



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Influência de fatores socioeconômicos e de tratamento sobre a fadiga, ansiedade e depressão autorrelatadas em pacientes com artrite reumatoide



Mirjana Lapčević^a, Mira Vuković^b, Branislav S. Gvozdenović^{c,*}, Vesna Mijoljević^d e Snežana Marjanović^e

^a Primary Healthcare Center, Department of General Medicine, Belgrado, Sérvia

^b General Hospital Valjevo, Education Center, Belgrado, Sérvia

^c Pharmaceutical Product Development Serbia, Pharmacovigilance Department, Belgrado, Sérvia

^d Clinical Center of Serbia, Department of Hospital Epidemiology and Nutrition Hygiene, Belgrado, Sérvia

^e General Hospital Valjevo, Department of Psychiatry, Valjevo, Sérvia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 22 de março de 2016

Aceito em 20 de dezembro de 2016

On-line em 27 de fevereiro de 2017

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Tratamento

Fadiga

Ansiedade

Depressão

R E S U M O

Introdução: A fadiga, a ansiedade e a depressão são sintomas muito frequentes em pacientes com artrite reumatoide (AR).

Objetivos: Neste estudo, avaliou-se a influência de características socioeconômicas, características de tratamento e comorbidades na elevação na fadiga, ansiedade e depressão autorrelatadas em pacientes com AR.

Método: Este estudo transversal multicêntrico foi feito em 22 instituições de saúde na Sérvia de abril a agosto de 2014 na população de pacientes idosos com AR. O status de saúde autorrelatado dos pacientes foi medido pelos instrumentos *Fatigue Assessment Scale*, *Patient Health Questionnaire-9* e *Generalized Anxiety Disorder-7*. As modalidades de tratamento foram definidas como: 1) anti-inflamatórios não esteroides (AINE) e/ou analgésicos e/ou corticosteroides; 2) fármacos antirreumáticos modificadores da doença sintéticos (DMARD) isoladamente ou em combinação com corticosteroides e/ou AINE e 3) qualquer tratamento para a AR que incluísse DMARD biológicos.

Resultados: Houve preditores significativos de depressão elevada: tratamento com DMARD sintéticos em combinação com corticosteroides e/ou AINE, pagamento particular de fisioterapia, uso frequente de serviços de táxi, terapias alternativas e status ocupacional. A necessidade de assistência de outra pessoa, o tratamento suplementar com cálcio e as

* Autor para correspondência.

E-mail: bgvozden@verat.net (B.S. Gvozdenović).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.12.004>

0482-5004/© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

qualificações profissionais foram os preditores de fadiga elevada. A idade acima de 65 anos teve um efeito protetor sobre a fadiga elevada. A ansiedade foi um preditor independente de fadiga elevada. Os preditores ansiedade elevada foram: gastroproteção com inibidores da bomba de prótons e ocupação do paciente.

Conclusão: Os preditores socioeconômicos de níveis elevados de depressão, ansiedade ou fadiga autorrelatadas são diferentes para cada um dos desfechos mencionados; quando acompanhados do tratamento básico para a AR, esses preditores socioeconômicos explicam exclusivamente uma depressão elevada. A ansiedade, associada às variáveis socioeconômicas e ao tratamento complementar, é um importante preditor da fadiga em pacientes com AR.

© 2017 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Socioeconomic and therapy factor influence on self-reported fatigue, anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Therapy
Fatigue
Anxiety
Depression

Introduction: Fatigue, anxiety and depression are very frequent symptoms in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Goals: In this study we evaluated the influence of socioeconomic characteristics, therapy and comorbidities on the self-reported high fatigue, anxiety and depression in patients with RA.

Method: Multicenter cross-sectional study was performed in 22 health institutions in Serbia during the period from April–August 2014 in population of older RA patients. Self-reported patients health status was measured by: Fatigue Assessment Scale, Patient Health Questionnaire-9 and Generalized Anxiety Disorder-7. Treatment modalities were defined as: 1) non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or analgesics and/or corticosteroids; 2) synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) alone or in combination with corticosteroids and/or NSAIDs and 3) any RA treatment which includes biologic DMARDs.

Results: There were significant predictors of high depression: synthetic DMARDs therapy in combination with corticosteroids and/or NSAIDs, physiotherapist self-payment, frequent taxi use, alternative treatment and employment status. The need for another person's assistance, supplemental calcium therapy and professional qualifications were the predictors of a high fatigue, whereas the age above 65 years had the protective effect on it. Anxiety was an independent high fatigue predictor. The predictors of a high anxiety were: gastroprotection with proton-pump inhibitors and patient occupation.

Conclusion: Socioeconomic predictors of self-reported high depression, anxiety or fatigue are different for each of the mentioned outcomes, while accompanied with the basic RA treatment they exclusively explain a high depression. The anxiety, jointed with the socio-economic variables and supplemental therapy, is a significant fatigue predictor in RA patients.

© 2017 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sistêmica multifatorial que causa principalmente dor, inchaço, rigidez articular e perda da função articular.¹ Se não for tratada adequadamente, pode causar danos nas articulações, inclusive sua destruição permanente.² A AR causa danos nas articulações durante o primeiro ou segundo ano da doença. É por isso que um diagnóstico precoce e um tratamento adequado são muito importantes. O objetivo do tratamento da AR é alcançar a remissão clínica, ou

seja, a descontinuação da atividade da doença.³ Incluindo um fármaco antirreumático modificador da doença (DMARD) sintético ou, se necessário, dois deles em combinação durante seis meses, objetiva-se alcançar a remissão ou pelo menos a baixa atividade da AR. Se isso não for conseguido com DMARD sintéticos, devem-se incluir também DMARD biológicos. Além do tratamento mencionado, devem ser incluídos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), juntamente com corticosteroides, se necessário, a fim de controlar a dor e a inflamação e melhorar o estado geral de saúde do paciente com AR. Durante a administração do tratamento mencionado, é necessário proteger o aparelho digestório de hemorragias

com inibidores da bomba de prótons (IBP), especialmente em pacientes com risco elevado de hemorragia gastrointestinal. Além disso, são necessários exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos regulares para monitorar possíveis lesões do osso medular e hepatotoxicidade durante a administração dos DMARD.^{4,5}

A fadiga é um sintoma subjetivo que aparece em uma vasta gama de doenças, inclusive a AR. Embora um consenso internacional sobre a definição de fadiga ainda não tenha sido alcançado, muitos autores a definem como: “um sentido esmagador e sustentado de exaustão e diminuição na capacidade de trabalho físico e mental”.⁶ Os pacientes com AR definem sua fadiga como um sintoma persistente e multi-dimensional, com consequências graves e de longo prazo à sua vida diária⁷⁻⁹ ou como um sintoma que interrompe suas atividades diárias e induz a um sono não restaurador.¹⁰ Diversos estudos têm mostrado que a fadiga elevada em pacientes com AR estava relacionada com a dor, sintomas de depressão, distúrbio do sono, esforço físico elevado, gênero e fatores psicossociais.^{11,12} Outros relatos descobriram que a depressão está relacionada com a dor, fadiga, incapacidade de trabalho e baixa adesão ao tratamento.^{13,14} Alguns estudos relatam uma incidência elevada de surgimento compartilhado de depressão e ansiedade em pacientes com AR.¹⁵ No entanto, não há relatos na literatura sobre influências comuns do tratamento básico, adjuvante e suplementar para a AR e fatores socioeconômicos sobre a ansiedade, depressão e fadiga em pacientes com AR.

Objetivos do estudo

O objetivo principal do estudo foi avaliar a influência do tratamento básico para a AR, tratamento adjuvante e suplementar, características demográficas e socioeconômicas, complicações e comorbidades associadas à ansiedade, depressão e fadiga em pacientes com AR. O objetivo secundário foi avaliar a relação da depressão com a fadiga e a ansiedade em pacientes com AR.

Metodologia

Local e período de estudo

O estudo foi feito de abril a agosto de 2014 e incluiu pacientes com AR de 20 instituições de atenção primária à saúde, uma instituição de atenção terciária – Instituto de Reumatologia, Centro Clínico da Sérvia, Belgrado, – e também duas instituições de spa especializadas – Niška Banja, Niš, Sérvia e Jodna Banja, Novi Sad, Sérvia.

Desenho do estudo

Fez-se um estudo epidemiológico transversal multicêntrico na população de pacientes idosos com AR. Fez-se um corte transversal de acordo com as categorias de desfechos autorrelatados obtidos de ausência/presença de fadiga elevada, ausência/presença de depressão elevada e ausência/presença de ansiedade elevada.

Pacientes e procedimentos

Incluíram-se pacientes de ambos os sexos que apresentaram AR depois dos 18 anos. O critério de exclusão foi o não preenchimento de alguma questão dos questionários de fadiga, depressão ou ansiedade.

Durante uma consulta médica, os pacientes preencheram a pesquisa que continha questões agrupadas em três seções. A primeira continha questões relacionadas com as características demográficas e socioeconômicas dos pacientes. A segunda referia-se à duração da doença, ao tipo e duração do tratamento atual, bem como as complicações do tratamento. Na terceira havia três instrumentos de medição autorrelatados do estado de saúde do paciente: *Fatigue Assessment Scale* (FAS) com 10 itens; *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) com nove itens e *Generalized Anxiety Disorder* (GAD-7) com sete itens. Os pacientes precisaram de aproximadamente 30 minutos para preencher todos os questionários.

Variáveis do estudo

As variáveis resultantes no estudo foram os escores dos questionários PHQ-9, FAS e GAD-7. Os escores FAS ≥ 22 foram considerados como fadiga elevada.¹⁶ A ansiedade elevada foi definida como um escore GAD-7 ≥ 10 ,^{17,18} enquanto a depressão elevada foi definida por escores PHQ-9 ≥ 10 .¹⁹ Os questionários GAD-7 e PHQ-9 continham perguntas acerca da presença do problema que causou dificuldades ao paciente durante as duas semanas anteriores. As opções eram quantificadas em uma escala de Likert ordinal ascendente de 0 a 3 (0 – nenhum, 1 – poucos dias, 2 – mais da metade do tempo e 3 – quase todos os dias). O questionário PHQ-9 foi usado para avaliar o nível de depressão,^{20,21} enquanto o GAD-7 foi desenvolvido originalmente para avaliar o transtorno de ansiedade generalizado.¹⁷ O FAS contém dez perguntas que descrevem a presença de possíveis condições, com cinco modalidades de respostas ordinais de 1 a 5 (1 – nunca, 2 – raramente, 3 – algumas vezes, 4 – frequentemente, 5 – sempre). O escore resultante do FAS varia de 10 a 50. O questionário FAS foi originalmente concebido como um instrumento para avaliar e monitorar a fadiga na população geral²² e também foi validado como um instrumento confiável de mensuração da fadiga em pacientes com sarcoidose.²³

As variáveis demográficas e socioeconômicas analisadas foram: idade, gênero, estado civil, qualificação profissional, status profissional, ocupação, necessidade de assistência de outra pessoa, necessidade de uso frequente de serviços de táxi, pagamento particular de fisioterapia, uso de dispositivos de assistência para a AR, presença de outras doenças, presença de osteoporose, intervenção cirúrgica ortopédica e fratura de membros causada pela AR. Os preditores incluídos no tratamento foram: status atual de tratamento, duração do tratamento atual (meses), período desde o início dos primeiros sintomas até o início do tratamento atual (meses), uso de inibidor da bomba de prótons e antagonista do receptor H₂ para gastroproteção, uso de suplementos que contêm sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina e ácido hialurônico, uso de creme antirreumático, uso de vitamina D3 e cálcio, interrupção do tratamento por iniciativa própria, hemorragia estomacal ou duodenal durante tratamento, cirurgia feita

por causa de hemorragia estomacal ou duodenal, bem como o uso de modalidades opcionais de tratamento. O tratamento atual para a AR é definido por três modalidades: (1) AINE e/ou analgésicos e/ou corticosteroides; (2) DMARD sintéticos isoladamente ou em combinação com corticosteroides e/ou AINE e (3) qualquer tratamento para a AR que inclua DMARD biológicos. Também foram registrados dados sobre a duração da AR (meses), bem como a duração dos sintomas da doença (meses).

Análise estatística

Antes da descrição dos dados, fez-se para cada variável numérica o teste de Kolmogorov-Smirnov para confirmação da normalidade na distribuição do conjunto de dados. Nos dados com distribuição normal, as variáveis contínuas são descritas com a média e desvio padrão, enquanto os dados que se desviam da distribuição normal são descritos com a mediana e intervalo interquartil. As variáveis nominais são descritas com frequências e porcentagens, de acordo com as categorias apropriadas. Nos métodos de estatística inferencial, a correlação dos preditores de cada categoria com cada um dos desfechos autorrelatados avaliados (ausência/presença de fadiga, ansiedade ou depressão elevadas) foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Phi ou Carmer. A avaliação da diferença nas variáveis numéricas contínuas entre o grupo com presença e o grupo com ausência dos desfechos autorrelatados testados foi feita pelo teste U de Mann-Whitney. A análise dos fatores de risco para cada um dos desfechos autorrelatados foi feita pelo método de regressão logística binária. A avaliação da relação entre o nível de depressão com os níveis de fadiga e ansiedade foi feita pela regressão linear múltipla (método *stepwise*). O diagnóstico de colinearidade entre os preditores no modelo de regressão linear foi feito pela avaliação arbitrária do índice condicional e pelo fator de inflação da variância (VIF).^{24,25} A ausência de dúvida sobre a existência da colinearidade foi definida por um índice condicional inferior a 15 e valor de VIF menor do que 3. O nível de significância aceito foi de 0,05. A análise estatística foi feita com o IBM SPSS Statistics 20. Este estudo foi aprovado pelo comitê de revisão institucional da instituição e obteve o consentimento dos pacientes.

Resultados

Dos 494 pacientes, 409 preencheram os critérios de inclusão. A idade média foi de 58,03 ± 12,16 anos. A mediana da duração da AR foi de 144 meses, com intervalo interquartil de 84 a 288 meses. A mediana da duração dos sintomas (dor, mobilidade limitada) causados pela AR foi de 159,5 meses, com intervalo interquartil de 107 a 240 meses. A mediana da duração do tratamento atual para a AR foi de 60 meses, com intervalo interquartil de 24 a 108 meses. A mediana do tempo decorrido desde o início dos sintomas causados pela AR até que todos os tratamentos atuais para a AR tivessem sido iniciados foi de 68,5 meses, com intervalo interquartil de 24 a 164 meses. Isso incluiu: 1) até o tratamento com AINE e/ou analgésicos e/ou corticosteroides (mediana = 48 meses, intervalo interquartil de 13 a 201 meses); 2) até o tratamento com DMARD sintéticos isoladamente ou em combinação com corticosteroides e/ou AINE (mediana = 49 meses, intervalo interquartil de 12 a 151

Tabela 1 – Descrição das variáveis demográficas e socioeconômicas na população estudada de pacientes com artrite reumatoide (n = 409)

Variáveis		f (%)
Gênero	feminino	356 (87,0)
	masculino	53 (13,0)
Ocupação	operário	46 (11,3)
	agricultor	5 (1,2)
	dona de casa	53 (13,0)
	funcionário público	41 (11,7)
	pensionista	227 (53,7)
	desempregado	37 (9,0)
Escolaridade	nenhum	7 (1,6)
	ensino básico	89 (21,9)
	ensino fundamental	146 (35,8)
	ensino médio	98 (23,9)
	ensino superior	69 (16,8)
Estado civil	casado	274 (67,0)
	solteiro	32 (7,9)
	divorciado	28 (6,9)
	viúvo	67 (16,4)
	união estável	8 (1,8)
	Status ocupacional	empregado – capaz de trabalhar
empregado – incapaz em decorrência da AR		13 (3,2)
desempregado – capaz de trabalhar		61 (15,0)
desempregado – incapaz em decorrência da AR		26 (6,3)
aposentado		227 (55,4)
Necessidade de assistência de outra pessoa		sim
	não	231 (56,5)
Uso frequente de serviços de táxi	sim	182 (44,6)
	não	227 (55,4)
Pagamento particular de fisioterapia	sim	106 (25,9)
	não	303 (74,1)
Uso de dispositivos de assistência	sim	96 (23,5)
	não	313 (76,5)
Outras doenças	sem outras doenças	174 (42,5)
	com outra doença reumática	22 (5,5)
	com outra doença não reumática	213 (52,0)
Osteoporose	sim	139 (34,0)
	não	270 (66,0)
Cirurgia ortopédica para a AR	sim	105 (25,7)
	não	304 (74,3)
Fraturas em razão da AR	sim	65 (15,8)
	não	344 (84,2)

AR, artrite reumatoide; f, frequência.

meses); 3) qualquer tratamento para a AR incluindo DMARD biológicos (mediana = 99 meses, intervalo interquartil de 46 a 166 meses). O valor médio do escore FAS foi de 27,31 ± 8,81; do escore PHQ-9 foi de 10,13 ± 7,00; e do escore GAD-7 foi de 8,21 ± 6,11.

A descrição das variáveis demográficas e socioeconômicas é apresentada na **tabela 1**. Na **tabela 2**, descrevem-se as categorias das variáveis de tratamento.

Cento e noventa e sete (48,14%) pacientes tiveram um escore PHQ-9 ≥ 10. O mesmo número também teve um escore FAS ≥ 22, enquanto 148 (36,19%) tiveram um escore GAD-7 ≥ 10. As estatísticas descritivas para a duração da

Tabela 2 – Descrição das variáveis relacionadas com o tratamento na população estudada de pacientes com artrite reumatoide (n = 409)

Variáveis	f (%)	
Tratamento atual para a AR	AINE e/ou analgésicos e/ou corticosteroides	51 (12,5)
	DMARD sintéticos isolados ou em combinação a corticosteroides e/ou AINE	198 (48,4)
	Qualquer tratamento para a AR que inclua DMARD biológicos	160 (39,1)
Inibidores da bomba de prótons	sim	273 (66,8)
	não	136 (33,2)
Antagonista do receptor H ₂ da histamina	sim	117 (28,5)
	não	292 (71,5)
Suplemento de sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, ácido hialurônico	sim	56 (13,6)
	não	353 (86,4)
Cremes antirreumáticos	sim	239 (58,5)
	não	170 (41,5)
Vitamina D ₃	sim	279 (68,2)
	não	130 (31,8)
Suplementos de cálcio	sim	175 (42,9)
	não	234 (57,1)
Descontinuação por conta própria do tratamento para a AR	sim	75 (18,4)
	não	334 (81,6)
Hemorragia estomacal ou duodenal ou aparecimento de “fezes negras” durante o tratamento para a AR	sim	45 (10,9)
	não	364 (89,1)
Cirurgias em decorrência de hemorragia estomacal ou duodenal ou aparecimento de “fezes negras”	sim	18 (4,4)
	não	391 (95,6)
Uso de métodos opcionais de tratamento para a AR	sim	52 (12,7)
	não	357 (87,3)

AINE, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; AR, artrite reumatoide; DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; f, frequência.

Tabela 3 – Estatísticas descritivas para a duração da doença e duração dos sintomas e tratamento atual desde o surgimento dos sintomas até o início do tratamento atual para a artrite reumatoide, de acordo com a ausência/presença de depressão, fadiga e ansiedade elevadas na população estudada de pacientes com artrite reumatoide

Variáveis	Desfecho	Percentis			p
		25	50	75	
Duração do tratamento atual para a AR (meses)	ausência PHQ ≥ 10	18,00	53,00	84,00	0,001
	presença PHQ ≥ 10	36,00	72,00	120,00	
Duração da AR (meses)	ausência PHQ ≥ 10	84,00	120,00	204,00	0,008
	presença PHQ ≥ 10	96,00	168,00	240,00	
Período entre a primeira aparição dos sintomas da AR até o início do tratamento atual para a AR (meses)	ausência PHQ ≥ 10	25,50	66,00	151,50	0,645
	presença PHQ ≥ 10	24,00	73,00	183,50	
Duração dos sintomas decorrentes da AR (meses)	ausência PHQ ≥ 10	90,00	145,00	221,00	0,006
	presença PHQ ≥ 10	112,50	180,00	263,50	
Duração do tratamento atual para a AR (meses)	ausência FAS ≥ 22	18,00	48,00	77,00	0,000
	presença FAS ≥ 22	24,50	61,50	120,00	
Duração da AR (meses)	ausência FAS ≥ 22	84,00	120,00	186,00	0,012
	presença FAS ≥ 22	96,00	156,00	240,00	
Período entre a primeira aparição dos sintomas da AR até o início do tratamento atual para a AR (meses)	ausência FAS ≥ 22	27,00	60,00	144,00	0,749
	presença FAS ≥ 22	24,00	73,00	181,00	
Duração dos sintomas decorrentes da AR (meses)	ausência FAS ≥ 22	88,00	144,00	210,00	0,013
	presença FAS ≥ 22	108,00	177,00	263,50	
Duração do tratamento atual para a AR (meses)	ausência GAD ≥ 10	20,00	60,00	84,00	0,002
	presença GAD ≥ 10	36,00	72,00	120,00	
Duração da AR (meses)	ausência GAD ≥ 10	84,00	144,00	204,00	0,0150
	presença GAD ≥ 10	96,00	168,00	240,00	
Período entre a primeira aparição dos sintomas da AR até o início do tratamento atual para a AR (meses)	ausência GAD ≥ 10	25,00	72,00	161,00	0,018
	presença GAD ≥ 10	24,00	66,00	189,00	
Duração dos sintomas decorrentes da AR (meses)	ausência GAD ≥ 10	93,00	152,00	228,00	0,790
	presença GAD ≥ 10	122,00	180,00	274,50	

AR, artrite reumatoide; FAS, *Fatigue Assessment Scale*; GAD-7, *Generalized Anxiety Disorder*; PHQ-9, *Patient Health Questionnaire*.

doença, duração das dificuldades, tratamento atual e período de tempo decorrido desde o início dos sintomas até o início do tratamento atual para a AR com o nível de diferença significativa entre os grupos de pacientes (ausência ou presença de depressão, ansiedade e fadiga elevadas) são apresentadas na [tabela 3](#).

Estima-se que as variáveis categóricas do PHQ-9, do FAS e do GAD-7 correlacionem-se estatisticamente com a maior parte das variáveis socioeconômicas e comorbidades, exceto o gênero, estado civil e a intervenção ortopédica ([tabela 4](#)). Além disso, a variável categórica do escore GAD-7 não mostrou correlação com a fratura óssea. Além disso, verificou-se que o PHQ-9, o FAS e o GAD correlacionaram-se estatisticamente com a maior parte das variáveis de tratamento, exceto a interrupção por iniciativa própria do tratamento para a AR e o uso de terapias opcionais ([tabela 5](#)). Adicionalmente, o PHQ-9 e o FAS não mostraram correlação significativa com o tratamento com vitamina D3, enquanto o FAS não se correlacionou com o uso de cremes antirreumáticos e com a cirurgia no trato gastrointestinal causada por hemorragia. A variável categórica do GAD-7 também não mostrou correlação significativa com o uso de cremes antirreumáticos, bem como com o tratamento com cálcio.

Pelo modelo de regressão logística, demonstrou-se que a depressão elevada se correlacionava com cinco preditores independentes ([tabela 6](#)). O preditor significativo de depressão elevada foi o tratamento com DMARD sintéticos isolados ou em combinação com corticosteroides e/ou AINE. Os preditores sociodemográficos de um escore PHQ-9 ≥ 10 foram o pagamento particular de fisioterapia, o uso frequente de serviços de táxi, terapias opcionais e o status ocupacional. Duas categorias de status ocupacional mostraram ser preditores significativos de um escore PHQ-9 ≥ 10 . Esses são a categoria de “desempregado, mas capaz de trabalhar” e a de “desempregado por incapacidade decorrente da AR”. Graças aos preditores mencionados, 70,2% da variabilidade total da variável dependente foram explicados. Assim, 75,5% da variabilidade da presença de depressão elevada são explicados, enquanto 65,3% da variabilidade da ausência de depressão elevada são explicados.

O modelo de regressão logística mostrou que a fadiga elevada estava relacionada com cinco preditores independentes ([tabela 6](#)). Os preditores significativos de fadiga elevada foram a necessidade de assistência de outra pessoa e o uso de cálcio como tratamento suplementar, bem como as qualificações profissionais. A idade acima de 65 anos teve um resultado protetor sobre o surgimento de fadiga elevada. O GAD-7 como covariável foi um preditor independente de fadiga elevada. Esse modelo logístico explicou 84,4% da variabilidade total da variável dependente. A variabilidade da presença de fadiga elevada foi explicada por 90,2%, enquanto a variabilidade da ausência de fadiga elevada foi explicada por 68,2%.

O preditor significativo de ansiedade elevada no modelo de regressão logística foi a gastroproteção com inibidor da bomba de prótons e duas categorias de ocupação – dona de casa e pensionista ([tabela 6](#)). Esses preditores explicaram 64,8% do total de pensionistas da variável dependente. A variabilidade da presença de ansiedade elevada foi explicada em 13,5%, enquanto a ausência de ansiedade grave em pensionistas explicada foi de 93,9%.

O modelo de regressão linear resultou em correlação estatisticamente significativa do PHQ-9 com GAD-7 e FAS. Isso foi apresentado pela equação: $\text{PHQ-9} = -3,47 + 0,634 \times \text{GAD-7} + 0,323 \times \text{FAS}$. As estatísticas do modelo de regressão linear múltipla para os preditores foram: a) para a constante ($t = -784$; $p = 0,00$); 2) para o GAD-7 ($t = 0,548$; $p = 0,000$) e 3) para o FAS ($t = 0,402$; $p = 0,000$). O coeficiente de determinação (R^2) para o modelo linear mencionado foi de 0,788. Houve uma alteração estatisticamente significativa no R^2 para o modelo de regressão linear mencionado com o FAS e o GAD-7 como preditores para o PHQ-9 em comparação com o modelo que contém apenas o GAD-7 (alterações no $F = 124,979$; $gl_1 = 1$; $gl_2 = 408$; $p = 0,000$). O R^2 do modelo que continha o GAD-7 como o único preditor do PHQ-9 foi 0,716. O maior índice condicional no modelo de regressão linear com dois preditores foi de 10,021. Os valores de VIF em ambos os preditores foram idênticos e foram de 2,221.

Discussão

De acordo com a teoria da transdução de sinal social da depressão, o baixo status socioeconômico implica um alto risco de conflitos sociais, isolamento social, exclusão ou rejeição de uma pessoa e também representa um dos fatores provocadores mais importantes, ou grandes eventos de vida estressantes que causam depressão maior e a estimulação da inflamação.²⁶ Nos pacientes com AR, a perda interpessoal e o isolamento social são fatores-chave que podem levar à exacerbação da doença causada pela inflamação ou à exacerbação adicional dos sintomas de depressão e ao surgimento de depressão maior.²⁷ Os resultados do presente estudo mostraram que a experiência do desemprego em decorrência da incapacidade em pacientes com AR, entre todos os demais preditores significativos, representa o fator provocador mais forte de depressão elevada, que inclui também a depressão maior ([tabela 6](#)). Essa experiência do paciente com AR, além de definir claramente um status socioeconômico desfavorável do paciente (desemprego), tem também um forte componente da experiência de rejeição social, isolamento e perda interpessoal em decorrência da deficiência. Outros autores descobriram também que o status socioeconômico desfavorável aumenta os sintomas de depressão medidos pelo PHQ-9 em pacientes com AR.²⁸ Löwe *et al.* demonstraram que a depressão é um preditor significativo da incapacidade de trabalho nos pacientes com AR.²⁹ No presente estudo, outros preditores socioeconômicos significativos de depressão elevada foram: status de pensionista, desemprego em pacientes capazes de trabalhar, uso frequente de serviços de táxi, pagamento particular de fisioterapia e pagamento particular de terapias opcionais. Os últimos fatores mencionados implicam também um status socioeconômico desfavorável dos pacientes com AR pela falta de renda ou renda pessoal insuficiente, bem como o seu esgotamento financeiro adicional pelas despesas que têm por conta própria durante as atividades diárias, a implantação de medidas de fisioterapia ou terapias opcionais ou algumas outras atividades necessárias à reabilitação, alívio da dor e melhoria do funcionamento social em geral.

Demonstrou-se também que, em geral, o tratamento para a AR não tem influência sobre o surgimento de depressão

Tabela 4 – Correlações entre categorias de variáveis demográficas e socioeconômicas e variáveis de comorbidade com ausência/presença de depressão, fadiga e ansiedade elevadas em pacientes com artrite reumatoide

Variáveis	escore PHQ-9 \geq 10 correlação (p)		escore FAS \geq 22 correlação (p)		escore GAD-7 \geq 10 correlação (p)	
	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197
Gênero						
feminino						
masculino						
	-0,082 (0,101)		-0,072 (0,136)		-0,067 (0,165)	
Ocupação						
operário						
agricultor						
dona de casa						
funcionário público						
pensionista						
desempregado						
	0,341 ^a (0,000)		0,273 ^a (0,000)		0,229 ^a (0,000)	
Escolaridade						
nenhum						
ensino básico						
ensino fundamental						
ensino médio						
ensino superior						
	0,329 ^a (0,000)		0,323 ^a (0,000)		0,259 ^a (0,000)	
Estado civil						
casado						
solteiro						
divorciado						
viúvo						
união estável						
	0,130 (0,148)		0,138 (0,083)		0,141(0,077)	
Status ocupacional						
empregado – capaz de trabalhar						
empregado – incapaz em decorrência da AR						
desempregado – capaz de trabalhar						
desempregado – incapaz em decorrência da AR						
aposentado						
	0,302 ^a (0,000)		0,267 ^a (0,000)		0,209 ^a (0,003)	
Necessidade de assistência de outra pessoa						
sim						
não						
	-0,368 ^a (0,000)		-0,369 ^a (0,000)		-0,271 ^a (0,000)	
Uso frequente de serviços de táxi						
sim						
não						
	-0,346 ^a (0,000)		-0,282 ^a (0,000)		-0,246 ^a (0,000)	
Pagamento particular de fisioterapia						
sim						
não						
	-0,312 ^a (0,000)		-0,224 ^a (0,000)		-0,229 ^a (0,000)	
Uso de dispositivos de assistência						
sim						
não						
	-0,290 ^a (0,000)		-0,199 ^a (0,000)		-0,186 ^a (0,000)	
Outras doenças						
sem outras doenças						
com outra doença reumática						
com outra doença não reumática						
	0,190 ^a (0,001)		0,214 ^a (0,000)		0,152 ^a (0,007)	
Osteoporose						
sim						
não						
	-0,173 ^a (0,001)		-0,156 ^a (0,002)		-0,182 ^a (0,000)	
Cirurgia ortopédica para a AR						
sim						
não						
	0,117 (0,083)		0,049 (0,632)		0,113 (0,088)	

Tabela 4 – (Continued)

Variáveis	escore PHQ-9 \geq 10 correlação (p)		escore FAS \geq 22 correlação (p)		escore GAD-7 \geq 10 correlação (p)	
	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197	Ausência n1 = 212	Presença n2 = 197
Fraturas em razão da AR						
sim						
não						
		-0,110 ^b (0,031)		-0,134 ^a (0,007)		-0,078 (0,116)

AR, artrite reumatoide; FAS, *Fatigue Assessment Scale*; GAD-7, *Generalized Anxiety Disorder*; PHQ-9, *Patient Health Questionnaire*.

^a Significância estatística com $p \leq 0,01$.

^b Significância estatística com $p \leq 0,05$.

elevada em pacientes com AR. Contudo, há uma influência significativa da categoria de tratamento com DMARD sintéticos isoladamente ou em combinação a corticosteroides e/ou AINE. Na população estudada, os pacientes com a modalidade de tratamento mencionada anteriormente tinham propensão 80% maior de ter depressão elevada, o que potencialmente indica uma maior atividade da AR nesses pacientes. Foi demonstrado em alguns estudos longitudinais que os sintomas persistentes de depressão/ansiedade predizem uma resposta deficiente ao tratamento, o que corresponde ao aumento da atividade da AR ao longo do tempo.³⁰ Em uma análise univariada das características socioeconômicas e clínicas iniciais de pacientes com AR, Margaretten *et al.* demonstraram que o tratamento com DMARD sintéticos e/ou biológicos aumenta a frequência de depressão maior.³¹ Entretanto, em outros relatos, não houve influência do tratamento para a AR sobre a frequência elevada de depressão autorrelatada nos pacientes com AR.³² Tanto antes quanto durante o período de estudo, os fármacos biológicos atuais fornecidos pelo serviço de saúde da República da Sérvia que estavam disponíveis para os pacientes com AR são fármacos de proteínas humanas, que neutralizam os efeitos pró-inflamatórios do fator de necrose tumoral e da interleucina-6. O fármaco biológico mencionado anteriormente, combinado com metotrexato, é prescrito aos pacientes com AR cuja doença ainda está clinicamente ativa (ou seja, aqueles cujo escore de atividade da doença é superior a 5,1) apesar da administração de metotrexato (pelo menos 15 mg uma vez por semana) ou apesar do uso de dois DMARD sintéticos combinados durante pelo menos três meses. Além disso, os resultados do presente estudo mostraram que a mediana dos pacientes com AR vezes o tempo de “expectativa” de tratamento com DMARD biológico foi quase duas vezes maior em comparação com outras modalidades de tratamento. Assim, o paciente com AR que usa um ou dois DMARD sintéticos pode ter uma experiência que pode ser interpretada como: “minha condição de saúde causada pela AR é grave há bastante tempo... Eu sei que um dos medicamentos que eu uso pode ser usado também para tratar o câncer... Eu não consigo entender por que, mesmo assim, não há esperança para mim... Não vale a pena receber um agente biológico tão caro”. Essa experiência individual e prolongada de disforia, desesperança e inutilidade do paciente também pode ser um gatilho contextual e psicossocial para o surgimento de depressão maior e má resposta ao tratamento para a AR.

Verificou-se também que o tratamento para a AR (tabela 6) não aumenta o risco de fadiga ou depressão elevadas. Além disso, descobriu-se que a fadiga e ansiedade elevadas, completamente independentes uma da outra, levam a um alto nível de autorrelato de sintomas de depressão. Por outro lado, os resultados implicam que o aumento no nível de ansiedade também aumenta o risco de surgimento de fadiga elevada. Esses são fatos importantes, uma vez que não há farmacoterapia específica para a fadiga elevada. Com tudo o que foi mencionado anteriormente, destaca-se que deve ser implantado um tratamento farmacológico específico com antidepressivos que tenham um forte efeito ansiolítico (p. ex., com inibidores seletivos da reabsorção da serotonina), tanto para reduzir os sintomas de depressão quanto para diminuir a fadiga elevada dos pacientes com AR.

No presente estudo, a idade acima de 65 anos teve um efeito protetor sobre o surgimento de fadiga elevada em pacientes com AR. Esse tipo de achado coexiste com os de Watt *et al.* Eles que, a depender da idade, a fadiga na população geral tem uma tendência não linear.³³ Na população geral, a fadiga global após os 65 anos segue uma tendência de queda, em razão da diminuição no componente mental e cognitivo da fadiga. No entanto, os estudos em populações de pacientes com AR não mostraram qualquer alteração no nível de fadiga com o avançar da idade.³⁴

Demonstrou-se também que o tratamento de suplementação com cálcio para profilaxia ou tratamento da osteoporose nos pacientes com AR pode aumentar significativamente o risco de surgimento de fadiga elevada. Isso potencialmente sugere que o tratamento com suplementos de cálcio em nossos pacientes foi administrado sem monitoramento adequado do nível sérico de cálcio ionizado. A fadiga é um sintoma muito comum da hipercalcemia.³⁵ Oelzner *et al.* relataram que cerca de 30% dos pacientes com AR têm hipercalcemia (níveis séricos elevados de cálcio ionizado) que ocorre em associação com a atividade da doença elevada, supressão da secreção de hormônio paratireóide, supressão da síntese de vitamina D e redução da densidade mineral óssea.³⁶

Dos fatores socioeconômicos, os importantes preditores de fadiga elevada nos pacientes com AR foram a necessidade de ajuda e cuidados de outras pessoas, bem como o nível de educação formal, que é definido como ensino superior completo. Na Sérvia, a educação formal para obter um diploma universitário dura 12 anos. Castrejon *et al.* descobriram que os pacientes com AR com uma educação formal de 12 anos ou

Tabela 5 – Correlações entre as categorias de tratamento com ausência/presença de depressão, fadiga e ansiedade elevadas em pacientes com artrite reumatoide

Variável	PHQ-9 pontuação ≥ 10 Correlação (p)		pontuação FAS ≥ 22 Correlação (p)		GAD-7 pontuação ≥ 10 Correlação (p)	
	Ausente n1 = 212	Presente n2 = 197	Ausente n1 = 254	Presente n2 = 155	Ausente n1 = 212	Presente n2 = 197
Tratamento atual para a AR						
AINE e/ou analgésicos e/ou corticosteroides	0,228 ^a (0,000)		0,223 ^a (0,000)		0,193 ^a (0,000)	
DMARD sintéticos isolados ou em combinação a corticosteroides e/ou AINE						
Qualquer tratamento para a AR que inclua DMARD biológicos						
Inibidores da bomba de prótons						
sim	-0,137 ^a (0,007)		-0,145 ^a (0,003)		-0,116 ^b (0,019)	
não						
Antagonista do receptor H ₂ da histamina						
sim	-0,157 ^b (0,011)		-0,131 ^b (0,037)		-0,165 ^a (0,005)	
não						
Suplemento de sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, ácido hialurônico						
sim	0,161 ^a (0,008)		0,111 (0,090)		0,122 (0,055)	
não						
Cremes antirreumáticos						
sim	-0,191 ^a (0,000)		0,131 ^b (0,027)		0,137 ^b (0,021)	
não						
Vitamina D ₃						
sim	0,023 (0,644)		0,031 (0,523)		-0,104 ^b (0,039)	
não						
Suplementos de cálcio						
sim	-0,140 ^a (0,004)		-0,110 ^b (0,025)		-0,065 (0,230)	
não						
Descontinuação por conta própria do tratamento para a AR						
sim	-0,065 (0,230)		-0,045 (0,395)		-0,082 (0,116)	
não						
Hemorragia estomacal ou duodenal ou aparecimento de “fezes negras” durante o tratamento para a AR						
sim	-0,243 ^a (0,000)		0,120 ^b (0,014)		0,139 ^a (0,005)	
não						
Cirurgias em decorrência de hemorragia estomacal ou duodenal ou aparecimento de “fezes negras”						
sim	-0,154 ^a (0,003)		-0,057 (0,246)		-0,113 ^b (0,024)	
não						
Uso de métodos opcionais de tratamento para a AR						
sim	0,079 (0,122)		-0,055 (0,271)		0,043 (0,385)	
não						

AINE, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; AR, artrite reumatoide; DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; FAS, Fatigue Assessment Scale; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder; PHQ-9, Patient Health Questionnaire

^a Significância estatística com $p \leq 0,01$.

^b Significância estatística com $p \leq 0,05$.

menos tinham maior fadiga em comparação com os pacientes com educação formal de mais de 12 anos.³⁷ A necessidade de ajuda e cuidados de outras pessoas implica algum retrocesso grave e problema desses pacientes com AR em fazer as atividades diárias. Em outros estudos, demonstrou-se que a restrição nas atividades diárias correlaciona-se positivamente com a fadiga e que o aumento nas atividades diárias se correlaciona negativamente com a fadiga.^{38,39}

Quando se trata de preditores socioeconômicos de ansiedade elevada na população estudada, os fatores de risco

significativos foram duas categorias de ocupação – pensionistas e donas de casa (tabela 6). Foi descrito na literatura que as donas de casa com AR mais leve estavam mais ansiosas, mesmo que contassem com a compreensão do seu cônjuge acerca da doença.⁴⁰ Os pacientes com as categorias específicas de ocupação cuja vida social se dá maioritariamente em casa ou está principalmente relacionada com a casa e a família podem possivelmente experimentar mais ansiedade, que se correlaciona inversamente com a gravidade da AR e com a compreensão das pessoas com quem convivem.

Tabela 6 – Parâmetros de modelos de regressão logística de acordo com parâmetros preditores sociodemográficos, socioeconômicos e terapêuticos de depressão, fadiga e ansiedade elevadas em pacientes com artrite reumatoide

Preditores	Desfecho examinado – escore PHQ-9 \geq 10					Intervalo de confiança de 95%		
	B	EP	Wald	gl	p	odds ratio	inferior	superior
<i>Tratamento atual para a AR</i>			4,982	2	0,083			
AINE e/ou analgésicos e/ou corticosteroides	0,324	0,447	0,525	1	0,469	1,383	0,575	3,323
DMARD sintéticos isoladamente ou em combinação a corticosteroides e/ou AINE	0,630	0,283	4,972	1	0,026	1,878	1,079	3,269
<i>Pagamento particular de fisioterapia</i>	1,250	0,349	12,841	1	0,000	3,490	1,762	6,914
<i>Status ocupacional</i>			18,117	4	0,001			
Empregado – incapaz em decorrência da AR	0,404	0,864	0,218	1	0,640	1,498	0,275	8,151
Desempregado – capaz de trabalhar	1,357	0,435	9,731	1	0,002	3,884	1,656	9,111
Desempregado – incapaz em decorrência da AR	1,900	0,697	7,423	1	0,006	6,687	1,704	26,238
<i>Aposentado</i>	1,384	0,354	15,252	1	0,000	3,989	1,992	7,989
<i>Uso frequente de serviços de táxi</i>	0,785	0,275	8,179	1	0,004	2,193	1,280	3,755
<i>Uso de métodos opcionais de tratamento para a AR</i>	0,772	0,385	4,024	1	0,045	2,164	1,018	4,600
Constante	-2,756	0,493	31,274	1	0,000	0,064		
Preditores	Desfecho examinado – escore FAS \geq 22					Intervalo de confiança de 95%		
	B	EP	Wald	gl	p	odds ratio	inferior	superior
<i>Necessidade de assistência de outra pessoa</i>	1,102	0,384	8,220	1	0,004	3,009	1,417	6,389
<i>Escore GAD-7</i>	0,320	0,048	43,986	1	0,000	1,377	1,253	1,514
<i>Suplementos de cálcio</i>	0,855	0,357	5,738	1	0,017	2,352	1,168	4,736
<i>Idade > 65 Godina</i>	-1,031	0,478	4,653	1	0,031	0,357	0,140	0,910
<i>Escolaridade</i>			13,994	4	0,007			
nenhuma	17,112	18.629,741	0,000	1	0,999	27.004,818	0,000	
ensino fundamental	0,270	0,530	0,259	1	0,611	1,310	0,463	3,702
ensino médio	1,589	0,452	12,389	1	0,000	4,901	2,023	11,876
ensino superior	0,693	0,474	2,142	1	0,143	2,000	0,790	5,062
Constante	-1,532	0,586	6,837	1	0,009	0,216		
Preditores	Desfecho examinado – escore GAD \geq 10					Intervalo de confiança de 95%		
	B	EP	Wald	gl	p	odds ratio	inferior	superior
<i>Ocupação</i>			17,908	5	0,003			
agricultor	-0,024	1,207	0,000	1	0,984	0,976	0,092	10,400
dona de casa	1,245	0,448	7,717	1	0,005	3,474	1,443	8,366
funcionário público	-0,719	0,590	1,486	1	0,223	0,487	0,153	1,548
pensionista	0,837	0,370	5,121	1	0,024	2,309	1,119	4,766
desempregado	0,675	0,489	1,901	1	0,168	1,963	0,752	5,123
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>	0,491	0,238	4,248	1	0,039	1,634	1,024	2,608
Constante	-1,566	0,382	16,822	1	0,000	0,209		

AR, artrite reumatoide; AINE, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; DMARD, fármacos antirreumáticos modificadores da doença; FAS, Fatigue Assessment Scale; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder; PHQ-9, Patient Health Questionnaire

Além disso, um fator de risco para o surgimento de ansiedade elevada foi a prevenção de hemorragia gástrica com IBP. Na Sérvia, ao contrário dos fármacos do grupo dos antagonistas do H₂ que são baratos, os pacientes com AR precisam pagar particular o tratamento gastrointestinal com IBP, que é muito caro para eles. O medo de saber se e por quanto tempo eles serão capazes de pagar pelo IBP para a gastroprotecção também pode ser um fator de risco para a ansiedade elevada em pacientes com AR.

O restante dos preditores socioeconômicos e de tratamento neste estudo (tabelas 4 e 5) mostrou, apesar da significância estatística alcançada, uma fraca correlação com os desfechos autorrelatados dos pacientes. Esses preditores compartilham uma pequena variação mútua entre os três desfechos (depressão, fadiga e ansiedade), o que implica que não são específicos de nenhum deles.

As limitações do presente estudo originam-se principalmente de seu desenho. Um estudo de corte transversal não avalia as especificidades das influências dos preditores questionados sobre o surgimento de fadiga, depressão e ansiedade em pacientes com AR, em comparação com a população de pacientes com outras doenças inflamatórias ou não inflamatórias. No presente estudo, a atividade da AR não foi monitorada e, portanto, não se pode excluir certo viés em nossas explicações da relação entre o surgimento da depressão elevada e as respostas ao tratamento. Uma vez que não foi monitorado o status de calcemia e/ou a atividade da AR, também pode haver algum viés na nossa explicação da ligação entre a fadiga elevada e o tratamento com cálcio. Embora se tenha estudado uma grande população de pacientes, a quantidade de pacientes da população masculina foi invulgarmente pequena. Consequentemente, em comparação com a população feminina, os fatores de risco observados do surgimento dos desfechos autorrelatados questionados provenientes da população masculina são potencialmente menos analisados. Além disso, na população de pacientes com AR estudados, não foram registrados quaisquer dados sobre o uso de antidepressivos, sedativos e/ou ansiolíticos.

Conclusão

Fatores demográficos, socioeconômicos e psicossociais, juntamente com fatores contextuais e de tratamento, podem explicar em grande parte o surgimento de altos níveis de depressão e fadiga e ansiedade elevada em pacientes com artrite reumatoide. A avaliação do impacto psicossocial, socioeconômico e terapêutico, juntamente com a atividade da artrite reumatoide e a inflamação, no surgimento de depressão, fadiga e ansiedade elevadas pode ser de grande importância em estudos futuros em pacientes com artrite reumatoide.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À Associação de Pacientes com Doenças Reumáticas da República da Sérvia (SRO), Belgrado, Sérvia, pelo seu empenho genuíno na organização deste estudo. Agradecemos também a Ana Vuković, professora de letras e literatura, pelas correções linguísticas do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4:130-6.
2. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:290-7.
3. Blom M, van Riel PL. Management of established rheumatoid arthritis with an emphasis on pharmacotherapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:43-57.
4. Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin North Am*. 2004;30:237-55.
5. De Wit MPT, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde DMFM. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:891-5.
6. Voith AM, Frank AM, Smith Pigg J. Nursing diagnosis: fatigue. In: Carroll Johnson RM, editor. *Classification of nursing diagnoses*. Proceedings of 8th Conference NANDA. St Louis: Mosby; 1989.
7. Kirwan JR, Hewlett S. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1992;34:1171-3.
8. Minnock P, Kirwan J, Bresnihan B. Fatigue is a reliable, sensitive and unique outcome measure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2009;48:1533-6.
9. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
10. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum*. 2005;53:697-702.
11. Repping-Wuys H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2007;16:377-83.
12. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:2230-7.
13. Wolfe F, Michaud K. Predicting depression in rheumatoid arthritis: The signal importance of pain extent and fatigue, and comorbidity. *Arthritis Care Res*. 2009;61:667-73.
14. Sheehy C, Murphy E, Barry M. Depression in rheumatoid arthritis - Underscoring the problem. *Rheumatology*. 2006;45:1325-7.
15. Covic T, Cumming SR, Pallant JF. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry*. 2012;12:6.
16. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis-associated fatigue. *Eur Respir*. 2012;40:255-63.

17. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 2006;166:1092-7.
18. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146:317-25.
19. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16:606-13.
20. Kroenke K, Spitzer RL. The phq-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals*. 2002;32:1-7.
21. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the Patient Health Questionnaire-9. *Med Care*. 2004;42:1194-201.
22. Michielsen HJ, de Vries J, van Heck GL, van de Vijver FJ, Sijtsma K. Examination of the dimensionality of fatigue: The construction of the Fatigue Assessment Scale (FAS). *European Journal of Psychological Assessment*. 2004;20:39-48.
23. de Vries J, Michielsen H, van Heck GL, Drent M. Measuring fatigue in sarcoidosis: The Fatigue Assessment Scale (FAS). *British Journal of Health Psychology*. 2004;9:279-91.
24. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Multivariate data analysis: with readings*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall; 1995.
25. Diamantopoulos A, Siguaw JA. Formative versus reflective indicators in organizational measure development: a comparison and empirical illustration. *British Journal of Management*. 2006;17:263-82.
26. Slavich GM, Irwin RM. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;40:774-815.
27. Miller AH. Elucidating the consequences of chronic stress on immune regulation and behavior in rheumatoid arthritis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2008;22:22-3.
28. Harrison MJ, Tricker KJ, Davies L, Hassell A, Dawes P, Scott DL, et al. The relationship between social deprivation, disease outcome measures, and response to treatment in patients with stable, long-standing rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:2330-6.
29. Löwe B, Willand L, Eich W, Zipfel S, Ho AD, Herzog W, et al. Psychiatric comorbidity and work disability in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Psychosom Med*. 2004;66:395-402.
30. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55:268-78.
31. Margaretten M, Barton J, Julian L, Katz P, Trupin L, Tonner C, et al. Socioeconomic determinants of disability and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:240-6.
32. Attar SM. Can we predict depression in patients with rheumatoid arthritis. *Kuwait Medical Journal*. 2014;46:219-24.
33. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:827-33.
34. Stebbings S, Herbison P, Doyle TCH, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology*. 2010;49:361-7.
35. Carrol MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 2003;67:1959-66.
36. Oelzner P, Lenhmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, et al. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatology International*. 2006;26:908-15.
37. Castrejon I, Yazici Y, Pincus T. Low levels of formal education generally are as significant as high age and long duration of disease to identify poor clinical status in patients with most rheumatic eiseases. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;63. <http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeeting/abstract.asp?MeetingID=781&id=96634> Accessed 08 March 2016.
38. Thyberg I, Dalhström O, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med*. 2009;41:904-12.
39. Rongen-van Dartel SAA, Repping-Wuts H, Hoogmoed D. Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care & Research*. 2014;66:852-60.
40. Wright V, Owen S. The effect of rheumatoid arthritis on the social situation of housewives. *Rheumatol Rehabil*. 1976;15:156-60.