

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

*Calitatea vieții, anxietatea, depresia și fatigabilitatea în
bolile inflamatorii intestinale*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. DICULESCU MIHAI MIRCEA**

**Student-doctorand:
STROIE TUDOR GHEORGHE**

2023

CUPRINS

| | |
|---|----|
| INTRODUCERE..... | 6 |
| PARTEA ORIGINALĂ | 8 |
| 1. Introducere | 8 |
| 2. Materiale și metode | 8 |
| Studiul 1: Calitatea vieții la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune | 10 |
| 1. Rezultate..... | 10 |
| 2. Concluzii | 13 |
| Studiul 2: Fatigabilitatea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune | 14 |
| 1. Rezultate..... | 14 |
| 2. Analiza univariată. Analiza scorului FACIT-F | 15 |
| 3. Analiza univariată. Analiza fatigabilității..... | 16 |
| 4. Analiza multivariată | 16 |
| 5. Concluzii | 17 |
| Studiul 3: Anxietatea și depresia la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune | 18 |
| 1. Rezultate..... | 18 |
| 2. Concluzii | 20 |
| Concluzii și contribuții personale..... | 21 |
| BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ | 23 |

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Stroie T**, Preda C, Meianu C, Croitoru A, Gheorghe L, Gheorghe C, Diculescu M. Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical Remission: What Should We Look For? *Medicina* (Kaunas). 2022 Mar 27;58(4):486. doi: 10.3390/medicina58040486.
(Lucrare din capitolul: Studiul 1: Calitatea vieții la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune)

Indexare *Medicina*® (MDPI):

- BibCnrs
- CNKI
- Digital Science
- DOAJ
- EBSCO
- Elsevier Databases
 - Scopus
 - Embase
- Gale
- National Library of Medicine
 - PubMed
 - MEDLINE
 - PMC
- OpenAIRE
- OSTI (U.S. Department of Energy)
- PATENTSCOPE
- ProQuest
- Web of Science
 - SCIE

Factor de impact la momentul publicării: 2,430

Link articol: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/4/486>

2. **Stroie T**, Preda C, Meianu C, Istrătescu D, Manuc M, Croitoru A, Gheorghe L, Gheorghe C, Diculescu M. Fatigue Is Associated with Anxiety and Lower Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 9;59(3):532. doi: 10.3390/medicina59030532.
(Lucrare din capitolul: Studiul 2: Fatigabilitatea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune)

Indexare *Medicina*® (MDPI):

- BibCnrs
- CNKI
- Digital Science
- DOAJ
- EBSCO
- Elsevier Databases
 - Scopus
 - Embase
- Gale
- National Library of Medicine
 - PubMed
 - MEDLINE
 - PMC
- OpenAIRE
- OSTI (U.S. Department of Energy)
- PATENTSCOPE
- ProQuest
- Web of Science
 - SCIE

Factor de impact la momentul publicării: 2,948

Link articol: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/3/532>

3. **Stroie T**, Preda C, Istratescu D, Ciora C, Croitoru A, Diculescu M. Anxiety and depression in patients with inactive inflammatory bowel disease: The role of fatigue and health-related quality of life. *Medicine (Baltimore)*. 2023 May 12;102(19):e33713. doi: 10.1097/MD.00000000000033713.
(Lucrare din calitolul: Studiul 3: Anxietatea și depresia la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune)

Indexare *Medicine*® (Wolters Kluwer):

- MEDLINE
- PubMed
- PubMed Central
- Europe PMC
- Directory of Open Access Journals (DOAJ)
- Web of Science
- ISI Journal Citation Reports
- Ovid®
- Scopus

Factor de impact la momentul publicării: 1,817

Link articol: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2023/05120/Anxiety_and_depression_in_patients_with_inactive.54.aspx

INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale (BII), cu cele două subtipuri: boala Crohn (BC) și rectocolita ulcero-hemoragică (RCUH), reprezintă afecțiuni cronice ale tractului gastro-intestinal, cu evoluție ondulatorie, cu perioade de remisiune ce alternează cu perioade de activitate.

Datorită naturii imprevizibile a BII, a simptomatologiei care uneori poate fi debilitantă, cu episoade diareice persistente, dureri abdominale, dureri articulare precum și a îngrijorărilor privind evoluția pe termen lung, pacienți care suferă de aceste afecțiuni pot să aibă o calitate a vieții mai scăzută, să sufere de anxietate, depresie sau fatigabilitate.

Cu toate că în trecut nu se acorda o atenție deosebită calității vieții pacienților, actualmente evaluarea acesteia devine din ce în ce mai importantă, majoritatea studiilor clinice cu molecule noi având ca obiectiv principal ameliorarea calității vieții. De asemenea, colectarea rezultatelor raportate de pacient (patient reported outcomes) a devenit o practică comună, atât în practica clinică cât și în cadrul studiilor clinice.

Majoritatea studiilor care analizează calitatea vieții, anxietatea, depresia sau fatigabilitatea includ pacienți atât cu BII activă cât și inactivă, precum și pacienți cu manifestări extraintestinale, afectare perianală sau diverse alte comorbidități. Este bine cunoscut faptul că boala activă se asociază cu o diminuare semnificativă a calității vieții, cu apariția simptomelor de anxietate, depresie sau fatigabilitate. Tocmai din acest motiv, studiile efectuate în cadrul acestei lucrări s-au axat pe pacienții cu BII în remisiune, fără alte comorbidități semnificative, fără manifestări extraintestinale și fără afectare perianală, fiind vorba practic de acei pacienți care sunt considerați a fi tratați optimal, fără a necesita modificări ale tratamentului sau efectuarea altor intervenții terapeutice.

S-a pornit de la ipoteza că inclusiv acești pacienți, cu toate că se află în remisiune, pot să aibă în continuare o calitate a vieții mai scăzută, să se confrunte cu stări de anxietate, depresie sau fatigabilitate.

Scopul acestei lucrări este de a analiza aceste aspecte, precum și interrelația complexă dintre calitatea vieții, anxietate, depresie și fatigabilitate, de a identifica factorii cu care se asociază acestea, precum și de a estima prevalența acestora în cadrul pacienților cu BII în remisiune.

Pacienții analizați în cadrul acestei lucrări se află în evidența Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie a Institutului Clinic Fundeni din București, în cadrul căruia își desfășoară activitatea Centrul Dedicat Pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale. Pacienții au fost înrolați în perioada martie 2021 – decembrie 2022, fiind în remisiune de cel puțin 3 luni la momentul înrolării. Pacienților li s-au administrat o serie de chestionare pentru evaluarea calității vieții, a fatigabilității și a simptomelor de anxietate și depresie: IBDQ, FACIT-F și HADS. Datele demografice, datele ce țin de evoluția bolii, tratament sau stil de viață au fost colectate în baza unui scurt interviu și din sistemul informatic al spitalului.

Principalele rezultate obținute arată faptul că scăderea calitatea vieții se asociază cu anxietatea, fatigabilitatea și cu expunerea la un număr mai mare de agenți biologici. Fatigabilitatea este prezentă la 38,7% dintre pacienți, și este de asemenea asociată cu o calitate a vieții scăzută, cu anxietatea, cu sexul feminin și o durată mai lungă de evoluție a bolii. Anxietatea și depresia au prevalențe crescute: 34,1%, respectiv 18,2%. În schimb, s-a constatat faptul că majoritatea pacienților prezintă forme ușoare (68,9% dintre pacienții cu anxietate și 91,7% dintre pacienții cu depresie). Atât anxietatea, cât și depresia, analizate individual, se asociază cu fatigabilitatea. În plus, anxietate se asociază cu o calitate a vieții mai scăzută, iar depresia cu expunerea la un număr mai mare de tratamente biologice.

Acesta este primul studiu desfășurat în România care analizează aceste elemente precum și interrelația complexă dintre ele. Rezultatele obținute sunt relevante, putând avea inclusiv implicații clinice. Cunoașterea, identificare și controlarea factorilor care se asociază cu deteriorarea calității vieții, creșterea gradului de conștientizare cu privire la prevalența importantă a anxietății și depresiei în cadrul acestor pacienții și tratarea acestor comorbidități precum și identificare precoce și investigarea fatigabilității pot fi urmate de îmbunătățirea statusului psiho-social al pacienților, inclusiv de ameliorarea evoluției bolii.

Cu toate acestea, datorită faptului că acest studiu are un design cross-sectional, nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate între elementele analizate. De asemenea, este posibil ca pacienții incluși să aibă o formă mai severă de boală, fiind tratați într-un centru terțiar de gastroenterologie. Remisiunea bolii a fost determinată doar pe baze clinice și confirmată de markerii inflamatori în limite normale (CRP <5 mg/l și calprotectina fecală <150ug/g), fără efectuarea colonoscoپیilor la înrolare.

Extinderea acestui tip de cercetare, dezvoltarea de studii multicentrice care să analizeze aceste aspecte și care să includă un număr mai mare de pacienți, precum și includerea rezultatelor raportate de pacienți în registrele naționale ar putea oferi informații suplimentare, de interes atât pentru medici cât și pentru pacienți.

PARTEA ORIGINALĂ

1. Introducere

Pacienții cu BII au o calitate a vieții mai scăzută comparativ cu populația generală și sunt afectați mai frecvent de anxietate, depresie și fatigabilitate.

Cele trei studii evaluează calitatea vieții, fatigabilitatea, anxietatea și depresia la pacienții cu BII aflați în remisiune clinică și biochimică, fără complicații ale bolii și care nu necesită modificări ale managementului terapeutic, pacienții incluși în aceste studii fiind considerați a fi tratați optimal.

Scopul primului studiu este de a evalua calitatea vieții și de a identifica factorii care se asociază cu scăderea acesteia.

Cel de-al doilea studiu analizează prevalența fatigabilității și identifică factorii care se asociază cu aceasta.

Cel de-al treilea studiu analizează anxietatea și depresia și evaluează severitatea și prevalența acestora. De asemenea, identifică factorii care se asociază cu prezența acestor afecțiuni.

2. Materiale și metode

Cele trei studii au un design cross-sectional și sunt observaționale, monocentrice.

Criterii de includere: exprimarea consimțământului de participare în studiu, vârsta >18 ani, diagnostic de BII (BC sau RCUH) cu confirmare histologică de cel puțin 3 luni, remisiune clinică fără corticosteroizi (definită conform scorurilor de activitate descrise mai jos) de cel puțin 3 luni, remisiune biochimică: valoarea ultimei calprotectine fecale (din ultimele 6 luni) <150 ug/g; valoare proteinei C-reactive (CRP) la momentul includerii <5 mg/l.

Criterii de excludere: inabilitatea de înțelegere a consimțământul informat, inabilitatea de a înțelege și de a completa chestionarele de evaluare a calității vieții, fatigabilității, anxietății și depresiei, tratamentul curent cu corticosteroizi, prezența bolii perianale, prezența manifestărilor extraintestinale, prezența stomei, prezența stenozelor intestinale simptomatice la pacienții cu BC, prezența altor comorbidități care în opinia investigatorului pot impacta

calitatea vieții, prezența afecțiunilor psihice diagnosticate anterior, participarea studii clinice cu tratamente experimentale, prezența sarcinii la pacientele de sex feminin.

Pentru evaluarea activității bolii s-au folosit următoarele scoruri:

- Harvey Bradshaw Index (HBI) pentru BC
- Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) pentru RCUH.

Remisiunea a fost definită pentru valori ale HBI ≤ 4 puncte și ale SCCAI ≤ 1 punct.

De asemenea, toți pacienții incluși au avut ultima valoare a calprotectinei fecale (din ultimele 6 luni) < 150 ug/g și a CRP < 5 mg/l.

Pacienții au fost invitați să completeze următoarele chestionare auto-administrate:

- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

Pacienții au fost considerați ca având simptomatologie anxioasă sau depresivă la valori ale scorului HADS-A > 7 puncte, respectiv HADS-D > 7 puncte. Fatigabilitatea a fost considerată pentru valori ale FACIT-F ≤ 40 puncte.

Valorile hemoglobinei (Hb) și ale CRP utilizate în acest studiu sunt rezultate din proba de sânge recoltată în mod standard în cadrul vizitei la spital.

Anemia a fost considerată pentru valori ale Hb < 12 g/dl pentru femei și < 13 g/dl pentru bărbați.

Informațiile referitoare la datele demografice, caracteristicile bolii, tratamentele urmate sau stilul de viață au fost colectate în baza unui scurt interviu și din baza de date a spitalului.

Analiza statistică a fost efectuată folosind R 4.1.2 (1 November 2021) (©2021 The R Foundation for Statistical Computing).

Semnificația statistică a fost stabilită pentru valori ale lui $p < 0.05$.

Studiile au fost aprobat de Comisia de Etică a Institutului Clinic Fundeni.

Toți pacienții au primit informații detaliate referitoare la procedurile și la scopul acestor studii. Au fost asigurați de confidențialitatea datelor lor. Toți pacienții care și-au exprimat intenția de a participa au semnat consimțământul informat înainte de efectuarea oricărei alte proceduri de studiu.

Studiul 1: Calitatea vieții la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune

În acest studiu, au fost invitați să participe 110 pacienți consecutivi diagnosticați cu BII, aflați în remisiune fără corticosteroizi la momentul evaluării de peste 3 luni, care au îndeplinit criteriile de eligibilitate. Dintre aceștia, 103 și-au exprimat acordul de a participa și au semnat consimțământul informat. 6 pacienți au fost excluși datorită datelor incomplete, rămânând 97 de pacienți care au fost înrolați în studiu.

1. Rezultate

Rezultatele referitoare la caracteristicile lotului sunt reprezentate în Tabelul 1.

| Caracteristică | |
|--|-------------------|
| Sex | |
| - Masculin, n (%) | 62 (63,9%) |
| - Feminin, n (%) | 35 (36,1%) |
| Fenotip | |
| - BC, n (%) | 65 (67%) |
| - RCUH, n (%) | 32 (33%) |
| Vârsta mediană, ani (IQR) | 39 (29 – 47) |
| Fumători activi, n (%) | 30 (30,9%) |
| Durata mediană de evoluție a bolii, ani (IQR) | 5 (2 – 10) |
| Tratament | |
| - Biologic, n (%) | 93 (95,9%) |
| - Convențional, n (%) | 4 (4,1%) |
| Tipul tratamentului biologic | |
| - Infliximab | 55 (56,7%) |
| - Adalimumab | 10 (10,3%) |
| - Vedolizumab | 26 (26,8%) |
| - Ustekinumab | 2 (2%) |
| Număr de tratamente biologice în antecedente | |
| - 0-1, n (%) | 75 (77,3%) |
| - >1, n (%) | 22 (22,7%) |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII | 31 (31,9%) |
| Nivel de educație | |
| - Inferior, n (%) | 6 (6,2%) |
| - Mediu, n (%) | 43 (44,3%) |
| - Superior, n (%) | 48 (49,5%) |
| Anemie, n (%) | 10 (10,3%) |
| Media scorului IBDQ (+/- SD) | 190,54 (+/- 22,7) |
| FACIT-F | |
| - Media (+/- SD) | 42,25 (+/- 8,2) |
| - Fatigabilitate severă, n (%) (FACIT-F <30) | 6 (6,2%) |
| Simptome de anxietate, n (%) | 32 (33%) |
| Simptome de depresie, n (%) | 16 (16,5%) |

Tabelul 1. Caracteristicile lotului

Scorurile obținute pe baza chestionarului IBDQ-32 au fost comparate în funcție de diferite variabile pentru a identifica factorii asociați cu o calitate a vieții mai scăzută.

Atât datele analizei univariate, cât și cele ale analizei multivariate, sunt prezentate în Tabelul 2.

| | Analiza univariată | | Analiza multivariată |
|--|----------------------|----------|----------------------------|
| | Media IBDQ | <i>p</i> | <i>β coef.; p</i> |
| Sex | | | |
| • Masculin | 194,9 | 0,016 | $\beta=-1,21$; $p=0,60$ |
| • Feminin | 182,7 | | |
| Vârsta | Corelație $r=-0,002$ | 0,97 | $\beta=0,07$; $p=0,43$ |
| Fenotip | | | |
| • BC | 186,9 | 0,007 | $\beta=2,91$; $p=0,27$ |
| • RCUH | 197,81 | | |
| Durata de evoluție a bolii | Corelație $r=-0,24$ | 0,017 | $\beta=-0,18$; $p=0,43$ |
| Nr. terapii biologice | | | |
| • 0-1 | 196,38 | <0,001 | $\beta=-7,25$; $p=0,02$ |
| • >1 | 170,63 | | |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII | | | |
| • Da | 186,41 | 0,24 | $\beta=3,66$; $p=0,15$ |
| • Nu | 192,48 | | |
| Nivel de educație | | | |
| • Inferior | 181,33 | 0,69 | $\beta=1,39$; $p=0,43$ |
| • Mediu | 191,86 | | |
| • Superior | 190,52 | | |
| Anemie | | | |
| • Da | 169,6 | 0,02 | $\beta=-0,07$; $p=0,98$ |
| • Nu | 192,95 | | |
| FACIT-F | Corelație $r=0,89$ | <0,001 | $\beta=1,90$; $p<0,001$ |
| Simptome de anxietate | | | |
| • Da | 166,93 | <0,001 | $\beta=-11,38$; $p<0,001$ |
| • Nu | 202,16 | | |
| Simptome de depresie | | | |
| • Da | 162,87 | <0,001 | $\beta=2,59$; $p=0,49$ |
| • Nu | 196,01 | | |

Tabelul 2. Analiza univariată și multivariată

În analiza univariată, următorii factori au fost asociați cu o calitate a vieții mai scăzută: sexul feminin, fenotipul de BC, durata mai lungă de evoluție a bolii, terapiile biologice multiple, anemia, fatigabilitatea, anxietatea și depresia.

În analiza multivariată, dintre toți factorii care au fost analizați în analiza univariată, au rămas semnificativ asociați cu o calitate a vieții mai scăzută următorii factori: simptomatologia anxioasă ($p<0,001$), fatigabilitatea ($p<0,001$), expunerea la mai mult de un agent biologic ($p=0,02$).

Nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între valorile scorului IBDQ-32 obținute de pacienții tratați cu diferiți agenți biologici.

| Tipul tratamentului biologic | Media scorului IBDQ-32 | Valoarea p |
|------------------------------|------------------------|------------|
| Infliximab | 195,67 | 0,051 |
| Adalimumab | 183 | |
| Vedolizumab | 185,07 | |
| Ustekinumab | 159 | |

Tabelul 3. Valorile medii ale scorului IBDQ-32 în funcție de tipul tratamentului biologic

În continuare a fost efectuată o analiză multivariată pentru identificarea factorilor care influențează valorile domeniilor scorului IBDQ-32 (Tabelul 4).

Acești factori determină impactarea calității vieții prin acțiunea asupra anumitor domenii ale acesteia, nefiind obligatoriu ca ei să se asocieze și cu impactarea globală semnificativă a acesteia.

| | IBDQ B Simptome intestinale (β coef.; p) | IBDQ S Simptome sistemice (β coef.; p) | IBDQ E Funcția emoțională (β coef.; p) | IBDQ SF Funcția socială (β coef.; p) |
|---|--|--|--|--|
| Sex | $\beta=0,53$; p=0,60 | $\beta=-0,11$; p=0,82 | $\beta=-0,26$; p=0,81 | $\beta=-1,37$; p=0,054 |
| Vârsta | $\beta=-0,02$; p=0,47 | $\beta=0,06$; p=0,004 | $\beta=0,09$; p=0,04 | $\beta=-0,04$; p=0,09 |
| Fenotip | $\beta=1,57$; p=0,18 | $\beta=-0,37$; p=0,51 | $\beta=0,75$; p=0,56 | $\beta=0,96$; p=0,22 |
| Durata bolii | $\beta=0,01$; p=0,87 | $\beta=0,05$; p=0,29 | $\beta=-0,21$; p=0,06 | $\beta=-0,04$; p=0,56 |
| >1 terapie biologică | $\beta=-1,94$; p=0,16 | $\beta=-0,54$; p=0,51 | $\beta=-1,25$; p=0,41 | $\beta=-3,60$; p<0,001 |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII | $\beta=1,94$; p=0,09 | $\beta=0,04$; p=0,93 | $\beta=2,37$; p=0,06 | $\beta=-0,69$; p=0,37 |
| Nivel de educație | $\beta=0,84$; p=0,28 | $\beta=-0,04$; p=0,90 | $\beta=0,06$; p=0,94 | $\beta=0,52$; p=0,33 |
| Anemie | $\beta=3,08$; p=0,06 | $\beta=0,47$; p=0,55 | $\beta=3,75$; p=0,03 | $\beta=0,12$; p=0,91 |
| FACIT-F | $\beta=0,40$; p<0,001 | $\beta=0,38$; p<0,001 | $\beta=0,80$; p<0,001 | $\beta=0,31$; p<0,001 |
| Simptome de anxietate | $\beta=-1,80$; p=0,19 | $\beta=-1,67$; p=0,01 | $\beta=-8,25$; p<0,001 | $\beta=0,34$; p=0,71 |
| Simptome de depresie | $\beta=1,60$; p=0,33 | $\beta=0,28$; p=0,72 | $\beta=-0,98$; p=0,59 | $\beta=1,68$; p=0,14 |

Tabelul 4. Analiza factorilor care influențează domeniile scorului IBDQ-32

Valorile scorului de fatigabilitate FACIT-F s-au corelat cu valorile tuturor domeniilor scorului IBDQ-32: simptome intestinale, simptome sistemice, funcția emoțională, funcția socială

Acest lucru semnifică faptul că pacienții afectați de fatigabilitate (valori mai mici ale scorului FACIT-F) au înregistrat de asemenea valori mai mici ale domeniilor scorului IBDQ-32, având o calitate a vieții mai scăzută.

Vârsta se asociază pozitiv cu o valorile următoarelor domenii ale scorului IBDQ-32: simptome sistemice, funcția emoțională

Pacienții mai tineri tind să înregistreze valori mai mici în aceste domenii.

De asemenea, prezența mai multor linii de tratament biologic (pacienții care au efectuat cel puțin un switch) au valori mai mici ale domeniului referitor la funcția socială, această asociere fiind înalt semnificativă statistic ($p < 0,001$), și cu o valoare $\beta = -3,60$.

Pacienții cu anemie au înregistrat valori mai scăzute ale domeniului referitor la funcția emoțională, restul domeniilor nefiind impactate de prezența anemiei.

Prezența simptomelor de anxietate impactează în mod puternic și înalt semnificativ statistic funcția emoțională ($\beta = -8,25$, $p < 0,001$). În plus, aceste simptome se asociază într-o măsură mai mică cu valori mai scăzute ale domeniului referitor la simptomatologia sistemică ($\beta = -1,67$, $p = 0,01$). Pe de altă parte, prezența simptomelor de depresie nu a impactat nici unul dintre domeniile scorului IBDQ-32.

2. Concluzii

Calitatea vieții pacienților cu BII aflați în remisiune este impactată în mod semnificativ de fatigabilitate și anxietate. Pacienții care au fost expuși la multiple linii de tratament biologic au de asemenea o calitate a vieții mai scăzută.

Pacienții incluși în acest studiu erau considerați a fi tratați optimal, și nu aveau indicație de efectuare de investigații endoscopice sau alte intervenții terapeutice. Acest studiu pune în evidență faptul că inclusiv acești pacienți pot avea o calitate a vieții mai scăzută. Identificând acești factori și acționând asupra lor, s-ar putea îmbunătăți calitatea vieții acestor pacienți.

Studii ulterioare sunt necesare pentru urmărirea prospectivă a modului în care, acționând asupra acestor factori, este ameliorată calitatea vieții. De asemenea, sunt necesare studii multicentrice, cu un număr mai mare de pacienți, care să permită analizarea unui număr mai mare de factori care pot influența calitatea vieții.

Studiul 2:

Fatigabilitatea la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune

141 de pacienți consecutivi diagnosticați cu BII, aflați în remisiune la momentul evaluării de peste 3 luni și care au îndeplinit criteriile de eligibilitate au fost invitați să participe la acest studiu. Dintre acești pacienți, 130 și-au exprimat acordul de a participa și au semnat consimțământul informat. 8 pacienți au fost excluși datorită datelor incomplete. Alți 3 pacienți au avut activitate endoscopică dovedită, motiv pentru care nu au fost înrolați. Astfel, 119 pacienți au fost înrolați în studiu.

1. Rezultate

Rezultatele referitoare la caracteristicile lotului sunt prezentate în Tabelul 1.

| Caracteristică | | |
|---|---|---------------------|
| Sex | Masculin, n (%) | 72 (60,5%) |
| | Feminin, n (%) | 47 (39,5%) |
| Vârsta mediană, ani (IQR) | | 39 (30–47) |
| Fenotip | BC, n (%) | 77 (64,7%) |
| | RCUH, n (%) | 42 (35,3%) |
| Durata mediană de evoluție a bolii, ani (IQR) | | 6 (2–10) |
| Fumat activ, n (%) | | 41 (34,5%) |
| Tratament | Biologic, n (%) | 105 (88,2%) |
| | Convențional, n (%) | 14 (11,8%) |
| Tipul tratamentului biologic | Infliximab, n (%) | 53 (50,5%) |
| | Adalimumab, n (%) | 13 (12,3%) |
| | Vedolizumab, n (%) | 34 (32,4%) |
| | Ustekinumab, n (%) | 5 (4,8%) |
| Numărul de tratamente biologice | 0–1, n (%) | 91 (76,4%) |
| | >1, n (%) | 28 (23,5%) |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII, n (%) | | 37 (31,1%) |
| Anemie, n (%) | | 17 (14,3%) |
| Nivel de educație | Inferior, n (%) | 8 (6,7%) |
| | Mediu, n (%) | 48 (40,3%) |
| | Superior, n (%) | 63 (52,9%) |
| Angajați, n (%) | | 100 (84%) |
| FACIT-F | Media (\pm SD) | 41,6 (\pm 8,62) |
| | Fatigabilitate (FACIT-F \leq 40), n (%) | 46 (38,7%) |
| Media scorului IBDQ (\pm SD) | | 189,4 (\pm 24,1) |
| Simptome de anxietate, n (%) | | 44 (37%) |
| Simptome de depresie, n (%) | | 25 (21%) |

Tabelul 1. Caracteristicile lotului

2. Analiza univariată. Analiza scorului FACIT-F

Analiza scorului de fatigabilitate FACIT-F este redată în Tabele 2 și 3.

| | | Media scorului FACIT-F (\pm SD) | Semnificație (p) |
|---|----------|---------------------------------------|------------------|
| Sex | Masculin | 43,9 (7) | <0,001 |
| | Feminin | 38,3 (9,6) | |
| Fenotip | BC | 41 (9,2) | 0,19 |
| | RCUH | 42,9 (7,1) | |
| Fumat activ | Da | 42,2 (8,2) | 0,61 |
| | Nu | 41,4 (8,7) | |
| Nivel de educație | Inferior | 38,6 (5,3) | 0,94 |
| | Mediu | 42,6 (8,3) | |
| | Superior | 41,4 (9) | |
| >1 terapie biologică | Da | 37,2 (9,7) | 0,004 |
| | Nu | 43,1 (7,7) | |
| Neangajat | Da | 41,8 (8,2) | 0,96 |
| | Nu | 41,7 (8,6) | |
| Anemie | Da | 34,6 (11) | 0,008 |
| | Nu | 42,9 (7,5) | |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII | Da | 40,1 (9,8) | 0,18 |
| | Nu | 42,4 (7,8) | |
| Anxietate | Da | 34,6 (7,9) | <0,001 |
| | Nu | 45,7 (5,9) | |
| Depresie | Da | 32,8 (7,3) | <0,001 |
| | Nu | 43,9 (7,4) | |

Tabelul 2. Analiza univariată a scorului FACIT-F. Media scorului FACIT-F

Tabelul 3 ilustrează gradul de corelare al scorului FACIT-F cu vârsta, durata de evoluție a bolii, și cu calitatea vieții (reprezentată prin scorului IBDQ-32).

| | Corelația cu scorul FACIT-F | Semnificație (p) |
|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| Vârsta | $r=-0,04$ (95% CI: -0,21 – 0,13) | 0,63 |
| Durata de evoluție a bolii | $r=-0,24$ (95% CI: -0,40 – -0,07) | 0,005 |
| Calitatea vieții – scorul IBDQ 32 | $r=0,82$ (95% CI: 0,75 – 0,87) | <0,001 |

Tabelul 3. Analiza univariată a scorului FACIT-F. Corelația scorului FACIT-F

Valori semnificativ mai mici ale scorului FACIT-F au fost înregistrate la următoarele categorii: sex feminin, terapii biologice multiple, anemie, anxietate și depresie. De asemenea, s-au observat corelații semnificative între scorul FACIT-F și durata de evoluție a bolii (corelație negativă) și calitatea vieții (corelație pozitivă).

3. Analiza univariată. Analiza fatigabilității

Pentru efectuarea acestei analize, s-a utilizat valoarea de cut-off de 40 de puncte pentru scorul FACIT-F. Pacienții au fost considerați ca fiind afectați de fatigabilitate la valori ale scorului FACIT-F ≤ 40 puncte.

Analiza fatigabilității în funcție de diverse variabile este prezentată în Tabelul 4.

| | Fatigabilitate | | Semnificație (p) |
|---|-------------------------------|----------------------------|------------------|
| | Da (FACIT Fatigue ≤ 40) | Nu (FACIT Fatigue > 40) | |
| Vârsta medie, ani (\pm SD) | 39,1 (13,1) | 40,2 (12,2) | 0,66 |
| Sex feminin, n (%) | 27 (57,4) | 20 (42,6) | 0,001 |
| Fenotip BC, n (%) | 34 (44,2) | 43 (55,8) | 0,14 |
| Durata medie de evoluție a bolii, ani (\pm SD) | 8,9 (8,4) | 6,1 (4,9) | 0,04 |
| Fumat activ, n (%) | 16 (39) | 25 (61) | 0,86 |
| Nivel de educație inferior, n (%) | 6 (75) | 2 (25) | 0,04 |
| >1 terapie biologică, n (%) | 18 (64,3) | 10 (35,7) | 0,003 |
| Neangajat, n (%) | 8 (42,1) | 11 (57,9) | 0,86 |
| Anemie, n (%) | 12 (70,6) | 5 (29,4) | 0,005 |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII, n (%) | 16 (43,2) | 21 (56,8) | 0,62 |
| Simptome de anxietate, n (%) | 35 (79,5) | 9 (20,5) | <0,001 |
| Simptome de depresie, n (%) | 22 (88) | 3 (12) | <0,001 |
| Calitatea vieții, media scorului IBDQ32 (\pm SD) | 168,5 (21,4) | 202,6 (14,3) | <0,001 |

Tabelul 4. Analiza univariată a factorilor asociați cu fatigabilitatea

Următorii factori s-au asociat în mod semnificativ cu fatigabilitatea: sexul feminin, durata de evoluție a bolii mai mare, nivelul de educație inferior, >1 terapie biologică, anemia, simptomele de anxietate, simptomele de depresie, calitatea vieții mai scăzută.

4. Analiza multivariată

Factorii care au avut valoarea $p < 0,2$ în analiza univariată când fatigabilitatea a fost analizată calitativ (definită ca valoarea scorului FACIT-F ≤ 40) au fost analizați într-un model de regresie logistică (Tabel 5).

| | OR pentru fatigabilitate (95% CI) | Semnificație (p) |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------|
| Sex feminin | 3,32 (1,02–10,76) | 0,04 |
| Fenotip BC | 4,67 (0,89–24,37) | 0,11 |
| Durată mai lungă de evoluție a bolii* | 1,13 (1,01–1,27) | 0,04 |
| Nivel de educație inferior | 4,05 (0,27–60,01) | 0,30 |
| >1 tratament biologic | 1,13 (0,24–5,31) | 0,87 |
| Anemie | 5,16 (0,54–48,45) | 0,15 |
| Simptome de anxietate | 5,04 (1,20–21,22) | 0,008 |
| Simptome de depresie | 1,98 (0,32–11,99) | 0,45 |
| Calitate a vieții mai scăzută† | 2,21 (1,42–3,44) | <0,001 |

Tabelul 5. Analiza multivariată a factorilor asociați cu fatigabilitatea
*creștere cu un an
†scăderea cu 10 puncte a scorului IBDQ-32

În analiza multivariată, următorii factori au rămas asociați în mod semnificativ cu fatigabilitatea: calitatea vieții mai scăzută ($p < 0,001$), simptomele de anxietate ($p = 0,008$), sexul feminin ($p = 0,04$), durata mai lungă de evoluție a bolii ($p = 0,04$).

5. Concluzii

Acestu studiu evidențiază faptul că fatigabilitatea are o prevalență însemnată chiar și la pacienții cu boală inactivă. În plus, au fost identificați factorii care s-au asociat cu fatigabilitatea: calitatea vieții scăzută, anxietatea, sexul feminin și durata mai lungă de evoluție a bolii.

Datorită naturii complexe și multifactoriale a fatigabilității, studii ulterioare, multicentrice, care să includă un număr mai mare de pacienți sunt necesare pentru identificarea mai multor factori predictivi sau etiologici ai acesteia la pacienții cu BII.

De asemenea, studii prospective longitudinale sunt necesare pentru a evalua modul în care acționându-se asupra acestor factori este urmat de ameliorarea fatigabilității.

Studiul 3:

Anxietatea și depresia la pacienții cu boală inflamatorie intestinală în remisiune

150 de pacienți consecutivi diagnosticați cu BII, aflați în remisiune la momentul evaluării de peste 3 luni și care au îndeplinit criteriile de eligibilitate au fost invitați să participe la acest studiu. Dintre acești pacienți, 135 și-au exprimat acordul de a participa și au semnat consimțământul informat. 3 pacienți au fost excluși datorită datelor incomplete. Astfel, 132 pacienți au fost înrolați în studiu.

1. Rezultate

Rezultatele referitoare la caracteristicile lotului sunt prezentate în Tabelul 1.

| Caracteristică | | |
|---|---|--------------|
| Sex | Masculin, n (%) | 76 (57,6) |
| | Feminin, n (%) | 56 (42,4) |
| Fenotip | BC, n (%) | 83 (62,9) |
| | RCUH, n (%) | 49 (37,1) |
| Vârsta mediană, ani (IQR) | | 38 (30 – 47) |
| Durata mediană de evoluție a bolii, ani (IQR) | | 6 (2 – 10) |
| Fumat activ, n (%) | | 47 (35,6) |
| Tratament | Biologic/molecule mici, n (%) | 113 (85,6) |
| | Convențional, n (%) | 19 (14,4) |
| Tipul tratamentului biologic/molecule mici | Infliximab, n (%) | 51 (45,1) |
| | Adalimumab, n (%) | 19 (16,8) |
| | Vedolizumab, n (%) | 35 (31) |
| | Ustekinumab, n (%) | 7 (6,2) |
| | Tofacitinib, n (%) | 1 (0,9) |
| Numărul tratamentelor biologice | 0-1, n (%) | 98 (74,2) |
| | >1, n (%) | 34 (25,8) |
| Istoric de intervenții chirurgicale asociate BII, n (%) | | 42 (31,8) |
| Anemie, n (%) | | 21 (15,9) |
| Nivel de educație | Inferior, n (%) | 10 (7,6) |
| | Mediu, n (%) | 46 (34,8) |
| | Superior, n (%) | 76 (57,6) |
| Neangajați, n (%) | | 22 (16,6) |
| Media scorului FACIT-F (\pm SD) | | 41,1 (8,9) |
| Fatigabilitate, n (%) (FACIT-F \leq 40) | | 55 (41,7) |
| Media scorului IBDQ-32 (\pm SD) | | 187,9 (23,9) |
| Anxietate (HADS-A >7 puncte) | Total, n (%) | 45 (34,1) |
| | Ușoară (8-10), n (% din total) | 31 (68,9) |
| | Moderat-severă (11-21), n (% din total) | 14 (31,1) |
| Depresie (HADS-D >7 puncte) | Total, n (%) | 24 (18,2) |
| | Ușoară (8-10), n (% din total) | 22 (91,7) |
| | Moderat-severă (11-21), n (% din total) | 2 (8,3) |

Tabelul 1. Caracteristicile lotului

Anxietatea a fost întâlnită la 34,1% dintre pacienți. Dintre aceștia, 68,9% au avut o formă ușoară.

Depresia a fost întâlnită la 18,2% dintre pacienți, mare majoritate (91,7%) având o formă ușoară.

Rezultatele analizei univariante și multivariante sunt exprimate ca OR în Tabelul 2.

| | Anxietate | | | | | | Depresie | | | | | |
|-----------------------------------|--------------------|------------|--------|----------------------|------------|--------|--------------------|-------------|--------|----------------------|------------|------|
| | Analiza univariată | | | Analiza multivariată | | | Analiza univariată | | | Analiza multivariată | | |
| | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p |
| Vârsta | 1,00 | 0,99–1,01 | 0,69 | - | - | - | 1,00 | 0,99–1,01 | 0,58 | - | - | - |
| Sex feminin | 2,25 | 1,08–4,70 | 0,04 | 1,19 | 0,38–3,71 | 0,76 | 3,4 | 1,33–8,65 | 0,01 | 1,74 | 0,53–5,64 | 0,35 |
| Fenotip BC | 2,39 | 1,07–5,34 | 0,04 | 2,44 | 0,61–9,79 | 0,20 | 0,79 | 0,32–1,95 | 0,78 | - | - | - |
| Durată mai lungă a bolii | 1,01 | 0,99–1,01 | 0,16 | 0,94 | 0,86–1,03 | 0,20 | 1,01 | 0,99–1,02 | 0,06 | 1,01 | 0,95–1,08 | 0,66 |
| Fumat activ | 1,53 | 0,73–3,23 | 0,34 | - | - | - | 1,37 | 0,55–3,38 | 0,65 | - | - | - |
| Neangajat | 1,78 | 0,69–4,53 | 0,22 | - | - | - | 1,00 | 0,26–3,03 | 0,93 | - | - | - |
| >1 tratament biologic | 1,51 | 0,67–0,38 | 0,42 | - | - | - | 3,90 | 1,54–9,87 | 0,006 | 3,33 | 1,01–10,97 | 0,04 |
| Istoric de chirurgie asociată BII | 2,03 | 0,95–4,34 | 0,09 | 2,82 | 0,59–13,48 | 0,19 | 1,69 | 0,68–4,21 | 0,36 | - | - | - |
| Anemie | 1,23 | 0,46–3,23 | 0,86 | - | - | - | 3,65 | 1,30–10,21 | 0,02 | 1,25 | 0,32–4,80 | 0,74 |
| Nivel de educație inferior | 3,19 | 0,85–11,96 | 0,08 | 0,41 | 0,05–3,00 | 0,38 | 3,4 | 0,87–13,15 | 0,08 | 2,09 | 0,36–11,86 | 0,40 |
| Fatigabilitate | 17,72 | 7,03–44,64 | <0,001 | 4,39 | 1,22–15,79 | 0,02 | 25 | 5,55–112,52 | <0,001 | 9,70 | 1,67–56,27 | 0,01 |
| Calitatea vieții scăzută* | 2,56 | 1,91–3,67 | <0,001 | 2,46 | 1,70–3,91 | <0,001 | 1,59 | 1,31–1,99 | <0,001 | 1,20 | 0,91–1,58 | 0,19 |

Tabelul 2. Analiza univariată și multivariată a factorilor asociați cu anxietatea și depresia

*Scăderea cu 10 puncte a scorului IBDQ-32

Următorii factori au fost asociați semnificativ cu anxietatea în analiza univariată: sexul feminin, fenotipul de BC, fatigabilitatea, calitatea vieții scăzută

Următorii factori au fost asociați semnificativ cu depresia în analiza univariată: sexul feminin, tratamentele biologice multiple, anemia, fatigabilitatea, calitatea vieții scăzută

Următorii factori au rămas asociați în mod semnificativ cu anxietatea în analiza multivariată:

- Fatigabilitatea (OR 4,39; 95% CI: 1,22–15,79; p=0,02)
- Calitatea vieții scăzută (OR 2,46; 95% CI: 1,70–3,91; p<0,001)

Următorii factori au rămas asociați în mod semnificativ cu depresia în analiza multivariată:

- Fatigabilitatea (OR 9,70; 95% CI: 1,67–56,27; p=0,01)
- Tratamentele biologice multiple (OR 3,33; 95% CI: 1,01–10,97; p=0,04)

2. Concluzii

Anxietatea și depresia au prevalențe crescute la pacienți cu BII, chiar și în timpul perioadelor de remisiune.

Fatigabilitatea se asociază atât cu anxietatea cât și cu depresia. În plus, anxietatea se asociază cu scăderea calității vieții, iar depresia se asociază cu liniile multiple de tratament biologic.

Diagnosticarea promptă și tratarea acestor afecțiuni, precum și identificarea factorilor cu care se asociază pot avea consecințe benefice pentru pacienți. Există deja dovezi că managementul corect al acestor comorbidități se asociază inclusiv cu evoluția favorabilă a BII.

Studiile ulterioare ar trebui să aibă un design prospectiv, multicentric, și să înroleze un număr mai mare de pacienți, pentru a putea identifica mai mulți factori predictivi pentru anxietate și depresie. De asemenea, sunt necesare studii intervenționale, prospective, care să analizeze diverse abordări terapeutice și efectul lor atât asupra afectării psihice, cât și a BII.

Concluzii și contribuții personale

Pacienții înrolați în acest studiu au fost în remisiune clinică și biochimică fără corticosteroizi, având markeri inflamatori în limite normale, și nu au avut complicații ale bolii inflamatorii intestinale sau alte comorbidități semnificative care să necesite intervenții terapeutice.

În cele trei studii, s-a demonstrat faptul că există o relație strânsă și interdependentă între calitatea vieții, anxietate și fatigabilitate la acest grup de pacienți, cele trei influențându-se reciproc.

Scăderea calității vieții se asociază cu fatigabilitatea, cu anxietatea și cu expunerea la tratamente biologice multiple. Cu toate acestea, liniile multiple de tratament biologic pot fi privite ca un marker de severitate al bolii, acești pacienți având pusee repetate de boală ce au necesitat optimizarea terapiei sau switch-ul acesteia.

Fatigabilitatea are o prevalență însemnată la pacienții cu BII în remisiune (38,7%) și se asociază cu scăderea calității vieții, cu anxietatea, cu sexul feminin și cu o durată mai lungă de evoluție a BII.

Identificarea factorilor etiologici ai fatigabilității (ex. denutriția, deficiențele nutriționale, deficiențele vitaminice sau de micronutrienți, efect advers al medicației BII, tulburări ale somnului, etc.) și corectarea acestora ar putea influența favorabil nivelul de fatigabilitate și implicit și calitatea vieții acestor pacienți.

Anxietatea și depresia au prevalențe crescute la pacienții cu BII în remisiune: 34,1% și 18,2%. Cu toate acestea, 68,9% dintre pacienții cu anxietate au avut forme ușoare. De asemenea, marea majoritate a pacienților cu depresie (91,7%) au avut forme ușoare, conform chestionarului HADS.

În studiul 3, atât anxietatea cât și depresia, analizate individual, s-au asociat cu fatigabilitatea. În plus, anxietatea s-a asociat și cu scăderea calității vieții în timp ce depresia s-a asociat și cu liniile multiple de tratament biologic.

Se pare că în acest grup de pacienți, asocierea dintre depresie și scăderea calității vieții nu este una semnificativă. Acest lucru se poate datora faptului că numărul pacienților cu depresie a fost mai mic decât cel al pacienților cu anxietate, și în plus, marea majoritate a pacienților cu depresie au avut forme ușoare. Astfel este posibil ca depresia să fi avut un impact limitat asupra calității vieții.

Conceptul de remisiune psihologică în bolile inflamatorii intestinale devine din ce în ce mai important și ar trebui considerat de asemenea ca o țintă terapeutică. Atât anxietatea, cât și depresia, au prevalențe mari la pacienții cu BII, chiar și la cei aflați în remisiune. Identificarea și tratarea lor corespunzătoare nu se asociază doar cu o ameliorare semnificativă a calității vieții și a statusului psihosocial al pacienților, ci poate fi urmată inclusiv de o evoluție mai favorabilă a bolii inflamatorii intestinale.

Studiile ulterioare ar trebui să analizeze în mod prospectiv interacțiunea dintre acești factori, și modul în care acționând asupra anxietății, depresiei sau fatigabilității poate fi urmat de ameliorarea calității vieții. De asemenea, sunt necesare studii multicentrice, care să includă un număr mai mare de pacienți, pentru a putea fi identificați și analizați mai mulți factori predictivi.

Cele trei studii reprezintă contribuții personale ale autorului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Mar 19;24(4):742-751. doi: 10.1093/ibd/izx100
2. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Apr 23;24(5):966-976. doi: 10.1093/ibd/izy015.
3. Qazi T. Fatigue in inflammatory bowel disease: a problematic ailment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 Jul;36(4):284-294. doi: 10.1097/MOG.0000000000000644.
4. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther.* 2020 Jan;37(1):97-112. doi: 10.1007/s12325-019-01151-w. Epub 2019 Nov 23.
5. Kreijne JE, Lie MR, Vogelaar L, van der Woude CJ. Practical Guideline for Fatigue Management in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Jan;10(1):105-11. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv168. Epub 2015 Sep 20.
6. D'Silva A, Fox DE, Nasser Y, Vallance JK, Quinn RR, Ronksley PE, Raman M. Prevalence and Risk Factors for Fatigue in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;20(5):995-1009.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.034. Epub 2021 Jun 30
7. Mikocka-Walus A, Knowles SR, Keefer L, Graff L. Controversies Revisited: A Systematic Review of the Comorbidity of Depression and Anxiety with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Mar;22(3):752-62. doi: 10.1097/MIB.0000000000000620.
8. Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;6(5):359-370. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5. Epub 2021 Mar 12