta Bang's Blinding Index (BBI) (BAND et al., 2004).

6.7. Critérios de parada e descontinuação da intervenção do estudo

6.7.1. Interrupção de administração

O regime da intervenção é mantido de acordo com o grupo indicado. Pacientes, ou seus familiares, que apresentem contraindicação em qualquer momento do estudo e decidam abandonar o estudo, ou mesmo precisem ser hospitalizados por qualquer motivo, são contatados nos dias de avaliação previstas no protocolo.

6.7.2. Retirada do tratamento randomizado ou do estudo

Os participantes têm garantido o direito de desistir da participação no estudo a qualquer momento, mediante solicitação, sem qualquer consequência, tendo apenas o consentimento retirado quando eles não desejarem mais participar do estudo e sinalizando a suspensão da autorização para que os investigadores mantenham esforços para continuar obtendo suas informações.

6.7.3. Descontinuação do estudo

O participante pode interromper o regime de atendimento do Estudo por qualquer um dos seguintes motivos; ‘

1. Solicitações de pacientes para descontinuar a intervenção do estudo;
2. Ocorrência de condição ou circunstância médica que exponha o paciente a risco;
3. Qualquer evento adverso grave (EAG), evento adverso clinicamente significativo, complicações laboratoriais graves, anormalidade, doença intercorrente ou outra condição médica que indique ao investigador que a participação não é segura;

A razão para a descontinuação do tratamento do estudo pelo participante deve ser documentada no formulário de relato de caso.

6.7.4. Retirada de participantes do estudo

Um participante pode ser removido do Estudo após inclusão pelos seguintes motivos:

1. Retirada do consentimento ou solicitação da descontinuação por qualquer motivo;
2. Morte do paciente;
3. Encerramento do estudo.

Pacientes que se retiram do estudo após assinatura do consentimento e administração do produto do Estudo, não são substituídos. O motivo da descontinuação do paciente do estudo é registrado no formulário de relatório de caso.

6.7.5. Descontinuação devido Quebra de Protocolo

É permitido que os voluntários que possuam 5 ou mais sessões realizadas, não falem mais que 3 sessões consecutivas ou 4 sessões ao total (20%) ao longo do período de tratamento, devendo a sessão perdida ser reagendada para o fim do período de intervenção. Os participantes que não contemplam o protocolo são considerados como *dropout* e não são incluídos na análise final dos dados. Entretanto, análises exploratórias são conduzidas para observar uma possível diferença entre os grupos de participantes. A descontinuação do tratamento por parte dos participantes em qualquer fase da pesquisa não está associada a nenhum tipo de evento adverso, desta forma, a ou desistência não acarreta prejuízos a sua saúde.

6.7.6. Interrupção do estudo

Esta pode ocorrer nas seguintes situações:

1. Os resultados do Estudo clínico não parecerem ser cientificamente convincentes;
2. Deixar de existir o interesse pelo braço do Estudo ou no caso de sua desatualização;
3. Em caso de descumprimento, por parte do investigador, de uma obrigação fundamental, incluindo-se a violação do protocolo do Estudo clínico, o descumprimento de leis e regulamentos cabíveis ou descumprimento das normas ICH (*International Council for Harmonisation*) relativas às Boas Práticas Clínicas;
4. Se o tratamento for instituído como tratamento padrão pelo Ministério da Saúde ou outra sociedade científica confiável, nacional ou internacional;
5. Os resultados encontrados em análises interinas contraindiquem a realização dos procedimentos de intervenção.

6.8. Procedimentos de Estudo e instrumentos de avaliação

Inicialmente é feita uma entrevista visando criar um vínculo de confiança. Neste contexto, é apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo G) e fornecendo as informações para que tenham melhor compreensão acerca dos processos pelos quais passarão, como os inventários psicológicos, coleta de material biológico entre outros procedimentos (Fig. 7) detalhados a seguir (Tabela 1), bem como a própria intervenção por meio da neuroestimulação.

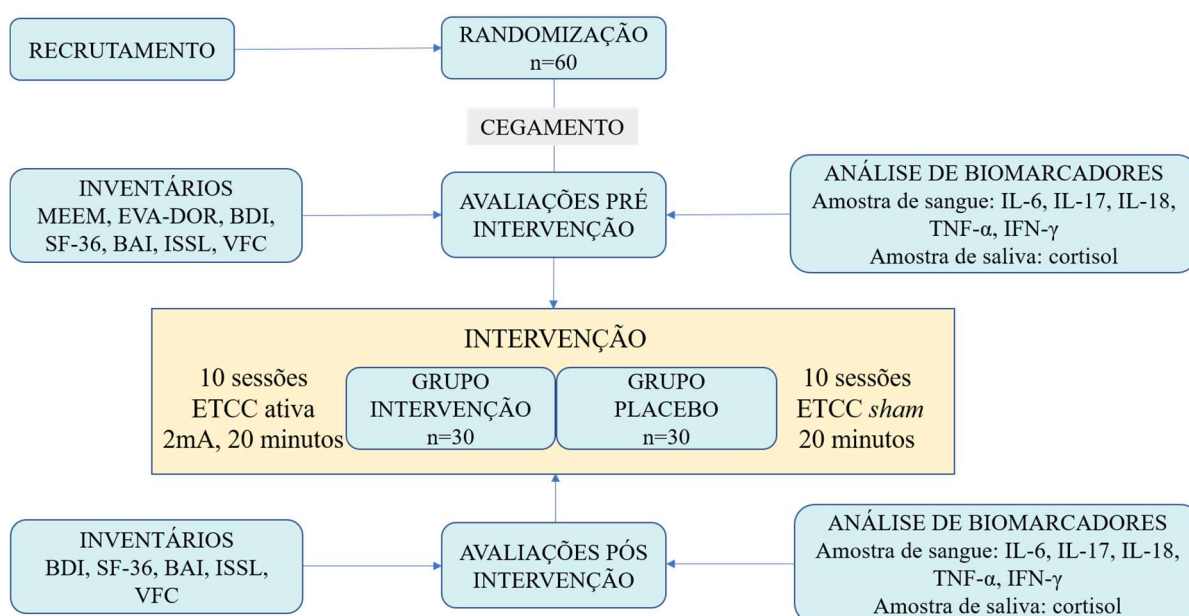


Figura 7. **Procedimentos pré-intervenção, intervenção e procedimentos pós-intervenção.** MEEM: Mini Exame do Estado Mental; EVA-DOR: Escala Visual Analógica da Dor; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; BDI: Inventário de Depressão de Beck; ISSL: Inventário de Sintomas de Stress de Lipp; VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca; SF-36: Short-Form 36 – qualidade de vida

Tabela 2. Item da avaliação e instrumento avaliativo

Condição avaliada	Instrumento de Avaliação/Material	Método
Funções cognitivas	Mini Exame do Estado Mental	Questionário
Qualidade de vida	Short Form 36	Questionário
Sintomas de Ansiedade	Inventário de Ansiedade de Beck	Questionário
Sintomas de Depressão	Inventário de Depressão de Beck	Questionário
Sintomas e fases do estresse	Inventário de Sintomas de Stress de Lipp	Questionário
Intensidade da dor percebida	Escala Visual Analógica da Dor	Questionário
Comportamento Autonômico Cardíaco	Variabilidade da Frequência Cardíaca	Cardiofrequencímetro
Perfil inflamatório (citocinas)	Amostra de sangue	Citometria de fluxo
Níveis de cortisol	Amostra de saliva	Ensaio imunoenzimático

6.8.1. Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

Aplicado em todos os voluntários, o inventário avalia diferentes parâmetros cognitivos, com questões agrupadas em 7 categorias, objetivando avaliar funções específicas como: orientação temporal (5 pontos), espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto) (Molloy, Alemayehu, Roberts, 1991). O escore varia de 0 a 30 pontos. O MEEM foi validado previamente para a versão Brasileira (LORENÇO, 2002).

6.8.2. Inventário de ansiedade escala Beck

Esse inventário foi originalmente desenvolvido por Beck, Epstein, Brown e Steer, em 1988 e adaptado por Cunha (2001), apresentando bons coeficientes de fidedignidade e validade. Este teste é composto de 21 itens que apresentam informações descritivas dos sintomas de ansiedade. Esses devem ser avaliados pelo sujeito em referência a si mesmo em

razão da gravidade e frequência de cada item numa escala de 0 a 3 pontos. Na correção, a soma das avaliações possibilita o escore geral que tem seu máximo em 63 pontos.

6.8.3. Inventário de depressão escala Beck

O Inventário Beck de Depressão (BDI) é uma das melhores medidas de autorrelato de depressão e é amplamente usado na pesquisa e na prática clínica. Atualmente, ele se encontra em sua segunda edição, que foi desenvolvida visando superar questionamentos de sua validade de conteúdo, a partir dos critérios diagnósticos do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – Quinta edição (DSM-V). O BDI é composto de 21 itens que avaliam a gravidade da sintomatologia depressiva em uma escala tipo *Likert* de 0 a 3.

Em relação aos pontos de corte, consideram-se valores entre 0 e 13 como “depressão mínima” ou “ausência de depressão”, valores entre 14 e 19 como “depressão leve”, valores entre 20 e 28 como “depressão moderada” e valores acima de 28 como “depressão grave”.

6.8.4. Inventário de Sintomas de Stress de Lipp (ISSL)

Inventário de Sintomas de Stress de Lipp (ISSL), fornece uma medida objetiva da sintomatologia do estresse em jovens acima de 15 anos e adultos. Sua aplicação leva aproximadamente 10 minutos e pode ser realizada individualmente ou em grupos de até 20 pessoas. O Instrumento é formado por três quadros referentes às fases do estresse. O primeiro quadro, composto de 15 itens refere-se aos sintomas físicos ou psicológicos que a pessoa tenha experimentado nas últimas 24 horas. O segundo, composto de dez sintomas físicos e cinco psicológicos, está relacionado aos sintomas experimentados na última semana. E o terceiro quadro, composto de 12 sintomas físicos e 11 psicológicos, refere-se a sintomas experimentados no último mês. Alguns dos sintomas que aparecem no quadro 1 voltam a aparecer no quadro 3, mas com intensidade diferente. No total, o ISSL apresenta 37 itens de natureza somática e 19 psicológicas, sendo os sintomas muitas vezes repetidos, diferindo somente em sua intensidade e seriedade. A fase 3 (quase-exaustão) é diagnosticada na base da frequência dos itens assinalados na fase de resistência (ROSSETTI et al., 2008).

6.8.5. Análise do marcador biológico para estresse

A avaliação biológica do estresse dos participantes do estudo é realizada por meio da coleta de saliva e sua posterior análise quantitativa utilizando o kit SalivaBio Oral Swab (SOS) Salimetrics, contendo algodão para posicionamento sublingual durante 3 minutos. Após o período de 3 minutos o algodão é depositado em tubo pertencente ao kit e acondicionado em

freezer a -20°C . Para a dosagem do cortisol salivar utiliza-se o kit da Salimetrics®, que permite a sua quantificação na saliva, por ensaio imunoenzimático (EIA), por meio do kit: High Sensitivity Salivary Cortisol EIA kit (Salimetrics, State College, USA), seguindo-se o protocolo determinado pelo fabricante.

6.8.6. Perfil Inflamatório

A atividade inflamatória é avaliada por meio da análise das citocinas de perfil pró-inflamatório, as interleucinas IL-6, IL-17, IL-18 e o fator de necrose tumoral (TNF) do tipo α além do interferon gama (IFN- γ). As concentrações séricas das citocinas serão medidas por Citometria de fluxo *Cytometric Bead Array* (CBA) flex para IL - 6, IL- 17, IL-18 e TNF - α e o IFN- γ (BD Bioscience, San Jose, Ca, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. Um citômetro de fluxo FACS Calibur (BD Bioscience, San Jose, Ca, EUA) será usado para ler as amostras. As concentrações (pg/mL) e as intensidades médias de fluorescência de cada citocina serão calculadas usando o software BD FACAP Array v1.0.1 (BD Bioscience, San Jose, Ca, EUA). A coleta de sangue é realizada por um profissional capacitado e experiente, obedecendo as normas previstas na resolução 441/11 do CNS, Portaria do Ministério da Saúde 2.201/11 e resolução ANVISA nº302 e nº50. As medidas serão realizadas pré e pós intervenção, isto é, tendo o(a) voluntário(a) concordado com o termo de consentimento e assinado o documento, uma coleta de sangue do(a) voluntário(a) é efetuada antes da aplicação dos inventários, da avaliação da VFC e da implementação do protocolo de estimulação elétrica; bem como, uma segunda coleta de sangue é efetuada após o 10º dia de intervenção.

A coleta do material biológico é efetuada por um profissional habilitado, usando luvas de látex, máscara e seringas descartáveis. A coleta do sangue se faz necessária para a análise dos marcadores imunológicos presentes e para que se obtenha parâmetros que os liguem aos desfechos da pesquisa é fundamental que as coletas ocorram em dois momentos: antes da intervenção e após a intervenção. No instante da coleta do sangue o(a) voluntário(a) deve já ter sido entrevistado e respondido aos inventários de ansiedade, depressão e estresse, tendo também sido verificada a variabilidade da frequência cardíaca. As seringas utilizadas na coleta são descartadas em recipiente apropriado para descarte de lixo hospitalar.

6.8.7. Avaliação do Comportamento Autonômico Cardíaco

O comportamento autonômico cardíaco é avaliado através da análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). A VFC será calculada por modelos matemáticos e estatísticos lineares, no momento de maior estabilidade de sinal de no mínimo de 256 intervalos R – R

(iRR) durante 10 minutos na postura supino. Todos os artefatos devem ser retirados através de inspeção visual, pelos seguintes parâmetros: Todos os batimentos ectópicos ou artefatos do sinal são analisados e valores que diferirem ± 20 bpm da média são excluídos manualmente, sendo que o segmento analisado deve ter mais que 90% dos batimentos sinusais puros (MENDES et al., 2013). Os dados do iRR são captados por cardiofrequencímetro (Polar RS800cx, Polar, Kemple, Finlândia). Os parâmetros analisados são os do domínio do tempo, no domínio da frequência e no domínio não linear, calculado pelo software Kubios 3.0 (Universidade de Kuopio, Kuopio, Finlândia).

Para a análise do domínio do tempo, são utilizadas as seguintes variáveis: Média dos iRR e o desvio-padrão de todos os iRR normais, em ms (SDNN), a quais são índices estimativos do comportamento simpático e parassimpático; e a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iRR sucessivos menos 1, em ms (rMSSD), a qual é representativo do comportamento parassimpático (Task Force, 1996). Para a análise do domínio da frequência os componentes do espectro de potência serão decompostos utilizando a análise autorregressiva através das seguintes variáveis: componentes de baixa frequência (BF), em unidades absolutas e normalizadas (BF e BFun, respectivamente), a qual compreende o espectro de 0.04 até 0.15 Hz, e representativo do comportamento simpático (BF e BFun) e com alguma contribuição do comportamento parassimpático; componentes de alta frequência (AF), em unidades absolutas e normalizadas (AF e AFun, respectivamente), a qual compreende o espectro de 0.15 até 0.40 Hz, e representativo do comportamento parassimpático e influenciado pela modulação respiratória; e a razão BF/AF, representativa do comportamento simpático e parassimpático (AKSELROD et al., 1981; MALLIANI et al., 1991; TASK FORCE, 1996; SZTAJZEL et al., 2004). Para a análise do domínio não linear, os iRR são analisados pelo cálculo de Poincaré e descrevendo as seguintes variáveis: Desvio padrão perpendicular a linha de identidade do iRR (SD1), a qual é representativo do comportamento parassimpático e desvio padrão ao longo da linha de identidade do iRR (SD2), a qual é representativo da VFC total, e as variáveis da complexidade da FC pela ApEn, Sample Entropy, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ (TASK FORCE, 1996).

A coleta da VFC é realizada em ambiente silencioso e tranquilo e os voluntários são orientados um dia antes da avaliação a atenderem às seguintes recomendações na manhã da avaliação como: não ingerir café preto ou misturado, chá, refrigerante e chocolate. A avaliação é realizada em uma sala com temperatura entre 22°C a 27°C, onde o voluntário permanece na posição supino até a conclusão do tempo estimado de 10 minutos. Para aquisição dos dados é realizada a telemetria com cardiofrequencímetro por cinta elástica com receptor e transmissor

de frequência cardíaca ao nível do processo xifoide, umidificado para favorecer a condução do sinal cardíaco (FC e iRR) que será transmitido ao computador. A coleta da VFC é realizada um dia antes da intervenção e um dia depois da última sessão de intervenção com neuroestimulação.

6.8.8. Avaliação da Qualidade de Vida (SF-36)

O short-form. (SF) 36 em português aplicado antes e após a intervenção (CAMPOLINA et al., 2008). O SF – 36 é dividido em 8 escalas com itens representativos: Capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens) e saúde mental (5 itens). O cálculo do score seguirá o recomendado por Ware et al., (2000).

6.9. Intervenção

Foi proposta a realização da intervenção em sala climatizada no Laboratório de Dor, Neuromodulação e Reabilitação (LDNR), no 3º andar do prédio do Centro de Pesquisa em Saúde - CEPES da UFAM, localizado no bairro Centro, rua Afonso Pena, nº 691, da cidade de Manaus, Amazonas interligado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas.

Após adentrar a sala reservada, o(a) voluntário(a) é orientado a ocupar uma cadeira ou uma maca permanecendo sentado(a) se preferir, ou deitado se preferir ocupar a maca, até o término da intervenção (duração de 20 minutos, sendo 10 sessões consecutivas de intervenção, com intervalo de dois dias em função do final de semana - sábado e domingo). As intervenções foram programadas para ocorrer em horário acordado com o(a) voluntário(a) em atenção a sua disponibilidade de tempo e conforto, podendo ocorrer no período matutino das 8:00 às 11:00 ou no período vespertino das 14:00 às 17:00.

Toda as pessoas envolvidas na recepção do(a)s voluntário(a)s bem como na coleta de dados em contato direto ou indireto com participantes do estudo e equipe responsável devem trajar jaleco branco identificado com nome próprio e identidade visual do estudo clínico; usando máscara e álcool em gel para higienização das mãos.

6.9.1. Protocolo de estimulação elétrica

O protocolo foi construído segundo Ahmadizadeh et al., (2019): O eletrodo anódico da ETCC será ligado ao eletroestimulador (Microestim foco research, NKL, Santa Catarina, Brasil) que fornecerá corrente contínua via um par de eletrodos de esponja embebidos em soro

fisiológico. A montagem dos eletrodos sobre o escalpo obedece ao Sistema Internacional 10-20 do Eletroencefalograma (EEG) sendo o eletrodo anódico posicionado sobre a área do córtex motor primário (M1 – C3 ou C4) e o eletrodo catódico sobre a área supra orbital contralateral (SO – Fp1 ou Fp2) Fig. 8 e Fig. 9. Foi planejada estimulação elétrica de 2 mA. O protocolo tem rampa de subida de 30 segundos, 20 minutos de estímulo elétrico e 30 segundos de rampa de descida (Fig. 10). Os pacientes alocados no grupo para falsa estimulação são submetidos aos mesmos protocolos, mas não recebem nenhuma estimulação elétrica.

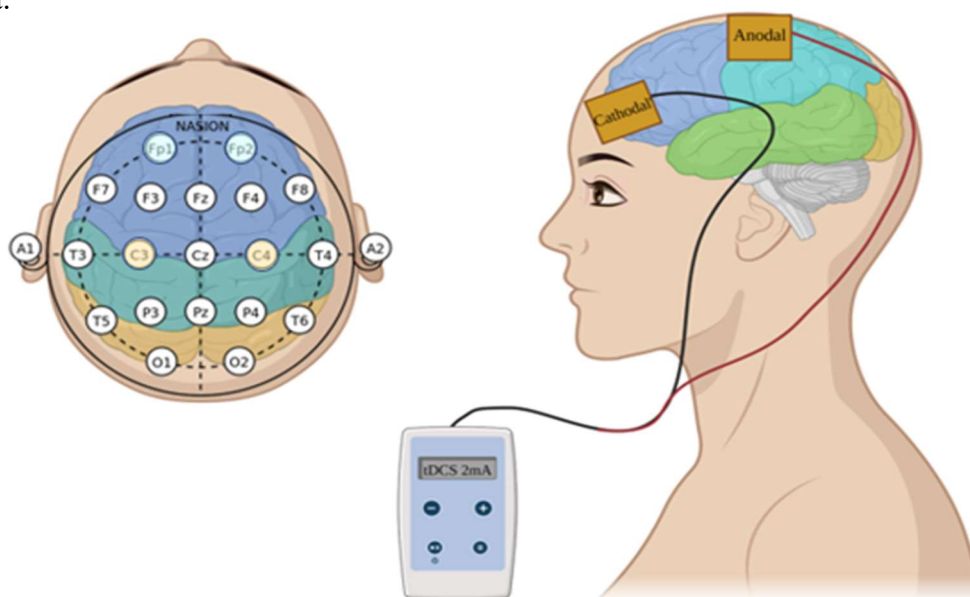


Figura 8. Posição dos eletrodos segundo o sistema 10-20 do EEG. Eletrodo anódico na área do córtex motor primário (M1 – C3 ou C4) e eletrodo catódico sobre a área supra orbital contra lateral (Fp1 ou Fp2). Vista lateral. Fonte: Criado no BioRender por Márcia de Lorena Serra Maia.

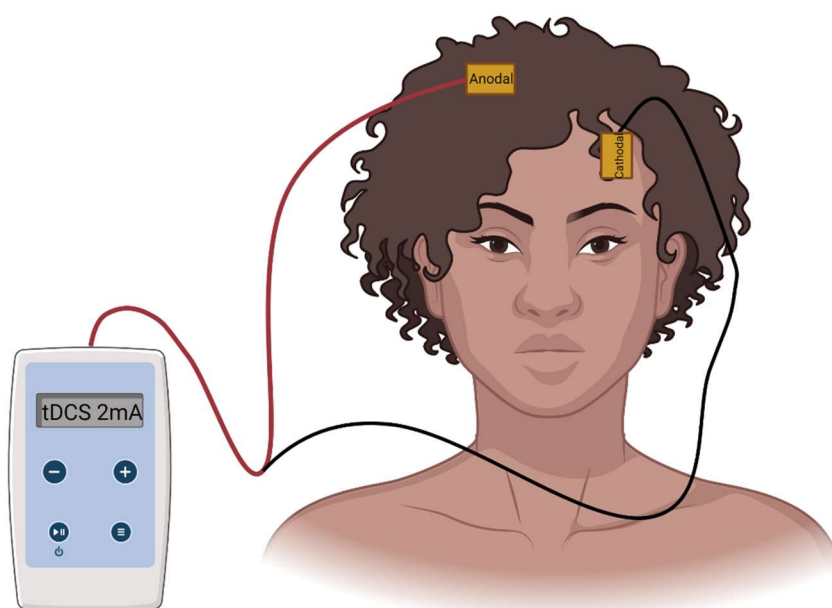


Figura 9. Posição dos eletrodos segundo o sistema 10-20 do EEG. Vista frontal. Fonte: Criado no BioRender por Márcia de Lorena Serra Maia.

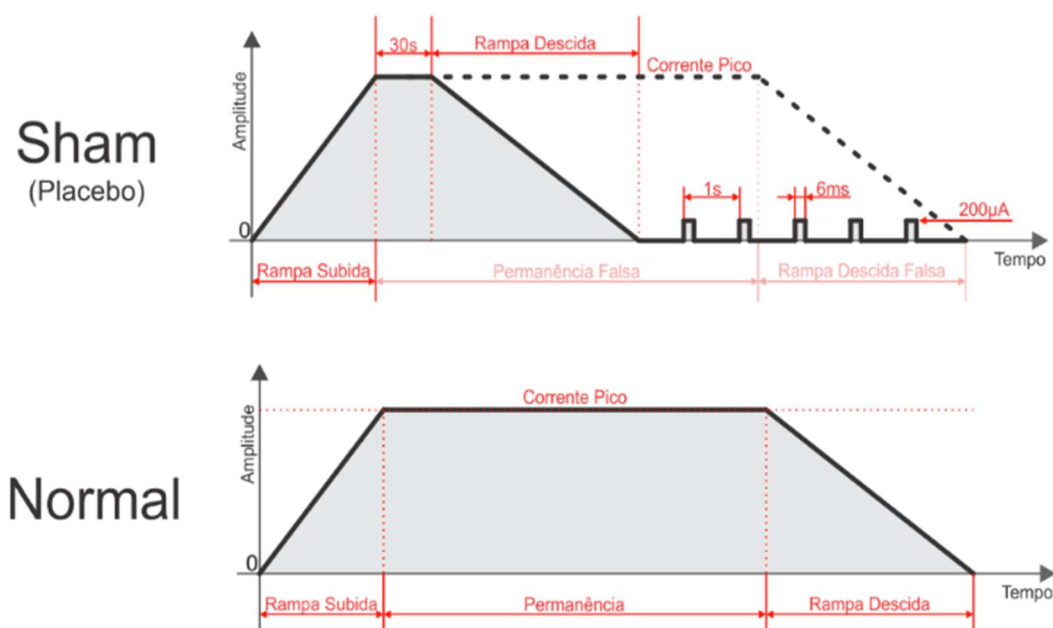


Figura 10. **Estimulação efetiva x placebo.** Estimulação **normal** (ativa): rampa subida e tempo de permanência do pico da corrente de 20 minutos seguido de rampa de descida. Estimulação **placebo** (Sham): rampa de subida e estimulação ativa por 30 segundos, seguido da rampa descida, com simulação da corrente em curtas estimulações de 1 segundo e 6 milissegundos pelo mesmo período de tempo, 20 minutos (simulando rampa de descida).

6.10. Análise estatística

Para análise estatística foi determinado avaliar a natureza da distribuição das variáveis pelo teste de Shapiro – Wilk. As medidas de tendência central e dispersão serão organizadas e variáveis com distribuição normal sendo descritas em média e desvio padrão, já variáveis com distribuição não normal sendo descritas em mediana e intervalo de variação. Para avaliação da homogeneidade das variáveis foi escolhido o teste de Levene. Os modelos de investigação foram análise da média pelo teste *t* Student (associado ao fator de Welch's quando não há homogeneidade) ou da mediana pelo teste Mann – Whitney dependendo da distribuição da amostra. Para análise da diferença entre tempo e grupo foi escolhido ANOVA duas vias (distribuição normal) ou Teste de Kruskal Wallis e Friedman (distribuição não normal), e os testes *post hoc* correspondentes para cada teste. O nível de significância aceito é de $\alpha = 5\%$. Os programas escolhidos para processamento dos dados foram Graphpad Prism v.9.2 (Graphpad, CA, EUA) e Jamovi v1.2 (Jamovi Project, Sydney, Austrália). Além disso, foi decidido fazer uma correlação linear a fim de avaliar a relação entre o perfil inflamatório e os estados ansiosos, depressivos e de estresse dos voluntários.

6.11. Dados Faltantes

Para este estudo a análise estatística considera análise por intenção de tratar para lidar com os possíveis dados faltantes. Esta estratégia foi escolhida por abordar uma análise mais conservadora do efeito do tratamento. Além disso, é esperado que a maioria dos dados faltantes sejam considerados perdas ao acaso (missing at random - MAR), desta forma, relacionadas com a intervenção e não com o desfecho. Tanto perdas ao acaso como perdas completamente ao acaso (missing completely at random - MCAR) são analisadas pelo método de imputação múltipla. Caso os dados faltantes sejam classificados como perdas não-aleatórias (missing not at random - MNAR), estes são analisados pelo método de máxima verossimilhança (Maximum Likelihood Technique). Devido ao desenho deste Estudo, era esperada uma baixa perda de *follow-up*, contudo, uma taxa de 20% de *dropout* foi estimada para o cálculo amostral. Para lidar com os dados faltantes, todos os *dropouts* seriam monitorados ao longo do Estudo.

7. DEFINIÇÕES DO PROTOCOLO

7.1. Definição de documentos fonte

Todos os dados e informações solicitados na ficha clínica devem ser coletados no prontuário eletrônico dos pacientes ou em entrevistas com o paciente ou seu cuidador, incluindo sinais vitais e clínicos, doenças concomitantes e quaisquer eventuais medicamentos de uso do paciente. Os dados demográficos ficam registrados no arquivo do centro ou no arquivo médico do paciente, juntamente com a documentação pertinente aos critérios de elegibilidade. Informações clínicas e dos resultados dos exames laboratoriais devem ser digitados pela equipe em *tablets* e *laptops*, com conexão on-line com o *REDCap*.

7.2. Instruções de segurança

A segurança e a tolerabilidade dos tratamentos são avaliadas a partir do registro dos Eventos Adversos (EAs) e da classificação das avaliações laboratoriais e dos sinais vitais. Todas as anormalidades laboratoriais – com Grau 2 ou maior para dados biológicos – com anormalidades clinicamente significativas (independente do grau) devem ser acompanhadas até a sua resolução ou até que ocorra estabilização da sua progressão.

7.3 Monitoramento dos eventos adversos

Todos os eventos devem ser controlados e relatados em conformidade com as regulamentações aplicáveis e incluídas no relatório final do estudo clínico. Todos os sintomas físicos/clínicos descritos em cada visita devem ser registrados como um evento adverso se ocorrerem ou se agravarem durante o estudo e forem considerados como relacionados ao protocolo do estudo.

7.4. Definições de Evento Adverso (EA) e Evento Adverso Grave (EAG)

Um EA é qualquer ocorrência médica não desejada em um paciente ou participante de estudo clínico a quem realize uma intervenção, sendo que essa ocorrência não necessariamente precisa ter relação causal com o tratamento. A priori, os desfechos de eficácia especificados no protocolo não devem ser considerados como EAs, salvo se, em razão da evolução, da gravidade ou de quaisquer outras características desses eventos, o investigador, segundo seu julgamento clínico, considerá-los excepcionais para o quadro em questão. Um EA Grave é qualquer ocorrência médica não desejada que, em qualquer dose:

1. Resulte em morte ou imponha risco à vida;
2. Exija a hospitalização do paciente ou o prolongamento de uma hospitalização já existente;
3. Resulte em invalidez/incapacidade persistente ou significativa;
3. Defeito de nascimento ou uma anomalia congênita;
4. Constitua um evento importante do ponto de vista clínico.

Com base em uma análise clínica e científica, são decididas as demais situações em que encaixe o relato urgente, como por exemplo eventos médicos importantes que possam não impor risco à vida imediatamente nem resultar em morte ou hospitalização, mas que possam deixar o paciente vulnerável ou exigir intervenção para evitar um dos outros resultados relacionados na definição acima.

7.5. Documentação de apoio e considerações operacionais

7.5.1 Considerações regulatórias, éticas e de supervisão do estudo

Este Estudo foi planejado para ser conduzido em conformidade com os princípios estabelecidos no Relatório de Belmont: Princípios Éticos e Diretrizes para a Proteção de Seres Humanos da Pesquisa.

7.5.2. Processo de consentimento informado

O consentimento informado é um processo iniciado antes de um indivíduo concordar em participar de um estudo e continuar durante toda a participação do indivíduo. Os participantes devem receber apresentação concisa das principais informações sobre o ensaio clínico, verbalmente e com consentimento por escrito. As principais informações sobre o estudo devem estar organizadas e apresentadas em terminologia simples e linguagem que facilita entender por que alguém pode ou não querer participar.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela instância ética pertinente deve ser lido e seu consentimento revisado pelos sujeitos de pesquisa. Os sujeitos (ou representantes legalmente autorizados) devem assinar o TCLE antes de iniciar quaisquer procedimentos de estudo sendo feitos especificamente para este Estudo.

Depois de assinado em duas vias, uma via do TCLE deve ser entregue ao sujeito. A outra permanece em poder da equipe do estudo. As amostras coletadas recebem etiquetas com códigos de barras para manter a confidencialidade. Os indivíduos podem retirar a permissão para usar amostras a qualquer momento.

7.5.3 Término e encerramento do estudo

O Estudo pode ser encerrado prematuramente se houver causa razoável suficiente, incluindo, mas não limitado a:

1. Determinação de riscos inesperados, significativos ou inaceitáveis para os sujeitos;
2. Resultados da análise interina;
3. Conformidade insuficiente com os requisitos do protocolo;
4. Dados que não são suficientemente completos e/ou não podem ser avaliados;
5. Autoridades reguladoras.

7.5.4 Confidencialidade e privacidade

A confidencialidade deve ser estritamente mantida pelos investigadores participantes, e sua equipe, sendo estendida para abranger informações relativas a indivíduos, resultados de testes de amostras biológicas e testes genéticos e todas as outras informações geradas durante a participação no estudo. As informações sobre os sujeitos do estudo não devem ser divulgadas a qualquer terceiro não-autorizado.

O monitor do estudo, outros representantes autorizados do patrocinador, representantes do CEP/CONEP e/ou agências reguladoras podem inspecionar documentos e

registros necessários mantido pelo investigador, incluindo registros médicos (consultório, clínica ou hospital) e registros de farmácia dos sujeitos deste estudo.

Todos os registros de origem, incluindo dados eletrônicos, devem ser armazenados em sistemas seguros de acordo com políticas institucionais e regulamentos federais. Todos os dados de estudo e amostras de pesquisa retiradas do local de estudo (incluindo qualquer transmissão de dados) devem ser identificados apenas por um número codificado vinculado a um sujeito através de uma código mantido no local clínico. Nomes ou identificações não devem ser divulgadas, a menos que a comissão de acompanhamento de segurança aprove e se alinhe ao consentimento ou de acordo com as leis para os relatórios exigidos.

7.5.5. Uso secundário de amostras e dados armazenados

A Pesquisa Secundária em Assuntos Humanos é a reutilização de dados identificáveis ou bioespécimes coletados de alguma outra atividade "primária" ou "inicial", a exemplo dos dados e amostras coletados neste protocolo. Qualquer uso de amostras ou dados para fins secundários de pesquisa, no entanto, deve ser apresentado em um protocolo separado para aprovação da CEP/CONEP.

7.5.6. Monitoramento clínico

O monitoramento do local clínico é realizado para garantir que os direitos e o bem-estar dos indivíduos do estudo estejam protegidos, que os dados relatados sejam precisos, completos e verificáveis.

O Monitoramento Clínico também garante que a condução do estudo esteja em conformidade com os protocolos/emendas(s) atualmente aprovado(s) e com as regulamentações aplicáveis e requisitos do patrocinador. O monitoramento clínico também verificará se quaisquer procedimentos críticos de estudo são concluídos seguindo instruções específicas nos protocolos. Detalhes do monitoramento do local clínico são documentados em um plano de monitoramento clínico (CMP). O CMP descreve em detalhes quem realiza o monitoramento, a frequência do monitoramento e a distribuição dos relatórios de monitoramento.

As visitas de monitoramento incluem, mas não se limitam a revisão de arquivos regulatórios, registros de prestação de contas, TCLEs, relatórios médicos e laboratoriais, estudo no local em registros de armazenamento de intervenção, registros de treinamento e conformidade com protocolo. Monitores têm acesso a cada local de Estudo, participante, pessoal do Estudo e toda documentação de acordo com o plano de monitoramento.

7.5.7 Manipulação de dados e manutenção de registros

A coleta de dados é de responsabilidade da equipe do Estudo clínico sob a supervisão do pesquisador principal que deve manter as documentações completas e de origem precisa.

Dados de pesquisa clínica e a documentação de origem (incluindo, EA/EAG, medicações concomitantes, histórico médico, avaliações físicas, dados laboratoriais) devem ser inseridos pela equipe do Estudo clínico.

O sistema de dados inclui proteção por senha e verificações internas de qualidade, como verificações automáticas de faixa, para identificar dados que pareçam estar inconsistentes, incompletos ou imprecisos. Retenção de registros do estudo e registros relacionados, incluindo o arquivo regulatório, formulários de consentimento, documentos da fonte do assunto e registros eletrônicos devem ser mantidos por um período de 2-5 anos após a data de encerramento do estudo. Esses documentos devem ser retidos por um período mais longo, no entanto, se exigido pelas autoridades locais.

7.5.8 Desvios de protocolo

Um desvio de protocolo é qualquer não conformidade com o protocolo de ensaio clínico. O descumprimento pode ser da parte do sujeito, do investigador ou da equipe do local de estudo. Após um desvio, as ações corretivas devem ser desenvolvidas e implementado prontamente. É responsabilidade do pesquisador principal e do pessoal do local usar vigilância contínua para identificar e relatar desvios dentro de cinco dias úteis após a identificação do desvio de protocolo. Todos os desvios devem ser imediatamente informados de acordo com os procedimentos de relatório de desvio de protocolo e esses devem ser enviados ao CEP, de acordo com suas diretrizes.

7.5.9 Política de publicação e compartilhamento de dados

Para evitar a liberação prematura de dados, este protocolo especifica que os dados de eficácia de um estudo que ainda não foi concluído devido à inscrição insuficiente não deve ser publicado. É importante ressaltar que os investigadores permanecerão cegos a qualquer resultado de análises; os dados do estudo só são divulgados se o julgamento for interrompido com base em uma recomendação do comitê de monitoramento ou ter atingido seu número alvo de desfechos ou quantidade de acompanhamento dos participantes.

7.5.10. Política de conflito de interesses

A independência deste estudo de qualquer influência real ou percebida, é fundamental, portanto, qualquer conflito de interesses real de pessoas que tenham um papel no desenho, conduta, análise, publicação ou qualquer aspecto deste ensaio deve ser divulgado e gerenciado.

7.5.11. Emendas ao protocolo do Estudo clínico

Todos os apêndices deste documento e os aqui indicados fazem parte deste protocolo de Estudo clínico. O investigador não deve modificar ou alterar o protocolo do Estudo clínico sem a prévia análise e a aprovação/parecer favorável por escrito do CEP de uma emenda, salvo quando necessária para afastar risco imediato aos pacientes do estudo clínico, ou quando a alteração envolver apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo.

Qualquer alteração que venha a ser acordada deve ser registrada por escrito, devendo a emenda escrita ser assinada pelo investigador e arquivada junto com este protocolo do Estudo clínico. Qualquer emenda ao protocolo requer prévia aprovação/parecer favorável por escrito do CEP, antes de sua implementação, a menos que haja motivos de segurança prioritários.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No decorrer desse Estudo alguns fatores se constituíram em limitações para a realização da intervenção proposta. Entre eles é possível citar: impedimentos estruturais, como por exemplo, o local de realização da intervenção (Laboratório de Dor Neuromodulação e Reabilitação – LDNR – prédio anexo à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Amazonas) não ter concluído sua reforma e, especialmente, a falta de adesão por parte dos pacientes entrevistados.

Foram empenhados esforços para agilizar a organização do local, tais como: as plantas baixas (Anexo N), com as divisões adequadas para tornar o espaço seguro e ideal para receber os pacientes, foram desenhadas por esta autora em colaboração com as alunas Rafaela Amaral (Medicina UFAM) e Mayara Tostes (Medicina UFAM/UFF), enviadas a três estabelecimentos especializados para levantamento orçamentário (Anexo O) e encaminhadas para solicitação de licitação, porém, sem resposta.

Foram realizados treinamentos com os alunos voluntários membros do grupo de pesquisa, quanto às estratégias de abordagem aos pacientes durante o recrutamento, bem como

treinamento prático para aplicação da neuroestimulação. As visitas aos hospitais foram infrutíferas, visto que, apesar do esclarecimento prestado e de enfatizar a gratuidade do tratamento oferecido, houve pouco ou nenhum interesse por parte dos pacientes.

Algumas pessoas que demonstraram interesse não se encaixavam no perfil para inserção no Estudo, por alguma das razões listadas nos critérios de exclusão. Salienta-se que as pessoas com maior interesse, embora inelegíveis, apresentavam maior grau de escolaridade, o que pode ser um ponto importante a considerar para futuros ensaios clínicos, no que se refere ao recrutamento e à aderência e à busca de uma maneira de tornar o tratamento verdadeiramente acessível à população menos favorecida e não apenas mais um recurso/serviço em saúde elitista e excludente.

Em vista das sérias dificuldades enfrentadas durante a implementação deste Estudo clínico, o protocolo de intervenção para este ensaio clínico foi submetido em forma de artigo em 14 de outubro de 2022, resubmetido (após revisão de língua inglesa a pedido do editor) em 15 de novembro, sendo aceito para publicação em 19 de novembro de 2022 e após ajustes solicitados, publicado na revista internacional *Brain Behavior & Immunity – Health*, volume 28, de janeiro de 2023.

Vale ressaltar a importância da produção científica no formato de protocolo de intervenção. Essa medida assegura a originalidade da ideia/pergunta de pesquisa e visa garantir a autenticidade e o ineditismo da proposta de investigação, proteger a propriedade intelectual, ao mesmo tempo que fornece material de alta qualidade permitindo sua reprodução - requisito indispensável quando se trata de uma ciência positivista.

Também é fundamental destacar que a ciência avança muito mais rapidamente em algumas localidades que em outras, especialmente naquelas que dispõem de mais recursos financeiros aplicáveis em ensino e pesquisa, pessoal qualificado e até mesmo verba para incentivo à participação pelos sujeitos de pesquisa, de modo que é preciso estar pronto para aceitar que se em um dado momento e por qualquer motivo não é possível efetivar o desenho do Estudo no local para onde foi planejado, obter dados para análise e apresentar desfechos, conclusões e/ou perspectivas, então, que esse desenho possa ser utilizado com confiança por outros pesquisadores, conscientes da obrigatoriedade da citação, visando a produção de evidência científica para o bem coletivo.

O artigo publicado encontra-se a seguir, na íntegra.



Contents lists available at ScienceDirect

Brain, Behavior, & Immunity - Health

journal homepage: www.editorialmanager.com/bbih/default.aspx



Transcranial direct-current stimulation over the motor cortex in patients suffering from anxiety and depression related to rheumatoid arthritis: Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Márcia de Lorena Serra Maia ^a, Fernando Zanela da Silva Arêas ^b, Antônio Luiz Ribeiro Boechat ^c, Guilherme Peixoto Tinoco Arêas ^{a,*}

^a Physiology Science laboratory, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

^b Center of Health Sciences, Discipline of Physiotherapy, Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

^c Department of Parasitology, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Anxiety
Depression
Rheumatoid arthritis
Inflammation
Neurostimulation

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is up to three times more prevalent in women. It is often associated with anxiety and depression, comorbidities causing psychic suffering and potentiating pain perception. It is also related to a higher risk of suicide among diagnosed patients. The high rates of discontinuation of conventional pharmacological treatments are the predominant factor in the search for new therapeutic approaches for the treatment of anxiety and depression. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) is a promising, safe and low-cost technique that is very associative with other therapies. When applied to the primary motor cortex (M1) it can induce long-term changes in the synaptic level leading to the improvement of neuroplasticity. The primary aim of this study is to evaluate the effect of tDCS on the symptoms of anxiety and depression. The secondary aim is to evaluate the interference of tDCS on the inflammatory profile, cardiac autonomic behavior and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The intervention consists of 10 consecutive sessions (once a day) applying tDCS with a 2mA current for 20 minutes. The electrode assembly on the scalp is in accordance with the International Electroencephalogram System 10–20 (EEG) and the anodal electrode is placed over the area of the primary motor cortex (M1 - C3 or C4) and the cathodal electrode on the supraorbital contralateral area (SO - Fp1 or Fp2). The analysis of continuous variables will be described by mean and standard deviation for parametric data and median and interquartile interval for nonparametric data. The evaluation of the effect of tDCS on the inflammatory profile, heart rate variability and quality of life will be obtained by the ANOVA two-way test. tDCS is expected to have a greater effect on reducing anxiety and depression symptoms compared to the placebo, being able to decrease inflammation and improve the quality of life of volunteers.

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by synovitis of the joints and damage to the cartilage and soft tissues around it (Watad et al., 2017). Patients not only complain of physical symptoms, but also experience psychological distress. The variable course of the disease complicates the planning of daily activities with uncertainties surrounding the disease that cause anxiety and depression (Soósová et al., 2017).

The coexistence of immuno-mediated inflammatory diseases with

depression has been recognized for a long time. Data illustrating the intimate associations between peripheral and cerebral immune responses raise the possibility of shared pathophysiological mechanisms. These associations include the negative effects of pro-inflammatory cytokines on monoaminergic neurotransmission, neurotrophic factors, and synaptic plasticity measurements (Nerurkar et al., 2018).

According to Ng et al. (2019), mood disorders increase perceived pain and worsen functional status. Complementing this study by Sturgeon et al. (2016), described a vicious cycle between RA and psychiatric illness, in which emotional distress may be due to an underlying

* Corresponding author.

E-mail address: guilhermepta@ufam.edu.br (G.P.T. Arêas).

<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100566>

Received 15 October 2022; Received in revised form 15 November 2022; Accepted 19 November 2022

Available online 21 November 2022

2666-3546/© 2022 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

physiological stressor, such as inflammation, while sustained inflammation is detrimental to physical function, further aggravating emotional distress (Jing Ng & Huang, 2019).

In a critical observation and necessary discussion, Ironside et al. (2019) highlight that psychotropic drugs can cause dependence and adverse effects, impacting on quality of life. Non-pharmacological approaches using electrical stimulation of the cortex have been proposed as an alternative (Moisset & Lefaucheur, 2018). According to Pelletier and Cicchetti (2015) transcranial direct current stimulation (tDCS) is a safe, well-tolerated, low-cost, easy-to-administer technique and its potential use in the routine of clinical practice has become popular. tDCS has been tested to treat aspects of stroke, multiple sclerosis, Parkinson's, schizophrenia and depression (Fregni et al., 2012). Treatment involves the use of a weak electrical current (approximately 2mA) applied to a specific brain region through two or more electrodes (Brunoni et al., 2011; Bikson et al., 2012), which induces changes at a subthreshold level and modulates the potential of the neuronal membrane when one neuron receives input from another (Antal & Herrmann, 2016). tDCS can induce long-term changes in the synaptic level through mechanisms that resemble long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) for anodal and cathodal stimulation, respectively, leading to the improvement of neuroplasticity (George et al., 2002; Rossi et al., 2009; Pacheco-Barríos et al., 2020).

Khedr et al. (2017) demonstrated that by applying tDCS in the M1 area of patients with fibromyalgia (a chronic painful syndrome) the application of the actual tDCS protocol (effective stimulation) is more effective in pain relief than the placebo in patients with fibromyalgia with cumulative and long-term effects. Notably, a parallel improvement in endorphin level and depressive symptoms was also observed.

The analgesic effects of stimulation in M1 may induce functional changes in the thalamic and subthalamic nuclei and modulate the affective component of pain (Vaseghi et al., 2014; Tracey, 2010). Another possible explanation for the improvement in mood is the spread of the effect of tDCS from M1 to the dorsolateral prefrontal cortex which is a widely known cortical target for the treatment of depression. tDCS in the M1 region can alter functional connectivity below electrode stimulation regions, as well as spatially distant but structurally connected areas such as the thalamus (Polania et al., 2012) and the dorsolateral prefrontal cortex (Lindenberg et al., 2013; Sehm et al., 2012).

De Andrade et al. (2011) confirmed that the endogenous opioid systems (EOS) are involved in the analgesic effects induced by repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) of M1, plus, real tDCS also acts on the EOS in a way similar to rTMS (dos Santos et al., 2014). In their study, Khedr et al. (2017) found significant correlation between the change in serum endorphin levels and the changes in different rating scores after tDCS sessions and this may confirm that the increase of β -endorphins after tDCS stimulation is associated with the pain relief and the improvement of depression and anxiety and opioid system is involved in fibromyalgia. The opioid system plays a key role in mediating analgesia and social attachment and may also affect depression given the link between β -endorphins and depression symptoms (Stein et al., 2007; Navines et al., 2008).

The purpose of this manuscript is to present the protocol of tDCS on the M1 area for treatment of anxiety and depression in patients with RA, including details on the scientific methodology, laboratory and statistical analyses in order to provide innovative therapeutic strategies for particular conditions as well as to support reproducibility of results for future research studies.

2. Aims and hypothesis

Knowing the therapeutic potential of tDCS, the aim of this trial is to evaluate its effect over the M1 area on symptoms of anxiety and depression in patients with chronic pain diagnosed with RA and how this reflects on the improvement of their inflammatory profile. The hypotheses are: tDCS in the motor area reduces symptoms of anxiety and

depression in patients with chronic pain diagnosed with RA; tDCS decreases inflammation by reducing inflammatory cytokines in patients with chronic pain diagnosed with RA; tDCS increases HRV and increases vagal behavior in patients with anxiety, depression, and chronic pain diagnosed with RA and tDCS improves the quality of life of patients with anxiety, depression and chronic pain diagnosed with RA.

3. Methods

3.1. Design

This is a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-center clinical trial (Fig. 1). The study was approved by the Institutional Research Ethical Committee (CAAE 55182422.5.0000.5020) of the Universidade Federal do Amazonas, Brazil. The trial was registered at the Ensaiosclinicos.gov.br, Registry: RBR-2v2k9gg (<https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2v2k9gg/>).

Recruitment will be conducted by telephone with patients living in Manaus. Participants will be a minimum of 18 years old at the time of inclusion in the study (Tables 1 and 2), have been diagnosed with RA and present comorbidities of anxiety and depression, and are linked at the rheumatology department of the Hospital Adventista.

3.2. Eligibility

3.3. Randomization

The randomization list will be generated electronically with a random number of blocks composed of 4–6 participants per block, generated in the statistical software R version 3.6.3 (Project R for statistical computing), using the blockr and package. Participants will be allocated to the intervention groups through software-generated codes. In order to avoid possible errors and confusion, random numbers will be assigned with "I" for intervention and "C" for control. The allocation sequence will be blinded to researchers, research assistants and study participants.

3.4. Assessments before and after intervention

Before the first intervention session the following will be applied: the mini-mental state examination (MMSE); quality of life assessment (SF-36 Health Survey); application of the visual analog scale for pain (VAS); application of the Beck anxiety inventory (BAI) and Beck depression inventory (BDI); application of Lipp's stress symptom inventory (LSSI); heart rate variability assessment (HRV); blood collection for inflammatory substance scans and saliva collection for stress analysis by quantifying the hormone cortisol. The MMSE and VAS will only be applied before the intervention with electrical stimulation (tDCS), the other assessment instruments will be applied again after the last day of intervention with tDCS.

3.5. Intervention

The intervention will last 20 minutes, and 10 consecutive sessions are stipulated. The tDCS anodic electrode will be connected to the electro stimulator (Microestim focus research, NKL, Santa Catarina, Brazil) which will provide direct current via a pair of sponge electrodes soaked in saline (see Fig. 1).

The assembly of the electrodes on the scalp will comply with the Electroencephalogram International System 10–20 (EEG) being the anodal electrode placed over the area of the primary motor cortex (M1 - C3 or C4) and the cathodal electrode on the supraorbital contralateral area (SO - Fp1 or Fp2) (Fig. 2) depending on the side of the body the volunteers report a major pain perception, which means, the anodal

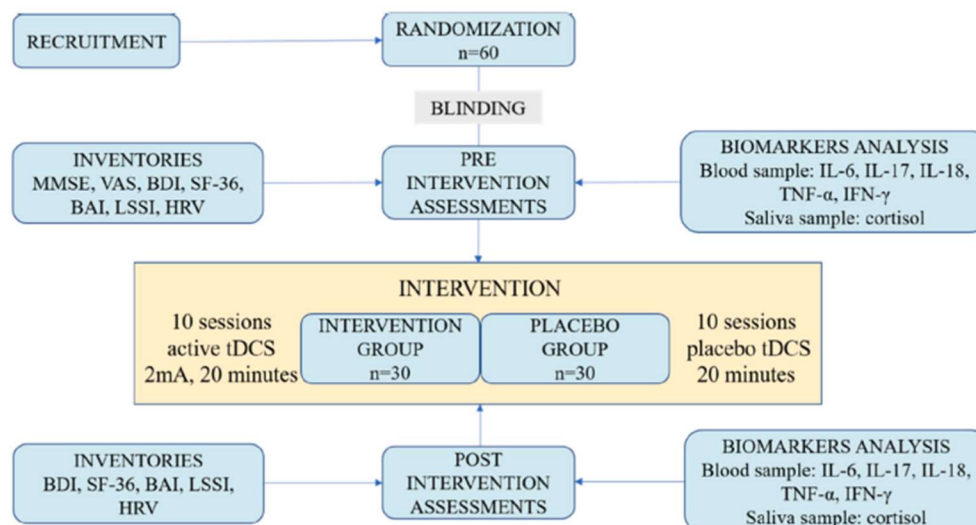


Fig. 1. Overview of the study. Assessments before and after intervention are the same for both Intervention group and Placebo group.

Table 1

Inclusion criteria.

Volunteers will be included in the study if they meet the criteria below	
Having chronic pain for a minimum period of 12 weeks	
Undergoing clinical treatment with synthetic DMARDs	
Presenting pain in intensity under 7 on the visual analog pain scale (VAS)	
Anxiety symptoms according to BAI – Beck Anxiety Inventory	
Depression according to BDI – Beck Depression Inventory	

Table 2

Exclusion criteria.

Volunteers will be excluded from the study if they meet the criteria below	
Other autoimmune diseases not related to RA	With a history of illicit drug use/abuse
Who are being treated with biological DMARDs	Presenting neurological, cognitive and motor deficits
Pregnant	Use of pacemakers
Clinical diagnosis of major depressive disorder (>30 in the score according to Beck Depression Inventory – BDI)	Clinical diagnosis of generalized anxiety disorder (>31 in the score according to Beck Anxiety Inventory – BAI)
Decompensated disease (ischemic heart disease, kidney and/or liver diseases)	Underwent craniotomy; with skull implants in the cranial or facial region
With a history of skin diseases	With a history of seizures or epilepsy
Use of high doses of opioids	With cancer diagnosis

electrode will be placed over C3 when the pain related is in the right side of the body and vice versa. Participants will receive 2 mA electrical stimulation. The protocol will have ascent ramp, 20 minutes of electrical stimulus and descent ramp. Patients in the placebo group will undergo the same protocols as the intervention group and will receive a simulation of the stimulation, and only the initial 30 seconds will be active stimulation.

3.6. Clinical monitoring

Clinical monitoring ensures that the conduct of the study complies with the protocols/amendments currently approved and applicable regulations and sponsor requirements. Clinical monitoring will also verify that any critical study procedures are completed by following

specific instructions in the protocols. Details of clinical site monitoring are documented in a clinical monitoring plan (CMP).

Monitoring visits will include, but are not limited to, a review of regulatory files, accountability records, informed consent, medical and laboratory reports, on-site study in intervention storage records, training records, and protocol compliance. Monitors will have access to each study site, participant, study staff and all documentation according to the monitoring plan. Study monitors will meet with researchers to discuss any outstanding issues and documentary issues.

3.7. Sample size

At present there is no data available showing the effectiveness of tDCS to reduce pain in rheumatoid arthritis patients and its impact on their anxiety and depression symptoms. However, [Khedr et al. \(2017\)](#) applying tDCS over the M1 area of fibromyalgia patients observed a link between reduction of pain and reduction of anxiety and depression. That said, our study adopted a little conservative conduct choosing a moderated effect size Cohen's $F = 0.35$, admitting type I error of 5%, sampling power of 80%, two groups and two measurements for the two-way ANOVA model. Accepting sample loss of 20% we set the $n = 60$ patients, each group comprised of 30 volunteers.

3.8. Statistical analysis

The nature of the distribution of variables will be evaluated by the Shapiro-Wilk test. The measures of central tendency and dispersion will be organized and variables with normal distribution will be described in mean and standard deviation, variables with non-normal distribution will be described in median and range of variation. The Levene test will be used to evaluate the homogeneity of the variables. The research models will be an analysis of the mean by the student's t-test (associated with Welch's factor if there is no homogeneity) or the median by the Mann-Whitney test, depending on the distribution of the sample. For analysis of the difference between time and group ANOVA two-way (normal distribution) will be used, or Kruskal-Wallis and Friedman tests (non-normal distribution), and the post hoc tests will be corresponding for each test. The accepted significance level will be $\alpha = 5\%$. The analyses will be made using the Graphpad Prism v.9.2 (Graphpad, CA., USA) and Jamovi v.1.2 (Jamovi Project, Sydney, Australia)

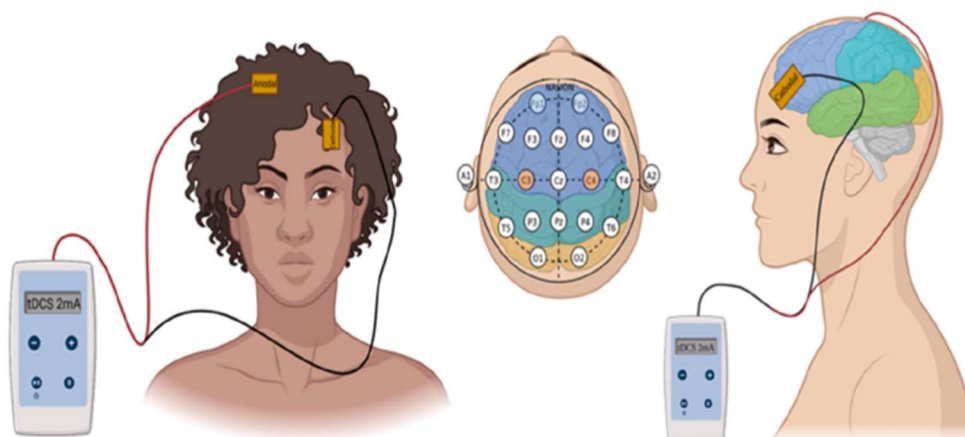


Fig. 2. Electrode montage. Cortical areas stimulated according to 10–20 EEG system depend on the side of the body volunteers report major pain perception – anodal on C3 and cathodal on Fp2 if major pain perceived in the right side and anodal on C4 and cathodal on Fp1 if major pain perceived in the left side. Created with [BioRender.com](#).

programs. In addition, a linear correlation will be made in order to evaluate the relationship between the inflammatory profile and the anxious, depressive and stress states of the volunteers.

3.9. Study organization and funding

This study is supported by: the Graduate Program in Basic and Applied Immunology; Immunology and Flow Cytometry Laboratories of the Institute of Biological Sciences of the Universidade Federal do Amazonas, Brazil, where the analysis of biological samples will be carried out; the Pain, Neuromodulation and Rehabilitation Laboratory (LDNR) of the Health Research Center (CEPES) of the Universidade Federal do Amazonas, where the interventions will be carried out; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM). All data interpretations, perceptions and points of view expressed in this article are strictly those of the authors, the cited funders do not take part in research decisions, such as definition of study design, data analysis and choice of journal for submission of this article for publication.

4. Discussion

Considering the vicious cycle between RA and psychiatric disease described by [Sturgeon et al. \(2016\)](#), where inflammation operates as a stressor and aggravates emotional distress, we can identify an amplitude in this relationship ([Fig. 3](#)). Stress is understood as a trigger of anxiety and depression, since prolonged external and internal stimuli can function as stressors causing emotional and homeostatic dysregulation as well as a consequent release of pro-inflammatory cytokines and the appearance of symptoms of psychiatric disorders. This emphasizes that anxiety and depression are frequently reported as comorbidities in people diagnosed with RA. In addition, since the characteristic inflammation of RA is the main cause of chronic pain in these patients, who develop anxious conditions and a worsening in the status of inflammation due to the unpredictability of prognosis and loss of functionality with worsening of the disease, another aspect of the complexity of this interaction deserves attention, as we realize that anxiety and depression are potentiating pain perception: the emotional dimension of pain. Finally, but of equal importance, are the findings in the review by [Valerand et al. \(2019\)](#) where it is reported that in addition to RA being able to trigger depression, depression is a risk factor for RA.

Knowing that these two situations (RA and psychiatric disorders) are

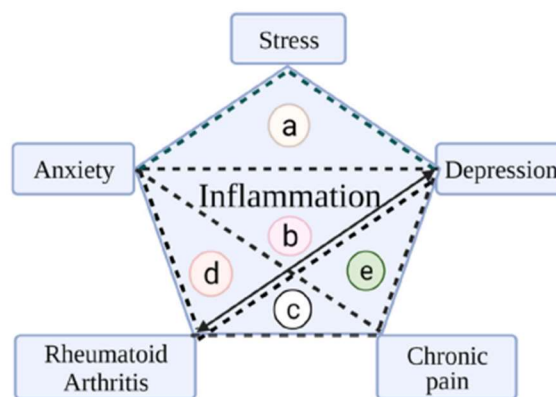


Fig. 3. The extended relationship between mental illness and inflammatory diseases. **a.** Stress, anxiety and depression; **b.** Inflammation has a major role in anxiety and depression; **c.** Inflammation is the source of chronic pain in RA; **d.** Lack of positive prognosis in RA causes high symptoms of anxiety; **e.** anxiety and depression enhance the perceived pain; RA causes depression and depression is a risk factor for RA. Created with [BioRender.com](#).

closely linked to the HPA Axis ([Fig. 4](#)), in which chronic stress causes critical reduction of cortisol causing immune response with the release of pro-inflammatory cytokines, this study intends to examine the effect of tDCS in a high complexity condition and is the first clinical study to propose electrostimulation of the M1 area for the treatment of anxiety and depression linked to RA. The results of this research will be important for a better understanding of the impact of neurostimulation on cortical areas with known distinct functions but that are structurally close. More importantly, the research offers an innovative strategy as an alternative to inefficient conventional treatments, enabling the improvement of the quality of life of the study subjects. In addition, the results will support future studies aimed at the non-pharmacological treatment of psychiatric disorders associated with other inflammatory diseases, as well as helping to elucidate the role of biological markers such as cytokines and glucocorticoids in the course of certain mental diseases in comorbidity with autoimmune diseases.

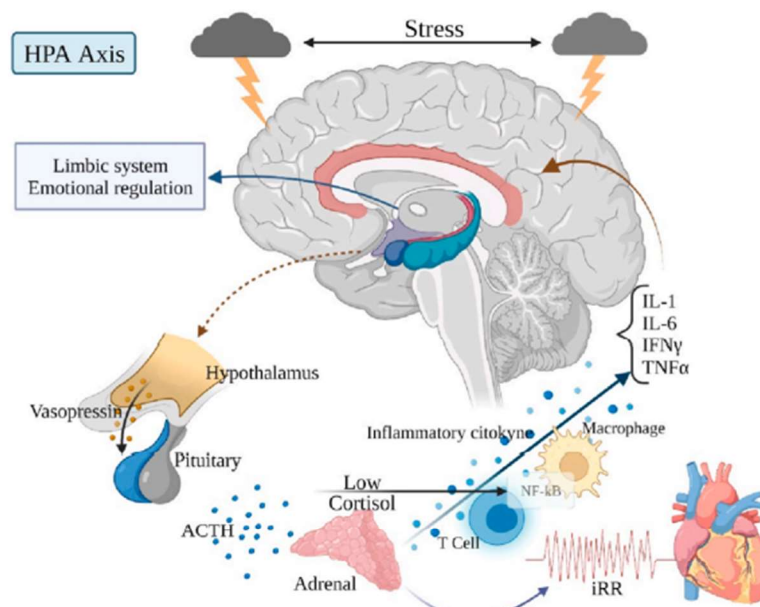


Fig. 4. The HPA Axis. A dynamic system highly influenced by environmental stimuli, especially affective relationships and self-expectations causing immunological response in order to restore the emotional and physiological balance. Created with BioRender.com.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

No data was used for the research described in the article.

Acknowledgments

We want to thank you to Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) [POSGRAD Program {#008/2021 and #005/2022}], Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

References

- Antal, A., Herrmann, C.S., 2016. Transcranial alternating current and random noise stimulation: possible mechanisms. *Neural Plast.*
- Bikson, M., Rahman, A., Datta, A., 2012. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin. EEG Neurosci.* 43, 176–183.
- Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., et al., 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*
- De Andrade, D.C., Mhalla, A., Adam, F., Teixeira, M.J., Bouhassira, D., 2011. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain.*
- Dos Santos, Mf, Martikainen, Ik, Nascimento, Td, Love, Tm, Deboer, Md, Schambra, Hm, et al., 2014. Building up analgesia in humans via the endogenous mu-opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One.*
- Fregni, F., Boggio, P.S., Brunoni, A.R., 2012. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. *Sarvier, São Paulo.*
- George, M.S., Nahas, Z., Kozel, F.A., et al., 2002. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J. ECT.*
- Ironside, M., Browning, M., Ansari, T.L., Harvey, C.J., Sekyi-Djan, M.N., Bishop, S.J., Harmer, C.J., O'shea, J., 2019. Effect of prefrontal cortex stimulation on regulation

of amygdala response to threat in individuals with trait anxiety: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatr.*

- Khedr, E.M., Omran, E.A.H., Ismail, N.M., El-Hammady, D.H., Goma, S.H., Kotb, H., et al., 2017. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimul.* 10 (5), 893–901. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>.
- Lindenberg, R., Nachtigall, L., Meinzer, M., Sieg, M.M., Floel, A., 2013. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *J. Neurosci.*
- Moisset, X., Lefaucheur, J.-P., 2018. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: invasive and non-invasive cortical stimulation. *Rev. Neurol.*
- Navines, R., Martin-Santos, R., Gomez-Gil, E., Martinez De Osaba, Mj, Gasto, C., 2008. Interaction between serotonin 5-HT1A receptors and beta-endorphins modulates antidepressant response. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.*
- Neurukar, L., Siebert, S., McInnes, I.B., Cavanagh, J., 2018. Rheumatoid Arthritis and Depression: an Inflammatory Perspective *Lancet Psychiatry.*
- Ng, Khai-Jing, Huang, Kuang-Yung, Tung, Chien-Hsueh, Hsu, Bao-Bao, Wu, Cheng-Han, Lu, Ming-Chi, Lai, Ning-Sheng, 2019. Risk factors, including different biologics, associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional observational study. In: *Clinical Rheumatology, International League of Associations for Rheumatology (ILAR).*
- Pacheco-Barrios, K., Cardenas-Rojas, A., Thibaut, A., Costa, B., Ferreira, I., Caumo, W., Fregni, F., 2020. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expet Rev. Med. Dev.*
- Pelletier, S.J., Cicchetti, F., 2015. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1–13.
- Polania, R., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2012. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum. Brain Mapp.*
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., et al., 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*
- Sehm, B., Schafer, A., Kipping, J., Margulies, D., Conde, V., Taubert, M., et al., 2012. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *J. Neurophysiol.*
- Soósová, M.S., Macejová, Z., Zamboriová, M., Dimunová, L., 2017. Anxiety and depression in Slovak patients with rheumatoid arthritis. *J. Ment. Health.*
- Stein, Dj, Van Honk, J., Ipser, J., Solms, M., Panksepp, J., 2007. Opioids: from physical pain to the pain of social isolation. *CNS Spectr.*
- Sturgeon, J.A., Finan, P.H., Zautra, A.J., 2016. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat. Rev. Rheumatol.*
- Tracey, I., 2010. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat. Med.*

M.L. Serra Maia et al.

Brain, Behavior, & Immunity - Health 28 (2023) 100566

Vallerand, I.A., Patten, S.B., Barnabe, C., 2019. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 31 (3), 279–284. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000597>. May.

Vaseghi, B., Zoghi, M., Jaberzadeh, S., 2014. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin. Neurophysiol.*

Watad, A., Bragazzi, N.L., Adawi, M., et al., 2017. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: insights from real-life data. *J. Affect. Disord.* 213, 30–34.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa publicação reafirma a plausibilidade das hipóteses de pesquisa e reforça o que se esperava obter como resultados pós-intervenção com a eletroestimulação da área motora para pessoas que sofrem com ansiedade e depressão, diagnosticadas com Artrite Reumatoide: a melhoria na qualidade de vida, a redução das concentrações de citocinas inflamatórias e o impacto positivo sobre o bem estar biopsicossocial dessa população.

Além disso, evidencia a relação estreita entre a inflamação e os transtornos mentais, pondo em perspectiva o papel da imunologia para o entendimento e manejo de condições em saúde mental, que se apresentem ou não em comorbidade com outras doenças inflamatórias e/ou autoimunes, e para as quais as explicações puramente neuroquímicas já não são suficientes.

Mas, de fato, com a consolidação de uma área chamada Imunopsiquiatria, o papel da imunologia ultrapassa as barreiras da relação patógeno-hospedeiro e passa a ter também função psicossocial, como é possível notar no fragmento abaixo, retirado do artigo intitulado “Psychoneuroimmunology or Immunopsychiatry?” publicado pela Lancet Psychiatry, 2015, de autoria de Carmine M. Pariante:

“A introdução do termo imunopsiquiatria criou a oportunidade de gerenciar distúrbios psiquiátricos através de novas abordagens de tratamento visando o sistema imunológico. Estudos randomizados e controlados utilizando anti-inflamatórios para depressão têm mostrado efeitos terapêuticos, (FOND et al., 2013) e estendido o uso dessas drogas a outros transtornos psiquiátricos (FOND et al., 2013) e a intervenções profiláticas (SU et al., 2014). Mais importante, essa nova abordagem teórica facilita a identificação de mecanismos biológicos e intervenções terapêuticas com mecanismos imunológicos e alvos farmacológicos bem definidos e baseados em hipóteses. Isso, juntamente com a introdução da noção de transtornos psiquiátricos como distúrbios com alterações biológicas que estão fora do cérebro e mensuráveis no sangue, poderia fechar a lacuna entre a psiquiatria e o resto da medicina, potencialmente reduzindo o estigma associado a problemas de saúde mental”.

10. CRONOGRAMA

Tabela 3. Cronograma de execução das atividades

Segundo ano	Revisão Bibliográfica				Qualificação	Revisão Bibliográfica								
										Dissertação				
	Disciplinas					Recrutamento				Análise de dados				
						Aplicação de protocolos				Defesa				
						Publicação do artigo								
Primeiro ano	2022										2023			
	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	
	2021										2022			
	Início		Mudança de Projeto								Comitê de Ética			
	Disciplinas										Disciplinas			
Revisão Bibliográfica														

11. EQUIPE

Tabela 4. Equipe

Nome	Instituição	Formação	Função
Márcia de Lorena Serra Maia	UFAM	Bióloga/Psicóloga Clínica (Pós-graduanda)	Executora do projeto
Guilherme Peixoto Tinoco Arês	UFAM	Fisioterapeuta e Doutor em Fisioterapia	Orientador
Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes	UFAM	Médico reumatologista e Doutor em Biotecnologia	Coorientador
Fernando Zanela da Silva Arês	UFES	Fisioterapeuta e Doutor em Neurociências	Coorientador
André Russowski Brunoni	USP	Médico psiquiatra e Doutor em Neurociências e comportamento	Colaborador
Roberta Lins Gonçalves	UFAM	Doutora em Farmacologia	Colaboradora
Pablo Costa Cortez	UFAM	Fisioterapeuta	Colaborador
Rafaela Amaral	UFAM	Estudante de Medicina	Colaboradora
Mayara Tostes	UFAM/UFF	Estudante de Medicina	Colaboradora
João Guilherme Lopes Amorim	UFAM	Estudante de Fisioterapia	Colaborador

12. REFERÊNCIAS

- AGORASTOS, A., PERVANIDOU, P., CHROUSOS, G.P., BAKER, D.G. Developmental trajectories of early life stress and trauma: a narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. *Front. Psychiatr.* 2019.
- AHMADIZADEH, M. J., REZAEI, M., FITZGERALD, P.B. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for post-traumatic stress disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial. *Brain Research Bulletin.* 153: 273 – 278. 2019.
- ALAMANOS, Y., DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev;* 4:130-6. 2005.
- ALETAHA, D., ALASTI, F., SMOLEN, J. S. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016.
- ALONSO, J., LIU, Z., EVANS-LACKO, S., et al. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries. *Depress Anxiety.* 2018.
- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, E., PELÁEZ-BALLESTAS, I., BOONEN, A., VÁZQUEZ-MELLADO, J., HERNÁNDEZ-GARDUÑO, A., RIVERA, F. C., et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin* 2012.
- ANG, D. C., CHOI, H., KROENKE, K., WOLFE, F. Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005.
- ANGERAMI, V. *Psicossomática e a Psicologia da Dor.* São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2001.
- ANTAL, A., HERRMANN, C. S. Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast.* 2016.
- AZMOODEH, S., SOLEIMANI, E., ISSAZADEGAN, A. The Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Depression, Anxiety, and Stress in Patients with Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Med Sci.* doi: 10.30476/ijms.2020.83233.1215. 2021.
- BAILEY, R. K., PATEL, T. C., AVENIDO, J. et al Suicide: current trends. *J Natl Med Assoc.;* 103:614–617. 2011.

BAIR, M. J., ROBINSON, R. L., KATON, W., AND KROENKE, K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003.

BALDWIN, D.S., WALDMAN, S., ALLGULANDER, C. Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 14, 697-710. 2011.

BARRIOS, K. P. & FREGNI, F. Finding the Magic Pill of ourselves – understanding the Inflammatory Reflex. IN: FREGNI, F. Looking for the magic pill: the anti-inflammatory brain. The new science of nervous system modulation to reduce inflammation. 2020.

BENGTSSON, C., MALSPEIS, S., ORELLANA, C., SPARKS, J. A., COSTENBADER, K. H., KARLSON, E. W. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017.

BEŞIRLI, A., ALPTEKIN, J. Ö., KAYMAK, D., ÖZER, Ö. A. The Relationship Between Anxiety, Depression, Suicidal Ideation and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019.

BIKSON, M., RAHMAN, A., DATTA, A. Computational models of transcranial direct current stimulation. *Clin EEG Neurosci.*; 43: 176–183. 2012.

BLACK, P. H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun*;17(5):350–64. 2003.

BLOMBERG, B. B., ALVAREZ, J. P., DIAZ, A., ROMERO, M. G., LECHNER, S., CARVER, C. S., HOLLY, H., ANTONI, M. H. Psychosocial Adaptation and Cellular Immunity in Breast Cancer Patients in the weeks after surgery: An Exploratory Study. *J Psychosom Res.*; 67(5): 369–376. 2009.

BOU TRON I, ALTMAN D.G, MOHER D, SCHULZ K F, RAVAUD P. For the CONSORT NPT Group. CONSORT Statement for Randomized Trials of Nonpharmacologic Treatments: A 2017 Update and a CONSORT Extension for Nonpharmacologic Trial Abstracts. *Ann Intern Med.*;167(1):40-47. 2017.

BROWN, C., TANIGUCHI, G., YIP, K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine interaction. *J Clin Pharmacol* 29, 529-532. 1989.

- BRUNONI, A. R., AMADERA, J., BERBEL, B., et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011.
- BRUNONI, A. R. *Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- BURMESTER, G. R., PRATT, A. G., SCHERER, H. U., LAAR, J. M. Rheumatoid arthritis: Pathogenesis and clinical features. In: Bijlsma JWJ, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F. *EULAR textbook on rheumatic diseases*. Londres: BMJ Group; 2012.
- CALANDRE, E. P., RICO-VILLADEMOROS, F., SLIM, M. Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review. *Rheumatol Int*. 2018; 38:537–48.
- CALANDRE, E. P., RICO-VILLADEMOROS, F., SLIM, M. *Rheumatology International REVIEW Suicidal behaviors in patients with rheumatic diseases: a narrative review*, 2018.
- CALKER, D. VAN., BIBER K., DOMSCHKE, K., SERCHOV, T. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. *Journal of Neurochemistry*. 151, 11-27. 2019.
- CAMPOLINA, A. G., CICONELLI, R. M. O SF-36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação da qualidade de vida. *Acta Reumatol Port* 33: 127-33, 2008.
- CARDIEL, M. H., et al. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jun; 45(Suppl 2):ii7-22.
- CARDIEL, M. H., PONS-ESTEL, B. A., SACNUN, M., et al. Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: The GLADAR experience. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(7):327-35.
- CARPENTER, L., NORTON, S., NIKIPHOROU, E., JAYAKUMAR, K., MCWILLIAMS, D. F., RENNIE, K. L., et al; Early Rheumatoid Arthritis Study and the Early Rheumatoid Arthritis Network. Reductions in Radiographic Progression in Early Rheumatoid Arthritis Over Twenty-Five Years: Changing Contribution From Rheumatoid Factor in Two Multicenter UK Inception Cohorts. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017.
- CASSANO, P., FAVA, M. Tolerability issues during long-term treatment with antidepressants. *Ann Clin Psychiatry* 16, 15-25. 2004.

CATTANEO, A., CATTANEO, N., SCASSELLATI, C., D'APRILE, I., RIVA, M. A., PARIANTE, C. M. Convergent Functional Genomics approach to prioritize molecular targets of risk in early life stress-related psychiatric disorders. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. 2020.

CHEN, H. H., CHAO, W. C., LIAO, T. L., LIN, C. H., CHEN, D. Y. Risk of autoimmune rheumatic diseases in patients with palindromic rheumatism: A nationwide, populationbased, cohort study. *PLoS One*. 2018.

CHIDA Y, SUDO N, KUBO C. Social isolation stress exacerbates autoimmune disease in MRL/lpr mice. *J Neuroimmunol*. 2005

CONEJERO, I., OLIÉ, E., CALATI, R., & DUCASSE, D., COURTET, P. Psychological Pain, Depression, and Suicide: Recent Evidences and Future Directions. *Current Psychiatry Reports*. 2018.

CONIAM, S. W.; DIAMOND A. W. *Controlo da Dor*. 2.^a ed. Lisboa: Climepsi, 2001.

COSTA, C. O., BRANCO, J. C., VIEIRA, I. S., SOUZA, L. D. M., SILVA, R. A. Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. *J. bras. Psiquiatr.* doi.org/10.1590/0047-2085000000232. 2019.

CRASKE, M. G. & STEIN, M. B. Anxiety. *Lancet* 388. 3048 – 3059. 2016. IN: CALKER, D. VAN., BIBER K., DOMSCHKE, K., SERCHOV, T. The role of adenosine receptors in mood and anxiety disorders. *Journal of Neurochemistry*. 151, 11-27. 2019.

CROCQ, M-A. A history of anxiety: from hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/MACROCQ. 2015.

D'ACQUISTO, F. Affective immunology: where emotions and the immune response converge. *Dialogues in Clinical Neuroscience – Vol 19 – nº 1*- 2017.

D'ANGELO, L. B. & SILVA, R. M. R. Transtornos de ansiedade e transtornos relacionados a trauma e estressores, 2017. IN: BRUNONI, A. R. *Princípios e práticas do uso da neuromodulação não invasiva em psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2017.

DANTZER. R., O'CONNOR. J. C., FREUND, G. G., JOHNSON, R. W., KELLEY, K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008.

D'MELLO, C.; SWAIN, M. G. Immune-to-brain communication pathways in inflammation associated sickness and depression. *Curr. Top. Behav. Neurosci.*, 2017.

DAS, S., HOLLAND, P., F M. A., DONCHIN O. Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Neuronal Functions. *Front Neurosci.* 2016; 10:550. doi: 10.3389/fnins.2016.00550.

DE ANDRADE, D. C., MHALLA, A., ADAM, F., TEXEIRA, M. J. AND BOUHASSIRA, D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011.

DEVERMAN, B. E. & PATTERSON, P. H. Cytokines and CNS development. *Neuron.* 2009.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2014.

DOSSANTOS, M. F., MARTIKAINEN, I. K., NASCIMENTO, T. D., LOVE, T. M., DEBOER, M. D., SCHAMBRA, H. M. et al., Building up analgesia in humans via the endogenous mu-opioid system by combining placebo and active tDCS: a preliminary report. *PLoS One* 2014.

DOWLATI, Y., HERRMANN, N., SWARDFAGER, W., et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010. 67, 446–57.

DUMAN R. S. Neurobiology of stress, depression and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depress Anxiety.* 2014;31(4):291-6.

EBERHARDT, K., LARSSON, B. M., NIVED, K. Psychological reactions in patients with early rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns.* 1993;20(2–3):93–100.

FERNANDES, L. S. O. Universidade de Coimbra Faculdade de Medicina. I Curso de Mestrado em Psiquiatria Cultural Dor no Corpo e na Alma Vivências de dor em utentes com Artrite Reumatoide, 2009.

FIFELD, J., MCQUILLAN, J. TENNEN, H. et al., “History of affective disorder and the temporal trajectory of fatigue in rheumatoid arthritis,” *Annals of Behavioral Medicine*, vol. 23, no. 1, pp. 34– 41, 2001.

- FOND, G., HAMDANI, N., KAPCZINSKI, F., et al. Effectiveness and tolerance of anti-inflammatory drugs' add-on therapy in major mental disorders: a systematic qualitative review. *Acta Psychiatr Scand.* 2013.
- FREGNI, F., BOGGIO, P. S., BRUNONI, A. R. Neuromodulação terapêutica: princípios e avanços da estimulação cerebral não invasiva em neurologia, reabilitação, psiquiatria e neuropsicologia. São Paulo. Sarvier, 2012.
- FRIERI, M. Neuroimmunology and inflammation: implications for therapy of allergic and autoimmune diseases. *Ann Allergy, Asthma, & Immun.* 90(6 Suppl 3):34–40. 2003
- FULLER-THOMSON, E., SHAKED, Y. Factors associated with depression and suicidal ideation among individuals with arthritis or rheumatism: findings from a representative community survey. *Arthritis Rheum.* 2009;61: 944–50.
- GAN, R. W., DEMORUELLE, M. K., DEANE, K. D., WEISMAN, M. H., BUCKNER, J. H., GREGERSEN, P. K., et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017.
- GARSSEN, B., BOOMSMA, M. F., MEEZENBROEK, E. DE J., PORSILD, T., BERKHOF, J., BERBEE, M., VISSER, A., MEIJER, S., BEELEN, R. H. J. Stress management training for breast cancer surgery patients. *Psychooncology.* Mar;22(3):572-80. 2013
- GEORGE, M. S, NAHAS, Z., KOZEL, F. A., et al. Mechanisms and State of the Art of Transcranial Magnetic Stimulation. *J ECT.* 2002; 18: 170–181.
- GIMENES, M. G. G. Definição, foco de estudo e intervenção, 1994. IN: CARVALHO, M. M. M. J. Introdução à psiconcologia, Campinas: Editorial *Psy*, 1994.
- GLASER, R., RICE, J., SHERIDAN, J., et al. Stress-related immune suppression: health implications. *Brain Behav Immun.* 1(1):7–20. 1987
- GORCZYCA R, FILIP R, WALCZAK, E. Psychological aspects of pain. E. *Ann Agric Environ Med.* 2013; Spec no. 1:23-7
- GOUIN, J. P., KIECOLT-GLASER, J. K. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011.

- GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., JACOBI, F., et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011.
- HALL, W. D., MANT, A., MITCHELL, P.B., RENDLE, V.A., HICKIE, I.B., MCMANUS, P. Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 326, 1008. 2003.
- HARRIS, E. C., BARRACLOUGH, B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 1997; 170:205–228.
- HAROON, E., MILLER, A.H. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013.
- HARTH, M. & NIELSON, W. R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation, *Expert Review of Clinical Immunology*, 2019.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.*;93(5):1043-65. 1996.
- HEIBERG, T., & KVIEN, T. K. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: Pain has highest priority. *Arthritis and Rheumatism.*; 47(4), 391–397. 2002.
- HELMAN, C. *Cultura, Saúde & Doença.* São Paulo: Artmed Editora, 2003.
- HESS, A., AXMANN, R., RECH, J., FINZEL, S., HEINDL, C., KREITZ, S., SCHETT, G. Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 108(9), 3731–3736. 2011.
- IRONSIDE, M., BROWNING, M., ANSARI, T. L., HARVEY, C. J., SEKYI-DJAN, M. N., BISHOP, S. J., HARMER, C. J., O'SHEA, J. Effect of prefrontal cortex stimulation on regulation of amygdala response to threat in individuals with trait anxiety: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 2019.
- ISACSSON, G., BERGMAN, U., RICH, C.L. Epidemiological data suggest antidepressants reduce suicide risk among depressives. *J Affect Disord* 41, 1-8. 1996.

ISIK, A., KOCA, S. S., OZTURK, A., MERMI, O. Anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.*:872–8. 2007.

JARRIN, JARA M., GAUTAM A. S., PEESAPATI, V., et al. The Role of Interleukin-6 and Inflammatory Cytokines in Pancreatic Cancer-Associated Depression. *Cureus* 12(8): e9969, 2020.

JEPPESEN, R. BENROS, M. E. Autoimmune diseases and psychotic disorders. *Front. Psychiatry* 10, 131. 2019

JI, R. R., CHAMESSIAN, A., & ZHANG, Y.-Q. Pain regulation by non-neuronal cells and inflammation. *Science*. (New York, N.Y.), 354(6312), 572–577. 2016.

JIANG, X., FRISELL, T., ASKLING, J., KARLSON, E. W., KLARESKOG, L., ALFREDSSON, L., et al. To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol*; 67:352-62. 2015.

JUAN-MANUEL ANAYA The autoimmune tautology. *Arthritis Research & Therapy* 2010.

JUÁREZ-ROJOP, I. E., NOLASCO-ROSALES, G. A., PÉREZ-MANDUJANO, A., GONZÁLEZ-CASTRO, T. B., TOVILLA-ZÁRATE, C. A., LÓPEZ-NARVÁEZ, M. L., HERNÁNDEZ-NUÑEZ, É. S., VILLAR-SOTO, M., FRESAN, A. Prevalence for and Factors Associated With Depression and Anxiety Symptoms in Mexican Patients With Rheumatoid Arthritis *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2019.

KATCHAMART. W., NARONGROEKNAWIN, P., CHANAPAI, W., THAWEEERATTHAKU, P., SRISOMNUEK, A. Prevalence of and factors associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter prospective cross-sectional study *Int J Rheum Dis*. 2020.

KEEFE, F. J., SMITH, S. J., BUFNGTON, A. L., GIBSON, J., STUDTS, J. L. & CALDWELL, D. S. “Recent advances and future directions in the biopsychosocial assessment and treatment of arthritis.” *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. vol. 70, no. 3, pp. 640–655. 2002.

KELLEY, K. W. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav. Immun.*, 2003.

KHAI-JING NG, KUANG-YUNG HUANG, CHIEN-HSUEH TUNG, BAO-BAO HSU, CHENG-HAN WU, MING-CHI LU, NING-SHENG LAI. Risk factors, including different biologics, associated with depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: a

cross-sectional observational study. *Clinical Rheumatology, International League of Associations for Rheumatology (ILAR)* 2019.

KHANDAKER, G. M., et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2014.

KHEDR, E. M., OMRAN, E. A. H., ISMAIL, N. M., EL-HAMMADY, D. H., GOMA, S. H., KOTB, H., ... AHMED, G. A. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 10(5), 893–901. doi:10.1016/j.brs.2017.06.006. (2017).

KOEN, N. & STEIN, D. J. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 13, 423 – 437. 2011.

KOHLER, O. 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* 71, 1381–1391. 2014.

KONUĞ, N., TEKİN, I. O., ÖZTÜRK, U., et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in obsessive compulsive disorder. *Mediators Inflamm* 2007.

LACAILLE, D., AVINA-ZUBIETA, J. A., SAYRE, E. C., ABRAHAMOWICZ, M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis*. 2017.

LAZARUS, R. S. & FOLKMAN, S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer. 1984.

LEFAUCHEUR, J. P. Cortical neurostimulation for neuropathic pain: State of the art and perspectives. *Pain*. p. S81–S89. 2016.

LIN, E.H., VON KORFF, M., KATON, W., BUSH, T., SIMON, G.E., WALKER, E., ROBINSON, P. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Medical care* 33, 67-74. 1995.

LINDENBERG, R., NACHTIGALL, L., MEINZER, M., SIEG, M. M. AND FLOEL, A. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults. *J Neurosci* 2013.

LIPP, M. E. N. *Mecanismos neuropsicofisiológicos do stress: teoria e aplicações clínicas*. 3ª Edição – São Paulo – Casa do Psicólogo. ISBN 978-85-7396-248-2. 2010.

- LIU, X. et al. Genetic factors underlying the bidirectional relationship between autoimmune and mental disorders – findings from a Danish population-based study. *Brain Behav. Immun.* 2020.
- LIU, Y., HO, R. C-M., MAK, A. The role of interleukin (IL)-17 in anxiety and depression of patients with rheumatoid arthritis *International Journal of Rheumatic Diseases*; 15: 183–187. 2012.
- LOURENÇO, R. A. Validação do mini-exame do estado mental em uma unidade ambulatorial de saúde. Rio de Janeiro; s.n; 137 p, 2002.
- LU, B., SOLOMON, D. H., COSTENBADER, K. H., KARLSON, E. W. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol.* 2014.
- MARKUSSE, I. M., AKDEMIR, G., DIRVEN, L., GOEKOOPRUITERMAN, Y. P., VAN GROENENDAEL, J. H., HAN, K. H., et al. Long-Term Outcomes of Patients With Recent-Onset Rheumatoid Arthritis After 10 Years of Tight Controlled Treatment: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016.
- MATCHAM, F., GALLOWAY, J., HOTOFF, M. et al., “The impact of targeted rheumatoid arthritis pharmacologic treatment on mental health: a systematic review and network meta-analysis,” *Arthritis & Rheumatology*, vol. 70, no. 9, pp. 1377–1391, 2018.
- MCCRAY, C. J., AGARWAL, S. K. Stress and autoimmunity. *Immunol Allergy Clin North Am.* Doi: 10.1016/j.iac.2010.09.004. 2011.
- McEWEN, B. S. From molecules to mind. Stress, individual differences and the social environment. *Ann NY Acad Sci.*; 935:42-9. 2001.
- MCWILLIAMS, L. A., CLARA, I. P., MURPHY, P. D. J., COX, B. J., SAREEN, J. Associations between arthritis and a broad range of psychiatric disorders: findings from a nationally representative sample. *J Pain.*; 9:37–44. 2008.
- MEHTA, D. The genetic double whammy - Autoimmune and mental health disorders *Brain Behav Immun.* doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.014. 2020
- MELLA, L. F., B'ERTOLO, M. B. AND DALGALARRONDO, P. “Depressive symptoms in rheumatoid arthritis,” *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 32, no. 3, pp. 257–263, 2010.
- MELZACK, R. WALL, P. O desafio da dor; Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1982.

MERLEAU-PONTY, M. Fenomenologia da percepção. 5ª edição, São Paulo: Editora WMF Martins Fontes, 2018.

MILLER, A. H., RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol.*; 16(1):22-34. 2016

MILLER, A. H., RAISON, C. L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat. Rev. Immunol.* 16, 22–34. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA CONJUNTA Nº 16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Depressão. Atualizado em 30 de dezembro de 2021.

MOISSET, X., LEFAUCHEUR J-P. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: Invasive and non-invasive cortical stimulation. *Revue neurologique*, 2018.

MOJS, E., ZIARKO, M., KACZMAREK, Ł. AND SAMBORSKI, W. “Poziom lęku i jego wyznaczniki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów,” *Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska*, vol. 76, pp. 219–224, 2011.

MOLLOY D.W., ALEMAYEHU E., ROBERTS, R. Reliability of a Standardized Mini - Mental State Examination compared with the traditional Mini-Mental State Examination. *JAMA Psychiatry*; 148: 102 – 5. 1991

MOTA, L. M. H., CRUZ, B. A., BRENOL, C. V., PEREIRA, I. A., FRONZA, L. S. R., BERTOLO, M. B., et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da Artrite Reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia.*; 51(3):199-219. 2011.

NAS, K., SARAC, A. J., GUR, A., CEVIK, R., ALTAY, Z., ERDAL, A., et al. Psychological status is associated with health related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.*; 24:95–100. 2011.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH (NIMH). Depression. Last revised: February 2018.

NERURKAR, L., SIEBERT, S., MCINNES, I. B., CAVANAGH, J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective *Lancet Psychiatry* 2018.

NICOLAIDES, N.C., KYRATZI, E., LAMPROKOSTOPOULOU, A., CHROUSOS, G. P., CHARMANDARI, E. Neuroimmunomodulation. doi:10.1159/000362736. 2015.

NITSCHKE, M. A, PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2000/09/16.;527 Pt 3:633–639. 2000.

O' BRYAN, T. Como tratar doenças autoimunes [livro eletrônico] / Tom O'Bryan; Tradução: Elisa Nazarian. São Paulo: Buzz Editora, 2018.

OKADA, Y., WU, D., TRYNKA, G., RAJ, T., TERAOKA, C., IKARI, K., et al; RACI consortium. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014.

ORELLANA, C., SAEVARSDOTTIR, S., KLARESKOG, L., KARLSON, E. W., ALFREDSSON, L., BENGTSSON, C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis.* 2017.

OTTE, C. Cognitive Behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 13, 413 – 421. 2011.

OTTO, S. E. Enfermagem em Oncologia. 3.^a ed. Loures: Lusociência, 2000.

PACHECO-BARRIOS, K., CARDENAS-ROJAS, A., THIBAUT, A., COSTA, B., FERREIRA, I., CAUMO, W. & FREGNI, F. Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions, *Expert Review of Medical Devices,* 2020.

PAPE, K., TAMOUZA, R., LEBOYER, M., ZIPP, F. Immunoneuropsychiatry — Novel perspectives on brain disorders. *Nature Reviews. Neurology.* 2019.

PARIANTE, C. M . Psychoneuroimmunology or immunopsychiatry? *Lancet Psychiatry.* 2015.

PELAEZ-BALLESTAS, I., SANIN, L. H., MORENO-MONTOYA, J., ALVAREZ-NEMEGYEI, J., BURGOS-VARGAS, R., GARZA-ELIZONDO, M., et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl.* 2011.

PELLETIER, S. J. & CICCHETTI, F. Cellular and molecular mechanisms of action of transcranial direct current stimulation: evidence from in vitro and in vivo models. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1-13. 2015

PHIPPS, W. *Enfermagem medico-cirurgica: conceitos e prática clínica*. 6.^a ed. Loures: Lusociência, 2003.

PINHO DE OLIVEIRA RIBEIRO, N., RAFAEL DE MELLO SCHIER, A., ORNELAS A. C., PINHO DE OLIVEIRA, C. M., NARDI, A. E., SILVA, A. C. Anxiety, depression and suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis in use of methotrexate, hydroxychloroquine, leflunomide and biological drugs. *Compr Psychiatry*. 2013.

PINTO, C. B., COSTA, B. T., DUARTE, D., & FREGNI, F. Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Tool for Chronic Pain *J ECT*. 2018.

PITMAN, A., SULEMAN, S., HYDE, N., HODGKISS, A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ* 2018.

POLANIA, R., PAULUS, W., AND NITSCHKE, M. A. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2012.

PREDICTABLE, S.E.A.U. Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med* 73, 351- 61. 2006.

QIN, B., YANG, M., FU, H., MA, N., WEI, T., TANG, Q., et al. Body mass index and the risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and dose-response metaanalysis. *Arthritis Res Ther*. 2015.

QIN, P., HAWTON, K., MORTENSEN, P. B, WEBB, R. Combined effects of physical illness and comorbid psychiatric disorder on risk of suicide in a national population study. *Br J Psychiatry*. 2014.

QUAGLIATO, L. A., NARDI, A. E. Cytokine alterations in panic disorder: a systematic review. *J Affect Disord.*;228;91-6. 2018.

QUEVEDO, J. & IZQUIERDO, I. *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos*. Porto Alegre: Artmed, 2020.

RAISON, C. L., et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 70, 31–41. 2013.

RAJA, S. N., CARR, D. B., COHEN, M., FINNERUP, N. B., FLOR, H., GIBSON, S., KEEFE, F. J., MOGIL, J. S., RINGKAMP, M., SLUKA, K. A., SONG, X-J., STEVENS, B., SULLIVAN, M. D., TUTELMAN, P. R., USHIDA, T., VADER, K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN*: September 2020.

RAYCHAUDHURI, S., SANDOR, C., STAHL, E. A., FREUDENBERG, J., LEE, H.S., JIA, X., et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2012.

RAYNER, L., HOTOFF, M., PETKOVA, H., MATCHAM, F., SIMPSON, A., AND MCCRACKEN, L. M. Depression in patients with chronic pain attending a specialised pain treatment centre: prevalence and impact on health care costs. *Pain*, 2016.

RÉUS G. Z., FRIES G. R., STERTZ L., BADAWY M., PASSOS I. C., BARRICHELLO T. et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015.

ROSA, M. J., LEE, A. G., WRIGHT, R. J. Evidence establishing a link between prenatal and early-life stress and asthma development. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018.

ROSSETTI, M.O., EHLERS, D. M., GUNTERT, I. B., LEME, I. F. A. de S., RABELO, I. S., TOSI, S. M. V. D., PACANARO, S. V., BARRIONUEVO, V. L. O inventário de sintomas de stress para adultos de lipp (ISSL) em servidores da Polícia Federal de São Paulo. *REVISTA BRASILEIRA DE TERAPIAS COGNITIVAS*, 2008.

ROSSI, S., HALLETT, M., ROSSINI, P. M., et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* 2009.

RUPPRECH, R., RUPPRECHT, C., DI BENEDETTO, B., RAMMES, G. Neuroinflammation and psychiatric disorders: relevance of C1q, translocator protein (18 kDa) (TSPO), and neurosteroids. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2021.

RUSH, A.J., STAR*D: what have we learned? *American Journal of Psychiatry* 164, 201-204. doi: 10.1176/ajp.2007.164.2.201. 2007.

SALVADOR, A. F., LIMA, K. A. de, & KIPNIS, J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. 2021.

SANDERSON, T., MORRIS, M., CALNAN, M., RICHARDS, P., & HEWLETT, S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: The rheumatoid arthritis patient priorities for pharmacologic interventions outcomes. *Arthritis Care & Research*, 2010.

SCHATZBERG, A.F., NEMEROFF, C.B. The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology. American Psychiatric Pub. 2009.

SCHLEIFER, S. J., KELLER, S. E., CAMERINO, M. et al. Suppression of lymphocyte stimulation following bereavement. *JAMA*;250(3):374–7. 1983.

SCOTT, D. L., SYMMONS, D. P., COULTON, B. L., POPERT, A. J. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*.; 1:1108-1111. 1987.

SCOTT, K. M., HWANG, I., CHIU, W. T. et al. Chronic physical conditions and their association with first onset of suicidal behavior in the world mental health surveys. *Psychosom Med* 72:712–719. 2010.

SEHM, B., SCHAFFER, A., KIPPING, J., MARGULIES, D., CONDE, V., TAUBERT, M. et al. Dynamic modulation of intrinsic functional connectivity by transcranial direct current stimulation. *J Neurophysiol* 2012.

SELYE H. The Stress of life. New York: McGraw-Hill; 1956.

SERRA MAIA, M. L., ARÊAS, F. Z. S, BOECHAT, A. L. R., ARÊAS, G. P. T. Transcranial direct-current stimulation over the motor cortex in patients suffering from anxiety and depression related to rheumatoid arthritis: Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100566>. 2023.

SHAFIEE, M, AREKHI, S., OMRANZADEH, A., SAHEBKAR, A. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: current evidence and potential mechanisms of action, *Journal of Affective Disorders*. doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.020. 2017.

SHNEIDMAN, E. S. Suicide as psychache. *J Nerv Ment Dis*.;181: 145–7. 1993.

SOÓSOVÁ, M. S., MACEJOVÁ, Ž., ZAMBORIOVÁ, M., DIMUNOVÁ, L. Anxiety and depression in Slovak patients with rheumatoid arthritis. *J Ment Health*, 2017.

SPARKS, J. A., BARBHAIYA, M., TEDESCHI, S. K., LEATHERWOOD, C. L., TABUNG, F. K., SPEYER, C. B., et al. Inflammatory dietary pattern and risk of developing rheumatoid arthritis in women. *Clin Rheumatol*. 2018.

SPARKS, J. A., CHEN, C. Y., HIRAKI, L. T., MALSPEIS, S., COSTENBADER, K. H., KARLSON, E. W. Contributions of familial rheumatoid arthritis or lupus and environmental factors to risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014.

STELLWAGEN, D. & MALENKA, R. C. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006.

STEPHAN, A. H., BARRES, B. A. & STEVENS, B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu. Rev. Neurosci*. 2012.

STOJANOVICH, L. & MARISAVLJEVICH, D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 7(3), 209–213. doi:10.1016/j.autrev.2007.11.0072008. 2007.

STURGEON, J. A., FINAN, P. H. & ZAUTRA, A. J. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways *Nat Rev Rheumatol*. 2016.

SU, K. P., LAI, H. C., YANG, H. T., et al. Omega-3 Fatty Acids in the Prevention of Interferon-AlphaInduced Depression: Results from a Randomized, Controlled Trial. *Biol Psychiatry*. 2014.

SUGIYAMA, D., NISHIMURA, K., TAMAKI, K., TSUJI, G., NAKAZAWA, T., MORINOBU, A., et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010.

SUZUKI, A., YAMAMOTO K. From genetics to functional insights into rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.; 33(4 Suppl 92): S40–3. 2015.

TRACEY, I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 2010.

TREHARNE, G. J., LYONS, A. C., KITAS, G. D. Suicidal ideation in patients with rheumatoid arthritis. Research may help identify patients at high risk. *BMJ*.; 321:1290. 2000.

TWYXCROSS, R. *Cuidados Paliativos*. 2.^a ed. Lisboa: Climepsi, 2003.

VAN 'T LAND, H., VERDURMEN, J., TEN HAVE, M., VAN DORSSELAER, S., BEEKMAN, A, DE GRAAF, R. The association between arthritis and psychiatric disorders; results from a longitudinal population-based study. *J Psychosom Res.*; 68:187-193. 2010.

VANDYKE, M. M., PARKER, J. C., SMARR, K. L., HEWETT, J. E., JOHNSON, G. E., SLAUGHTER, J. R, et al. Anxiety in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*; 51:408–12. 2004.

VASEGHI, B., ZOGHI, M. AND JABERZADEH, S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol*, 2014.

VERGNE-SALLE, P., POUPLIN, S., TROUVIN, A. P., BERA-LOUVILLE, A., SOUBRIER, M., RICHEZ, C., JAVIER, R. M., PERROT, S., BERTIN, P. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *Eur J Pain*. Nov; 24(10):1979-1989. 2020.

VERGNE-SALLE, P., POUPLIN, S., TROUVIN, A. P., BERA-LOUVILLE, A. SOUBRIER, M., RICHEZ, C., JAVIER, R. M., PERROT, S., BERTIN, P. The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors *Eur J Pain*. 2020.

VOGELZANGS, N., SELDENRIJK, A., BEEKMAN, A. T., van HOUT, H. P., de JONGE P., PENNINX, B. W., Cardiovascular disease in persons with depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord.*;125(1-3):241-8. 2010.

VOS, T., ABAJOBIR, A. A., ABBAFATI, C., et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017.

WALSH, N. C., CROTTI, T. N., GOLDRING, S. R., GRAVALLESE, E. M. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.*; 208:228–51. 2005.

WARE J.E; KOSINKI, M; GANDEK B. SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide. Lincoln RI: Quality Metric, 2000.

WASILEWSKI, D., WOJNAR, M., CHATIZOW, J. Depresja a bólogólnopolskie badanie epidemiologiczne. *Psychiatria Polska* 2010.

WATAD, A., BRAGAZZI N. L., ADAWI, M., et al. Anxiety disorder among rheumatoid arthritis patients: insights from real-life data. *J Affect Disord.*; 213:30–4. 2017.

WITTCHEN, H. U., KESSLER, R. C., PFISTER, H., LIEB, M. Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO; 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Mental Disorders. 8 june 2022.

YANG, K., XIE, G., ZHANG, Z., et al. Levels of serum interleukin (IL)-6, IL-1beta, tumour necrosis factor-alpha and leptin and their correlation in depression. *Aust N Z J Psychiatry.* 2007.

YIRMIYA, R. & GOSHEN, I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav. Immun.* 2011.

YOUNG, J. J., BRUNO, D., POMARA, N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2014.

YUENYONGCHAIWAT, K., BAKER, I. S., SHEFIELD D. Symptoms of anxiety and depression are related to cardiovascular responses to active, but not passive, coping tasks. *Ver. Bras. Psiquiatr.* 2017.

ZAUTRA, A. J. & SMITH, B.W. “Depression and reactivity to stress in older women with rheumatoid arthritis and osteoarthritis,” *Psychosomatic Medicine*, vol. 63, no. 4, pp. 687–696, 2001.

ZAUTRA, A. J., PARRISH, B. P., VAN PUymbROECK, C. M. et al., “Depression history, stress, and pain in rheumatoid arthritis patients,” *Journal of Behavioral Medicine*, vol. 30, no. 3, pp. 187– 197, 2007.

ZHANG, Y., LU N, PELOQUIN, C., DUBREUIL, M., NEOGI, T., AVI A-ZUBIETA, J. A., et al. Improved survival in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017.

ZIARKO, M., SIEMIDTKOWSKA, K., SIENSKI, M., SAMBORSKI, W., SAMBORSKA J., & MOJS, E. Mental Health and Rheumatoid Arthritis: Toward Understanding the Emotional Status of People with Chronic Disease *BioMed Research International*, 2019.

Anexo A – MINI – EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

(Foistein, Foinsten & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Data da Avaliação: ____ / ____ / ____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

Dia da semana (1 ponto).....()

Dia do mês (1 ponto).....()

Mês (1 ponto).....()

Ano (1 ponto).....()

Hora aproximada (1 ponto).....()

Local específico (andar ou setor) (1 ponto).....()

Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto).....()

Cidade (1 ponto).....()

Estado (1 ponto).....()

MEMÓRIA IMEDIATA

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê

1 ponto para cada resposta correta.....()

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá pergunta-la novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

(100 – 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente

(1 ponto para cada cálculo correto).....()

(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente

(1 ponto por palavra).....()

LINGUAGEM

Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos).....()

Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” (1 ponto).....()

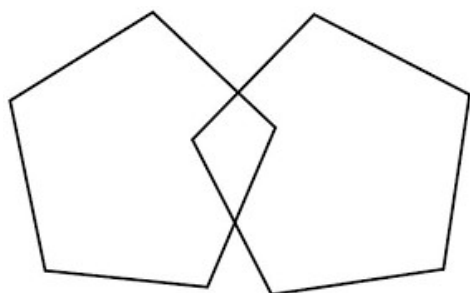
Comando: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão”
(3 pontos).....()

Ler e obedecer: “feche os olhos” (1 ponto).....()

Escrever uma frase (1 ponto).....()

Copiar um desenho (1 ponto).....()

ESCORE (_ /30)



FRENTE E VERSO

Anexo B – SHORT-FORM. 36

Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____

Função exercida no trabalho:

Há quanto tempo exerce essa função: _____

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

Anexo C – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK (BAI)*

*Removido em função dos direitos autorais

Anexo D – INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)*

*Removido em função dos direitos autorais

Anexo E – EVA-DOR

NOME: _____ DATA: ____ / ____ / ____

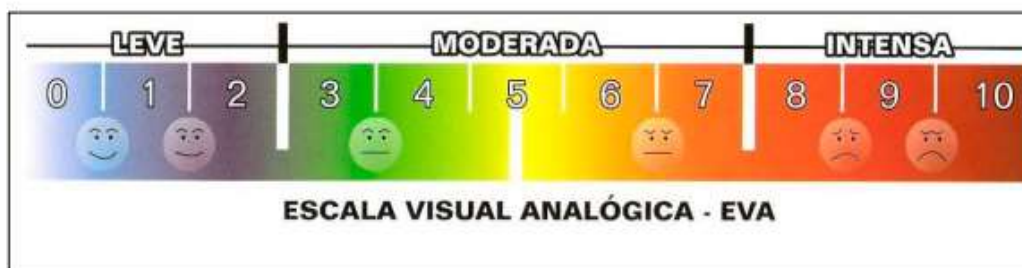
A Escala Visual Analógica - EVA consiste em escore de aferição da intensidade de dor pelo paciente. Trata-se de uma linha reta, indicando em uma extremidade a marcação “sem dor”, e na outra “pior dor possível”. Para utilizar a EVA, o médico deve questionar o paciente quanto ao seu grau de dor, sendo que 0 significa ausência total e 10 o nível de dor máxima suportável pelo paciente.

Como interrogar o paciente:

- Você tem dor?
- Como você classifica sua dor? (deixe-o falar livremente, faça observações na pasta sobre o que ele falar)
- Questione-o:
 - a) Se não tiver dor, a classificação é zero.
 - b) Se a dor for moderada, seu nível de referência é cinco.
 - c) Se for intensa, seu nível de referência é dez.

OBS.: Procure estabelecer variações de melhora e piora na escala acima tomando cuidado para não suggestionar o paciente.

Orientação: Circular número referente ao grau de dor do paciente na escala abaixo.



Anexo F – INVENTÁRIO DE SINTOMAS DE STRESS DE LIPP (ISSL)

Nome: _____ Data: ____/____/____

Fase I – Alerta (alarme) SINTOMAS NAS ÚLTIMAS 24H	Fase II – Resistência (luta) SINTOMAS NO ÚLTIMO MÊS	Fase III - Exaustão (esgotamento) SINTOMAS NOS ÚLTIMOS 3 (TRÊS) MESES
<input type="checkbox"/> Mãos e/ou pés frios <input type="checkbox"/> Boca Seca <input type="checkbox"/> Nó ou dor no estômago <input type="checkbox"/> Aumento de sudorese (muito suor) <input type="checkbox"/> Tensão muscular (dor muscular) <input type="checkbox"/> Aperto na mandíbula/ranger de dente <input type="checkbox"/> Diarréia passageira <input type="checkbox"/> Insônia, dificuldade de dormir <input type="checkbox"/> Taquicardia (batimentos acelerados) <input type="checkbox"/> Respiração ofegante, entrecortada <input type="checkbox"/> Hipertensão súbita e passageira <input type="checkbox"/> Mudança de apetite (muito ou pouco) <input type="checkbox"/> Aumento súbito de motivação <input type="checkbox"/> Entusiasmo súbito <input type="checkbox"/> Vontade súbita de novos projetos	<input type="checkbox"/> Problemas com a memória, esquecimento <input type="checkbox"/> Mal-estar generalizado, sem causa <input type="checkbox"/> Formigamento extremidades (pés/mãos) <input type="checkbox"/> Sensação de desgaste físico constante <input type="checkbox"/> Mudança de apetite <input type="checkbox"/> Surgimento de Problemas dermatológicos (pele) <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial (pressão alta) <input type="checkbox"/> Cansaço Constante <input type="checkbox"/> Gastrite prolongada=queimação, azia <input type="checkbox"/> Tontura-sensação de estar flutuando <input type="checkbox"/> Sensibilidade emotiva excessiva <input type="checkbox"/> Dúvidas quanto a si próprio <input type="checkbox"/> Pensamentos sobre um só assunto <input type="checkbox"/> Irritabilidade excessiva <input type="checkbox"/> Diminuição da libido=desejo sexual	<input type="checkbox"/> Diarréias frequentes <input type="checkbox"/> Dificuldades Sexuais <input type="checkbox"/> Formigamento extremidades-mãos/pés <input type="checkbox"/> Insônia <input type="checkbox"/> Tiques nervosos <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial confirmada <input type="checkbox"/> Problemas dermatológicos prolongado <input type="checkbox"/> Mudança extrema de apetite <input type="checkbox"/> Taquicardia (batimento acelerado) <input type="checkbox"/> Tontura frequente <input type="checkbox"/> Úlcera <input type="checkbox"/> Impossibilidade de Trabalhar <input type="checkbox"/> Pesadelos <input type="checkbox"/> Sensação incompetência todas áreas <input type="checkbox"/> Vontade de fugir de tudo <input type="checkbox"/> Apatia, vontade de não fazer, depressão <input type="checkbox"/> Cansaço excessivo <input type="checkbox"/> Pensamento constante mesmo assunto <input type="checkbox"/> Irritabilidade sem causa aparente <input type="checkbox"/> Angústia ou ansiedade diária <input type="checkbox"/> Hipersensibilidade emotiva <input type="checkbox"/> Perda do senso de humor

Anexo G - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O (A) Sr(a) está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa: **Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica diagnosticados com artrite reumatoide**, cuja pesquisadora responsável é a mestrande Márcia de Lorena Serra Maia, Psicóloga, orientanda do Professor Dr. Guilherme Peixoto Tinoco Arêas. Os objetivos do projeto são: Avaliar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua na área motora sobre a ansiedade e a depressão de pacientes com dores crônicas diagnosticados com artrite reumatoide (AR); avaliar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua sobre substâncias inflamatórias de pacientes diagnosticados com AR, dores crônicas, ansiedade e depressão; avaliar o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua no comportamento autonômico cardíaco e na qualidade de vida de pacientes com ansiedade, depressão e dores crônicas diagnosticados com AR. O (A) Sr (a) está sendo convidado por que foi diagnosticado (a) com AR, apresenta sinais de ansiedade, depressão e dores crônicas e encontra-se em tratamento no Hospital Adventista de Manaus e entendemos que pode contribuir para avaliarmos se a estimulação elétrica transcraniana (no couro cabeludo) pode ajudar a melhorar a qualidade de vida de pacientes com as mesmas condições.

Os dados e materiais dos pacientes serão guardados no laboratório de Imunologia no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) localizado no bairro Coroado I, Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, da cidade de Manaus/Amazonas. Caso aceite participar, sua participação consiste em passar por 10 sessões consecutivas com duração de 20 minutos de eletroestimulação transcraniana (no couro cabeludo).

O (A) Sr(a) tem plena liberdade para recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma para o tratamento que recebe neste serviço no Hospital Adventista de Manaus.

Antes de iniciar a primeira sessão de intervenção serão feitas a) aplicação do mini exame do estado mental (MEEM), b) avaliação da qualidade de vida (SF-36), c) aplicação da

escala visual analógica da dor (EVA-Dor), d) aplicação do inventário de ansiedade (BAI), e) aplicação do inventário de depressão (BDI), f) aplicação do inventário de sintomas de stress de LIPP (ISSL), g) avaliação da frequência cardíaca (VFC), h) coleta de sangue para exame de substâncias inflamatórias e i) coleta de saliva para análise do estresse por meio da quantificação do hormônio cortisol. Os itens a) e c) somente serão coletados no momento que antecede o início das sessões de intervenção com estimulação elétrica (ETCC), os demais itens listados terão uma segunda aplicação após o último dia de intervenção com a ETCC. Abaixo o(a) senhor(a) verifica um breve panorama das avaliações que serão realizadas:

a) Aplicação do mini exame do estado mental (MEEM)

Método: questões agrupadas em 7 categorias, objetivando avaliar funções específicas como: orientação temporal, espacial, registro de três palavras, atenção e cálculo, recordação das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual.

Riscos: não há risco conhecido decorrente da aplicação do MEEM.

Benefícios: avalia diferentes parâmetros cognitivos fornecendo ao voluntário uma visão geral sobre suas condições plenas de compreensão e apreensão das informações a ele direcionadas.

b) Avaliação da qualidade de vida (SF-36)

Método: Será utilizado o short-form. (SF) 36. O SF – 36 é dividido em 8 escalas com itens representativos: Capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

Riscos: não há risco relatado proveniente da aplicação do SF-36.

Benefícios: o voluntário receberá imediatamente os dados que avaliam os aspectos da qualidade de vida até o presente momento, podendo ser úteis na tomada de decisão por parte do voluntário em busca de atividades que promovam o seu bem-estar físico e emocional.

c) Aplicação da Escala Visual Analógica da Dor – EVA-Dor

Método: consiste em escore de aferição da intensidade de dor pelo paciente. Trata-se de uma linha reta, indicando em uma extremidade a marcação “sem dor”, e na outra “pior dor possível”.

Riscos: não há risco conhecido decorrente da aplicação da escala visual analógica da dor.

Benefícios: confirmar a sintomatologia referente a dor crônica proporcionando que o voluntário conheça em detalhes sua condição de saúde.

d) Inventário de ansiedade de Beck (BAI)

Método: teste composto de 21 itens que apresentam informações descritivas dos sintomas de ansiedade. Esses devem ser avaliados pelo sujeito em referência a si mesmo em razão da gravidade e frequência de cada item

Riscos: o inventário pode ativar memórias que causem algum desconforto ou sensibilidade ao voluntário. Neste caso, o voluntário receberá auxílio da psicóloga para enfrentamento do estado emotivo que possa emergir.

Benefícios: o voluntário receberá o resultado de sua avaliação podendo ser útil na tomada de decisão em busca de acompanhamento psicoterápico que favoreça o enfrentamento de sua condição psíquica.

e) Inventário de depressão de Beck (BDI)

Método: medida de autorrelato amplamente usada na pesquisa e na prática clínica, é composto de 21 itens que avaliam a severidade da sintomatologia depressiva.

Riscos: o inventário pode ativar memórias que causem algum desconforto ou sensibilidade ao voluntário. Neste caso, o voluntário receberá auxílio da psicóloga para enfrentamento do estado emotivo que possa emergir.

Benefícios: o voluntário receberá o resultado de sua avaliação podendo ser útil na tomada de decisão em busca de acompanhamento psicoterápico que favoreça o enfrentamento de sua condição psíquica.

f) Inventário de sintomas de stress de Lipp (ISSL)

Método: o ISSL apresenta 37 itens de natureza somática e 19 psicológicas, sendo os sintomas muitas vezes repetidos, diferindo somente em sua intensidade e seriedade.

Riscos: o inventário pode ativar memórias que causem algum desconforto ou sensibilidade ao voluntário. Neste caso, o voluntário receberá auxílio da psicóloga para enfrentamento do estado emotivo que possa emergir.

Benefícios: o voluntário receberá o resultado de sua avaliação podendo ser útil na tomada de decisão em busca de acompanhamento psicoterápico que favoreça o enfrentamento de sua condição psíquica.

g) Avaliação da frequência cardíaca (VFC)

Método: Para aquisição dos dados será realizada a telemetria com cardiofrequencímetro da marca Polar® - Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia (modelo RScx800), posicionado por cinta elástica com receptor e transmissor de frequência cardíaca ao nível do processo xifoide, umidificado para favorecer a condução do sinal cardíaco (FC e iRR) que será transmitido ao computador.

Riscos: a avaliação oferece baixo risco, sendo item de preocupação mais diretamente a possibilidade de queda no momento de subida ou descida da maca. Para minimizar este risco, o voluntário receberá apoio da pesquisadora nessas ocasiões.

Benefícios: As modificações da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde, sendo a alta VFC sinal de boa adaptação, com mecanismos autonômicos apropriados e a baixa VFC uma adaptação anormal e insuficiente do SNA, podendo ser muito interessante do ponto de vista clínico nas condições que podem cursar com alteração no controle do SNA sobre os batimentos cardíacos.

h) Coleta de sangue para análise de substâncias inflamatórias

Método: A coleta do sangue será efetuada por um médico que estará usando luvas de látex brancas, máscara e realizará o procedimento com seringas descartáveis, bem como utilizará algodão com álcool 70% para higienização da área da epiderme onde a agulha hipodérmica penetrará (higienização que será feita antes e após a coleta do sangue). As seringas utilizadas na coleta serão descartadas em recipiente apropriado para descarte de lixo hospitalar. A coleta do sangue se faz necessária para a análise dos marcadores imunológicos presentes. A atividade inflamatória será avaliada por meio da análise das citocinas de perfil pró-inflamatório, as interleucinas IL-6, IL-17, IL-18 e o fator de necrose tumoral (TNF) do tipo α além do interferon gama (IFN- γ). As concentrações séricas das citocinas serão medidas por Citometria de fluxo *Cytometric Bead Array* (CBA) flex para IL - 6, IL- 17, IL- 18 e TNF - α e o IFN- γ (BD Bioscience, San Jose, Ca, EUA) de acordo com as instruções do fabricante.

Riscos: A retirada de sangue possui algum risco, como o Sr (a) sentir dor na retirada e contaminação. Para evitar esses riscos o procedimento será realizado por um médico formado e experiente, além disso o profissional estará corretamente paramentado com equipamentos de proteção individual e todos os materiais serão estéreis.

Benefícios: a análise do perfil inflamatório permite também ao voluntário ter acesso aos resultados de seus exames obtendo assim, maiores esclarecimentos acerca dos fatores que interligam os aspectos psicológicos e fisiológicos de sua condição de saúde.

i) Coleta de saliva para quantificação do hormônio cortisol

Método: Será utilizado o kit SalivaBio Oral Swab (SOS) Salimetrics, contendo algodão para posicionamento sublingual durante 3 minutos. Após o período de 3 minutos o algodão será depositado em tubo pertencente ao kit e acondicionado em freezer a -20°C. Para a dosagem do cortisol salivar será utilizado o kit da Salimetrics®, que permite a sua quantificação na saliva, por meio de ensaio imunoenzimático (EIA), por meio do kit: High Sensitivity Salivary Cortisol EIA kit (Salimetrics, State College, USA), seguindo-se o protocolo determinado pelo fabricante.

Riscos: a coleta da saliva não oferece risco relatado, no entanto será observado se algum voluntário reportar desconforto até o cumprimento dos 3 minutos estimados de coleta, estando o voluntário livre para pedir sua exclusão do estudo clínico caso queira.

Benefícios: o voluntário terá acesso ao resultado de seus exames ficando informado gratuitamente sobre os níveis desse hormônio em seu organismo.

Vale ressaltar que a avaliação de substâncias inflamatórias sanguíneas necessitará a retirada do sangue. A retirada de sangue possui algum risco, como o Sr (a) sentir dor na retirada e contaminação. Para evitar esses riscos o procedimento será realizado por um médico formado e experiente, além disso o profissional estará corretamente munido de equipamento de proteção individual e todos os materiais serão estéreis e descartados adequadamente após utilização. A atividade inflamatória será avaliada por meio da análise das citocinas de perfil pró-inflamatório, as interleucinas IL-6, IL-17, IL-18 e o fator de necrose tumoral (TNF) do tipo α além do interferon gama (IFN- γ). As concentrações séricas das citocinas serão medidas por Citometria de fluxo Cytometric Bead Array (CBA) flex para IL - 6, IL- 17, IL-18 e TNF - α e o IFN- γ (BD Bioscience, San Jose, Ca, EUA) de acordo com as instruções do fabricante.

Participarão 60 pacientes com diagnóstico de AR divididos igualmente em dois grupos: grupo **Intervenção** (submetidos à estimulação elétrica no crânio - no couro cabeludo - e grupo **Placebo** (submetidos à falsa estimulação). Ao todo serão 10 sessões consecutivas de neuroestimulação ativa ou placebo dependendo do grupo em que o(a) senhor(a) for alocado(a). A composição dos grupos será feita por sorteio, mas será divulgada apenas no final das sessões a qual grupo o (a) Sr(a) pertencia. Solicitamos autorização para registro de imagem e som - sua identidade será mantida em sigilo e tomaremos as medidas necessárias para assegurar a confidencialidade e a privacidade, a proteção de seu nome e imagem, garantindo a não utilização das informações para outros fins que não sejam de divulgação científica. Solicitamos ainda, acesso às informações de prontuário.

Toda as pessoas envolvidas na recepção do(a)s voluntário(a)s bem como na coleta de dados em contato direto ou indireto com participantes do estudo e equipe responsável estarão trajando jaleco branco identificado com nome próprio e identidade visual do estudo clínico; todos estarão usando máscara e farão uso de álcool em gel para higienização das mãos. Na entrada do elevador e na sala de espera será disponibilizado álcool em gel para uso pelos participantes e equipe quando da sua chegada ao local do estudo.

Toda pesquisa com seres humanos envolve riscos aos participantes. Nesta pesquisa os riscos para o (a) Sr.(a) se encaixam nas dimensões psicológicas e físicas. A presente pesquisa conta com os recursos humanos e materiais necessários para assegurar o bem-estar do participante, e garante que a pesquisadora possui capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto, destacando que esta pesquisadora além de graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Amazonas, possui também graduação pela mesma instituição pública Federal no curso de Psicologia, estando inscrita no Conselho Regional de Psicologia região 20, sob o número 08452 e sendo especialista em Psicologia Clínica Fenomenológico-existencial, considerando nos termos da Resolução 6 de 29 de março de 2019 do Código de Ética do Conselho Federal de Psicologia que toda a ação da(o) psicóloga(o) demanda um raciocínio psicológico, caracterizado por uma atitude avaliativa, compreensiva, integradora e contínua, que deve orientar a atuação nos diferentes campos da Psicologia e estar relacionado ao contexto que origina a demanda, considerando que um processo de avaliação psicológica se caracteriza por uma ação sistemática e delimitada no tempo, com a finalidade de diagnóstico ou não, que utiliza de fontes de informações fundamentais e complementares com o propósito de uma investigação realizada a partir de uma coleta de dados, estudo e interpretação de fenômenos e processos psicológicos e prevê procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.

Quanto ao risco à privacidade e constrangimentos na aplicação dos questionários, serão aplicados questionários já conhecidos e utilizados em outras pesquisas, em ambiente reservado e as respostas serão de acesso apenas à equipe de pesquisa.

A coleta de sangue para análise será realizada por profissional (médico) com experiência e habilidades técnicas e os materiais utilizados serão estéreis e adequadamente descartados. A eletroestimulação no crânio (no couro cabeludo) é feita com duas esponjas

umedecidas em soro fisiológico: uma colocada na lateral esquerda da cabeça e outra na lateral direita e pode gerar sensação de coceira, vermelhidão no local e, em alguns casos, dor de cabeça transitória leve, náusea, visão embaçada e tonturas. Estes problemas serão evitados com a inclusão de profissional com habilidades técnicas, seguindo os protocolos recomendados, com baixa intensidade e tempo de 20 minutos de aplicação.

Também são esperados os seguintes benefícios com esta pesquisa: redução das substâncias inflamatórias no sangue e redução dos níveis de cortisol, melhora da frequência cardíaca, diminuição dos níveis de ansiedade e depressão, melhoria do bem-estar e da qualidade de vida.

Se julgar necessário, o (a) Sr.(a) dispõe de tempo para que possa refletir sobre sua participação, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam auxiliar na tomada de decisão livre e esclarecida.

Se você sofrer alguma lesão ou complicações como resultado deste projeto de pesquisa, você deve entrar em contato com a equipe de estudo o mais rápido possível e você será auxiliado a receber o tratamento médico adequado.

Em caso de ocorrência de complicações decorrentes de sua participação no estudo, você deverá comunicar imediatamente à equipe do estudo para ser avaliado e receber a assistência disponível em nosso serviço. O seu médico poderá também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgar conveniente para a sua saúde. Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais, você não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Garantimos ao (à) senhor (a), e seu acompanhante quando necessário, o ressarcimento das despesas devido a sua participação na pesquisa, diretamente ao senhor ou seu acompanhante, ainda que não previstas inicialmente.

Se houver a necessidade de tal ressarcimento, este será realizado via transferência bancária. Também está assegurado ao (à) senhor (a) o direito a pedir indenizações e cobertura material para reparação de dano causado pela pesquisa ao participante da pesquisa. Asseguramos ao (à) senhor (a) o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/indiretos e imediatos/tardios decorrentes da participação no estudo, pelo tempo que for necessário.

Garantimos ao (à) Sr(a) a manutenção do sigilo e da privacidade de sua participação e de seus dados durante todas as fases da pesquisa e posteriormente na divulgação científica.

O (A) Sr (a) pode entrar em contato com a pesquisadora responsável Márcia de Lorena Serra Maia no laboratório de Imunologia no Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal do Amazonas localizado no bairro Coroado I, Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200, da cidade de Manaus Amazonas, a qualquer tempo e para informação adicional pelo telefone (92) 98197-5918 e pelo e-mail marciadelorenasmaia@gmail.com.

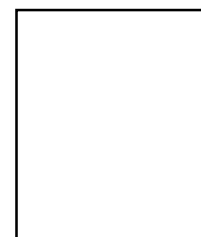
O(A) Sr.(a) também pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas (CEP/UFAM) e com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), quando pertinente. O CEP/UFAM fica na Escola de Enfermagem de Manaus (EEM/UFAM) - Sala 07, Rua Teresina, 495 – Adrianópolis – Manaus – AM, Fone: (92) 3305-1181 Ramal 2004, E-mail: cep@ufam.edu.br, horário de atendimento ao público: Segunda a sexta de 8 às 14 horas. O CEP/UFAM é um colegiado multi e transdisciplinar, independente, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Este documento (TCLE) será elaborado em duas VIAS, que serão rubricadas em todas as suas páginas, exceto a com as assinaturas, e assinadas ao seu término pelo(a) Sr.(a), ou por seu representante legal, e pela pesquisadora responsável, ficando uma via com cada um.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Li e concordo em participar da pesquisa.

Manaus, ____/____/____



IMPRESSÃO DACTILOSCÓPICA

Assinatura do Participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo H – CARTA DE ANUÊNCIA LOCAL DA INTERVENÇÃO



Carta de anuência

À Dra. Roberta Lins Gonçalves
Coordenadora do PPGCIS

Manaus, 08 de fevereiro de 2022

Eu, Márcia de Lorena Serra Maia, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado **“Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica diagnosticados com artrite reumatoide”** venho solicitar à vossa senhoria ANUÊNCIA para executar minha pesquisa no Laboratório de Dor, Neuromodulação e Reabilitação (LDNR), do prédio do Centro de Pesquisa em Saúde - CEPES da UFAM, localizado no bairro Centro, rua Afonso Pena, nº 691, da cidade de Manaus, Amazonas interligado à Faculdade de Medicina.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Respeitosamente,

Márcia de Lorena Serra Maia

Márcia de Lorena Serra Maia
CRP 20/08452
marciadelorenasmaia@gmail.com
(92) 98197-5918

Termo de anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação do pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, 08 de fevereiro de 2022

Roberta Lins Gonçalves

Dra. Roberta Lins Gonçalves
Coordenadora do PPGCIS

Anexo I – CARTA DE ANUÊNCIA COLETA DE SANGUE



Carta de anuência



Ao Dr. Antônio Luiz Ribeiro Bocchat Lopes
Reumatologista e Professor de Imunologia Médica

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Eu, Márcia de Lorena Serra Maia, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado **“Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica diagnosticados com artrite reumatoide”** venho solicitar à vossa senhoria ANUÊNCIA como profissional de saúde encarregado da coleta de material biológico (sangue) dos voluntários recrutados para esta pesquisa a ser realizada nessa instituição, no período de 30/04/2022 a 30/05/2023, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Respeitosamente,

Márcia de Lorena Serra Maia

Márcia de Lorena Serra Maia

CRP 20/08452

marciadelorenasmaia@gmail.com

(92) 98197-5918

Termo de anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação do pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Dr. Antônio Luiz Ribeiro Bocchat Lopes

Dr. Antônio Luiz Ribeiro Bocchat Lopes
Reumatologista e Professor de Imunologia Médica

Anexo J – CARTA DE ANUÊNCIA ARMAZENAMENTO DO MATERIAL BIOLÓGICO



Carta de anuência



Ao Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Reumatologista e Professor de Imunologia Médica

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Eu, Márcia de Lorena Serra Maia, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado **“Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica diagnosticados com artrite reumatoide”** venho solicitar à vossa senhoria ANUÊNCIA para acondicionar em freezer a -20°C no Laboratório de Imunologia do ICB da UFAM as amostras biológicas (sangue) e saliva, coletadas dos voluntários recrutados para esta pesquisa a ser realizada nesta instituição, no período de 30/04/2022 a 30/05/2023, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP, até que as mesmas sejam submetidas a análise por citometria de fluxo, sendo descartadas imediatamente após sua utilização.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Respeitosamente,

Márcia de Lorena Serra Maia

Márcia de Lorena Serra Maia

CRP 20/08452

marciadelorenasmaia@gmail.com

(92) 98197-5918

Termo de anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação do pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes

Dr. Antônio Luiz Ribeiro Boechat Lopes
Reumatologista e Professor de Imunologia Médica

Anexo K – CARTA DE ANUÊNCIA LOCAL DE RECRUTAMENTO



O primeiro hospital da Amazônia
com certificação Internacional e eleito entre
os 50 melhores do Brasil em 2021



SOLICITAÇÃO DE ANUÊNCIA

Ao Hospital Adventista de Manaus,

Manaus, 17 de fevereiro de 2022

Senhor Coordenador de Ensino de Pesquisa,

Eu **Márcia de Lorena Serra Maia**, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado "Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e a interface com o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica e diagnóstico de artrite reumatoide", venho solicitar a Vossa Senhoria ANUÊNCIA para executar a minha pesquisa, junto ao **Ambulatório do Hospital Adventista de Manaus**.

Declaro que só iniciarei a execução ou coleta de dados após a aprovação institucional e ética (CEP/CONEP) e que estou ciente das normas que envolvem as pesquisas com seres humanos, em especial a resolução CNS N. 466/2012.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço. Atenciosamente.

Márcia de Lorena Serra Maia
Márcia de Lorena Serra Maia

Termo de Anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender a solicitação do pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, 17 de fevereiro de 2022

Luiz Francisco de Silva
Pt. Luiz Francisco de Silva, Ph.D
Coordenador
Núcleo de Ensino e Pesquisa em Saúde

Na assinatura deve constar o carimbo da instituição que concede anuência.

Anexo L – CARTA DE ANUÊNCIA CITÔMETRO DE FLUXO



UFAM

Carta de anuência



PPGIBA

Ao Dr. Allyson Guimarães da Costa
Coordenador do PPGIBA

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Eu, Márcia de Lorena Serra Maia, pesquisadora responsável pelo estudo intitulado **“Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na área motora: efeito sobre os sintomas de ansiedade e depressão e o perfil inflamatório em pacientes com dor crônica diagnosticados com artrite reumatoide”** venho solicitar à vossa senhoria ANUÊNCIA para utilização do Citômetro de fluxo necessário para a realização das análises de marcadores imunológicos desta pesquisa a ser realizada nesta instituição, no período de 30/04/2022 a 30/05/2023, após a devida aprovação no Sistema CEP/CONEP.

Na expectativa de um pronunciamento favorável, antecipadamente agradeço.

Respeitosamente,

Márcia de Lorena Serra Maia

Márcia de Lorena Serra Maia

CRP 20/08452

marciadelorenasmaia@gmail.com

(92) 98197-5918

Termo de anuência

Considerando que esta instituição possui condições de atender à solicitação do pesquisador, minha manifestação é pelo DEFERIMENTO.

Manaus, 14 de fevereiro de 2022

Allyson J. da Costa

Dr. Allyson Guimarães da Costa

Coordenador do PPGIBA

Anexo M – IDENTIDADE VISUAL

Instagram

Pesquisar



estudocliniconemo

Seguir

Enviar mensagem

2 publicações

53 seguidores

25 seguindo

NEMO Trials

Você tem artrite reumatoide com ou sem ansiedade e depressão?

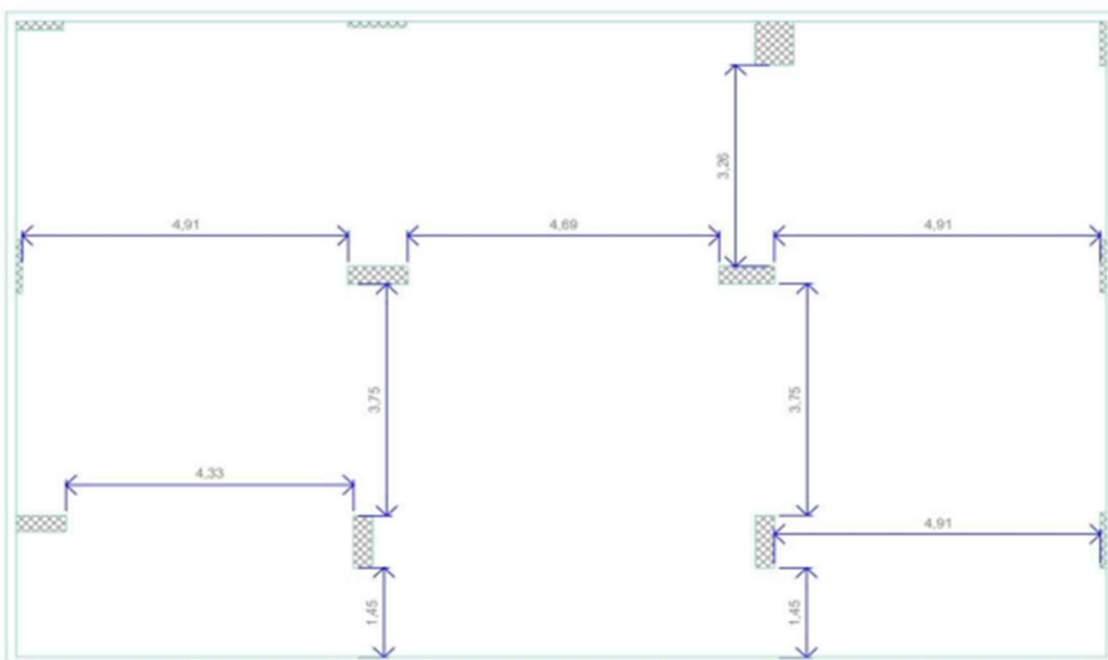
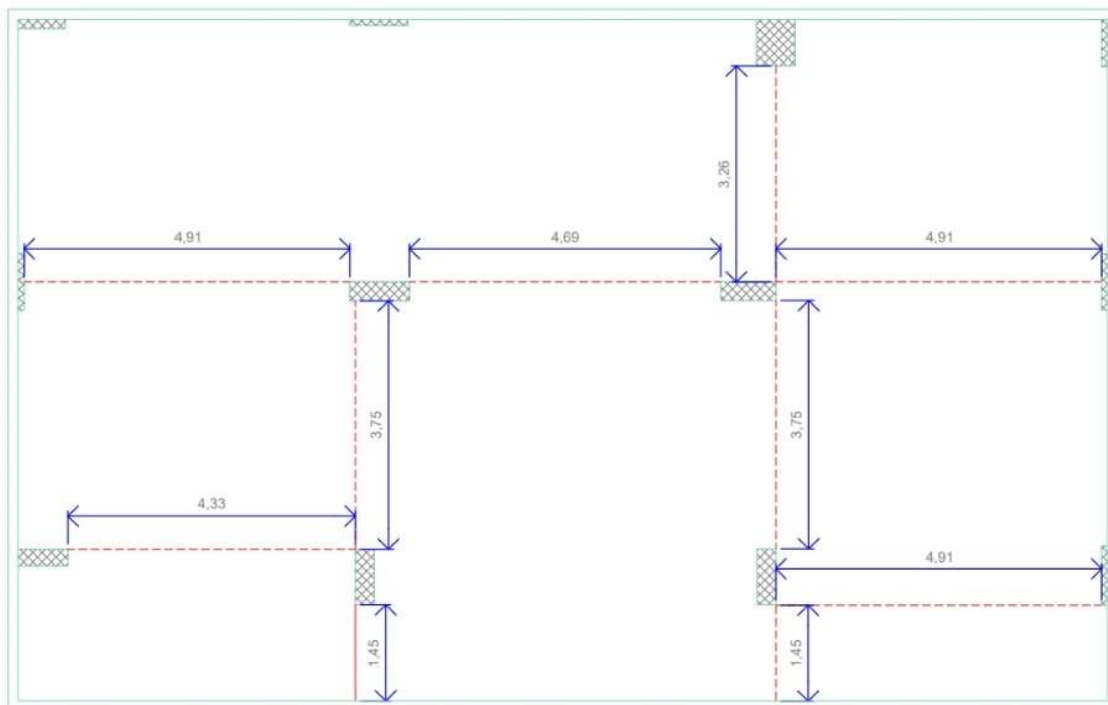
Entre em contato com a gente [L](#)estudocliniconemo.wixsite.com/estudocliniconemo

PUBLICAÇÕES

MARCADOS



Anexo N – PLANTAS BAIXAS



Anexo O - ORÇAMENTOS

JF Gesso Forro E Divisórias

Rua Noruega, 46
Flores, Manaus-AM
CEP 69028-050

✉ joseantoniobraz815@gmail.com
☎ (92) 99243-4029
📠 (92) 98846-8643

Orçamento 002-2022

Serviços

Descrição	Quantidade
Divisória de Gesso Acartonado	105,12
Total	R\$ 16.819,20

Garantia

Manaus, 14/04/2022

JF Gesso Forro E Divisórias
José Antônio Braz



CNPJ: 07.087.125/0001-80

Manaus 19 de Abril de 2022

Orçamento Nº: 00075 0r 2022

Quantidade	Unid.	Descrição	P. Unitário	F. Total
1		Fornecimento e instalação de paredes de divisórias eucatex, revestidas com perfis de alumínio, nas seguintes medidas:		
1	13,80m²	1) 4,31 x 2,81 com um vão de porta		
2	13,16m²	2) 4,69 x 2,81 fechada		
1	13,80m²	3) 4,91 x 2,81 com um vão de porta		
1	9,16m²	4) 3,25 x 2,81 com um vão de porta		
1	10,54m²	5) 3,75 x 2,81 fechada		
1	12,17m²	6) 4,33 x 2,81 com um vão de porta		
1	4,07m²	7) 1,45 x 2,81 com um vão de porta		
1	10,54m²	8) 3,75 x 2,81 fechada		
1	13,80m²	9) 4,91 x 2,81 com um vão de porta		
1	4,07m²	10) 1,45 x 2,81 com um vão de porta		
10	105,12m²	TOTAL GERAL COM DESCONTO		16.819,20
7	350,00	Fornecimento e instalação de 07 portas em eucatex, revestidas com perfis de alumínio medindo 0,80 x 2,10 com seus acessórios de batente, fechadura e abridoras compatíveis		2.450,00
		TOTAL GERAL COM DESCONTO		18.950,00

Manaus, 20 de Abril de 2022

A/C: **Sra. MARCIA MATA - UFAM**

Estamos lhe apresentando abaixo o seu orçamento solicitado:



CNPJ: 22.417.012/0001-59

Divisórias: "Gesso Acartonado" "PVC" "Eucatex" "Placa Cimentícia"
Forros: "PVC" "Gesso Acartonado" "Mineral" "Acústico" "Isopor"
Modelado: "Montagem e Desmontagem"
Portões, portas e janelas em alumínio "Box para pia e banheiro"
www.metaforrosedivisorias.com.br metaforrosedivisorias@gmail.com

FACULDADE DE MEDICINA
A/C: Marcia TEL: (092) 98197-5518 E-mail:
ORÇAMENTO: Parede em gesso acartonado W111 - CBRA: Faculdade de Medicina prox ao HUGV.
Prezad(a) senhor (a), com o objetivo de participarmos do processo de seleção referente a obra a ser executada, segue nossa proposta para sua análise e aprovação.

ITEM	DESCRIÇÃO/SERVIÇO	QDT	UNC	R\$ VL.UNIT.	R\$ VL.TOTAL
01	Fornecimento de material e mão-de-obra especializada para instalação de Parede de Gesso Acartonado, tipo W111, composto por 1 chapa ST de cada lado, perfil montante e guia de 70mm, fresa e fita para tratamento de junta conforme normas técnicas de instalação.	105,12	M²	R\$ 128,00	R\$ 13.456,64
VALOR TOTAL					R\$ 13.456,64

OBSERVAÇÕES

- Formas de pagamento: A COMBINAR
- Prazo de entrega: 5 Dias
- Contratada: Fornecedora material e mão-de-obra especializada, andaluzes permitido por lei até 3 meses de obra.
- Contratante: Deve ser fornecido, energia elétrica em 110/220V, um reçoço esquadra no local da instalação, local com cobertura para armazenamento do material até o termo do serviço.
- Validade deste orçamento: 25 dias corridos após a data de emissão deste.
- Não trabalhamos com Pintura, Elétrica ou Hidráulica**

Esperamos que nossa proposta possa atender as suas necessidades, iremos realizar um trabalho com eficiência e satisfação garantida mão-de-obra especializada e produtos de alta qualidade. Estaremos a seu inteiro dispor para maiores esclarecimentos negociados.

No evento de seu pronunciamento, firmamos, rcs,

Assinadamente,

Geliane

(92) 99983-6073 / 3945-5525

[vendas@vasconcelosinstalacoes.com.br](mailto: vendas@vasconcelosinstalacoes.com.br)

"Otimizamos Conforto, Tecnologia e Qualidade garantida em sua obra"

Endereço: Rua Flávia, 260, Quadra: 863 - Cidade Nova - CEP: 69065-110 - Manaus - Fone: (62) 99983-6073 / 3945-5525
CNPJ: 07.087.125/0001-80 E-mail: vasconcelos@vasconcelosinstalacoes.com.br - www.vasconcelosinstalacoes.com.br

C pagamento restante de **R\$7.950,00** após o término do serviço com emissão de NF.

"NOSSOS SERVIÇOS TEM A GARANTIA DE 03 MESES APÓS A ENTREGA DO MESMO"



Meta Forros e Divisórias

Cliente

Rua Coimbra com Av. Itambá Jorge Tebeiera - CEP: 69085-400 - Manaus/AM
(92) 3022-8-07 / 99346-7431 / 9916-7256 www.metaforrosedivisorias.com.br
e-mail: 22.417.012/0001-59 metaforrosedivisorias@gmail.com

