



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ

IMPORTANȚA MANAGEMENTULUI
DEPRESIEI ÎN ARTRITA REUMATOIDĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. CODREANU CĂTĂLIN

Student-doctorand:
IONESCU CĂTĂLINA-ELENA

2025

Cuprins

Introducere.....	9
I. Partea Generală	16
1. Prevalența depresiei în Artrita Reumatoidă	16
2. Dificultățile diagnosticării depresiei la pacienții cu Artrita Reumatoidă	18
3. Mecanismele patogenice comune ale Artritei Reumatoide și depresiei	21
3.1 Mecanismele inflamatoare	21
3.2 Efectele modulatorie ale citokinelor în depresie	23
3.3 Implicarea inflamației în durere și oboseală	23
3.4 Efectele inflamației asupra neurotransmisiei	24
3.5 Modificările structurale la pacienții cu Artrită Reumatoidă și depresie	25
3.6 Căile de semnalizare	26
3.7 Stresul oxidativ	26
4. Efectele depresiei la pacienții cu Artrită Reumatoidă	27
4.1 Depresia și modificarea percepției pacienților cu Artrită Reumatoidă asupra stării globale de sănătate	27
4.2 Depresia se asociază cu nivele mai înalte de activitate a bolii	28
4.3 Depresia ca factor predictiv negativ de remisiune la pacienții cu Artrită Reumatoidă	29
4.4 Depresia și dizabilitatea	32
4.5 Depresia crește gradul de utilizarea a serviciilor medicale	33
5. Depresia ca factor de risc pentru Artrita reumatoidă	34
6. Anxietatea în Artrita Reumatoidă	39
II. Partea Originală	43
7. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	43
8. Metodologia generală a cercetării	45
8.1 Pacienții și criteriile de includere	45
8.2 Evaluările medicale	49
8.3 Chestionare de screening pentru depresie și anxietate	53
8.4 Analiza statistică	57

9. Studiul 1: Depresia în Artrita Reumatoidă: prevalență și efecte pe activitatea bolii – studiu pilot pe 203 pacienți	58
9.1 Introducere.....	58
9.2 Rezultate	59
9.2.1 Date demografice și fenotipul Artritei Reumatoide	59
9.2.2 Evaluarea primei vizite	63
9.2.3 Vizitele de control	67
9.3 Discuții	76
9.3 Concluzii.....	82
10. Studiul 2: Depresia în Artrita Reumatoidă: prevalență și efecte pe activitatea bolii – studiu extins pe 400 de pacienți	84
10.1 Introducere.....	84
10.2 Rezultate	84
10.2.1 Date demografice și fenotipul Artritei Reumatoide	84
10.2.2 Evaluarea primei vizite	89
10.2.3 Vizitele de control	93
10.3 Discuții	104
10.4 Direcții de viitor	111
10.5 Concluzii.....	113
11. Studiul 3: Impactul și prevalența depresiei și a anxietății în Artrita Reumatoidă – studiu transversal cu chestionare de screening de autoevaluare	115
11.1 Introducere.....	115
11.2 Rezultate	116
11.3 Discuții	137
11.4 Concluzii.....	145
12. Concluzii și contribuții personale	150
12.1 Concluzii.....	150
12.2 Contribuții personale	154
Referințe	155

Partea generală

Artrita reumatoidă (AR) este o boală inflamatorie cronică, mediată imun, care afectează articulațiile sinoviale, unde produce precoce și progresiv leziuni osteo-articulare ireversibile cu impact negativ semnificativ asupra funcționalității pacienților, care în final conduce la afectarea severă a calității vieții acestora. AR se asociază cu multiple manifestări extraarticulare, care contribuie la mortalitatea crescută a pacienților, prin diferite complicații, dar se asociază și cu variate comorbidități. Printre comorbiditățile frecvent asociate AR, depresia este una dintre cele mai prevalente, aceasta contribuind la un prognostic negativ al pacienților cu AR pe termen lung prin efectele semnificative negative asupra percepției dureroase, activității de boală, probabilității de a atinge remisiunea și calității vieții pacienților.

Managementul terapeutic actual al AR este ghidat de principiile treat to target și tight control și având în vedere impactul negativ semnificativ al depresiei asupra activității de boală, devine clar faptul că această patologie psihiatrică limitează dezideratele ghidurilor de management ale AR, motiv pentru care adresarea depresiei este esențială.

Având în vedere impactul major al sănătății mintale și în special al depresiei și anxietății la pacienții cu AR, lucrarea de față subliniază importanța managementului factorilor psihologici la această categorie de pacienți, analizând prevalența și efectele depresiei la o cohortă de pacienți cu AR din România.

Ipoteza de cercetare a lucrării actuale este că depresia este o comorbiditate frecvent întâlnită la pacienții cu AR din România. Pacienții cu AR și depresie asociată vor prezenta o activitate de boală mai înaltă, conform scorul de activitate a bolii, cu 4 variabile, calculat prin numărătoarea a 28 de articulații și PCR, DAS28 și al componentelor sale subiective și obiective. De asemenea pacienții cu AR și depresie comorbidă vor avea o probabilitate mai mică de a obține remisiunea, conform indicelui compozit DAS28. În mod similar anxietatea este prevalentă la pacienții cu AR și prezența acesteia exercită efecte negative asupra evoluției bolii.

Lucrarea de față a avut multiple obiective generale, printre care evaluarea prevalenței depresiei în trei cohorte distincte de pacienți cu AR, într-o manieră metodologică retrospectivă și respectiv transversală și evaluarea prevalenței anxietății într-o cohortă de pacienți cu AR într-

o manieră transversală. A fost efectuată analizarea diferențelor produse de prezența depresiei asupra activității bolii evaluată prin scorul DAS28 și asupra componentelor subiective și obiective ale scorului DAS28, număr de articulații dureroase (NAD), număr de articulații tumefiate (NAT), evaluarea globală a activității bolii a pacientului pe o scală analog vizuală (VAS), proteina C reactivă (PCR) și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH). Similar au fost analizate diferențele produse de prezența anxietății asupra activității bolii evaluată prin scorul DAS28 și asupra componentelor subiective și obiective ale scorului DAS28, NAD, NAT, VAS, PCR, VSH.

Utilizând chestionare de screening de autoevaluare a depresiei și anxietății Chestionarul de Sănătatea a Pacientului 9 (PHQ9) și Scala de Anxietate și Depresie (HADS) s-a determinat prevalența posibilă a acestor afecțiuni psihiatrice la pacienții cu AR în vederea analizării diferențelor dintre subgrupurile cu screening negativ și subgrupurile cu screening pozitiv, în ceea ce privește activitatea bolii, evaluată prin scorul DAS28 și componentele acestuia, NAD, NAT, VAS, PCR, VSH. De asemenea s-a efectuat corelația între severitatea simptomatologiei depresive, respectiv anxioase cu scorul DAS28 și componentele acestuia, NAD, NAT, VAS, PCR, VSH.

Prevalența depresiei este de 2-3 ori mai mare la pacienții cu AR, comparativ cu populația generală iar metaanaliza lui Matcham din 2013 a raportat o prevalență de 16,8% a tulburării depresive majore la pacienții cu AR. Din 2014 studiul transversal COMORA raporta depresia ca fiind cea mai frecventă comorbiditate asociată AR, cu o prevalență de 15%. Ulterior în 2022 un review sistematic și metaanaliză, legat de prevalența comorbidităților la pacienții cu AR, a observat că cele mai frecvente trei patologii asociate AR sunt anxietatea, hipertensiunea arterială și depresia, cu o prevalență de 32,1%.

Diferențele metodologice ale studiilor , caracteristicile socio-culturale ale populațiilor de studiu, multiplele definiții ale depresiei utilizate și metodele de screening folosite în depistarea acesteia conduc la o variabilitate crescută a prevalenței depresiei raportate în studii, de la 14% până la 48%.

Diagnosticarea depresiei la pacienții cu AR este extrem de dificilă, motiv pentru care este frecvent subdiagnosticată. În primul rând AR este o boală cronică debilitantă dominată de durere

și cu impact funcțional sever astfel că diferențierea dintre reacția normală la boală și simptomatologia depresivă este dificilă. Există multiple motive pentru care depresia este subdiagnosticată, cum ar fi atribuirea anumitor simptome unei patologii somatice și nu unei tulburări de dispoziție, stigmatul bolilor psihiatrice și nu în ultimul rând lipsa de timp disponibil în cadrul consultațiilor pentru a analiza în profunzime aspectele psihologice ale pacienților.

Pacienții cu AR prezintă multiple simptome constituționale cum ar fi oboseala, pierderea în greutate, insomnie și inapetență, simptome frecvente ale depresiei. Astfel că, în multiple analize de prevalență ale depresiei la pacienții cu AR, cercetătorii au eliminat anumite simptome care se puteau atribui în mod eronat AR, cum ar fi evaluarea oboselei sau a calității somnului.

Standardul de aur în diagnosticarea depresiei este interviul clinic și diagnosticul psihiatric conform Manualului de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale (DSM) sau Criteriilor Internaționale de Clasificare a Bolilor (ICD), care sunt consumatoare de timp, costisitoare și dificil de efectuat într-un mediu spitalicesc aglomerat. Acesta este motivul pentru care studiile clinice care investighează prevalența depresiei la pacienții cu AR utilizează cel mai frecvent chestionare de autoevaluare de screening, care sunt mai rapide, mai ușor de completat și mai ieftine.

Este recunoscută asocierea dintre bolile inflamatoare mediate imun și depresie, iar inflamația mediată imun afectează activitatea neuroendocrină și neuroplasticitatea. Literatura recentă descrie în detaliu interacțiunea dintre sistemul imun și sistemul nervos central (SNC).

Se presupune că o parte dintre bolile psihiatrice, inclusiv depresia, sunt strâns asociate cu inflamația sistemică și modularea prin citokine proinflamatoare. În multiple metaanalize s-au găsit nivele ridicate de citokine proinflamatoare (IL-6, IL-1 β și TNF- α), caracteristice AR, în sângele periferic al pacienților cu depresie, comparativ cu martorii. Rolul acestor citokine este susținut de similitudinea dintre simptomatologia bolii induse de citokine și depresie, cum ar fi inhibiția comportamentală, anorexia, scăderea în greutate, anhedonia, simptomatologia psihosomatică, anxietatea și simptomele neurocognitive.

Citokinele proinflamatoare ajung la nivelul SNC pe 2 căi, o cale umorală și o cale neurală. Citokinele proinflamatoare, precum IL-6, IL-1 β și TNF- α , implicate în patogeneza depresiei, sunt implicate și în mecanismele patogenice ale durerii și oboselii.

Manifestările primare ale AR, durerea și oboseala, pot conduce în mod indirect la patologie depresivă.

Este bine cunoscut faptul că activitatea AR se corelează cu nivele ridicate de proteină C reactivă (PCR), care, conform unui studiu din 2019 realizat de către Chamberlain *et al*, se corelează cu severitatea simptomatologiei depresive și cu lipsa de răspuns la antidepresive, PCR fiind propus ca biomarker pentru depresie. Corelarea nivelelor crescute ale PCR cu depresia non-responsivă la tratament ar putea fi o explicație pentru susceptibilitatea mai scăzută a pacienților cu AR de a răspunde la tratamentele antidepresive.

Durerea cronică persistentă produsă de AR acționează ca un stresor care stimulează sistemul nervos producând modificări în plasticitatea sinaptică și contribuind într-un final la depresie. Nivelul serotoninei, un neurotransmițător implicat în depresie, este modificat de procesele inflamatoare prin activarea enzimei indolaminina 2,3-dioxigenază, care scade disponibilitatea triptofanului, precursorul serotoninei, sau prin creșterea expresiei transportorului de serotonină, efectuată prin intermediul TNF. Producții de degradare ai triptofanului rezultați pot avea atât efecte neuroprotectoare, cât și efecte neurotoxice, dar prezența inflamației înclină balanța către efectele neurotoxice. Activarea indolaminei crește nivelul de kinurenină, un produs de catabolism al triptofanului, care este ulterior transformată în 3-hidroxicineurină și acid quinolinic, cu producția unor nivele crescute de glutamat, creșterea răspunsului la stress oxidativ, inhibarea controlului GABAergic, conducând la apoptoză la nivelul hipocampului și a cortexului prefrontal.

Citokinele proinflamatoare afectează neuroplasticitatea și neurogeneza prin scăderea expresiei factorului neurotrofic derivat din creier (BDNF), o moleculă importantă în neurotransmisie și neuroprotecție.

La pacienții cu AR, depresia se asociază cu prognostic rezervat pe termen lung. Multiple studii au demonstrat că pacienții cu AR și depresie prezintă nivele mai înalte de durere, oboseală și deficit funcțional. Prezența depresiei scade complianța la tratament, producând mai multe

comorbidități și conduce la creșterea mortalității, parțial prin creșterea ratei de suicid. De asemenea, produce creșterea utilizării serviciilor medicale și crește costurile serviciilor de sănătate atât direct prin numărul de spitalizări, dar și indirect prin scăderea productivității la locul de muncă. Nu în ultimul rând, depresia scade considerabil calitatea vieții pacienților cu AR, ceea ce se reflectă în toate domeniile chestionarelor de calitate a vieții.

Pe lângă scăderea aderenței la tratament, suferința psihologică are impact și asupra altor comportamente cu implicații în starea generală de sănătate, cum ar fi fumatul și activitatea psihică. Este bine cunoscut faptul că fumatul poate induce pusee de boală la pacienții cu AR, iar scăderea activității fizice duce la deconținare, pierderea endorfinelor naturale și creșterea gradului de durere.

Multiple studii au arătat faptul că există o corelație clară între severitatea depresiei și activitatea AR. Scoruri înalte de depresie se asociază cu activitatea AR, dar, cum studiile efectuate erau observaționale, nu s-a putut stabili cauzalitatea sau direcția efectului.

Majoritatea scorurilor de activitate a AR sunt bazate pe componente subiective, care pot fi afectate de starea psihologică a pacientului, influențând astfel evaluarea activității bolii. În majoritatea studiilor efectuate depresia se asociază cu activitate mai înaltă de boală, prin modularea componentelor subiective ale indicilor compoziți, precum NAT și VAS, dar există și dovezi în ceea ce privește asocierea depresiei cu componente obiective, precum NAT sau chiar markerii inflamatori, VSH și PCR. Cel mai probabil depresia și activitatea AR prezintă o relație bidirecțională, având în vedere că, în cazul AR precoce, un număr mai mare de articulații implicate se asociază cu o prevalență mai mare a depresiei la 6 luni.

Depresia prezintă un impact semnificativ asupra atingerii remisiunii la pacienții cu AR, prin afectarea aderenței la tratament, modularea percepției dureroase și prin mecanismele biologice subiacente. Există multiple studii care au demonstrat că pacienții cu AR și depresie au o probabilitate mai mică de a obține remisiunea, indiferent de indicii compoziți utilizați, comparativ cu pacienții fără depresie.

Promovarea bunăstării psihologice precoce pe parcursul bolii s-ar putea dovedi o măsură cost-eficientă pentru a preveni nivele înalte de activitate a bolii mai târziu, utilizând astfel strategii terapeutice mai puțin agresive.

Interacțiunea dintre suferința psihologică și dizabilitatea fizică creează un ciclu vicios care agravează ambele condiții și împiedică pe termen lung un prognostic bun al pacienților cu AR și depresie. Multiple studii au subliniat importanța managementului depresiei în AR, având în vedere efectul depresiei asupra gradului de dizabilitate. Orice îmbunătățire a simptomatologiei depresive va determina ameliorarea stării funcționale a pacienților.

Un studiu danez a observat că fluctuarea gradelor de depresie se asociază cu fluctuații ale stării funcționale a pacienților cu AR. Gradul de dizabilitate funcțională la 1 an de la diagnosticul AR este prezis printre alți factori și de depresie iar printre factorii de predicție pentru depresie pe cohorte multietnice de pacienți cu AR scorurile HAQ mai mari se asociază cu depresie.

Depresia în AR duce la creșterea gradului de utilizare a serviciilor medicale, ducând la cheltuieli mari pentru îngrijirea sănătății, atât pentru plătitorii de asigurări medicale, cât și pentru pacienți și familiile acestora. Depresia se asociază cu creșterea numărului de consultații medicale, din cauza percepției amplificate a simptomatologiei și a stresului psihologic. De asemenea, pacienții cu AR și depresie asociată au risc mai mare de spitalizări prin complicații ale AR, iar internările prezintă durate mai îndelungate.

Nu în ultimul rând, pacienții cu depresie utilizează mai frecvent analgezice, antiinflamatoare non-steroidiene (AINS), glucocorticoizi (GC) și antidepresive, dar aderența scăzută la tratamentul cu DMARD duce la un control suboptimal al bolii.

Povara depresiei prezintă costuri socio-economice înalte prin costuri directe, menționate mai sus, dar și prin costuri indirecte legate de gradul de absenteism la locul de muncă, asociat cu dizabilitatea funcțională și simptomatologia depresivă.

Având în vedere implicarea mecanismelor inflamatoare atât în AR cât și în depresie și de asemenea rezultatele multiplelor studii care au observat o relație bidirecțională între severitatea depresiei și nivelul activității AR sau dizabilitatea funcțională, s-au dezvoltat cercetări ulterioare care să investigheze depresia ca potențial factor de risc pentru dezvoltarea AR.

La momentul actual încă se studiază mecanismele prin care inflamația de la nivel central din depresie poate genera un răspuns inflamator sistemic pentru ca în final să favorizeze dezvoltarea unei boli autoimune, precum AR.

A fost sugerat faptul că o posibilă conexiune între stresul psihologic și bolile mediate imun este dată de dereglările neurotransmițătorilor și disfuncționalitatea semnalizării intracelulare. Expunerea cronică la o stare de dispoziție negativă produce disfuncționalitatea axei hipotalamo-hipofizare cu eliberarea periferică de GC care împreună cu activarea crescută a sistemului nervos simpatic și scăderea activării ramurilor sistemului parasimpatic al sistemului nervos autonom induc expresia markerilor inflamatori, care vor produce inițierea și progresia bolilor autoimune. Iar citokinele proinflamatoare vor media activarea axei hipotalamo-hipofizare, ca răspuns la potențialul dezechilibru al balanței homeostazice, putând juca astfel un rol esențial în dezvoltarea tulburării depresive majore.

Anxietate este o comorbiditate mai frecventă la pacienții cu AR decât în populația generală, iar prevalențele raportate în AR sunt variabile. Prin utilizarea chestionarului tulburării anxioase generalizate cu 7 domenii (GAD-7), 25,1% dintre pacienți cu AR prezintă screening pozitiv pentru anxietate.

În ciuda faptului că prevalența anxietății este mai mare decât depresia, atingând valori de până la 89%, la pacienții cu AR, este mai puțin studiată și există foarte puține date legate de mecanismele biologice comune dintre anxietate și AR.

Atât depresia, cât și anxietatea prezente în AR se asociază cu nivele mai înalte de durere, oboseală, activitate a bolii, dizabilitate, scăderea calității vieții și creșterea utilizării serviciilor medicale. De asemenea, acestea scad aderența medicamentoasă și conduc la raportarea unor nivele mai înalte ale simptomelor subiective, precum durerea articulară și gradul de dizabilitate.

Partea specială

În cadrul acestei lucrări au fost efectuate trei studii pe trei cohorte diferite de pacienți, două studii longitudinale retrospective și un studiu transversal. Toate studiile au fost derulate în cadrul Centrului Clinic de Boli Reumatismale „Dr. Ion Stoia” (CCBR), din București. Toți pacienții incluși în studii au semnat consimțământ informat în scris la fiecare vizită, privind managementul medical și utilizarea datelor medicale în scop științific iar studiile au fost efectuate în concordanță cu Declarația de la Helsinki și au fost aprobate de către comisia de etică a CCBR.

Primul studiu pilot, de tip longitudinal retrospectiv, efectuat în 2019-2020 a inclus 203 pacienții cu AR, ale căror caracteristici au fost colectate din 3 momente diferite de timp și a avut ca scop estimarea prevalenței depresiei, raportată în funcție de istoricul medical cunoscut al pacienților, și efectuarea corelațiilor dintre prezența depresiei și valorile scorului DAS28 și al componentelor sale.

Au fost selectați toți pacienții cu diagnostic de AR, cu vârsta de 18 ani sau peste, care aveau disponibile cel puțin trei vizite consecutive la maxim 6 luni distanță. Diagnosticul de AR era stabilit de fiecare medic curant al pacienților, medic reumatolog specialist sau primar, care întruneau criteriile de clasificare din 2010 ale Alianței Europene de Asociații pentru Reumatologie (EULAR) și ale Colegiului American de Reumatologie (ACR).

Pentru cuantificarea prevalenței depresiei la pacienții cu AR, au fost evaluate antecedentele personale patologice sau istoricul medicamentos al pacienților din scrisorile medicale electronice. Suplimentar, diagnosticul de depresie a fost definit fie printr-un cod ICD10 specificat din fișa medicală electronică (toate codurile au fost introduse de diferiți psihiatri care au diagnosticat depresia la acești pacienți), fie dacă pacienții utilizau antidepresive specifice (mai exact antidepresive triciclice, antidepresive atipice, inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei, inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei și norepinefrinei, inhibitori selectivi de recaptare a norepinefrinei și dopaminei, antidepresive serotoninergice specifice și noradrenalina, modulatori și stimulatori de serotonină, inhibitori de recaptare și antagoniști de serotonină și inhibitori de monoaminoxidază).

Criteriile de excludere au constat din prezența: fibromialgiei, unei alte boli cronice inflamatoare autoimune, unui diagnostic actual sau recent de neoplazii, altor tulburări psihiatrice (schizofrenie, tulburare bipolară), unor tratamente experimentale pentru AR, adicției de alcool sau substanțe, tulburărilor cognitive sau a sarcinii. Toți pacienții selectați retrospectiv au efectuat cel puțin trei vizite în cadrul clinicii noastre pe durata celor 24 de luni ale studiului, fiecare vizită fiind la un interval de 6 luni față de cea precedentă.

Din fișele electronice s-au extras date demografice (vârstă, sex, statutul de fumător), variabile clinice ale AR (durata bolii, NAD, NAT, VAS), clasele funcționale Steinbrocker, medicația actuală: GC, DMARDcs, DMARDb și DMARDts, date de laborator obținute cu kituri comerciale standard: factori reumatoizi (FR; valori normale: 0–30 UI/mL), anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat (CCP; valori normale ELISA: 0–20 UI/mL), CRP (valori normale: 0–5 mg/L), VSH (valori normale: 0–30 mm/h), scorul DAS28 și informații privind stadiile radiografice Steinbrocker.

La toate cele trei vizite de evaluare pacienții cu AR și depresie aveau mediile DAS28 semnificativ mai mari comparativ cu pacienții cu AR fără depresie. În cadrul primei vizite media DAS28 la subgrupul de pacienți cu depresie a fost de 5.2 ± 1.5 comparativ cu 4.6 ± 1.5 la subgrupul fără depresie ($p = 0,045$), la cea de a doua vizită media DAS28 la subgrupul de pacienți cu depresie a fost de 4.8 ± 1.4 comparativ cu 4.1 ± 1.4 la subgrupul fără depresie iar la a treia vizită, media DAS28 la subgrupul de pacienți cu depresie a fost de 4.7 ± 1.7 comparativ cu 3.9 ± 1.4 la pacienții fără depresie ($p < 0.001$).

La fiecare vizită de reevaluare valorile componentelor DAS28, cu excepția NAD, atât cele subiective VAS, cât și cele obiective NAT și markerii inflamatori (VSH, PCR) au fost semnificativ mai mari în subgrupul de pacienți cu AR și depresie, comparativ cu subgrupul de pacienți cu AR fără depresie.

Analiza procentului de fumători activi între subgrupul de pacienți cu AR și depresie și subgrupul de pacienți cu AR fără depresie a observat că prezența depresiei se asocia cu un număr mai mare de fumători activi. În subgrupul de pacienți cu AR și depresie 8,1% erau fumători, comparativ cu 1,8% în subgrupul fără depresie, iar diferența dintre valori prezintă semnificație statistică ($p = 0,041$).

Al doilea studiu, longitudinal retrospectiv, pe o cohortă extinsă de 400 de pacienți, a fost efectuat după confirmarea ipotezei de lucru în studiul inițial pilot, care a inclus 203 pacienți cu AR, cu scopul creșterii puterii statistice a rezultatelor obținute. Acest studiu a avut aceeași metodologie utilizată în studiul pilot.

La cea de a doua, respectiv a treia evaluare, pacienții cu AR și depresie aveau mediile DAS28 mai mari comparativ cu pacienții cu AR fără depresie. În cadrul celei de a doua vizite, media DAS28 la subgrupul de pacienți cu depresie a fost de $4,5 \pm 4,2$ comparativ cu $4,1 \pm 3,9$ la subgrupul fără depresie ($p = 0,045$). În cadrul celei de a treia vizite, media DAS28 la subgrupul de pacienți cu depresie a fost de $4,4 \pm 1,6$ comparativ cu $4,0 \pm 1,3$ la pacienții fără depresie ($p = 0,038$).

La fiecare vizită de reevaluare valorile tuturor componentelor DAS28, atât cele subiective NAD, VAS, cât și cele obiective NAT și markerii inflamatori (VSH, PCR) au fost mai mari în subgrupul de pacienți cu AR și depresie, cu semnificație statistică, cu excepția valorii PCR.

Analiza procentului de fumători activi între subgrupul de pacienți cu AR și depresie și subgrupul de pacienți cu AR fără depresie a observat că prezența depresiei se asocia cu un număr mai mare de fumători activi. În subgrupul de pacienți cu AR și depresie 8,0% erau fumători, comparativ cu 2,8% în subgrupul fără depresie, iar diferența dintre valori prezintă semnificație statistică ($p = 0,032$).

Analizarea datelor colectate în cadrul celui de al doilea studiu longitudinal retrospectiv, pe o cohortă extinsă, a reprodus rezultatele obținute în cadrul studiului pilot, cu mici excepții. În ceea ce privește diferențele valorilor componentelor scorului DAS28, stratificate pe subgrupuri, subgrupul de pacienți cu AR și depresie și respectiv subgrupul de pacienți cu AR fără depresie, toate au fost semnificativ mai mari la pacienții cu depresie, cu excepția NAD în primul studiu și cu excepția PCR în cel de al doilea studiu.

Al treilea studiu de tip transversal, efectuat în septembrie-noiembrie 2024, a inclus 209 pacienți cu AR, care au completat două chestionare de screening de autoevaluare, PHQ9 și HADS. S-a estimat prevalența depresiei și a anxietății conform antecedentelor personale patologice, dar și prevalențele posibile conform scorurilor chestionarelor de screening. Ulterior

s-au făcut corelații între valorile scorului DAS28 și al componentele sale pe subgrupurile de pacienți cu screening pozitiv de depresie și anxietate și respectiv screening negativ.

Criteriile de includere și excludere ale pacienților au fost similare cu cele utilizate în primul studiu. Fiecare pacient a completat fără ajutor extern 2 chestionare de autoevaluare pentru screening-ul depresiei și respectiv al anxietății: PHQ9 și HADS.

PHQ9 este un instrument utilizat pe scară largă, validat de Spitzer *et al* în 1999, folosit pentru screening, monitorizare și măsurarea severității simptomatologiei depresive. Acesta conține 9 itemi care la momentul respectiv reprezentau cele 9 criterii DSM IV pentru diagnosticul tulburărilor depresive. Întrebările evaluează simptome precum dispoziția, somnul, energia, apetitul și gândurile suicidare în ultimele două săptămâni. Fiecare item este punctat pe o scară de la 0 (deloc) la 3 (aproape în fiecare zi), cu un scor total între 0–27, încadrat în următoarele categorii: depresie minimă (PHQ9 = 0-4), depresie ușoară (PHQ9 = 5-9), depresie moderată (PHQ9 = 10-14), depresie moderat-severă (PHQ9 = 15-19) și depresie severă (PHQ9 = 20-27). Pragul utilizat pentru a considera screeningul pozitiv pentru depresie a fost o valoare de 10 sau peste 10 a scorului PHQ9. S-a optat pentru acest prag având în vedere că acesta este cel mai uzitat în definirea simptomelor moderate depresive, care ar putea avea semnificație clinică.

HADS este un chestionar validat de autoevaluare utilizat atât pentru screeningul simptomelor depresive cât și pentru al celor anxioase. Acesta a fost validat în 1983 de către Zigmond *et al*, atât pentru utilitatea în screening cât și pentru potențialul de măsurare a severității acestor tulburări emoționale.

Acesta exclude simptomele somatice pentru a evita confuziile cu bolile fizice, ceea ce îl face deosebit de util în mediile spitalicești sau în ambulatoriile aglomerate, mai ales având în vedere faptul că este rapid și ușor de completat.

HADS conține 14 itemi împărțiți în două subscale pentru depresie (HADS-D, 7 itemi) și anxietate (HADS-A, 7 itemi). Fiecare item este punctat de la 0 la 3, iar scorurile subscalelor variază între 0-21. Scorul global indică severitatea: normal (HADS = 0-7), borderline anormal (HADS = 8-10) și anormal (HADS = 11-21).

În ceea ce privește valorile prag definite în studiul nostru pentru screeningul depresiei și respectiv al anxietății am optat pentru o valoare de peste 10 pentru HADS-D și respectiv HADS-A.

Subgrupul de pacienți cu screening pozitiv de depresie conform scorului PHQ9 și subgrupul de pacienți cu screening pozitiv de depresie conform HADS-D au prezentat valori mai înalte ale claselor de activitate a bolii, scorului DAS28, NAD, NAT, VAS, stadiilor funcționale, comparativ cu pacienții cu screening negativ pentru depresie. Adicional pacienții cu depresie posibilă conform HADS-D au prezentat și valori mai înalte ale VSH și stadii radiografice mai avansate. Pacienții cu screening pozitiv pentru anxietate, conform HADS-A, erau mai frecvent de sex feminin, au prezentat o valoare NAD semnificativ mai mare și clase funcționale mai înalte.

Valoarea scorului PHQ9 a fost semnificativ mai înaltă la sexul feminin și la pacienții cu clase de activitate a bolii, clase funcționale și stadii radiologice mai înalte.

Similar, valoarea scorului HADS-D a prezentat valori semnificativ mai înalte la sexul feminin și la pacienții cu clase de activitate de boală, clase funcționale și stadii radiologice mai înalte. Adicional, a prezentat valori semnificativ mai înalte și la pacienții care administrau tratament cu GC.

Valoarea scorului HADS-A a fost semnificativ mai înaltă la sexul feminin și la pacienții cu clase de activitate a bolii, clase funcționale și stadii radiologice mai înalte, similar cu scorul PHQ9.

În toate cele trei studii prevalența depresiei diagnosticate, conform istoricului medical al pacienților, a fost crescută: 18,2%, 18,8% și respectiv 10%, ceea ce corespunde cu datele din literatură. Suplimentar în studiul de tip transversal, depresia posibilă conform screeningului efectuat prin PHQ9 și HADS a identificat prevalențe mai mari comparativ cu cele din antecedentele personale patologice ale pacienților cu AR, 34,4%, conform PHQ9, și respectiv 14,8%, conform HADS, comparativ cu doar 10% raportat de pacienți. Completarea chestionarului HADS a relevat un diagnostic posibil de anxietate la 32,5% dintre pacienți,

comparativ cu numai 8.1% raportat de către pacienți. Aceste date subliniază problema subdiagnosticării și subraportării patologiilor psihiatrice, întâlnită și în literatura de specialitate.

Limitele primelor două studii constau în designul retrospectiv, lipsa anumitor variabile demografice și socioeconomice și faptul că acesta surprinde date din practica reală, cu diagnostice de AR și depresie nesistematizate, bazate pe opinia experților. De asemenea, metodologia nu permite evaluarea relației cauzale și temporale dintre AR și depresie.

Printre limitele celui de al treilea studiu se notează metodologia de tip transversal prin care nu se poate stabili cauzalitatea sau relațiile temporale dintre prezența depresiei și respectiv a anxietății și AR. O altă limitare poate fi legată de biasul de măsurare al datelor autoraportate prin chestionare din cauza variațiilor culturale locale, care pot contribui la subraportarea simptomelor, cauzată de teama de stigmatizare sau de influențarea relației medic-pacient. De asemenea, trebuie luate în considerare limitările instrumentelor de screening utilizate.

Metodologia ideală este efectuarea unui studiu în care depresia sau anxietatea sa fie identificate prin interviu clinic de către un medic psihiatru. Nu în ultimul rând, în limitele studiile noastre trebuie menționați factorii de confuzie și variabilele care nu au fost incluse în analiza statistică, cum ar fi statutul socioeconomic, suportul social, starea civilă, statutul de angajare, mecanismele de coping și factorii legați de stilul de viață. Trebuie de asemenea luat în considerare și biasul de selecție produs de faptul că toate cazurile au fost recrutate dintr-un centru clinic specializat.

În ceea ce privește direcțiile de viitor, acestea ar trebui să adreseze variabilitatea prevalenței depresiei și a anxietății la pacienții cu AR, prin identificarea instrumentelor de screening optime, aspectele contradictorii din literatura de specialitate legate de relația temporală și cauzală dintre AR și depresie și, nu în ultimul rând, identificarea unui management optim nonfarmacologic și farmacologic al depresiei la pacienții cu AR.

Efectuarea unor studii de prevalență standardizate prin utilizarea unor chestionare de screening de autoevaluare cu praguri bine determinate pe diferite populații ar putea ajuta la o estimare mai bună a prevalenței depresiei în populația de pacienți cu AR. Diferitele chestionare

de screening au aparent sensibilități similare în detectarea depresiei, dar ar fi necesară stabilirea valorilor prag optime și compararea cu interviul clinic psihiatric.

Relația temporală, cauzală și bidirecțională dintre AR și depresie ar putea fi mai bine evidențiată în studii prospective care să evalueze impactul activității înalte a bolii asupra depresiei, respectiv efectul depresiei preexistente asupra agravării prognosticului AR. Evaluarea în dinamică a reactanților de fază acută și a citokinelor proinflamatoare ar putea oferi informații suplimentare legate de mecanismele imuno-inflamatoare comune celor două patologii. De asemenea, ar fi necesară investigarea depresiei ca potențial factor de risc de a dezvolta AR.

Este necesară efectuarea de studii intervenționale care să evalueze efectele tratamentului depresiei asupra prognosticului AR și identificarea terapiei farmacologice și/sau a tipurilor de psihoterapie sau de intervenții optime de tratament ale depresiei la pacienții cu AR. De asemenea, există studii care raportează efectul pozitiv al terapiei biologice asupra simptomatologiei depresive. Astfel că investigarea efectelor asupra depresiei a diferitelor medicamente antireumatice modificatoare de boală, biologice sau sintetice țintite (DMARDb/ts) prin studii clinice randomizate ar putea potențial duce la tratament individualizat al pacienților cu AR și depresie asociată.

Pentru a obține rezultate optime în managementul AR este imperios necesară înțelegerea impactului bolilor psihiatrice asupra prognosticului pe termen lung al pacienților cu AR. De asemenea, tratamentul complet ar necesita o abordare multidisciplinară care să cuprindă medic reumatolog, medic psihiatru, psiholog și intervenții asupra stilului de viață.

Impactul pozitiv asupra evoluției și prognosticului bolii pe termen lung și, de asemenea, îmbunătățirea calității vieții pacienților prin adresarea problemelor de sănătate mintală trebuie integrată în managementul terapeutic al pacienților cu AR. Beneficiile unei astfel de abordări vor depăși cu mult costurile produse de spitalizările frecvente, de dizabilitatea cu pierderea locului de muncă al pacienților, de impactul asupra familiilor acestora și de costurile societale.

În cadrul acestei lucrări ipoteza de lucru și obiectivele generale formulate la început au fost îndeplinite, iar rezultatele celor trei studii realizate au fost în conformitate cu literatura de specialitate din domeniu. Studiile efectuate în această lucrare sunt primele studii din țara noastră

care evaluează prevalența depresiei și a anxietății la pacienții cu AR și impactul acestora asupra activității bolii.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Ionescu CE**, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review-Diagnostic Challenges, Pathogenic Mechanisms and Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11). IF: 2,4.
<https://www.mdpi.com/1648-9144/58/11/1637>
(Partea Generală, Capitole 1-4: Prevalența depresiei în Artrita Reumatoidă, Dificultățile diagnosticării depresiei la pacienții cu Artrită Reumatoidă, Mecanismele patogenice comune ale Artritei Reumatoide și depresiei, Efectele depresiei la pacienții cu Artrita Reumatoidă, pg 16-33)
2. **Ionescu CE**, Popescu C, Agache M, Dinache G, Codreanu C. AB0348 DEPRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS: PREVALENCE AND PHENOTYPIC CHARACTERISTICS - A SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82:1358. IF:20,3.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496724653215>
(Partea Originală, Capitol 9: Studiul 1: Depresia în Artrita Reumatoidă: prevalență și efecte pe activitatea bolii, Studiu pilot pe 203 pacienți, pg. 58-83)
3. **Ionescu CE**, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in Rheumatoid Arthritis: Prevalence and Effects on Disease Activity. *Journal of clinical medicine*. 2024;13(7). IF:3,0.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/7/2058>
(Partea Originală, Capitol 10: Studiul 2: Depresia în Artrita Reumatoidă: prevalență și efecte pe activitatea bolii - studiu extins pe 400 de pacienți, pg. 84-114)
4. **Ionescu C-E**, Popescu CC, Codreanu C. Impact and Prevalence of Depression and Anxiety in Rheumatoid Arthritis—A Cross-Sectional Study with Self-Reported Questionnaires. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(5):1718. IF:3,0.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/14/5/1718>
(Partea Originală, Capitol 11: Studiul 3: Impactul și prevalența depresiei și a anxietății în Artrita Reumatoidă - studiu transversal folosind chestionare de screening de autoevaluare, pg. 115-149)