

INSÔNIA EM UMA PACIENTE COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE: RELATO DE CASO

ANKYLOSING SPONDYLITIS IN WOMEN AND INSOMNIA: CASE REPORT

Marcus Asevedo dos Santos¹

Andreza Rozendo de Souza²

Marcos Antonio Mendonça³

RESUMO: A espondilite anquilosante (EA) faz parte de um grande grupo de espondiloartrites. É uma doença inflamatória crônica, de origem autoimune, progressiva, que acomete principalmente o esqueleto axial (coluna, sacrílicas e quadril) e frequentemente articulações periféricas. O diagnóstico se baseia predominantemente na clínica sendo corroborado com exames de imagem. A insônia é um problema de saúde pública em todo o mundo, podendo ser primária ou em associação com outra doença. Este estudo relata o caso de uma paciente com espondilite anquilosante e insônia iniciados na adolescência. A paciente passou por vários profissionais e somente por volta de 24 anos após o início do quadro teve o correto diagnóstico. Após duas semanas de tratamento observou uma melhora significativa da qualidade de vida devido a diminuição da intensidade da dor, passando por períodos de semanas a meses sem nenhuma dor. Porém, a insônia atribuída antes a sintoma de doença de base como a própria dor da espondilite permaneceu. Este estudo concluiu a importância de se discutir e de se estabelecer um diagnóstico precoce e sua associação com a qualidade de vida.

Palavras-chave: Espondilite anquilosante. Doença inflamatória. Insônia.

ABSTRACT: Ankylosing spondylitis is part of a large group of spondyloarthritis, as well as: psoriatic arthritis (APs), enteropathic arthropathies (AE), reactive arthritis (ARe), undifferentiated spondyloarthritis (EI) and juvenile spondylarthritis (EJ). AE is a chronic inflammatory disease, autoimmune, progressive, which mainly affects the axial skeleton (spine, sacral and hip), can often affect peripheral joints. The diagnosis is based on articular and extra-articular manifestations. The clinical picture and targeted examinations provide some criteria for the classification of AS, the most important being the modified New York (mNY), from 1984. This study reports the case of a patient with ankylosing spondylitis who started in adolescence. The patient went through several professionals and only 25 years later managed to close the

¹Discente Graduação em medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: marcus.medicina97@gmail.com.

²Discente Graduação em medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. E-mail: rozendo.andreza@gmail.com.

diagnosis. After two weeks of treatment, he observed a significant improvement in quality of life, but still without stopping the pain definitely. This study concluded the importance of discussing and establishing an early diagnosis and its association with quality of life, with an emphasis on insomnia.

Keywords: Ankylosing spondylitis. Inflammatory disease. Insomnia.

INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica, progressiva, que acomete principalmente o esqueleto axial (coluna, sacrilíacas e quadril), mas pode acometer articulações periféricas também, como: joelho, metacarpo e metatarso falangiano ¹.

A etiologia ainda não está esclarecida, tem distribuição mundial e uma prevalência que varia entre 0,1% e 1,4%, da população em geral, mas principalmente durante a terceira década de vida, atingindo mais homens do que mulheres ².

O distúrbio do sono acomete a maioria dos pacientes com espondilite anquilosante (EA), tendo um aspecto multifatorial. A insônia é uma alteração, que tem como característica dificuldade em iniciar ou manter o sono, presença de um sono não reparador, ou seja, relacionada a qualidade do sono, resultando em sintomas físicos e emocionais diários que irão interferir diretamente no desempenho social e cognitivo³.

Porém na prática clínica, a maioria dos pacientes não relatam que tem dificuldade com o sono, só depois de um questionamento eles informam as alterações, tendo queixas diurnas e noturnas relacionadas ⁴.

O presente estudo tem como objetivo o relato de caso de espondilite anquilosante e insônia, incentivando o diagnóstico diferencial e sua investigação naqueles com sintomas compatíveis. E demonstrar que é possível o diagnóstico de insônia independente da dor causada pela espondilite anquilosante.

Relato de caso

Paciente, feminino, parda, de 38 anos, funcionária pública, casada, residente no Rio de Janeiro, procedente de Duque de Caxias.

Há aproximadamente 17 anos paciente iniciou com dor intermitente em dorso, em região torácica com característica inflamatória que a acordava a noite e só conseguia voltar a dormir após tomar analgésicos ou passar algum tempo fazendo alguma atividade de pé em casa.

Após dois anos do início da dor em região torácica foi adicionada dor em região sacroilíaca, também de característica intermitente e inflamatória. Nesse momento a paciente procurou auxílio médico algumas vezes com profissionais diferentes e não foi diagnosticada nenhuma alteração relevante, exceto sobrepeso que foi considerada causa das dores por um dos médicos. Com isso a paciente melhorou a qualidade da alimentação e iniciou atividade física (corrida e musculação). Durante e logo após a atividade física havia melhora da dor, porém em repouso a dor aumentava gradativamente a intensidade ao longo do tempo (5/10).

Depois de mais quatro anos aproximadamente, em 2011, por solicitação de um ortopedista, um neurocirurgião foi consultado. Este suscitou a hipótese de síndrome do músculo piriforme ou hérnia discal causando a dor sacroilíaca. Foi solicitado, então, ressonância magnética que demonstrou uma protrusão discal em região lombar. Então, esta foi considerada causa da dor, sobretudo, lombar e sacro ilíaca, que neste momento eram as mais evidentes. Apesar da protrusão ser considerada pequena e contraindicada cirurgia. Neste momento a conduta foi novamente dieta saudável e atividade física principalmente pilates e repouso durante as “crises”.

A paciente decidiu adicionar o pilates a sua rotina de atividade física. Com os exercícios físicos havia melhora imediata da dor, com isso a recomendação de repouso não foi seguida, e em momentos de mais dor era realizada mais atividade física, principalmente a corrida, pois esta era a atividade que mais melhorava os sintomas. Apesar da perda de peso recomendada ao passar do tempo a intensidade da dor aumentava (6/10) e os intervalos sem dor diminuía além de ter surgido a rigidez matinal. Nesta mesma época iniciou insônia inicial em alguns dias da semana, sem pensamentos acelerados, sem preocupações fora do cotidiano ou nenhum outro acontecimento fora da rotina.

Alguns meses depois as dores se mantinham (lombar, sacroilíaca e dorsal). E a insônia avançava, cada mais frequente e com tempo de latência maior. Cerca de 1 ano após seu início houve aproximadamente duas semanas ininterruptas de insônia, com duração do sono de 30 min a 1 hora por noite, o que acarretou sintomas com características depressivas, como falta de interesse pelas atividades diárias, desejo de morrer e etc. O que motivou a paciente a procurar auxílio médico novamente, ocasião que foi prescrito fluoxetina e clonazepam. Após dias com o sono regular houve

melhora da insônia e dos sintomas depressivos. Com alguns meses se sentindo melhor a paciente suspendeu o uso de fluoxetina por conta própria, mas manteve uso irregular do clonazepam para auxiliar no sono.

As dores sacroilíacas se intensificaram o que motivava a paciente a realizar mais atividade física e procurar auxílio médico, quando foi diagnosticada com fibromialgia. Iniciou, então, terapia psicológica e uso de duloxetina 30mg com melhora dos sintomas inicialmente, porém com alguns meses as dores retornaram o que motivou ao aumento da dose de duloxetina para 60mg, entretanto neste mesmo período foi dado alta da psicoterapia.

Há 5 anos ingressou na faculdade de medicina, quando diminuiu drasticamente a intensidade e frequência nas suas atividades físicas e como consequência a dor se agravou a ponto de interferir intensamente nas atividades diárias.

No início de 2019, quando começou a cursar a disciplina de reumatologia, a paciente se identificou com o tipo de dor inflamatória: dor que piorava com o repouso, a acordava a noite, adicionada de rigidez matinal e melhora com movimento e atividade física. O que a motivou a solicitar orientação com os professores e foi aventada a hipótese de espondiloartrite. Após algum tempo a paciente começou a sentir dor lombar e sacroilíaca incapacitante que a impedia de andar, sendo considerada a pior dor de sua vida (10/10). Neste momento solicitou consulta com os professores e foi diagnosticado espondiloartrite, solicitado radiografia de bacia (**Figura 1**) e exames laboratoriais. Após análise dos exames o diagnóstico de espondilite anquilosante foi confirmado.



Figura 1 – Radiografia de bacia em posição ântero posterior. Osteófitos marginais; relações articulares anômicas; Concreções radiopacas na cavidade pélvica.

Neste momento, foi iniciado o tratamento com uso contínuo de anti-inflamatório não esteroidal (AINE), sendo escolhido o naproxeno por possuir, a longo prazo, menores efeitos cardiovasculares e renais. Demorou em torno de 2 semanas para melhora dos sintomas e a paciente conseguir deambular normalmente.

Após alguns meses do pior episódio de dor, e com terapia contínua de anti-inflamatório a paciente decidiu procurar médica especialista em sono, pois a despeito da grande melhora das dores a insônia permanecia e em muitos dias refratária a dose de 0,5 e 1mg de clonazepam. Nesta ocasião foi solicitado polissonografia, prescrito Patz[®] 2,5mg apenas quando se passasse 30min após deitar e não ter iniciado o sono e manutenção de 60mg de duloxetina. Após análise da polissonografia, anamnese e exame clínico não foi encontrada nenhuma afecção, como síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono, que pudesse interferir com o sono.

Foi aventado possível diagnóstico de fibromialgia, porém logo descartado pois o único sintoma era a própria insônia. Então, além da duloxetina 60mg e o patz quando necessário, foi adicionado à prescrição a trazodona 50mg (um antidepressivo com efeito sedativo) trinta minutos antes de deitar e a melatonina 3mg. Com essa terapia houve melhora significativa da insônia, da qualidade de vida e uma melhora adicional as dores da paciente.

Com uso contínuo do AINE e a terapia para a insônia houve notória diminuição da intensidade da dor, com longos períodos sem dor. Porém, com a realização de exames laboratoriais de rotina encontrava-se marcadores inflamatórios, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR) alterados. Contudo, a melhora clínica, apesar da dor não ser completamente ausente, foi tão significativa que a terapia com anti-inflamatório permaneceu como melhor opção. (Tabela 1)

DATA	PCR*	VHS (mm)
03/05/2019	12 mg/L	27
5/07/2019	86 mg/L	42
9/07/2019	4,5 mg/L	50
16/08/2019	6 mg/L	5
30/01/2020	1,6 mg/L	54
17/06/2020	3,96 mg/L	44

21/10/2020	12 mg/L	32
03/11/2020	12 mg/L	25
01/12/2020	12mg/L	13
17/12/2021	0,7 mg/dL	10
07/03/2022	0,19 mg/dL	4

Tabela 1 – Relação de resultados de Proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) de acordo com a data. * Os valores de referência para PCR em mg/L são até 6 mg/L e em mg/dL até 1 mg/dL

Até que em outubro de 2020 a paciente apresentou sintomas como fadiga de moderada intensidade e após realização de hemograma verificou-se anemia moderada (hemoglobina de 8,5), normocítica e normocrômica com aumento de reticulócitos, então o anti-inflamatório foi suspenso. Após realização de outros exames laboratoriais e avaliação clínica não foi possível distinguir se houve anemia hemolítica ou por perda sanguínea pelo trato gastrointestinal. Depois de 2 meses sem anti-inflamatório a paciente tem pouca dor, porém permanece com insônia inicial constante e sem motivos aparentes mesmo tomando duloxenita e trazodona regularmente, tendo que fazer uso, nesses dias, do Patz[®].

As dores, a fadiga e a insônia progrediram lentamente até que em setembro de 2021 a paciente decidiu procurar auxílio médico. Foi prescrito secuquimumabe, pois a paciente é estudante de medicina e tem maior exposição a tuberculose. Iniciou o tratamento com 1 dose semanal por quatro semanas e após uma dose mensal. Dois meses após o início da terapia supressora houve melhora significativa da dor, da fadiga e da insônia obrigando a diminuição expressiva das medicações para a insônia (duloxetina de 60mg para 30mg, trazodona de 50mg para 25mg e melatonina de 3mg para 0,21mg). Mas, exames laboratoriais demonstram ainda atividade inflamatória (PCR: 0,7 mg/dl, VHS 10mm).

DISCUSSÃO

A Espondilite Anquilosante é mais comum em homens do que em mulheres, segundo a maioria dos estudos, numa proporção de 3:1 respectivamente, sendo mais comum em homem branco jovem. Pode trazer grandes prejuízos para os pacientes,

podendo variar de prejuízos clínicos a sociais. Portanto, diante da suspeita de espondilite anquilosante deve-se dar início a investigação de etiologia o mais precoce possível, a fim de evitar deterioração na saúde da paciente e conseqüentemente danos físicos e sociais.^{5, 2, 6, 7} Apesar de uma menor possibilidade dessa doença no sexo feminino ela deve ser considerada frente a sintomas compatíveis, sobretudo em sintomas clássicos mencionados pela paciente neste caso clínico, possivelmente a falta de suspeição colaborou preponderantemente para o atraso no seu correto diagnóstico expondo-a possíveis sequelas físicas, emocionais e sociais.

Historicamente observa-se que é uma doença predominantemente masculina, porém, alguns estudos mais recentes mostraram uma prevalência entre os sexos mais homogêneos, além disso vários estudos mostram diferentes manifestações da doença, tendo as mulheres mais sintomas atípicos, possivelmente decorrentes de diferentes respostas imunológicas, hormonais e genéticas. Estudos mostraram que existe maior atraso no diagnóstico no sexo feminino, acarretando maiores escores da atividade da doença e impacto na qualidade de vida, tendo menor resposta aos imunossuppressores biológicos^{8, 9}. Ao contrário desses estudos supracitados a paciente apresentava sintomas típicos, de dor inflamatória com rigidez matinal, sobretudo após alguns anos, corroborando a hipótese da demora do diagnóstico ter ocorrido por falta de suspeição clínica e não por apresentação de sintomas atípicos.

Estudos mostram que pacientes do sexo feminino com espondiloartrites apresentam mais sintomas de insônia do que pacientes do sexo masculino, além de sofrerem duas vezes mais de dor na hora de dormir e fadiga. Porém outros estudos não corroboram com esses resultados¹⁰. Assim como nos primeiros estudos citados em nosso caso havia a queixa de insônia e períodos de fadiga.

Pacientes femininos que tiveram dor generalizada, frequentemente foram diagnosticadas erroneamente com fibromialgia (30%), esse diagnóstico pode estar relacionado com o preconceito em acharem que são doenças exclusivamente masculino e a falta de conhecimento das diferentes manifestações clínicas da espondilite anquilosante no sexo feminino⁸. Embora a paciente tivesse sintomas exclusivamente axial e não generalizado foi diagnosticada com fibromialgia, tratando esta, por alguns anos o que contribuiu ainda mais para o atraso no correto diagnóstico.

O diagnóstico da espondilite anquilosante é clínico, tendo manifestações articulares e extra articulares, associados a exames de imagem (radiografia e ressonância nuclear magnética), (**figura 2**) sendo a que a combinação de clínica e ressonância magnética permite um diagnóstico mais precoce⁵.



Figura 2 – Radiografia. Acometimento bilateral e simétrico das articulações sacroilíaca, caracterizado por pequenos cistos subcondrais, esclerose cortical e redução do espaço articular.

Achados laboratoriais não têm muita especificidade, mas observa-se aumento dos biomarcadores inflamatórios, principalmente VHS e PCR, sendo um excelente biomarcador para acompanhamento da doença, sobretudo na sua fase ativa ⁵.

Neste caso a paciente foi diagnosticada com a combinação de achados clínicos e radiológicos, considerando os mais de 20 anos de início dos sintomas dificilmente não seria apresentado alterações radiológicas, sendo assim dispensada a ressonância magnética para o diagnóstico. Ainda, vem sendo acompanhada com exames periódicos dentre ele o VHS e o PCR que juntamente com sintomatologia pode-se ter uma estimativa da atividade da doença. Seus biomarcadores inflamatórios, durante o período de acompanhamento, nunca foram completamente normalizados, mesmo em período sem nenhuma clínica de doença.

Estudos mostraram uma íntima relação entre os marcadores inflamatórios e os escores de sono ruim, distúrbio do sono, havendo ainda a necessidade de mais estudos

em relação a este assunto ¹⁰. Em nosso caso há a coincidência de aumento de marcadores inflamatório e a queixa de insônia, mas não podemos estabelecer uma relação de causa-efeito.

Muito se tem estudado sobre a insônia em pacientes com espondilite anquilosante e é unanimidade dos estudos que alterações do sono estão relacionados a morbidades importantes, prejudicando a qualidade de vida do indivíduo, tendo alterações psiquiátricas e cognitivas significantes. Dor e sono estão intimamente ligados, tanto neuroendócrino como cognitivamente. O sono pode levar a doenças ou potencializá-las, como a dor leva a emergência de doenças e principalmente exacerbações de distúrbios do sono. E essa relação (sono x dor ou dor x sono) tem sido evidenciada através de estudos em muitas outras doenças reumáticas. Foi observado um aumento e gravidade dos distúrbios do sono, segundo alguns estudos, na incidência de várias doenças reumáticas inflamatórias, e não inflamatórias ¹¹.

Durante este relato houve apresentação de sintomas depressivos após um período intenso de insônia. Um estudo coreano recente aponta uma associação entre depressão e sono ruim e observaram que depressão, juntamente com a rigidez matinal são fatores de risco independente que afetam o sono ¹⁰.

Foram observados que pacientes com espondilite anquilosante tem acordado várias vezes durante a noite, com o objetivo de tentar de alguma maneira aliviar a dor. E através de estudos polissonográficos foram notados interrupções e atrasos no sono do paciente com espondilite anquilosante ^{11, 12}.

Acima foram citadas informações importantes de alguns estudos em relação ao sono e a dor, ou vice-versa. A paciente durante seus muitos momentos de crise foi acordada a noite pela dor e na tentativa de aliviar a dor, passou ainda mais tempo acordada diminuindo ainda mais a qualidade do sono. Mas o que mais chama a atenção é que os estudos vão sempre na mesma direção, a dor levando a distúrbios do sono na EA. Porém, este caso diverge parcialmente, visto que mesmo na ausência de dor ou dor mínima a paciente continuava apresentando insônia inicial. Pode ser que os distúrbios do sono eram oriundos da doença propriamente dito, e não somente pela dor, ou haja um distúrbio do sono independente da AE.

Alguns estudos demonstraram que uma melhora significativa da dor noturna, nem sempre foi acompanhada de melhora dos sintomas da insônia, indo de encontro

com o relato da paciente em questão, a qual teve melhora significativa da dor, em muitos momentos sem nenhuma dor, porém a insônia permanecia. E vai além, esses estudos colocam que a privação do sono pode reduzir os efeitos analgésicos dos fármacos¹⁰.

A Sociedade Nacional Brasileira de Espondilite Anquilosante escreveu: “é à noite que o espondilítico sente mais sua condição e é mais consciente da prisão esquelética dentro dele”¹⁰.

A doença não tem cura, então o objetivo do tratamento é reduzir os sintomas, manter flexibilidade e postura da coluna vertebral, reduzir limitações funcionais, evitar complicações e conseqüentemente melhorar a qualidade de vida².

A droga utilizada para o tratamento da doença ativa tem sido, AINE, e para pacientes com doença refratária aos AINE, está indicado o uso de inibidores do fator de necrose tumoral (iTNF)¹⁰. Foi demonstrado que essa droga (iTNF) é eficaz na melhora da insônia¹². Lembrando que a atividade física faz parte do tratamento não farmacológico desde o início tendo igual, talvez mais importância do que as drogas². E sendo eficaz, concomitante com (iTNF) na diminuição da insônia¹⁰. O longo curso da doença da paciente aqui relatada seria capaz de acarretar sequelas físicas permanentes com a possibilidade de deficiência física, e a não incidência dessas conseqüências neste caso se deu, muito provavelmente devido as atividades físicas praticadas, muitas vezes contrariando recomendações médicas que há época estavam com outros diagnósticos em mente. E, segundo alguns estudos foram observados que a combinação entre um programa educacional-comportamental e iTNF teve uma resposta mais satisfatória nos sintomas da atividade da doença, quando comparado com uma abordagem isoladamente¹⁰.

No relato da paciente após o início do tratamento com AINE obteve melhora significativa da dor, e apesar da melhora, a paciente relata que não obteve melhora da insônia, e seus marcadores inflamatórios continuavam altos. Segundo algumas pesquisas a insônia pode estar relacionado a doença ativa¹⁰, o que poderia corroborar com o caso da paciente. É correto afirmar que a insônia tem aspecto multifatorial e existem associações entre má qualidade do sono e atividade da doença, fadiga, dor e qualidade de vida. Alguns estudos apontam que aspectos demográficos (incluindo sexo, idade e educação) concomitante com fatores psicológicos, como a depressão,

ansiedade generalizada, desempenham um papel na insônia. E há alguns estudos que apontam que o sono proporciona alívio das crises da doença¹⁰. A paciente em questão é estudante de medicina e aspectos relacionados ao seu dia a dia como carga horária de estudo extensa, longos períodos de estagios e provas podem influenciar na sua qualidade do sono, além dos aspectos da sua doença.

Existem estudos que comprovam que indivíduos com distúrbios do sono e pacientes com apneia obstrutiva do sono, apresentam maior risco de desenvolver doença autoimune, incluindo espondilite anquilosante¹⁰. Tendo em vista nosso caso, a insônia pode tanto ter influenciado a doença da paciente quanto ter sido influenciada por esta.

O tratamento da paciente em questão foi na direção o que preconiza a literatura, começou com AINE, tomando por quase dois anos, obtendo resposta satisfatória, porém não remissão completa da dor, mas possibilitou ter mais qualidade de vida. Devido a anemia evidentemente provocada pelos AINE e a possibilidade de nova fase de atividade da doença pode ser uma candidata ao uso de iTNF.

REFERÊNCIAS

- 1 - SILVÉRIO, Vinicius Ferreira. Global Postural Reeduction® And Isostretching® In Ankylosing Spondylitis. Artigo Original. 2019.
- 2 - LEITE BC dos SR, Coelho Júnior LG, Cabrobó BKV, Figueiredo ET de, Oliveira HV. Espondilite anquilosante no sexo feminino associado à hipermobilidade articular e HLA-B27 negativo: relato de caso. Rev. Med. (São Paulo) [Internet]. 19 de dezembro de 2018 [citado 7 de dezembro de 2020];97(4):433-7. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/117691>
- 3 - PINTO Jr Luciano Ribeiro, Alves Rosana Cardoso, Caixeta Eliazor, Fontenelle John Araujo, Bacellar Andrea, Poyares Dalva et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. 2010 Aug [cited 2020 Dec 17]; 68(4): 666-675. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2010000400038&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400038>.
- 4 - BACELAR Andrea, Jr. Pinto Ribeiro Luciano. III Consenso Brasileiro de Insônia. Associação brasileira do sono. 2013.
- 5 - SOCIEDADE Brasileira de Reumatologia. Cartilha para pacientes com espondiloartrites.2019.

- 6 - ORLANDI A, Brumini C, Jones A, Natour J. Translation to Brazilian Portuguese, cultural adaptation and reproducibility of the questionnaire "Ankylosing Spondylitis: What do you know?". Sao Paulo Med J. 2016 Sep 26;o. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0084310516. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27680218/>
- 7 - TERENCEZ R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan-Feb;36(1):1-14. Epub 2018 Feb 5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461959/>.
- 8 - RUSMAN T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. Curr Rheumatol Rep. 2018 May 12;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29754330/>.
- 9 - GARCIA-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. F1000Res. 2018 Sep 21; 7:F1000 Faculty Rev-1512. doi: 10.12688/f1000research.14956. 1.. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345001/>.
- 10 - LEVERMENT S, Clarke E, Wadeley A, Sengupta R. Prevalence and factors associated with disturbed sleep-in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review. Rheumatol Int. 2017 Feb;37(2):257-271. doi: 10.1007/s00296-016-3589-x. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27796520. . Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27796520/>.
- 11 - YOLBAŞ S, Yıldırım A, Düzenci D, Gündoğdu B, Özgen M, Koca SS. Sleep quality, sleeping postures, and sleeping equipment in patients with ankylosing spondylitis. Turk J Med Sci. 2017 Aug 23;47(4):1198-1205. doi: 10.3906/sag-1605-62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156863/>.
- 12 - WEBERS C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther. 2019 Oct 21;21(1):215. doi: 10.1186/s13075-019-1995-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639012/>.