

UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE
Domeniul de studii universitare de doctorat: MEDICINĂ



REZUMAT
TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. dr. habil. ROMILA Aurelia

Student – doctorand:

POPA (SÂRBU) Fabiola

Seria M Nr. 35

GALAȚI

2025

UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE BIOMEDICALE
Domeniul de studii universitare de doctorat: MEDICINĂ



MANAGEMENTUL ȘI INCIDENȚA TULBURĂRILOR
DEPRESIVE LA PACIENTII VÂRSTNICI CU PATOLOGIE
CRONICĂ ASOCIATĂ

Conducător științific:

Prof. dr. habil. ROMILA Aurelia

Student – doctorand:

POPA (SÂRBU) Fabiola

1. Președinte:

Prof. univ. dr. habil. TUTUNARU Dana

Director al Școlii doctorale de Științe biomedicale, Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați

2. Conducător de doctorat:

Prof. univ. dr. habil. ROMILA Aurelia

Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați

3. Referent oficial:

Prof. univ. dr. habil. MEHEDINȚI Mihaela-Cezarina

Universitatea "Dunărea de Jos" din Galați

4. Referent oficial:

Prof. univ. dr. habil. GÂRNEAȚĂ Liliana

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" din București

5. Referent oficial:

Prof. univ. dr. habil. ARGHIR Oana-Cristina

Universitatea "Ovidius" din Constanta

Seria M Nr. 35

GALAȚI

2025

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: Biotehnologii
- Seria I 2: Calculatoare și tehnologia informației
- Seria I 3: Inginerie electrică
- Seria I 4: Inginerie industrială
- Seria I 5: Ingineria materialelor
- Seria I 6: Inginerie mecanică
- Seria I 7: Ingineria produselor alimentare
- Seria I 8: Ingineria sistemelor
- Seria I 9: Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: Economie
- Seria E 2: Management
- Seria E 3: Marketing
- Seria SSEF: Știința sportului și educației fizice
- Seria SJ: Drept

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

- Seria U 1: Filologie- Engleză
- Seria U 2: Filologie- Română
- Seria U 3: Istorie
- Seria U 4: Filologie - Franceză

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: Chimie

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

- Seria M: Medicină
- Seria F: Farmacie

Motto:

“Oare nu la bătrâni sălăsluiește înțelepciunea și priceperea, nu merge mână în mână cu vârsta înaintată? (Iov 12:12)”

“Înaintea celui cărunt să te scoli, să cinstești fața bătrânului și să te temi de Domnul Dumnezeul tău (Leviticul 19:32).”

MULȚUMIRI

Odată cu finalizarea unei etape importante din viața mea, ce a implicat realizarea tezei de doctorat intitulată *“MANAGEMENTUL ȘI INCIDENȚA TULBURĂRIILOR DEPRESIVE LA PACIENTII VÂRSTNICI CU PATOLOGIE CRONICĂ ASOCIATĂ”* doresc să mulțumesc sincer și profund tuturor celor care au contribuit la dezvoltarea și construirea mea în plan profesional și care m-au susținut și încurajat pe parcursul anilor de doctorat.

Primele gânduri de recunoștință se îndreaptă spre D-na Prof. dr. habil. ROMILA Aurelia conducătorul științific al lucrării, pentru profesionalismul cu care m-a călăuzit pe calea către dobândirea titlului de doctor în domeniul Medicină, pentru competența, exigența și permanenta îndrumare științifică, pentru sprijinul real acordat pe întreaga perioadă de desfășurare a doctoratului și a elaborării tezei de doctorat.

În egală măsură, doresc să adresez sincere mulțumiri distinșilor membri ai comisiei de îndrumare: Prof. dr. FIRESCU Dorel, Prof. dr. TATU Alin Laurențiu și respectiv D-nei Conf. dr. Herghelegiu Anna Marie (UMF „Carol Davila” din București), a căror expertiză și sfaturi au contribuit în mod semnificativ la elaborarea acestei teze de doctorat.

În final, aș dori să transmit sincere mulțumiri și familiei mele, care mi-a fost aproape pe tot parcursul acestei călătorii academice și m-a sprijinit și încurajat în cele mai dificile momente.

Sper că prin analizele efectuate și prin metodele prezentate în această lucrare voi reuși să aduc un modest aport la rezolvarea multiplelor probleme ale pacienților din rândul persoanelor vârstnice ce manifestă tulburările depresive și comorbidități asociate, astfel încât această categorie de pacienți să beneficieze de introducerea screening-ului pentru depresie asociată comorbidității, care să le schimbe viața de zi cu zi în mai bine.

CUPRINS

Nr.	Titlu capitol/subcapitol	pag
	Motto	i
	Mulțumiri	ii
	Cuprins	iii
	Lista realizărilor științifice în domeniul temei de cercetare	v
	Lista cu abrevieri și simboluri	xii
	Lista figurilor	xv
	Lista tabelelor	xvi
	Introducere	1
	Partea generală: Stadiul actual al cunoașterii	2
Cap. 1	PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE TULBURĂRIILOR DEPRESIVE	2
1.1.	Importanța problemei studiate	2
1.2.	Scurt istoric al tulburărilor depresive	2
1.3.	Clasificarea tulburărilor depresive	3
1.4.	Particularități de diagnostic	3
1.4.1.	Diagnostic diferențial	3
1.4.2.	Diagnostic de certitudine (criterii clinice și paraclinice)	5
1.5.	Tratament (farmacoterapia antidepresivelor, psihoterapie)	5
1.6.	Management-ul complicațiilor depresiei	6
Cap. 2	CIRCUMSTANȚE SPECIALE: PACIENȚII VÂRSTNICI CUNOSCUȚI CU COMORBIDITĂȚI	7
2.1.	Comorbidități asociate	7
2.1.1.	Afecțiuni cardiace (HTA)	7
2.1.2.	Tulburări de metabolism (Diabet zaharat, avitaminoze, dislipidemii)	8
2.1.3.	Afecțiuni neurologice	9
	Partea specială: Contribuții personale	10
Cap. 3	IPOTEZA DE LUCRU	10
Cap. 4	MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII	11
Cap. 5	STUDIUL 1. IDENTIFICAREA CARACTERISTICILOR DEMOGRAFICE, TIPULUI DE DEPRESIE, COMORBIDITĂȚILOR ASOCIATE ȘI MANAGEMENTUL DEPRESIEI LA PACIENȚII VÂRSTNICI – STUDIU RETROSPECTIV	12
5.1.	Scopul cercetării	21
5.2.	Materiale și metode	12
5.3.	Rezultate	14

5.4.	Discuții	35
5.5.	Concluzii	36
Cap. 6	STUDIU 2. INFECȚIA ACUTĂ COVID-19- COMORBIDITATE ASOCIATĂ LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU TULBURARE DEPRESIVĂ	37
6.1.	Obiective	37
6.2.	Materiale și metode	37
6.3.	Rezultate	37
6.4.	Discuții	39
6.5.	Concluzii	40
Cap. 7	STUDIU 3- MANAGEMENTUL DEPRESIEI ÎN CONTEXTUL BOLILOR RARE: STUDIU DE CAZ AL SINDROMULUI RENDU-OSLER-WEBER	41
7.1.	Materiale și metode	41
7.2.	Rezultate	41
7.3.	Discuții	44
7.4.	Concluzii	44
Cap. 8	CONCLUZII GENERALE	45
Cap. 9	ELEMENTE DE ORIGINALITATE	47
Cap. 10	PERSPECTIVE PE CARE LE DESCHIDE TEZA	48
	BIBLIOGRAFIE selectivă	48

Lista realizărilor științifice în domeniul temei de cercetare

I. Lucrări științifice publicate în reviste de specialitate

1. Articol - Oprea, V.D., **Sârbu, F.** and Romila, A. (2023), „Depression in older patients with dementia during COVID-19 pandemics in Romania - a geriatric center perspective.” *Alzheimer's Dement.*, 19: e067323. <https://doi.org/10.1002/alz.067323> Journal online ISSN 1552-5279, Impact Factor 13.
2. Articol - **Sârbu, F.**, Oprea, V.D., Tatu, A.L., Drima, E.P., Ștefănescu, C., Nechita, A., Romila, A. “COVID-19-related psychiatric manifestations requiring hospitalization: Analysis in older vs. younger patients”. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24, 497, 2022. Impact Factor 2.447, <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11424>.
3. Articol - **Sârbu, F.**; Oprea, V.D.; Tatu, A.L.; Drima, E.P.; Bojincă, V.C.; Romila, A. *Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associating Neuropsychiatric Manifestations with a Significant Impact on Disease Management—Case Report and Literature Review*. *Life* 2022, 12, 1059. Impact Factor 3.251, <https://doi.org/10.3390/life12071059>.
4. Articol - Oprea, V.D.; Marinescu, M.; Rișcă Popazu, C.; **Sârbu, F.**; Onose, G.; Romila, A. *Cardiovascular Comorbidities in Relation to the Functional Status and Vitamin D Levels in Elderly Patients with Dementia*. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Nov30;12(12):2994. Impact Factor 3.6, <https://doi:10.3390/diagnostics12122994>.
5. Articol - **Sârbu, F.**; Lungu, M.; Oprea, V.D.; Romila, A. *Early depressive manifestations in patients with dementia caused by Alzheimer's disease*. *Exp Ther Med*. 2023 Dec 8;27(2):56. Impact Factor 2.4, <https://doi: 10.3892/etm.2023.12344>. eCollection 2024 Feb.
6. Articol BDI - *Significant limitation in accessibility to hospitalization of elderly patients with Dementia and other comorbidities in the Geriatric-Gerontology Specialty Clinic Galati during the Covid-19 pandemic*, Oprea Violeta Diana, Nechita Luiza-Camelia, Munteanu Sorina Nicoleta, Marinescu Mihai Cristian, **Sârbu Fabiola**, Claudiu Elisei Tănase, Nechita Aurel, Onose Gelu, Romila Aurelia, *Analele Universitatii Dunarea de Jos din Galati, Fascicula XVII, Medicina, nr 1/2021, pg 39-42*, http://medugal.ro/nr%20curent%201%202011/1_2021.html.

7. E- book, articol -*Trends in the Treatment of Patients with Disorder Linked with Alcohol and Associated Depressive Disorders* – **F. Sarbu**, M. Terpan, S.C. Catana, A. Ciubara; pag. 146, ISBN 978-88-85813-78-6 Proceedings of the European Conference of Psychiatry and Mental Halth Galatia 2019.
8. E- book, articol - *Peculiarities of Depressive Disorder in Elderly Patients*- **F. Sarbu**, D.C. Corbeanu, A. Ciubara; pag. 152, ISBN 978-88-85813-78-6 Proceedings of the European Conference of Psychiatry and Mental Halth Galatia 2019.
9. E- book, articol -*The Prevention of Dementia Before and After Stroke*- A.M. Fatu, A.M. Paslaru, **F. Sarbu**, V. Creanga-Zarnescu, A. Ciubara; pag. 135, ISBN 978-88-85813-78-6 Proceedings of the European Conference of Psychiatry and Mental Halth Galatia 2019.
10. E- book, articol- *Dual Diagnosis.Alcohol Consumption Associated with Depressive Spectrum Disorders*- C. Darie, M. Terpan, **F. Sarbu**, A. Ciubara-; pag. 87, ISBN 978-88-85813-78-6 Proceedings of the European Conference of Psychiatry and Mental Halth Galatia 2019.
11. E- book, articol - *Psiho-Oncologia. Case Presentation*- A.M. Paslaru, A.M. Fatu, **F. Sarbu**, A. Nechifor, L. Rebegea, A. Ciubara-; pag. 108, ISBN 978-88-85813-78-6 Proceedings of the European Conference of Psychiatry and Mental Halth Galatia 2019.

II. Lucrări și postere prezentate la congrese internaționale și naționale, workshop-uri și seminarii

1. **Poster** - 27th European Congress of Psychiatry Warsaw, Poland 6-9 April 2019, *Influence of comorbidities (high blood pressure and diabetes) on the lenght of hospitalization in elderly people with depression*, A. Ciubară, A.B. Ciubară, **F. Sarbu**, publicat în The Journal of the European Psychiatric Association, suppl.1, ISSN 0924-9338, S601-602,E-PV0497.
2. **Poster** - 27th European Congress of Psychiatry Warsaw, Poland 6-9 April 2019, *Youth perceptions towards psychiatry*, L. Luca, A. Ciubara, A.B. Ciubara, A.C. Chiroasca, **F. Sarbu**, publicat în The Journal of the European Psychiatric Association, suppl. 1, ISSN 0924-9338, S654- 655, E-PV0663.
3. **Prezentare orală** - Conferința Națională Interdisciplinară cu tema,, Actualități și Interdisciplinaritate în Boala Cronică de Rinichi la Copil” , *Atacul de panică*

și anxietatea cronică la copii cu astm bronșic, A. Ciubară, **F. Sârbu**, 24-27 Octombrie 2018, București, Medbook 2018, pag. 43, ISBN 978-606-93708-9-6.

4. Prezentare orală - Conferința Regională „Zilele Medicale de la Dunărea de Jos 2018”, *Capcanele erei digitale*, A. Ciubară, **F. Sârbu**, 8-9 Noiembrie, 2018, Galați – Brăila.

5. Poster - Conferința Națională Alzheimer 2019, Ediția a 9-a, Actualități în domeniul demențelor, *Incidența tulburărilor depresive la pacienții vârstnici cu demența Alzheimer*, **F. Sârbu**, M. Terpan, A. Ciubară, 20-23 februarie, 2019, București, Volum de rezumate științifice Vol. IX, 2019, Ed. IX, ISSN 2601-4017.

6. Poster - Conferința Națională Alzheimer 2019, Ediția a 9-a, Actualități în domeniul demențelor, *Studiu privind adicția la persoanele în vârstă în perioada ianuarie-iunie 2018*, M. Terpan, **F. Sârbu**, A. Ciubară, 20-23 februarie, București, Volum de rezumate științifice Vol. IX, 2019, Ed. IX, ISSN 2601-4017.

7. Prezentare orală - Congresul Național cu participare internațională pentru Studenți, Farmaciști, Medici Rezidenți, Medici Dentiști, Asistenți medicali Generaliști și Moașe GALMED, *Prevalența depresiei la persoanele cu vârsta peste 65 de ani*, M.C. Damian, **F. Sârbu**, M. Terpan, A. Ciubară, M. Mutică, 21-24 Martie 2019, Carte de abstracte, Nr. 9/ 2019, Pag. 31, ISSN 2537-4907.

8. Prezentare orală - Congresul Național cu participare internațională pentru Studenți, Farmaciști, Medici Rezidenți, Medici Dentiști, Asistenți medicali Generaliști și Moașe GALMED, *Tulburarea afectivă bipolară – analiza frecvenței subtipurilor de episod predominant în perioada Iunie - Decembrie 2018 Galați*, C.G. Grigore, M. Terpan, **F. Sârbu**, A. Ciubară, M. Mutică, 21-24 Martie 2019, Carte de abstracte, Nr. 9/ 2019, Pag. 38, ISSN 2537-4907.

9. Prezentare orală - „Ziua Mondială a Sănătății 2019. Acoperire universală de sănătate”, *Prevenția suicidului la copii și adolescenți*, A. Ciubară, **F. Sârbu**, L. Luca, M. Terpan, 9-10 Aprilie, 2019, Galați.

10. Prezentare orală - „Ziua Mondială a Sănătății 2019. Acoperire universală de sănătate”, *Prevenția suicidului* : A. M. Pâslaru, A. M. Fătu, **F. Sârbu**, A. Ciubară 9-10 Aprilie, 2019, Galați.

11. Prezentare orală - Congresul Național cu participare internațională pentru Studenți, Farmaciști, Medici Rezidenți, Medici Dentiști, Asistenți medicali Generaliști și Moașe GALMED, *Drogul „ZOMBIE”, o modă periculoasă în România. Tulburări psihice*

afective asociate intoxicației, D.C. Corbeanu, C. Pleșea-Condratovici, **F. Sârbu**, A. Ciubară, M. Mutică, 21-24 Martie 2019, Carte de abstracte, Nr. 9/ 2019, Pag. 61, ISSN 2537-4907.

12. Prezentare orală - Conferința Europeană de Psihiatrie și Sănătate Mintală „Galatia 2019”, *Particularități ale depresiei la vârstnicii din mediul rural*, **F. Sârbu**, D.C. Corbeanu, A. Ciubară, 8 – 12 Mai, Galați.

13. Prezentare orală - Conferința Europeană de Psihiatrie și Sănătate Mintală „Galatia 2019”, *Tendențe în tratamentul tulburărilor de tip depresiv asociate consumului de alcool*, **F. Sârbu**, M. Terpan, S.C. Catană, A. Ciubară, 8 – 12 Mai, Galați, România.

14. Poster - 19th WPA World Congress of Psychiatry, *Alcohol-Related Affective (Depressive) Disorders in Patients Aged Over 65 in South-Eastern Romania Between January and December 2018*, **F. Sârbu**, M. Terpan, A. Ciubară, 21 – 24 August 2019, Lisbon, Portugal.

15. Poster - 19th WPA World Congress of Psychiatry, *Psychoeducation and Depressive Disorder*, **F. Sârbu**, L. Luca, A.C. Chiroșcă, A. Ciubară, 21 – 24 August 2019, Lisbon, Portugal.

16. Prezentare orală - XXIII World Congress of Social Psychiatry “The Social Determinants of Health & Access to Care”, Free Papers Presentation *SOCIAL FACTORS - THE IMPORTANT ROLE IN DEPRESSIVE DISORDER IN THE ELDERLY* - **Fabiola Sârbu**, Anamaria Ciubara, 25-28 October 2019, București, Abstract book, pg.92, ISBN 978-973-0-30437-4.

17. Poster - Conferința Nationala Alzheimer 2020, Editia a 10-a, Actualitati in domeniul dementelor, *SIMPTOME DEPRESIVE LA PACIENȚII CU BOALA ALZHEIMER*, **Fabiola Sârbu**, Anamaria Ciubara, 19-22 februarie 2020, București, Volumul de rezumate științifice, vol. X, ISSN 2601-4017, ISSN-L 2601-4017.

18. Prezentare orală - Conferința Europeană de Psihiatrie și Sănătate Mintală „Galatia 2020”, *Depresia – factor de risc pentru invaliditate la vârsta a treia*, **F. Sârbu**, A. Ciubară, 20-24 Iulie, Galați.

19. Prezentare orală - Conferința Europeană de Psihiatrie și Sănătate Mintală „Galatia 2020”, *Tulburările de apetit la persoanele varstnice cu depresie*, **F. Sârbu**, A. Ciubară, 20-24 Iulie, Galați.

20. Poster - 29th European Congress of Psychiatry, 10-13 April 2021, *The effects of the Covid 19 pandemic on the elderly with depression*, Ionut Dragos Radulescu, **Fabiola Sârbu**, Anamaria Ciubara, The Journal of the European Psychiatric Association, Vol. 64, Supplement April 2021, ISSN 1778-3585(Online), EPP0848.

21. **Poster** - Conferința Națională Alzheimer cu participare internațională 2021, Ediția a 11-a, Problematika dementiei în timpul pandemiei cu Covid-19, *Impactul pandemiei COVID-19 asupra îngrijirilor acordate pacienților vârstnici cu depresie și demența Alzheimer*, **Fabiola Sârbu**, Anamaria Ciubara, 24-27 februarie, 2021, Exclusiv virtual, Volum de rezumate științifice, Vol. XI, 2021, Ed. XI, ISSN 2783-9486 ISSN-L 2783-9486, pag. 47.

22. **Prezentare orală** - Scientific Conference of Doctoral Schools SCDS-UDJG 2021, The Ninth Edition, Galați, Galați, 10th and 11th of June 2021, Practici recente în cercetarea medicală, *The influence of comorbidities on the length of psychiatric hospitalization in elderly with depression*, **Fabiola Sârbu**, Violeta Diana Oprea, Luiza-Camelia Nechita Aurelia Romila, Book-of-abstract-2021, pag. 143.

23. **Poster** - Conferința Națională de Psihiatrie cu participare internațională Sănătate mintală-Neuroștiințe-Societate-Perspective postpandemice, 14-17 Iulie 2021, *Incidența tulburărilor de somn la pacienții vârstnici cu depresie*, **Fabiola Sârbu**, Violeta Diana Oprea, Aurelia Romila.

24. **Prezentare orală** - Scientific Conference of Doctoral Schools SCDS-UDJG 2021, The Ninth Edition, Galați, Galați, 10th and 11th of June 2021, Practici recente în cercetarea medicală, *Considerations on connections between Dementia and Depression in geriatric patients*, Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu**, Sorina Nicoleta Munteanu, Nechita Luiza-Camelia, Aurelia Romila, Exclusiv virtual, Book-of-abstract-2021, pag. 289.

25. **Prezentare orală** - Scientific Conference of Doctoral Schools SCDS-UDJG 2021, The Ninth Edition, Galați, Galați, 10th and 11th of June 2021, Practici recente în cercetarea medicală, *Cognitive impairment and Rheumatoid Arthritis in elderly patients: a challenging interplay*, Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu**, Sorina Nicoleta Munteanu, Aurelia Romila, Exclusiv virtual, Book-of-abstract-2021, pag. 144.

26. **Prezentare orală** - Scientific Conference of Doctoral Schools SCDS-UDJG 2021, The Ninth Edition, Galați, Galați, 10th and 11th of June 2021, Practici recente în cercetarea medicală, *Current practice and future directions in biomarkers for Dementia in Geriatrics*, Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu**, Sorina Nicoleta Munteanu, Aurelia Romila, Exclusiv virtual, Book-of-abstract-2021, pag. 145.

27. **Prezentare orală** - Congresul Național Anual de Medicină Fizică, de Recuperare și Balneologie, cu participare internațională, 1-5.09.2021, *The interrelations between the cognitive performance and mobility in elderly patients*, Oprea Violeta Diana, Romila Aurelia, Onose Gelu, **Sârbu Fabiola**, Tănase Claudiu Elisei - Volum de Rezumate:

Balneo and PRM Research Journal ISSN-L: 2734-844X / p ISSN: 2734-844X / e ISSN: 2734-8458, DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2021.452>, Vol.12, No. 3 September 2021 p: L109.

28. Poster - Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu**, Corina Popazu, Aurelia Romila – “*Strategii pentru reducerea riscului de demență în contextul post-pandemic al evoluției estimate până în 2050*”. Conferința Națională Alzheimer 2022, cu participare internațională - Volum de Rezumate Științifice Vol. XII, 2022, Ed. XII; Pag. 29; <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/3026a5da09ae4b79a13994672888978b>.

29. Poster - Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu**, Corina Popazu, Aurelia Romila – “*Manifestări neurocognitive în sindromul Long COVID-19 la pacienții vârstnici*”. Conferința Națională Alzheimer 2022, cu participare internațională - Volum de Rezumate Științifice Vol. XII, 2022, Ed. XII; Pag. 31; ISSN 2783-<https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/3026a5da09ae4b79a13994672888978b>

30. Poster - **Fabiola Sârbu**, Violeta Diana Oprea, Eduard-Polea Drima, Aurelia Romila – “*Diagnosticul dual al pacienților vârstnici – asociere depresie și demență*”. Conferința Națională Alzheimer 2022, cu participare internațională - Volum de Rezumate Științifice Vol. XII, 2022, Ed. XII; Pag. 37; ISSN 2783-9486 <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/3026a5da09ae4b79a13994672888978b>

31. Poster - Violeta Diana Oprea , Sorina Nicoleta Munteanu , Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, **Fabiola Sârbu**, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Interrelația complexă între utilizarea statinelor și boala Alzheimer/ The complex relationship between statin use and Alzheimer’s disease*” - Conferința Națională De Psihiatrie 12.07.2022-15.07.2022, cu participare internațională <https://az659834.vo.msecnd.net/eventsairwesteuprod/production-ralcom-public/422a8cb7277e4f1b8a96b1b68d7f35b2> – Volum de Rezumate Științifice in curs de publicare in Revista Romana de Psihiatrie p-ISSN: 1454-7848 e-ISSN: 2068-7176.

32. Poster - Violeta Diana Oprea, **Fabiola Sârbu** and Aurelia Romila- “*Depression in Older Patients with Dementia during COVID-19 pandemics in Romania - a Geriatric Center Perspective*”- Alzheimer’s Association International Conference® (AAIC®) 2022, San Diego- USA 31.07.2022-3.08.2022

<https://alz.confex.com/alz/2022/meetingapp.cgi/Paper/67323> abstract to be published in the online supplement to Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association ISSN:1552-5279, Impact factor (2021) 16.655

33. Prezentare orală - Violeta Diana Oprea, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, **Fabiola Sârbu**, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Updates in biomarkers for neurodegenerative diseases*” - Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 10th Edition-Galati, Romania, 10.06.2022. <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022>.

34. Prezentare orală - Violeta Diana Oprea, Sorina Nicoleta Munteanu, Mihai Cristian Marinescu, Corina Rișcă Popazu, **Fabiola Sârbu**, Claudiu Elisei Tănase, Aurelia Romila- “*Long-term implications of COVID-19 for dementia patients*” - Scientific Conference of Doctoral Schools of “Dunărea de Jos” University of Galati (SCDS-UDJG) 10th Edition-Galati, Romania, 10.06.2022.
<http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/abstracts-2022>.

Lista cu abrevieri și simboluri

ADT – antidepressive triciclice

ANOVA - Analiza variației (Analysis of variance)

BA - Boala Alzheimer

BDI - Beck Depression Inventory

BPD - Tulburarea de personalitate borderline

CAD - Boala coronariană

CBT- Terapie cognitiv - comportamentală

CES-D - Center for Epidemiological Studies-Depression

Covid-19 - Coronavirus

CSDD - The Cornell Scale for Depression and Dementia

CT - Tomografie computerizată

DSM IV - Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, Ediția a Patra

DSM-5 - Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, Ediția a Cincea

DST - Testul de supresie la dexametazonă

ECT - terapie electrică-convulsivă

EDM – Episod depresiv moderat

EDS – Episod depresiv sever cu/fără simptome psihotice

EDU – Episod depresiv ușor

EKG - Electrocardiograma

FDA – Food and Drug Administration

FreeT4 – Tiroxina liberă

F32.00 – Episod depresiv ușor

F32.10 – Episod depresiv moderat

F32.20 – Episod depresiv sever fără simptome psihotice

F32.30 – Episod depresiv sever cu simptome psihotice

F33.20 – Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever fără simptome psihotice

F33.30 – Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever cu simptome psihotice

GABA - Acidul gama amino-butaric

GAFS - Global Assessment of Functioning Scale

GDS - Geriatric Depression Scale

HADS - Hospital Anxiety Depression Scale

HAM-D - The Hamilton Depression Rating Scale
 HDL - Lipoproteine de înaltă densitate
 HHT - Telangiectazia hemoragică ereditară
 HRSA - Hamilton Anxiety Rating Scale
 HRSD - Hamilton Depression Rating Scale
 HTA – Hipertensiune arterială
 IBM SPSS - Statistical Package for Social Sciences
 ICD-10 – clasificarea internațională a bolilor (Eng. International Clasification of Diseases)
 IMAO - Inhibitorii de monoaminooxidază
 LDH - Lactat dehidrogenaza
 LDL - Lipoproteine cu densitate joasă
 MBI - Maslach Burnout Inventory
 MDD - Tulburarea depresivă majoră
 MMSE - Mini Mental State Examination
 NaSSA – Inhibitorii pre- și postsinaptici ai recaptării de serotonină
 NDRI – Inhibitori ai recaptării dopaminei și noradrenalinei
 NE - Norepinefrina
 NICE - Institutului Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire
 NRI – Inhibitori ai recaptării de noradrenalină
 PAD - Boala arterelor periferice
 PBL - Terapia prin rezolvarea problemelor (“Problem solving therapy”)
 RMN - Rezonanță magnetică nucleară
 SNRI / NSRI - Inhibitorii recaptării serotoninei- noradrenalinei
 SSRE - activatori selectivi ai recaptării serotoninei
 SSRI - inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei
 SUA – Statele Unite ale Americii
 TA - Tensiune arterială
 TCA – Antidepresive triciclice
 TCC - Terapia cognitiv comportamentală
 TDR– Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever cu/fără simptome psihotice
 TIP - Terapia interpersonală
 TG – Trigliceride
 TSH - Hormon de stimulare tiroidiană
 T3 - Triiodotironina

ZS - Zung Scale

5HT - Serotonina

Lista figurilor

Figura 1.5. <i>Metode psihoterapeutice [76]</i>	pg. 6
Figura 2.1. <i>Comorbiditățile asociate tulburărilor depresive</i>	pg. 7
Figura 5.1. <i>Distribuția cazurilor în funcție de diagnosticul psihiatric</i>	pg. 14
Figura 5.2. <i>Distribuția cazurilor în funcție de gen</i>	pg. 15
Figura 5.4. <i>Distribuția cazurilor în funcție de vârstă</i>	pg. 15
Figura 5.7. <i>Distribuția cazurilor în funcție de mediul de proveniență și diagnostic</i>	pg. 16
Figura 5.11. <i>Prezența simptomatologiei psihiatrice la nivelul lotului de pacienți</i>	pg. 16
Figura 5.13. <i>Factori de risc asociați depresiei și comorbidităților</i>	pg. 17
Figura 5.24. <i>Clase de antidepressive utilizate</i>	pg. 19
Figura 5.25. <i>Tratament psihiatric asociat antidepressivelor</i>	pg. 19
Figura 5.38. <i>Distribuția cazurilor în funcție de remisiune completă și diagnostic</i>	pg. 20
Figura 5.39. <i>Distribuția cazurilor în funcție de recădere și diagnostic</i>	pg. 21
Figura 5.41. <i>Evoluția scorului MMSE</i>	pg. 22
Figura 5.42. <i>Evoluția scorului MMSE în funcție de diagnostic</i>	pg. 23
Figura 5.43. <i>Evoluția scorului MMSE în funcție de gen</i>	pg. 24
Figura 5.45. <i>Evoluția scorului HAM-D</i>	pg. 24
Figura 5.50. <i>Simptome depresive la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare</i>	pg. 26
Figura 5.64. <i>Modul în care a evoluat HAM-D în timp la pacienții cu HTA</i>	pg. 26
Figura 5.65. <i>Valori ale scorului MMSE la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare</i>	pg. 27
Figura 5.66. <i>Simptome depresive la pacienții cu tulburări metabolice</i>	pg. 27
Figura 5.80. <i>Evoluția HAM-D la pacienții cu Diabet zaharat tip 2</i>	pg. 28
Figura 5.82. <i>Evoluția scorului MMSE în timp la pacienții cu DZ tip 2</i>	pg. 29
Figura 5.84. <i>Simptome depresive la pacienții cu Demență</i>	pg. 30
Figura 5.85. <i>Evoluția scorului HAM-D la pacienții cu Demență</i>	pg. 31
Figura 5.86. <i>Evoluția scorului HAM-D în timp la pacienții cu Demență</i>	pg. 31
Figura 5.87. <i>Evoluția scorului MMSE la pacienții cu Demență</i>	pg. 32
Figura 5.88. <i>Timpul de la debutul depresiei până la diagnosticul de demență (ani)</i>	pg. 33
Figura 6.1. <i>Analiză a numărului de pacienți cu diagnostic de tulburare depresivă, internați anual în perioada 2018–2022 în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie "Elisabeta Doamna" din Galați</i>	pg. 38
Figura 6.2. <i>Distribuție în funcție de vârstă în lotul analizat (>65 ani)</i>	pg. 38

Figura 6.6. Analiza tip de comorbidități asociate în grupurile de studiu	pg. 39
Figura 7.1. Telangiectazii mucoase la nivelul limbii și buzelor – prezentare clinică în februarie 2021 [247]	pg. 42
Figura 7.2. Teleangiectazii cutanate multiple la ambele mâini – prezentare clinică în februarie 2021 [247]	pg. 43
Figura 7.3. Imagine cu ultrasunete a microchisturilor renale în rinichiul drept și imaginea normală a vezicii biliare—februarie 2021 (RD = rinichi drept; VB = vezică biliară) [247]	pg.43

Lista tabelelor

Tabelul 1.1. Clasificarea tulburărilor depresive conform DSM-5	pg. 3
Tabelul 1.6. Liniile de utilizare a antidepressivelor	pg. 5
Tabelul 5.23. Corelații pensionare/diagnostic	pg. 18
Tabelul 5.26. Corelații suport familial/ diagnostic	pg. 18
Tabelul 5.46. Frecvența recurenței în funcție de diagnostic	pg. 21
Tabelul 5.49. Corelații între valoarea scorului MMSE la debutul depresiei și anul 2021	pg. 22
Tabelul 5.50. Corecția Greenhouse-Geisser pentru testul MMSE	pg. 23
Tabelul 5.55. Distribuția cazurilor cu Tulburări depresive și HTA	pg. 25
Tabelul 5.71. Distribuția cazurilor cu Tulburări depresive și DZ tip 2	pg. 28
Tabelul 5.88. Distribuția cazurilor cu Tulburări depresive și Demență	pg. 29
Tabelul 5.101. Corelația funcției cognitive cu momentul debutului sindromului depresiv	pg. 34
Tabelul 6.1. Pacienți cu tulburări depresive internați în perioada 2018-2022 (raportat la număr externări)	pg. 37

INTRODUCERE

De foarte multe ori, în fața depresiei unui vârstnic cu comorbidități, prin urmarea unui protocol sau printr-o rețetă menită cel puțin să ofere un stimul psihologic pozitiv în lupta cu depresia și bolile somatice, medicul psihiatru își asumă acest risc, de a părea fals în ochii bolnavului sau complet incapabil de a înțelege lumea intimă a acestuia. De aceea, abordarea acestor pacienți trebuie făcută cu mult realism, tact și înțelegere a universului său concret psihologic ce i-a determinat depresia. O substanță nu va putea acoperi nicidecum suferința psihologică provocată de elemente precum o situație economică foarte precară sau moartea prematură a unui fiu.

Coeziunea între generații a fost deficitară mereu în diferite timpuri și popoare, însă România la început de mileniu III pare a doborî recorduri. Cu o economie caracterizată de pauperizare accentuată, fenomenul emigrației a lăsat satele românești aproape pustii. Astfel, bătrânii sunt puși adesea în situația de a trăi nu o bătrânețe liniștită, ci una marcată de grija zilei de mâine și de asaltul ideologic al noii societăți globalizate. Singurătatea și presiunile sociale și economice aduc o rată mare a depresiei la vârstnici, iar suicidul consecutiv acestei stări de fapt rămâne o uriașă tragedie, o pată pe obrazul celor apropiați dar și a societății în ansamblul său. Iată de ce depresia la vârstnici necesită atenție și rigurozitate științifică, dublate însă de echilibru și multă delicatețe sufletească, atât de necesară pentru acești pacienți vulnerabili.

Depresia la vârstnici este considerată de mulți practicieni un proces normal și o consecință a îmbătrânirii. Vârsta înaintată poate accentua și în același timp poate suprima unele simptome ale depresiei. Dispoziția depresivă, simptomul principal al depresiei, este mascată la vârstnici de unele semne, cum sunt: pierderea apetitului, tulburările de somn sau fatigabilitatea, care de obicei la persoanele tinere nu sunt atât de intense.

Lucrarea cercetează și fenomenul depresiei la vârstnici în perioada Covid-19. Rezultatele pot fi luate ca un minuscul punct de reper, pentru că pandemiile și regimul militarizat adiacent par a deveni un lucru comun în anii de la jumătatea secolului actual. De asemenea, depresia la pacienți vârstnici cu boli rare este un aspect abordat în lucrare, destul de puțin prezent în literatura medicală de specialitate.

Partea generală: Stadiul actual al cunoașterii

CAPITOLUL 1

PARTICULARITĂȚI CLINICO-PARACLINICE ȘI EVOLUTIVE ALE TULBURĂRILOR DEPRESIVE

1.1. Importanța problemei studiate

Una din principalele cauze de suferință în rândul persoanelor vârstnice este reprezentată de tulburările depresive, care adesea este subdiagnosticată și tratată în mod parțial deoarece predomină o concepție falsă care încadrează depresia drept aspect comun al îmbătrânirii [1].

Tulburările depresive includ o varietate de simptome ce pot afecta cogniția, dispoziția și domeniile funcțiilor motorii [3]. În urma tratamentului complet cu două sau chiar mai multe antidepressive la aproximativ 30% dintre pacienți nu s-a putut obține remisia simptomatologiei [4].

În mod frecvent, tulburările depresive sunt asociate cu afecțiuni cardiace, tulburări de metabolism sau afecțiuni neurologice.

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit în martie 2017, faptul că depresia reprezintă cea mai mare povară a sănătății din lume. Bolile de inimă prezintă un grad ridicat al mortalității. Există o relație importantă între tulburările depresive și bolile de inimă: s-a demonstrat pe scară largă faptul că depresia reprezintă un factor de risc mai mare pentru agravarea bolilor de inimă în comparație cu fumatul [5-6].

Pacienții cu tulburări depresive prezintă un risc de aproximativ 1,6 ori mai mare de a dezvolta o boală coronariană. Pentru a preveni apariția bolilor cardiovasculare este importantă detectarea precoce și tratamentul adecvat al depresiei [7]. Se preconizează că până în anul 2020, tulburările depresive vor ocupa locul al doilea ca sursă a poverii globale a bolii, după bolile de inimă [8].

Tulburările de metabolism, precum diabetul sunt întâlnite în mod constant la pacienții cu tulburări depresive; depresia apărând de 2 ori mai frecvent în cazul pacienților cu diabet față de cei fără diabet [9].

Pe lângă faptul că depresia duce la creșterea dizabilității cognitive și funcționale, aceasta în asociere cu tulburările neurologice determină o aderență la tratament mai scăzută, recuperare lentă, instituționalizare precoce sau chiar un risc crescut de sinucidere [12].

1.2. Scurt istoric al tulburărilor depresive

Cele mai vechi relatări referitoare la ceea ce este cunoscut în zilele actuale sub numele de depresie au apărut în Mesopotamia, în al II-lea mileniu î. Hr. Aceste scrieri descriau depresia ca și o condiție spirituală, crezându-se că aceasta, cât și restul bolilor mintale erau

cauzate de o posesie demonică [13].

În anul 1895, Emil Kraepelin, psihiatru german a fost primul care a realizat distincția între depresia maniacală, cunoscută astăzi sub numele de tulburare bipolară și schizofrenie [19].

Între anii 1960 și 1970, Aaron Beck a sugerat că responsabile pentru simptomele depresiei ar fi erorile în procesarea unor informații, convingerile de sine și gândurile negative. Astfel potrivit acestei teorii, oamenii aveau tendința să interpreteze orice eveniment într-un mod negativ, văzându-se totodată pe ei înșiși inadecvați și neputincioși [20].

În anii 1970, modelul medical încearcă să realizeze o asemănare a tulburărilor mintale cu boli fizice, pentru a pune în evidență că și acestea ar putea fi tratate cu ajutorul medicamentelor.

Conform explicațiilor biologice s-a subliniat faptul că factorii ce ar putea sta la baza tulburărilor depresive ar putea fi legați de anatomia și chimia creierului, de hormoni și de genetică. Această descoperire a dus la utilizarea și dezvoltarea antidepresivelor pentru tratamentul depresiei [15].

Între anii 1950-1960, medicii au încercat să clasifice depresia în mai multe subtipuri: depresie endogenă (ce avea la bază tulburări la nivel genetic sau chiar fizic) și nevrotică (influențată de problemele din exterior, precum decesul).

Ulterior, terapiile medicamentoase s-au dezvoltat, introducându-se și alte antidepresive, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, ce vizau nivelele crescute de serotonină de la nivelul creierului și care prezentau un număr mai scăzut de reacții adverse.

În prezent, medicii au ajuns la concluzia că o serie de factori stau la baza tulburărilor depresive: factori biologici, sociali și psihologici. Odată cu înțelegerea simptomatologiei depresiei, s-a pus în evidență și efectul ciclic al unor simptome: de exemplu, depresia poate determina tulburări ale apetitului, somnului, dar pe de altă parte, lipsa activității fizice, somnului și dieta pot duce la exacerbară simptomelor depresiei [24].

1.3. Clasificarea tulburărilor depresive

În tabelul 1.1 sunt clasificate tulburările depresive conform DSM-5.

Tabelul 1.1. Clasificarea tulburărilor depresive conform DSM-5

<i>Tulburare perturbatoare de dereglare a dispoziției</i>
<i>Tulburare depresivă majoră</i>
<i>Tulburare depresivă persistentă (distimia)</i>
<i>Tulburare disforică premenstruală</i>
<i>Tulburare depresivă indusă de unele medicamente/substanțe</i>
<i>Tulburare depresivă datorată unei alte afecțiuni medicale</i>

1.4. Particularități de diagnostic

1.4.1. Diagnostic diferențial

a) Sindromul de burnout

Sindromul de burnout însumează totalitatea modificărilor afective și cognitive, ce au drept rezultat o stare de epuizare apărută în cadrul unei suprasolicitări cronice legate în marea majoritate de locul de muncă sau de alte activități (de exemplu, întreținerea unei familii) [26].

Acest sindrom poate favoriza dezvoltarea unor afecțiuni specifice ale sistemului endocrin, ale aparatului cardiovascular (tulburări de ritm cardiac, hipertensiune arterială) sau chiar ale sistemului nervos, lucru ce poate duce la creșterea riscului de apariție a depresiei [26].

b) Tulburările bipolare

Tulburările bipolare sunt deseori confundate cu tulburările depresive deoarece aceste tulburări bipolare pot include și episoade de depresie. Depresie este o tulburare „unipolară”, în timp ce tulburările bipolare se caracterizează prin fluctuații ale dispoziției, de la scăderi depresive până la maxime maniacale [28].

Ambele afecțiuni necesită tratament cu medicamente și psihoterapie. Litiul este frecvent folosit în terapia tulburărilor bipolare, însă nu se folosește pentru tulburările depresive. Alături de acesta se mai folosesc și stabilizatori ai dispoziției, precum, lamotrigina, carbamazepina și valproatul [29].

c) Tulburările de personalitate borderline

Tulburarea de personalitate borderline (BPD) este definită printr-un sentiment instabil al sinelui și al celor apropiați, prin dereglarea emoțiilor și impulsurilor și prin dificultatea marcată în ceea ce privește relațiile interpersonale, frecvent asociind auto-vătămare și comportament sinucigaș [30].

Un studiu efectuat asupra interacțiunilor dintre BPD și MDD a pus în evidență faptul că ameliorarea simptomelor BPD pot duce la îmbunătățirea simptomelor MDD, însă invers nu se realizează la fel [32]. Conform acestei legături, s-a sugerat că tratamentul specific BPD poate fi eficient în ambele afecțiuni [36].

d) Deliriul

Deliriul reprezintă o tulburare acută neuropsihiatrică frecvent întâlnită la persoanele spitalizate, în raport de 1:5 [37]. Pacienții prezintă afectare cognitivă, declin funcțional pe o perioadă îndelungată, necesitând spitalizare prelungită, plasare într-un grad ridicat al bătrânilor în cadrul azilelor [38].

e) Schizofrenia

Schizofrenia reprezintă o tulburare cronică severă complexă caracterizată prin simptome pozitive și negative și prin afectarea abilității cognitive, după cum este indicat și în figura 1.4. Pentru mulți dintre pacienți, dar și pentru familiile acestora, această tulburare este invalidantă deoarece are un debut precoce, cu o evoluție cronică [41].

Deși depresia este din ce în ce mai recunoscută ca parte a psihopatologiei schizofreniei, aceasta rămâne tratată inadecvat din punct de vedere clinic [45]. Conform recomandărilor lui Siris în urma publicării articolului „Depresia în era agenților antipsihotici atipici” s-a încercat reducerea dozelor de antipsihotice sau modificarea schemei terapeutice ce include un antipsihotic atipic pentru a reduce apariția depresiei [46].

Deși antipsihoticele atipice au și efecte antidepresive, nu s-a putut stabili cu exactitate gradul eficacității terapiei exclusive cu antipsihotice asupra manifestărilor depresive în cadrul schizofreniei. În urma acestora s-a trecut la terapia combinată dintre antipsihotice și antidepresive pentru pacienții cu schizofrenie și depresie, evidențiindu-se rolul terapeutic al acestei combinații [44].

1.4.2. Diagnostic de certitudine (criterii clinice și paraclinice)

Tulburările depresive la persoanele aflate la vârsta a treia sunt adesea nediagnosticate datorită faptului că la anumiți pacienți vârstnici dispoziția depresivă și sentimentele de tristețe sunt puse în evidență doar cu ajutorul anumitor scale de autoevaluare [48].

1.5. Tratament (farmacoterapia antidepresivelor, psihoterapie)

O varietate de tratamente este disponibilă pentru tratarea tulburărilor depresive. Utilizarea terapiei farmacologice și psihoterapiei de scurtă durată (terapia cognitiv-comportamentală, terapia interpersonală) poate determina o ameliorare a simptomelor apărute în cadrul depresiei, însă se mai poate folosi și suport empiric pentru capacitatea psihoterapiei scurte (CBT) pentru prevenirea recăderilor [54].

Ghidurile Institutului Național pentru Sănătate și Excelență în Îngrijire (NICE) din 2009 recomandă ca terapia farmacologică să fie instituită următoarelor 3 categorii de pacienți:

- Pacienți cu antecedente de depresie moderată/ severă;
- Pacienți cu o prezentare anterioară de depresie subprag;
- Pacienți cu simptome depresive de cel puțin 2 ani sau care persistă în urma altor intervenții [24].

Tabelul 1.6. Liniile de utilizare a antidepresivelor

Antidepresive de primă intenție	
Opțiunea A ISRS NRI NDRI NSRI NaSSA Tianeptina Agomelatina	Opțiunea B Trazodona ADTc/ ADT
Antidepresive de linia a II-a	
Venlafaxina Duloxetina Minalcipran	Mirtazapina Tianeptina Agomelatina
Antidepresive de linia a III-a	
• asociere de 2 antidepresive din grupul A	
Antidepresive de linia a IV-a (antipsihotice atipice)	
Olanzapina Quetipina	Aripiprazol Amisulprid

Pe de altă parte, psihoterapia este folosită pentru pacienții cu simptome depresive ușoare sau cu depresie subprag, sau poate fi folosită în combinație cu terapia farmacologică la pacienții cu simptome depresive moderat-severe [75]. Metodele psihoterapeutice recomandate sunt indicate în figura 1.5 [76].

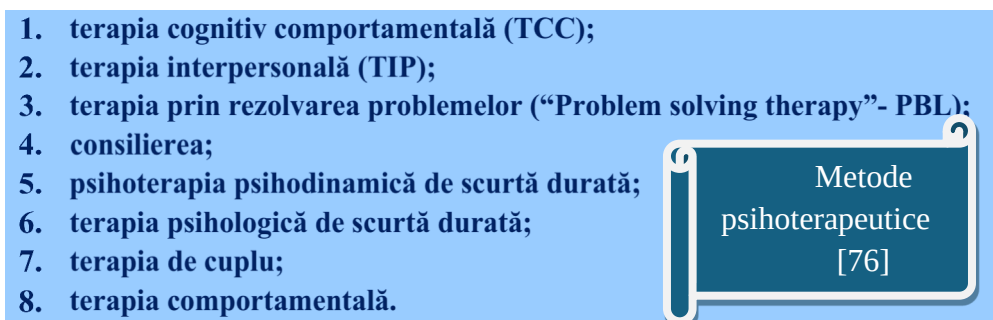


Figura 1.5. Metode psihoterapeutice [76]

Depresia vârstnicului este frecvent întâlnită în practica medicală, cu consecințe importante asupra pacientului, familiei și societății. Datorită comorbidităților asociate, adaptării modificate de statut în familie și societate, constrângerilor sociale și stresului interpersonal, pacienții vârstnici prezintă o rată crescută a rezistenței la tratament și o mortalitate ridicată [83].

1.6. Management-ul complicațiilor depresiei

Depresia este una dintre principalele cauze de dizabilități la nivel mondial. Nu numai că provoacă o afectare funcțională severă, dar afectează negativ și relațiile interpersonale, scăzând astfel calitatea vieții.

Meta-analizele studiilor randomizate au arătat că rezultatele tratamentelor depresiei sunt superioare atunci când sunt implicate și familiile pacienților în managementul acesteia.

Psihoeducația joacă un rol semnificativ în îmbunătățirea complianței pacientului și a aderenței la medicamente. Studiile recente arată că modificarea stilului de viață, inclusiv exercițiile moderate, pot ajuta la îmbunătățirea depresiei ușoare până la moderate. Screening-ul riscului de sinucidere efectuat la fiecare vizită la psihiatrie poate fi de ajutor pentru a reduce incidența sinuciderilor.

În ceea ce privește preferințele de comunicare și de luare a deciziilor, pacienții au preferat colaborarea cu medicii în timpul procesului de tratament al depresiei. Un studiu recent a arătat faptul că pacienții defavorizați cu depresie au preferat să aibă un rol activ în îngrijirea depresiei. Datorită stigmatizării depresiei, furnizorii de asistență medicală primară trebuie să se asigure că au creat un mediu sigur și de încredere în care pacienții pot discuta deschis despre depresia lor [86].

CAPITOLUL 2

CIRCUMSTANȚE SPECIALE: PACIENȚII VÂRSTNICI CUNOSCUȚI CU COMORBIDITĂȚI

Evoluția, tabloul clinic și prognosticul depresiei sunt influențate în mare măsură de comorbiditățile asociate, acestea fiind prezente în proporție de aproximativ 10-40% din cazurile diagnosticate cu tulburări depresive. Aceste comorbidități (figura 2.1) pot determina diverse interferențe din punct de vedere farmacologic modificând astfel răspunsul la tratament și poate complica evoluția depresiei [87].

În caz de prezență simultană a diferitelor comorbidități, este necesară o abordare multidisciplinară, conform căreia, tratamentul tulburărilor depresive este adaptat la tratamentul somatic și vice-versa [53].

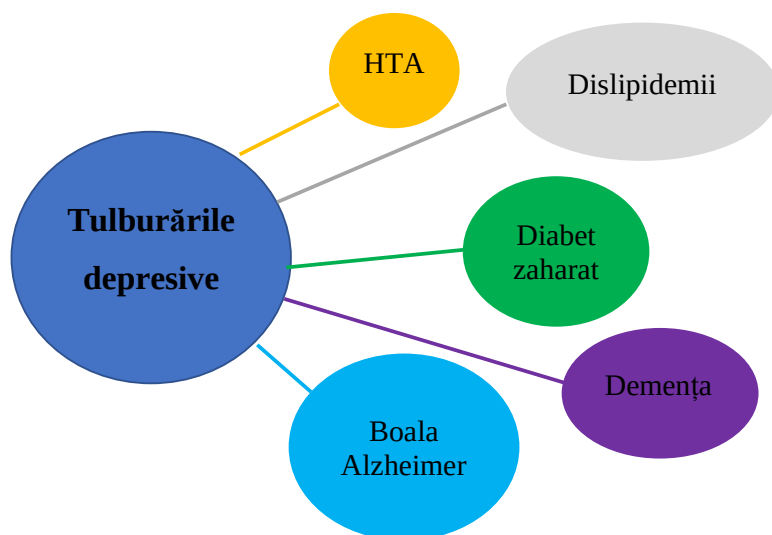


Figura 2.1. Comorbiditățile asociate tulburărilor depresive

2.1. Comorbidități asociate

2.1.1. Afecțiuni cardiace (HTA)

Bolile cardiace și depresia fac parte din cele mai frecvente afecțiuni întâlnite. În Statele Unite, conform studiului național asupra comorbidității s-a demonstrat că prevalența tulburării depresive majore este de aproximativ 16,6%, fiind mai des întâlnite în cadrul persoanelor de sex feminin. Riscul de deces cardiovascular la persoanele cu vârstă peste 80 de ani este de aproximativ 4,7 - 6,4% în cazul celor fără boli cardiace și 20,5-29,6% pentru persoanele care au 2 sau mai multe boli cardiace asociate [91].

Tulburările depresive au fost asociate în mod constant cu diferiți factori de risc pentru bolile cardiovasculare precum, fumatul și inactivitatea fizică. Datorită acestei asocieri dintre bolile cardiovasculare și depresie și mortalitatea este foarte ridicată în cazul acestor pacienți [92].

Persoanele depresive, în general sunt mai predispuse să dezvolte o boală coronariană;

meta-analizele evidențiind faptul că aceste persoane au un risc de aproximativ 1,6 ori mai mare de a dezvolta o boală de inimă în comparație cu persoanele nedepresive, risc mult mai mare în comparație și cu riscul conferit de fumatul pasiv [93].

O problemă de sănătate foarte des întâlnită la persoanele în vârstă este hipertensiunea arterială (HTA), cu o prevalență mai mare de 50% în rândul persoanelor cu vârstă de peste 50 de ani [94].

A fost evidențiată o relație între hipertensiunea arterială și simptomele depresive, descriindu-se o prevalență mai crescută a leziunilor la nivelul substanței albe, la persoanele vârstnice hipertensive, cu tulburări depresive cu debut tardiv [94].

2.1.2. Tulburări de metabolism (Diabet zaharat, avitaminoze, dislipidemii)

a) Diabetul zaharat

Depresia este o afecțiune gravă a stării de sănătate mintală. Simptomele depresiei pot face mai dificilă gestionarea cu succes a diabetului și prevenirea complicațiilor legate de diabet [118].

Diabetul zaharat este una dintre principalele cauze de mortalitate și provoacă complicații severe, inclusiv accident vascular cerebral, infarct miocardic, boală cronică de rinichi și amputație din cauza piciorului diabetic. Studiile anterioare au demonstrat asocieri bidirecționale între incidența depresiei și a diabetului zaharat.

Următoarele simptome comune ale diabetului și depresiei pot avea un impact direct asupra managementului diabetului [119]:

- pacientul refuză să ia contact cu persoanele din jur, nu merge la programările medicale și nu respectă tratamentul;
- senzația de dezamăgire pe termen lung;
- insomnii, oboseală;
- exces în alimentație;
- refuzul alimentației;
- capacitate redusă de concentrare;
- agitație;
- gânduri suicidare;
- sentimentul izolat și singur;
- senzație de tristețe dimineată;
- senzația că „nu faci niciodată nimic bine”.

Gestionarea slabă a diabetului poate provoca, de asemenea, simptome similare cu cele ale depresiei. Un nivel al zahărului din sânge prea mare sau prea scăzut, poate asocia sentimente crescute de anxietate, neliniște sau energie scăzută. Nivelurile scăzute de zahăr din sânge pot determina apariția transpirației și a tremorului, simptome similare cu anxietatea.

O meta-analiză a demonstrat o asocierie între depresie și complicațiile diabetului [122]. În acest studiu, depresia a fost asociată cu un risc crescut de complicații cardiovasculare, mortalitate, sinucidere și mortalitate de orice cauză în rândul pacienților cu diabet zaharat incident. Amploarea asocierii a fost mai mare în rândul adulților tineri decât în rândul adulților de vârstă mijlocie și în vârstă [119]. Concluzia studiului a fost aceea că pacienții cu diabet zaharat au o rată mult mai mare de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare și mortalitate de orice cauză dacă asociază tulburări depresive comorbide.

b) Avitaminozele

Alimentația poate juca un rol cheie în debutul depresiei, precum și în severitatea și durata acesteia. Pofta de mâncare scăzută, săritul peste mese și o poftă exagerată pentru alimente dulci preced deseori depresia, ba chiar pot să apară și în timpul ei [124].

Modul de alimentație al populației generale din multe țări asiatice și americane sunt adesea deficitare în mulți nutrienți, în special vitamine esențiale, minerale și acizi grași omega-3 [125].

c) Dislipidemia

Dislipidemia apare atunci când la nivelul organismului există niveluri anormale de lipide în sânge. Dislipidemia severă sau netratată poate duce la alte afecțiuni, inclusiv boala coronariană (CAD) și boala arterelor periferice (PAD) [144].

2.1.3. Afecțiuni neurologice

Tulburările depresive sunt mai des întâlnite în rândul pacienților cu afecțiuni neurologice spre deosebire de restul populației. Prin urmare, prevalența acestor tulburări depresive este estimată la 26% în rândul femeilor și la 12% în rândul bărbaților, față de pacienții neurologici unde prevalența tulburărilor depresive se situează între 30 și 50% [145].

Tulburările depresive și afecțiunile neurologice se pot manifesta în mod identic, dar mai prezintă și simptome distincte, ce pot apărea în cadrul epilepsiei, bolii Alzheimer, bolii Parkinson, realizând un obstacol în distingerea simptomelor fiecărei afecțiuni [146].

a) Boala Alzheimer

Identificarea tulburărilor depresive asociate bolii Alzheimer este adesea dificilă, mai ales în cazul pacienților cu demență moderată spre severă, deoarece simptomele tulburărilor depresive pot fi mascate de procesul bolii ducând la un diagnostic eronat. Cu toate acestea, prevalența tulburărilor depresive în cadrul bolii Alzheimer este estimată a fi în jur de 30-50%, sub forma depresiei majore sau sub formă de simptome depresive minore [148].

The Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) este cel mai frecvent instrument folosit pentru identificarea depresiei la pacienții cu boală Alzheimer [154]. The Cornell Scale for Depression and Dementia (CSDD) este un instrument dezvoltat pentru pacienții cu demență asociată depresiei, însă aceasta necesită informații de încredere pentru a realiza un diagnostic cert [155].

b) Boala Parkinson

Un review sistematic asupra prevalenței depresiei în cadrul bolii Parkinson a evidențiat: o prevalență de 17% a tulburării depresive majore, 22% a depresiei minore și o prevalență de 13% a distimiei [158]. În contrast cu acesta, unele studii evidențiază prezența simptomelor depresive în procent de 40-50%, iar altele chiar într-un procent de 90%. Simptomele similare tulburărilor depresive și bolii Parkinson, precum apatia și retardul psihomotor, pot duce la o prevalență fals crescută a simptomelor depresive. Episoadele depresive majore sunt mai des întâlnite în rândul pacienților cu forme akinetice, rigide ale bolii Parkinson [159].

c) Accidentul vascular cerebral

Rata prevalenței depresiei în urma unui accident vascular cerebral se situează între 30-50% [165]. Conform studiilor efectuate în cadrul spitalelor, prevalența tulburărilor depresive s-a situat între 25-47%: tulburarea depresivă majoră a fost prezentă în 10-27% din cazuri, iar simptomele depresive minore au apărut în procent de 11-20% [166].

Partea specială: Contribuții personale

CAPITOLUL 3

IPOTEZA DE LUCRU

Prima ipoteză de lucru, de la care am pornit, este aceea că factorul organic poate fi o cauză care complică evoluția unei tulburări depresive pe termen lung sau că afectarea organică poate fi un factor declanșator al depresiei mai ales la adulții în vârstă.

A doua ipoteză a fost că, la persoanele vârstnice, în perioada de debut a simptomatologiei o problema cu care se confruntă adesea clinicienii este diagnosticul diferențial între tulburarea depresivă și demență, acestea având o simptomatologie asemănătoare, cu câteva diferențe notabile.

În literatura de specialitate există informații potrivit cărora pacienții care prezintă tulburări depresive cu debut peste 60 de ani au asociat o incidență crescută a anomaliilor structurale cerebrale, dar și un răspuns mai slab la tratament (fapt care a determinat spitalizări mai îndelungate și mai multe simptome reziduale), cu risc crescut de progresie către demență.

Astfel, este important de amintit faptul că până și deficitul cognitiv ușor care sunt detectate de medic pe parcursul analizei caracteristicilor depresiei majore ale pacienților sunt deseori incomplet reversibile la vârstele avansate. Deficitele de tip cognitiv sunt frecvent decelate ca și elemente caracteristice ale depresiei vârstnicului, iar uneori ating nivelul de severitate al „pseudodemenței”.

Rezultatele ultimelor cercetări arată că la nivel mondial există o creștere rapidă a îmbătrânirii populației, această îmbătrânire determinând o rată crescută a tuturor afecțiunilor medicale, inclusiv a tulburărilor depresive.

Îmbătrânirea natural-biologică combină întotdeauna un amestec de percepții, atitudini și sentimente. Este un proces complex de schimbări ireversibile ce au loc la nivel celular și apar progresiv în timp. Ritmul și gradul procesului de îmbătrânire variază atât de la persoană la persoană, cât și la nivelul sistemelor organice ale fiecărei persoane în parte.

CAPITOLUL 4

MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII

Motivatia cercetării a fost aceea că prezența depresiei la persoanele vârstnice cu afecțiuni organice cronice a fost sub atenția literaturii de psihiatrie și medicală generală timp de mulți ani, subliniind impactul stresului și a corelațiilor fiziologice ale depresiei ca factori precipitanți care afectează boala fizică.

Obiectivele principale

Primul studiu se referă la analiza nivelului de cunoaștere a sănătății mentale, identificarea, tratarea și gestionarea depresiei la persoanele cu vârstă de 65 ani și peste, care au, de asemenea, o problemă cronică de sănătate fizică, cum ar fi, bolile cardiovasculare, neurodegenerative, alte tulburări psihice asociate sau diabetul zaharat, să accentuăm impactul, adesea negativ, pe care prezența depresiei îl are asupra calității vieții la pacienții geriatrici.

Al doilea studiu are ca obiectiv principal impactul pandemiei Covid-19 asupra pacienților în vârstă cu tulburare depresivă.

Al treilea studiu este dedicat pacienților vârstnici cu boli rare care au dezvoltat o tulburare depresivă și consecințele acestei asocieri asupra managementului bolii somatice.

Obiective specifice

1. Să analizăm semnificațiile statistice și diferențele relevante între tipul de tulburare depresivă și caracteristicile clinice și socio-demografice ale subiecților urmăriți.
2. Să identificăm principalele simptome depresive psihice și somatice, inclusiv ideea suicidară, la pacienții vârstnici prezenți în studiu.
3. Să efectuăm o analiză a factorilor socio-economici care joacă un rol important în declanșarea depresiei, vom discuta despre pensionare, singurătate, doliu.
4. Să identificăm comorbiditățile somatice și psihiatrice asociate tulburării depresive și să analizăm evoluția în timp a severității depresiei prin compararea scorului obținut la testele de evaluare a depresiei.
5. Să analizăm tipurile de tratament antidepresiv prescrise pentru pacienți în funcție de afecțiunea cronică asociată și să identificăm tendințele în administrarea acestor clase de medicamente.

CAPITOLUL 5

STUDIU 1. IDENTIFICAREA CARACTERISTICILOR DEMOGRAFICE, TIPULUI DE DEPRESIE, COMORBIDITĂȚILOR ASOCIATE ȘI MANAGEMENTUL DEPRESIEI LA PACIENȚII VÂRSTNICI – STUDIU RETROSPECTIV

Diagnosticul dual depresie-boala organică cronică are implicații în ceea ce privește managementul tulburării depresive, dar și al comorbidităților asociate.

5.1. Scopul cercetării

Evaluarea tulburărilor depresive din bolile cronice (HTA, Diabet zaharat, Demență) la persoanele vârstnice, deoarece depresia la această categorie de pacienți are câteva particularități legate atât de prezența afecțiunilor cronice, cât și de evenimentele cu impact emoțional ce au loc în această perioadă dintre care sunt de menționat: pensionarea, plecarea copiilor din casa părintească, pierderea partenerului de viață.

Studiul urmărește evaluarea și analiza particularităților demografice, clinice și terapeutice ale depresiei la adulții vârstnici care au diagnostic secundar afecțiuni organice cronice.

5.2. Materiale și metode

În acest studiu, se urmărește evaluarea și analiza particularităților demografice, clinice și terapeutice ale depresiei la adulții vârstnici care au diagnostic secundar afecțiuni organice cronice. Lotul de pacienți a fost selectat prin consultarea arhivei electronice a Spitalului Clinic de Psihiatrie "Elisabeta Doamna" Galați și analiza foilor de observație a pacienților, aceștia exprimându-și consimțământul privind utilizarea informațiilor medicale personale în scop științific în momentul internării prin semnarea consimțământului informativ atașat foii de observație. Am păstrat sub caracterul anonimatului datele personale (prenume, nume, adresa din cartea de identitate, cod numeric personal).

Primind acordul conducerii spitalului și avizul de la Comisia de Etică, am accesat baza de date electronice și am selectat, pentru anul 2018 pacienții vârstnici care au fost diagnosticați cu Episod depresiv sau Tulburare depresivă și care aveau ca diagnostic secundar o afecțiune somatică. Astfel, după ce am aplicat criteriile prestabilite de includere și excludere, am obținut un număr total de 126 pacienți. Din punct de vedere al caracteristicilor studiului de față amintim faptul că este de tip longitudinal, retrospectiv, cu caracter descriptiv efectuat în perioada Ianuarie 2018 – Decembrie 2022.

Criteriile de includere în cercetare au fost: pacienți având vârsta de 65 de ani și peste, care îndeplinesc criteriile de diagnostic conform ICD-10 sau DSM IV pentru o formă de depresie, care au asociat comorbidități somatice, internați voluntar în spital prin semnarea consimțământului pentru internare și cu un nivel minim de școlarizare (minim 8 clase).

Criteriile de excludere au fost: pacienții cu vârsta sub 65 de ani, pacienții care au tutore și nu au dreptul legal de a semna consimțământul, pacienții ce asociază deficit mental sau psihoze, pacienții care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru tulburare depresivă și

nu au comorbidități somatice prezente ca diagnostic secundar.

Pentru a evalua intensitatea depresiei în momentul internării precum și răspunsul la tratament a fost utilizată scala Hamilton Depressive Rating Scale (HAM-D), a fost folosit chestionarul cu 17 itemi. Rezultatele obținute ne arată intensitatea depresiei în funcție de scorul obținut: (0-7) normal, (8-17) depresie ușoară, (18-25) depresie moderată, (>26) depresie severă. Pentru evaluarea deficitului cognitiv a fost folosit testul Mini Mental State Examination (MMSE) care evaluează în dinamică progresia bolii de la forma ușoară (scor 24-21), medie (scor 20-10), severă (scor ≤ 9).

Datele colectate au fost introduse în Microsoft Excel, unul dintre cele mai folosite programe de software utilizat pentru analiza statistică la nivel mondial.

Baza de date conține 126 de cazuri de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Informațiile despre aceștia sunt de tip numeric (cantitative), de exemplu: vârsta, scorul MMSE, numărul de zile de internare etc.), sau de tip atributiv (calitativ), de exemplu: genul masculin/feminin, mediul de proveniență rural/urban, diagnostic, dispoziție depresivă da/nu etc.

Analiza statistică a datelor a fost realizată folosind pachetul software IBM SPSS Statistics (Statistical Package for Social Sciences), versiunea 28.

Pentru datele numerice am realizat **analiza statistică descriptivă** calculând valoarea minimă, valoarea, maximă, valoarea medie, deviația standard și mediana.

Analiza frecvențelor este caracteristică pentru variabilele categoriale (nominale).

Testul chi-pătrat (χ^2) scoate în evidență gradul de asociere dintre două variabile categoriale.

Dacă probabilitatea asociată testului este mai mare decât pragul de semnificație, $\alpha = 0.05$, se acceptă ipoteza H_0 și decidem că nu există diferențe semnificative între cele două variabile. În caz contrar, spunem că există o legătură între variabilele analizate. În situația în care, numărul cazurilor așteptate a fost mai mic de 5 în peste 25% dintre celule, am considerat pentru semnificația statistică a asocierii Raportul de verosimilitate (Likelihood Ratio).

Testul t pentru eșantioane independente este utilizat pentru testarea diferenței dintre mediile aceleiași variabile măsurate pe două grupuri, formate din subiecți diferiți. Teoretic, testul t poate fi utilizat pentru eșantioane oricât de mici dacă distribuția de eșantionare pentru cele două grupuri este normală și dacă varianța valorilor în cele două grupuri nu diferă semnificativ.

Egalitatea varianței este testată cu **testul Levène**, iar în funcție de rezultatul său, programul calculează testul t pe două căi.

Ipoteze:

- H_0 : Nu există diferențe semnificative între grupuri;
- H_1 : Există diferențe semnificative între grupuri.

Dacă probabilitatea asociată testului este mai mare decât pragul de semnificație, $\alpha = 0.05$, se acceptă ipoteza H_0 și decidem că nu există diferențe semnificative între cele două grupuri considerate. În caz contrar, se acceptă ipoteza alternativă.

Din tabelul rezultat în urma acestui test ne interesează: valoarea t – valoarea testului, p (Sig. (2-tailed)) – probabilitatea asociată testului, diferența dintre medii, deviația standard a diferenței și intervalul de încredere de 95% al diferenței dintre medii.

Analiza ANOVA este o procedură care permite compararea diferențelor dintre mediile unei variabile definită la nivelul a trei sau mai multor grupuri formate din indivizi diferiți. Valorile variabilei dependente sunt exprimate pe scala cantitativă (interval sau raport), iar variabila independentă este de tip categorial.

5.3. Rezultate

În anul 2018 la nivelul Spitalului Clinic de Psihiatrie "Elisabeta doamna" Galați au fost internați 1231 pacienți cu tulburări din spectrul depresiv dintre care am filtrat un număr de 405 (33% din total) au fost pacienți care au îndeplinit criteriul de includere vârsta de 65 de ani și peste. Ulterior am efectuat o a doua filtrare a pacienților eligibili pe baza unui diagnostic secundar de afecțiune somatică.

După realizarea celor două filtrări am ajuns la concluzia că la nivelul anului 2018 au fost internați în spital un număr de 126 pacienți care au îndeplinit criteriile de includere în studiu. Fiecare dintre aceștia au prezentat ca și diagnostic de internare o variabilă de spectru depresiv, potrivit ICD-10 și a scalei Hamilton. Este important de amintit faptul că pacienții au beneficiat din momentul sosirii, de monitorizare continuă, s-au analizat comorbiditățile asociate, dar și evoluțiile nefavorabile sau orice alt fenomen de natură psihiatrică asociat.

Toți pacienții incluși au întrunit criteriile unui diagnostic conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Mentale și de Comportament (ICD-10), astfel:

- F32.00 – Episod depresiv ușor;
- F32.10 – Episod depresiv moderat;
- F32.20 – Episod depresiv sever fara simptome psihotice;
- F32.30 – Episod depresiv sever cu simptome psihotice;
- F33.20 – Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever fără simptome psihotice;
- F33.30 – Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever cu simptome psihotice.

Toți acești pacienți, indiferent de caracteristicile socio-demografice asociază comorbidități precum: bolile cardiovasculare, diabetul zaharat sau asocierea altor patologii psihiatrice (Boala Alzheimer, demența sau tulburări de anxietate).

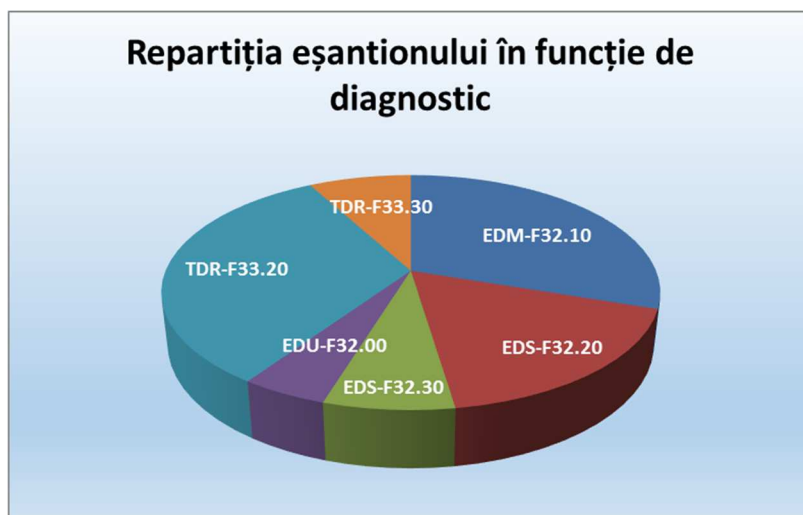


Figura 5.1. Distribuția cazurilor în funcție de diagnosticul psihiatric

Analiza datelor prezentate în figura 5.1 de mai sus sugerează că la adulții vârstnici ponderea cea mai mare (32,50 %) este a diagnosticului de Tulburare depresivă recurentă cu

episod sever fără simptome psihotice, urmată de Episodul depresiv moderat (30,20%) și Episod depresiv sever fără simptome psihotice (17,50%), celelalte diagnostice regăsindu-se în proporții mai mici.

Din punct de vedere al repartiției în funcție de gen (figura 5.2), am constatat faptul că peste 70% dintre pacienții din studiu sunt de gen feminin. Raportat la populația generală unde proporțiile sunt aproximativ egale, această distribuție sugerează o prevalență crescută a afecțiunilor depresive în cazul femeilor.

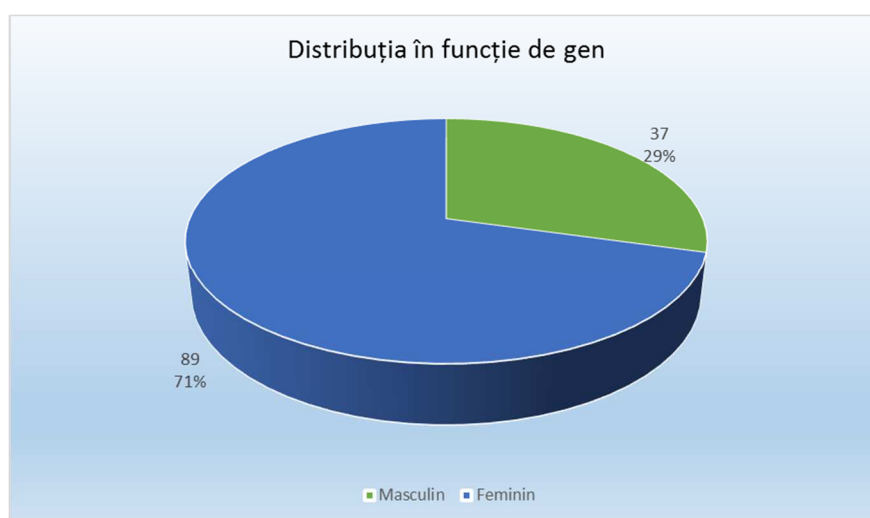


Figura 5.2. Distribuția cazurilor în funcție de gen

Din punct de vedere a distribuției în funcție de grupa de vârstă, cei mai mulți pacienți, aproximativ 3% au avut vârsta cuprinsă în intervalul 65-69 ani, proporția acestora scăzând odată cu înaintarea în vârstă.

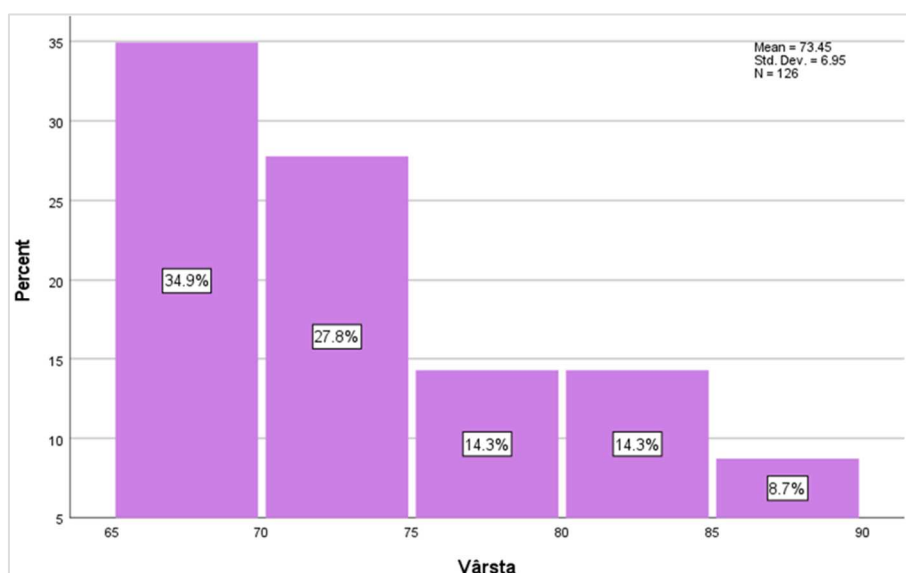


Figura 5.4. Distribuția cazurilor în funcție de vârstă

Din punct de vedere al distribuției cazurilor funcție de mediul de proveniență, a rezultat faptul că din totalul celor 126 de pacienți din lotul analizat, un număr de 78 au provenit din

mediul urban, reprezentând aproximativ 62%, pacienții din mediul rural regăsindu-se în procent de 38%.

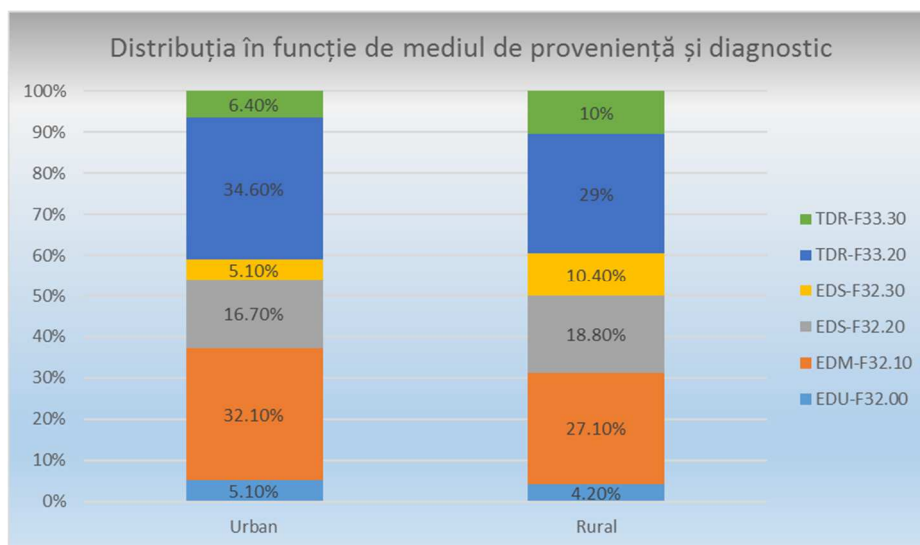


Figura 5.7. Distribuția cazurilor în funcție de mediul de proveniență și diagnostic

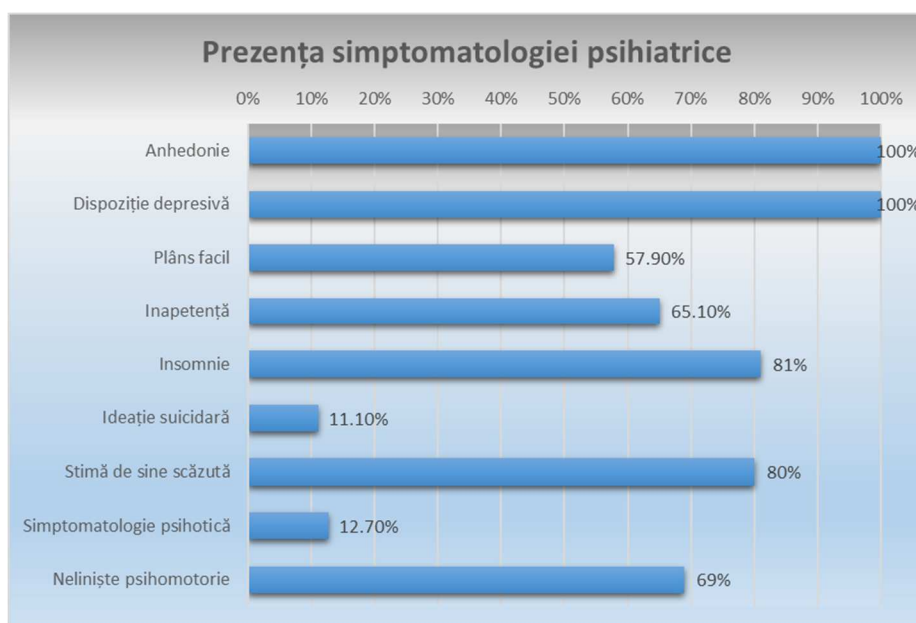


Figura 5.11. Prezența simptomatologiei psihiatrice la nivelul lotului de pacienți

Figura 5.11, de mai sus reprezintă imaginea centralizată a simptomatologiei psihiatrice asociate la nivelul lotului studiat. Anhedonia, simptomul dominant (100%) se manifestă ca o reducere a plăcerii de a face diverse activități anterior aceste fiind făcute cu plăcere, o pierdere a interesului pentru activități și deasemenea răspunsul emoțional este diminuat. În cazul pacienților ce asociază și un declin cognitiv aceasta se poate limita la o scădere a activității și o ușoară pierdere a intereselor. Un al doilea simptom dominant este dispoziția depresivă care se regăsește la fiecare dintre pacienții din grupul de studiu (100%).

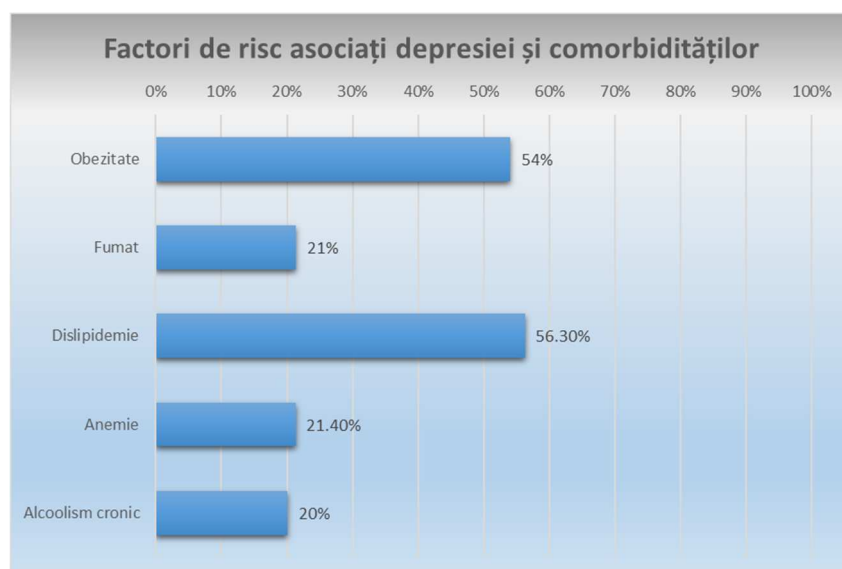


Figura 5.13. Factori de risc asociați depresiei și comorbidităților

În ceea ce privește anemia (figura 5.13), aceasta a fost diagnosticată la 21,4% dintre pacienți. Cu toate acestea, rezultatul testelor de asociere, indică lipsa unei asocieri semnificative statistic între tipul depresiei și existența anemiei

La nivelul întregului lot, mai mult de jumătate dintre pacienți prezintă obezitate. Analizând în funcție de diagnostic, am observat unele diferențe, dar acestea nu au fost semnificative statistic ($p=0,823$).

În privința fumatului, din totalul pacienților, aproximativ o cincime sunt fumători. Aceste valori se încadrează în valorile cunoscute pentru populația generală. Analizând proporția fumătorilor în funcție de diagnosticul acestora, se pot observa procente mai mari în cazul episoadelor depresive și în cazul tulburărilor depresive recurente severe, cu simptome psihotice.

Asocierea dintre consumul de alcool și tulburarea depresivă este complexă implicând nenumărate probleme de diagnostic și tratament.

În cadrul acestor categorii de persoane geriatrice, există unele deosebiri, mai ales privind modul de adaptare la schimbările induse de vârsta înaintată, având nevoi și probleme specifice. Un factor diferit este atitudinea față de procesul de îmbătrânire, știind că nu toți vârstnicii reacționează identic față de evenimentele care le marchează viața după vârsta de 65 de ani.

Locuitul singur a fost prezent la peste jumătate dintre pacienți, astfel, din totalul celor 126 de pacienți din acest studiu, 67 au declarat că locuiesc singuri. Din punct de vedere al procentelor, în funcție de diagnostic, am observat faptul că formele mai puțin severe se asociază cu locuitul împreună cu membri ai familiei, iar pe măsură ce formele de depresie devin mai severe, sau asociază și alte manifestări, există o tendință de creștere a procentului celor care locuiesc singuri.

Pensionarea reprezintă un alt moment important al vieții pacienților, ce poate avea o influență semnificativă asupra stării de sănătate a vârstnicului. Din întregul lot de pacienți un număr de 30 (23,8%) au specificat ca unul dintre factorii declanșatori ai depresiei faptul că au ieșit la pensie, adică aproximativ un sfert de pacienți.

Tabelul 5.23. Corelații pensionare/diagnostic

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	12.614 ^a	5	.027
Likelihood Ratio	15.831	5	.007
Linear-by-Linear Association	5.086	1	.024
N of Valid Cases	126		

a. 4 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .95.

Un alt factor social care poate fi un factor trigger pentru depresie este perioada de doliu. Doliul reprezintă o perioadă de tristețe normală ce apare după pierderea unei ființe dragi. Atunci când perioada de tristețe durează mai mult de trei luni apare depresia de doliu care necesită intervenție terapeutică.

Doliul este corelat cu tentativa de suicid, astfel, tentativa de suicid apare la 42.86% dintre pacienții din eșantion care sunt în doliu și la 9.24% dintre pacienții din grupul analizat care nu sunt în doliu. Remisiunea completă este prezentă la 42.86% dintre pacienții din eșantion care sunt în doliu și la 83.19% dintre pacienții din grupul analizat care nu sunt în doliu.

Doliul a fost prezent în situații de diagnostic mai sever, în procente de aproximativ 10%. Diferențele observate nu au fost semnificative statistic, astfel nu se poate afirma faptul că doliul se asociază cu un anumit tip de diagnostic ce implică depresia.

În ceea ce privește instituționalizarea, la nivelul întregului lot, aproximativ 8% dintre pacienți trăiesc într-un mediu instituționalizat. Procente mai mari ale celor instituționalizați au fost constatate în cazul episoadelor depresive moderate și a celor severe, cu sau fără manifestări psihotice.

Puțin peste jumătate dintre pacienții din studiu au beneficiat de suport familial. Procentele cele mai ridicate au fost observate mai ales în cazul afecțiunilor mai puțin severe, unde peste două treimi dintre pacienți au beneficiat de suport familial. Episoadele depresive severe s-au asociat cu un procent mai mic al prezenței suportului familial, acesta variind între 40 și 45% în funcție de diagnostic. În cazul tulburărilor depresive recurente am observat cel mai mare procentaj, de aproximativ 65%, astfel putem concluziona că lipsa suportului familial poate fi un factor important în ceea ce privește recurența depresiei la pacienții geriatrici.

Analiza statistică corelațiilor dintre prezența suportului familial și diferitele tipuri de tulburare depresivă (tabelul 5.26) are ca rezultat faptul că există o corelație între cele două variabile ($p < 0,041$).

Tabelul 5.26. Corelații suport familial/ diagnostic

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	9.985 ^a	5	0.076
Likelihood Ratio	10.162	5	0.071
Linear-by-Linear Association	4.170	1	0.041
N of Valid Cases	126		

a. 5 cells (41.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.95.

Anxietatea a fost prezentă la aproximativ jumătate dintre pacienți, cu procente mai ridicate în cazul celor cu episoade depresive severe (peste două treimi dintre pacienți prezentând și tulburări de anxietate), iar cele mai scăzute procente în cazul tulburărilor depresive recurente fără manifestări psihotice, unde mai puțin de 40% au prezentat și tulburări de anxietate.

Din numeroasele studii efectuate se cunoaște faptul că un episod depresiv netratat poate avea o durată de la câteva luni până la câțiva ani. Persoanele care au boli cronice, tulburări de somn, dureri cronice, anxietate sunt mai susceptibile de a dezvolta depresie. Dacă depresia este însoțită și de o tulburare de consum de alcool este necesară tratarea ambelor afecțiuni, deoarece alcoolul poate înrăutăți simptomele depresive, persoana va încerca să le cupeze crescând consumul de alcool și astfel vorbim de un cerc vicios.

Am efectuat analiza terapiei antidepressive pentru pacienții din lotul studiat și am remarcat că au fost folosite toate clasele de medicamente cunoscute, unele în procent de 46%, cum ar fi SNRI, altele au fost folosite doar la 29% din pacienți și vorbim despre Tianeptinum (figura 5.24).

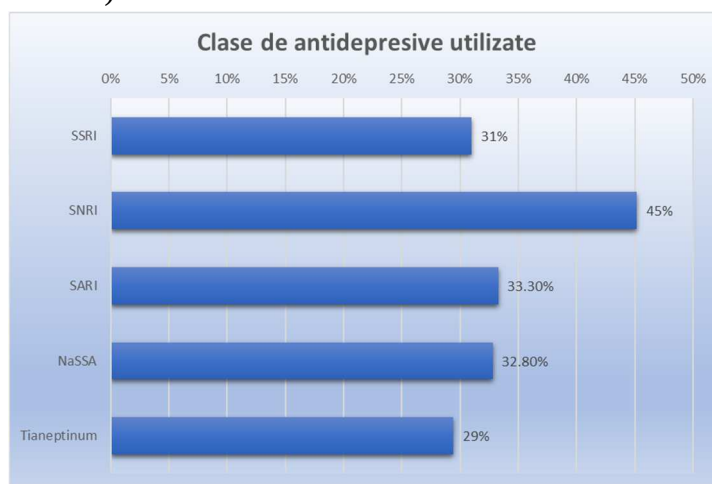


Figura 5.24. Clase de antidepressive utilizate

Pentru simptomatologia psihiatrică asociată au fost folosite anxioliticele și hipnoinductoarele la 50% dintre pacienți iar la pacienții cu simptome psihotice au fost asociate medicației și antipsihoticele în procent de 11%.

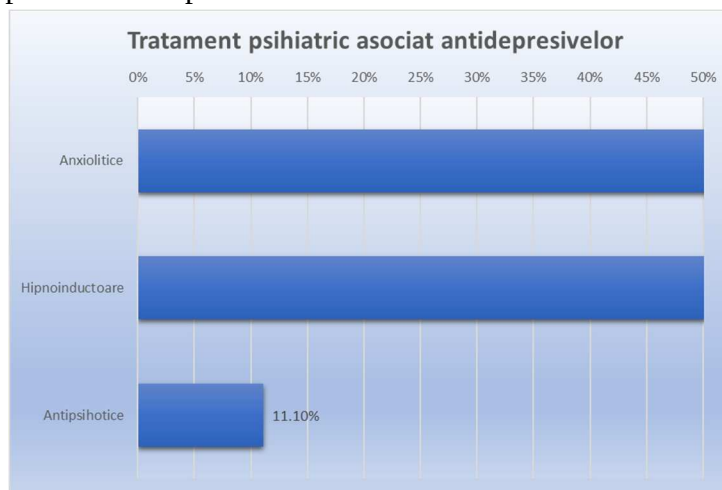


Figura 5.25. Tratament psihiatric asociat antidepressivelor

Antidementialele au fost utilizate la 4 din 5 pacienți, acest aspect fiind motivat de prevalența crescută a demenței în rândul pacienților din acest studiu. Tulburările depresive recurente s-au asociat, nesemnificativ statistic, cu o utilizare mai scăzută a antidementialelor, acestea fiind utilizate la 70-75% dintre acești pacienți.

Neurotroficele sunt utilizate la aproape toți pacienții, respectiv aproximativ 94% dintre aceștia. Procentul cel mai redus al utilizării neurotroficelor a fost observat în cazul pacienților cu tulburări depresive recurente fără manifestări psihotice (82,9%) . Astfel, aceste diferențe au fost semnificative statistic ($p=0,016$).

Luând în considerare procentul ridicat de pacienți cu diagnostic de tulburări cardiovasculare, și procentul celor care urmează tratament antihipertensiv este unul de asemenea ridicat, peste 62% dintre pacienți utilizând o astfel de medicație. Acest aspect este unul pozitiv, indicând o rată mare de utilizare a medicației antihipertensive. Fără a exista diferențe semnificative statistic în funcție de tipul de diagnostic, am observat existența unei variații a utilizării antihipertensivelor între 55,6% și 70% dintre pacienți.

Antidiabeticele se bucură de asemenea de o utilizare corespunzătoare, procentele de utilizare ale acestora fiind asemănătoare cu cele ale prezenței diabetului. Nu au fost observate diferențe semnificative statistic între tipurile de diagnostice, procentele variind între 22,2% în cazul episoadelor depresive severe cu manifestări psihotice și 50% în cazul tulburărilor depresive recurente cu manifestări psihotice.

Un procent relativ redus de pacienți au beneficiat în evoluție de psihoterapie. Cel mai des, psihoterapia a fost prezentă în cazul celor cu episoade depresive ușoare și medii, cu proporții de 33,3% respectiv 26,3%. În celelalte situații, procentul pacienților care au beneficiat de psihoterapie a variat între 4,8% și 11,1%.

Sub tratament antidepresiv evoluția unui episod parcurge mai multe faze și prima fază este cea acută care necesită măsuri terapeutice imediate, apoi urmează remisiunea definită prin ameliorarea simptomelor. Recurența este reprezentată de apariția unui nou episod depresiv după cel puțin șase luni de la remisiune.

Din totalul pacienților incluși în studiu, mai puțin de un sfert (23%) au prezentat remisiune. Analizând datele în funcție de diagnostic, am constatat faptul că cele mai mari rate de remisiune completă au fost observate la pacienții cu EDU-F32.00 cu 83,3% respectiv TDR-F33.30 (60%), iar cele mai mici rate de remisiune completă în cazul diagnosticelor de EDS-F32.20 cu 4,5% respectiv EDM-F32.10 cu 15,8%,.

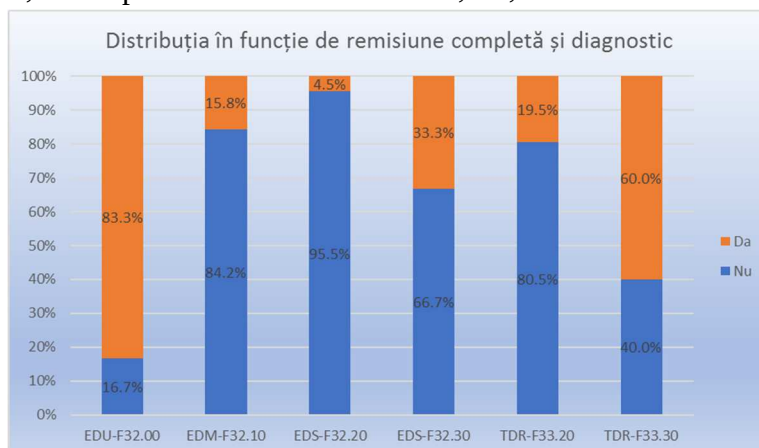


Figura 5.38. Distribuția cazurilor în funcție de remisiune completă și diagnostic

Dacă simptomatologia depresivă reapare în primele șase săptămâni după remisiune vorbim despre recădere, iar rezultatele sunt indicate în figura 5.39.

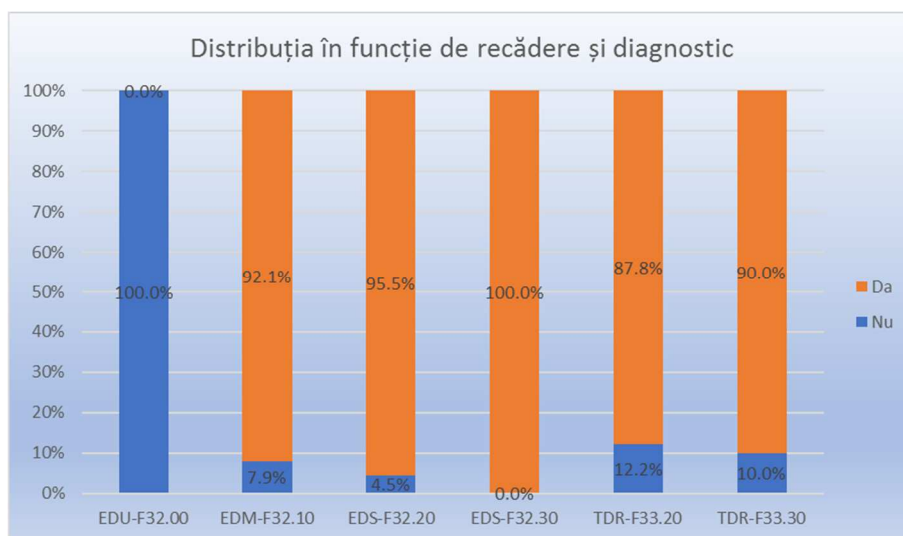


Figura 5.39. Distribuția cazurilor în funcție de recădere și diagnostic

Recurența este reprezentată de apariția unui nou episod depresiv după cel puțin șase luni de la remisiune.

Cu excepția situației de episod depresiv ușor, pentru care recurența a fost de 16,7%, pentru celelalte situații recurența a fost aproape totală, singura diferență fiind în cazul episodului depresiv severă fără manifestări psihotice, caz în care recurența a fost de 95%. În toate celelalte situații, recurența a fost de 100%, după cum se observă în tabelul 5.46.

Tabelul 5.46. Frecvența recurenței în funcție de diagnostic

Recurenta * Diagnostic Crosstabulation							
		Recurenta				Total	
		Nu		Da			
		Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic
Diagnostic	EDU-F32.00	5	83.3%	1	16.7%	6	100.0%
	EDM-F32.10	0	0.0%	38	100.0%	38	100.0%
	EDS-F32.20	1	4.5%	21	95.5%	22	100.0%
	EDS-F32.30	0	0.0%	9	100.0%	9	100.0%
	TDR-F33.20	0	0.0%	41	100.0%	41	100.0%
	TDR-F33.30	0	0.0%	10	100.0%	10	100.0%
Total		6	4.8%	120	95.2%	126	100.0%

Am evaluat modul în care scorul MMSE a evoluat comparativ între momentul diagnosticului depresiei și anul 2021.

Astfel, în cazul tuturor tipurilor de diagnostic am observat modificări în sensul scăderii scorului MMSE, așa cum se poate observa în figura 5.41

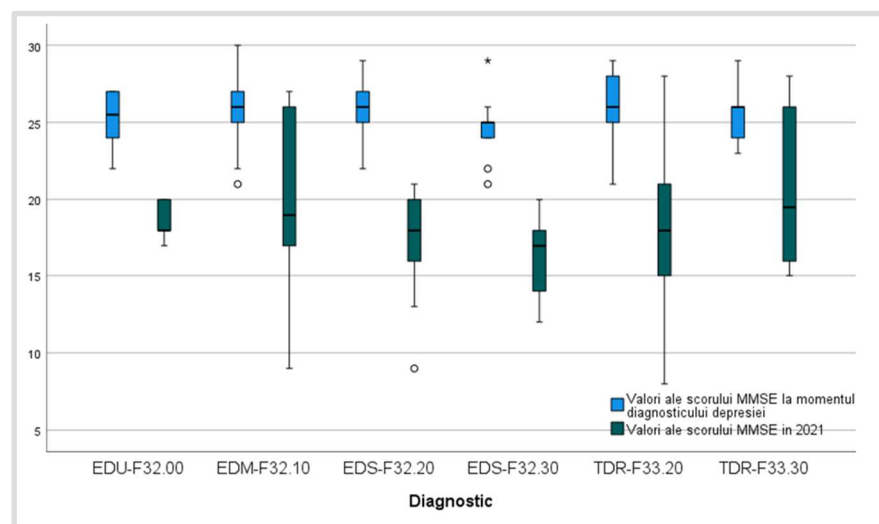


Figura 5.41. Evoluția scorului MMSE

Se observă faptul că inițial valorile scorului MMSE au fost aproximativ la fel, cu valori medii cuprinse între 24,67 și 26, iar în anul 2021 de asemenea valorile medii au prezentat variații relativ mici (scoruri cuprinse între 16,11 și 19,39). Se observă, prin analiza datelor referitoare la variabilitatea rezultatelor, faptul că în anul 2021 rezultatele au prezentat, pentru toate diagnosticele (mai puțin episod depresiv ușor), o variabilitate crescută, indicând un răspuns mai puțin omogen, indiferent de diagnosticul de depresie.

Astfel, comparând valorile scorului MMSE la debut și cele din anul 2021, am observat existența unei diferențe medii de 7,2 puncte, cu interval de încredere 6,4 – 7,9. Această diferență a fost semnificativă statistic ($p < 0,001$).

Tabelul 5.49. Corelații între valoarea scorului MMSE la debutul depresiei și anul 2021

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Valori ale scorului MMSE la momentul diagnosticului depresiei	25.76	126	2.002	0.178
	Valori ale scorului MMSE in 2021	18.56	126	4.767	0.425

Paired Samples Test					
				Pair 1	
				Valori ale scorului MMSE la momentul diagnosticului depresiei – Valori ale scorului MMSE in 2021	
Paired Differences	Mean			7.206	
	Std. Deviation			4.340	
	Std. Error Mean			0.387	
	95% Confidence Interval of the Lower Difference			6.441	
				Upper	7.972
T				18.638	
Df				125	
Sig. (2-tailed)				0.000	

Am analizat modul în care scorul MMSE evoluează, ținând cont atât de diagnostic, cât și de vârsta pacienților, sexul acestora și mediul de proveniență. Pentru realizarea acestei analize am utilizat testul ANOVA pentru măsuri repetate. Modelul a cuprins cele două valori ale scorului MMSE. Am diagnosticul, sexul, mediul de proveniență și vârsta ca factori de analizat.

Modelul creat nu a respectat asumția pentru sfericitate, rezultatul testului de sfericitate fiind semnificativ statistic. Ca urmare, rezultatul pentru determinare semnificației statistice a diferențelor este bazat pe corecția Greenhouse-Geisser (tabelul 5.50).

Tabelul 5.50. Corecția Greenhouse-Geisser pentru testul MMSE

<i>Mauchly's Test of Sphericity^a</i>							
Measure: MMSE							
Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
Timp	1.000	0.000	0	.	1.000	1.000	1.000
Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.							
a. Design: Intercept + vârstă + Diagnostic1scrTDREDMetc + GEN + MP + Diagnostic1scrTDREDMetc * GEN + Diagnostic1scrTDREDMetc * MP + GEN * MP + Diagnostic1scrTDREDMetc * GEN * MP							
Within Subjects Design: Timp							
b. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.							

În figurile 5.42, 5.43 este redat modul în care a variat valoarea medie a scorului MMSE, ajustat pentru vârstă.

Analiza în funcție de diagnostic demonstrează scăderi semnificative în cazul tuturor diagnosticelor, iar așa cum a reieșit din testarea statistică, diferențele dintre ele sunt nesemnificative statistic.

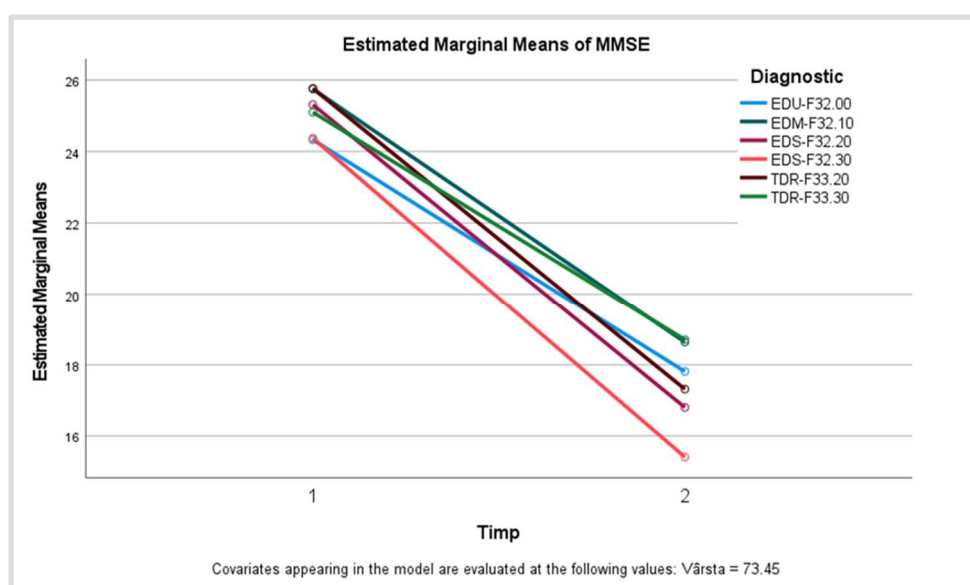


Figura 5.42. Evoluția scorului MMSE în funcție de diagnostic

În ceea ce privește scăderea scorului în funcție de sexul pacienților, corectat pentru vârsta acestora, am observat o scădere mai accentuată a scorului în cazul pacienților de sex masculin.

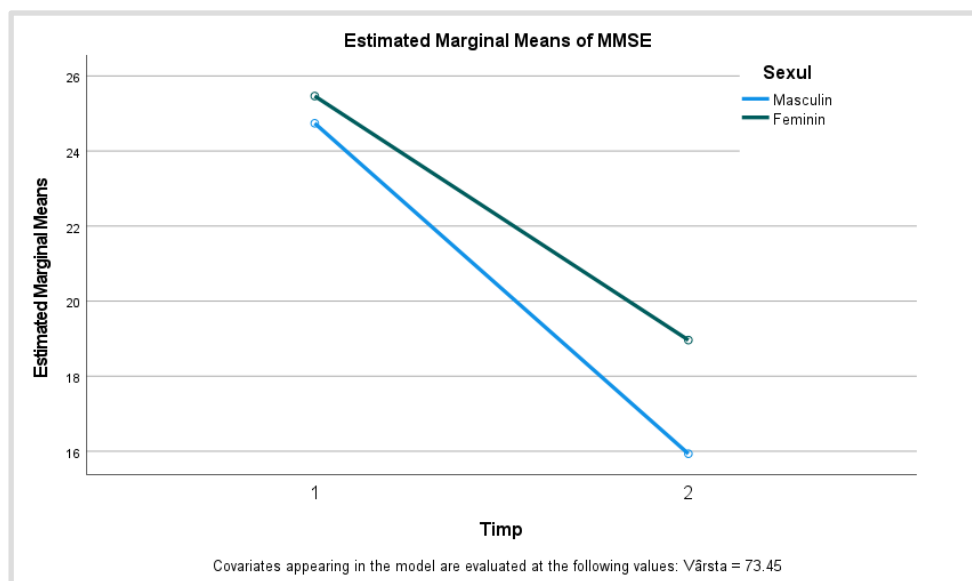


Figura 5.43. Evoluția scorului MMSE în funcție de gen

Analizând modul în care a evoluat scorul HAM-D se observă o scădere a acestui scor în timp, așa cum reiese din figura 5.45.

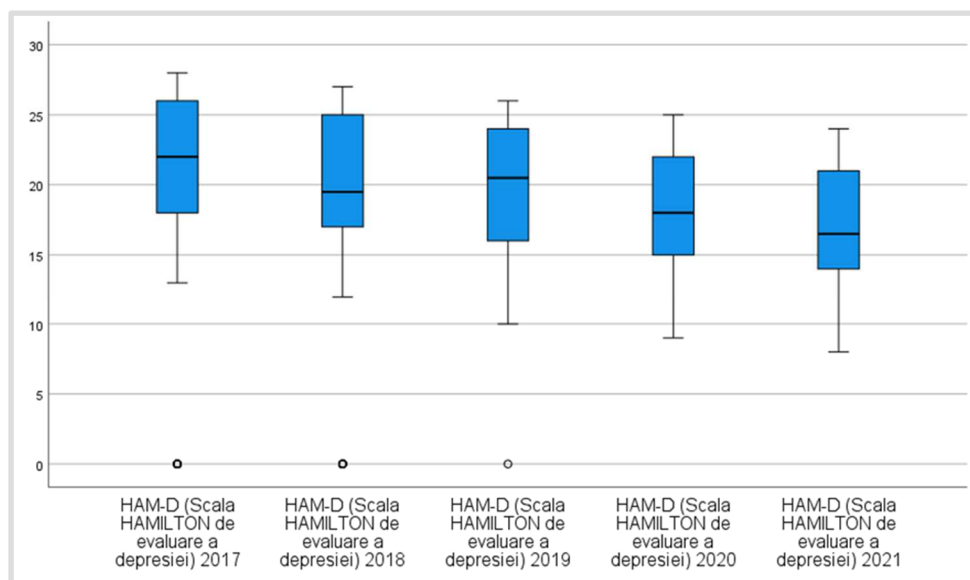


Figura 5.45. Evoluția scorului HAM-D

Pentru a analiza modul în care scorul HAM-D evoluează, ținând cont de diagnostic, vârstă, sex și mediul de proveniență, am utilizat testul repeated measures ANOVA.

Un aspect esențial al acestui test este reprezentat de respectarea asumției de sfericitate. Acest aspect este important pentru interpretarea ulterioară a rezultatelor. În cazul de față, rezultatul semnificativ statistic ($p < 0,001$) indică faptul că aceasta nu este respectată,

drept urmare, în analiză am utilizat rezultatele obținute în urma aplicării corecției Greenhouse-Geisser.

Astfel, am constatat faptul că există diferențe semnificative statistic în funcție de momentul evaluării, scăderea scorului mediu al HAM-D fiind semnificativă statistic ($p=0,041$). De asemenea, diferențe semnificative statistic au fost constatate și în cazul tipului de diagnostic ($p<0,001$) și atunci când a fost luat în calcul atât tipul de diagnostic cât și genul pacienților sau mediul de proveniență ($p=0,005$ respectiv $p<0,001$). Deși luat separat genul și mediul de proveniență nu au influențat semnificativ statistic scorul HAM-D, interacțiunea acestora este semnificativă statistic $p=0,005$.

Compararea pe perechi a scorului HAM-D indică faptul că diferențe semnificative statistic au fost observate între momentul inițial și măsurarea a 3-a ($p=0,009$), urmată de diferențe observate între măsurarea a 3-a și cele care au urmat. De asemenea, diferențe semnificative statistic au fost observate între penultima și ultima măsurătoare, în sensul scăderii valorii scorului.

În funcție de tipul de diagnostic, nu am observat diferențe semnificative statistic ($p=0,679$) între tipurile de diagnostic, deși unele diferențe au existat (tabelul 5.55). Cele mai ridicate procente ale prezenței hipertensiunii arteriale au fost observate în cazul pacienților cu tulburări depresive recurente cu episoade psihotice (70%), iar cel mai redus procent în cazul celor cu episod depresiv sever cu episoade psihotice (55,6%), aspect ce nu a fost influențat de vârsta pacienților (neexistând o diferență semnificativă a acestuia în funcție de diagnostic).

Tabelul 5.55. Distribuția cazurilor cu Tulburari depresive și HTA

Crosstab							
		Hipertensiune Arterială				Total	
		Nu		Da			
		Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic		
Diagnostic	EDU-F32.00	2	33.3%	4	66.7%	6	100.0%
	EDM-F32.10	13	34.2%	25	65.8%	38	100.0%
	EDS-F32.20	8	36.4%	14	63.6%	22	100.0%
	EDS-F32.30	4	44.4%	5	55.6%	9	100.0%
	TDR-F33.20	17	41.5%	24	58.5%	41	100.0%
	TDR-F33.30	3	30.0%	7	70.0%	10	100.0%
Total		47	37.3%	79	62.7%	126	100.0%

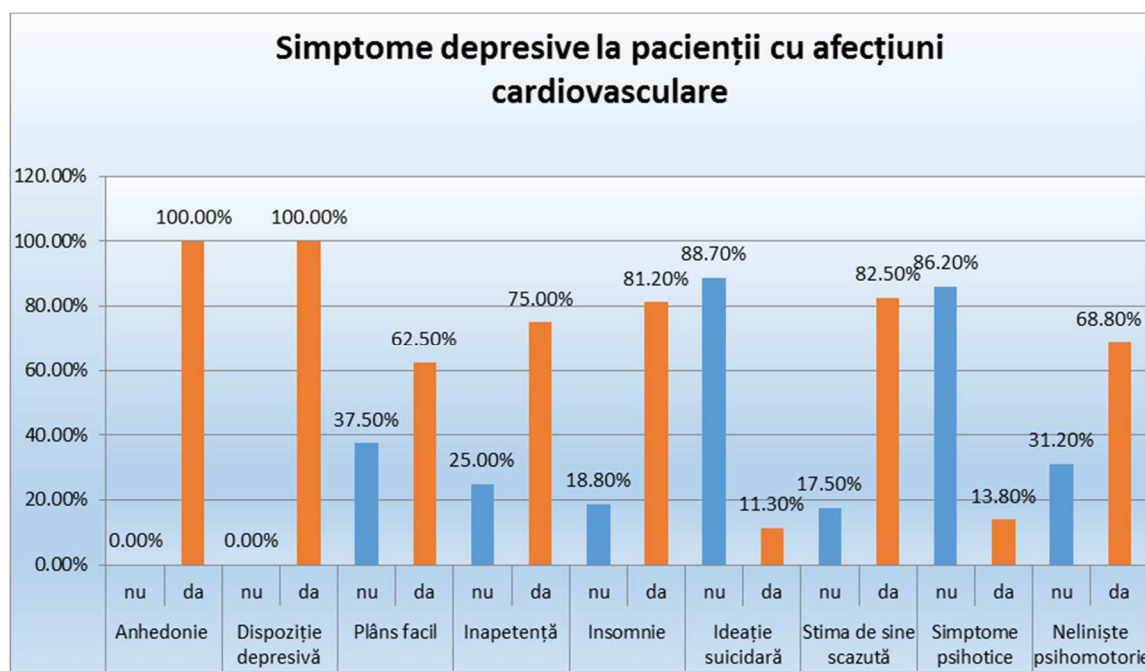


Figura 5.50. Simptome depresive la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare

Evoluția HAM-D la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare, prezintă o evoluție sinuoasă, cu o ușoară creștere în primii 3 ani urmată de o scădere în următorii doi ani. Astfel, la debut scorul HAM-D mediu pentru pacienții cu afectare cardiovasculară a fost de 19,96, ajungând ca la finalul perioadei de urmărire acesta să fie de 17,24.

În figura 5.64 este reprezentat modul în care a evoluat HAM-D în timp, în funcție de prezența afecțiunilor cardiovasculare la pacienții cu tulburare afectivă. Se observă evoluția aproape paralelă, cu valori în general mai reduse în cazul pacienților cu hipertensiune arterială, dar fără ca acestea să fie semnificative statistic.

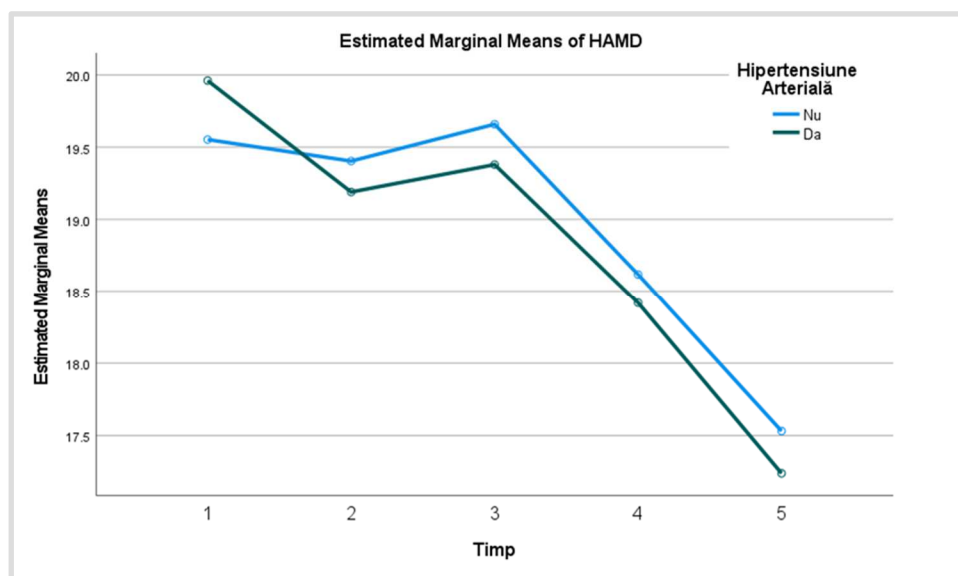


Figura 5.64. Modul în care a evoluat HAM-D în timp la pacienții cu HTA

Din figura 5.65, se observă modul în care scorul MMSE a evoluat, de la 25,47 la 17,28 în cazul pacienților fără afectare cardiovasculară, respectiv de la 25,94 la 19,32 în cazul

pacienților cu afectare cardiovasculară. Comparând diferențele observate, putem afirma faptul că în cazul pacienților fără afectare vasculară, scăderea scorului MMSE este mai accentuată.

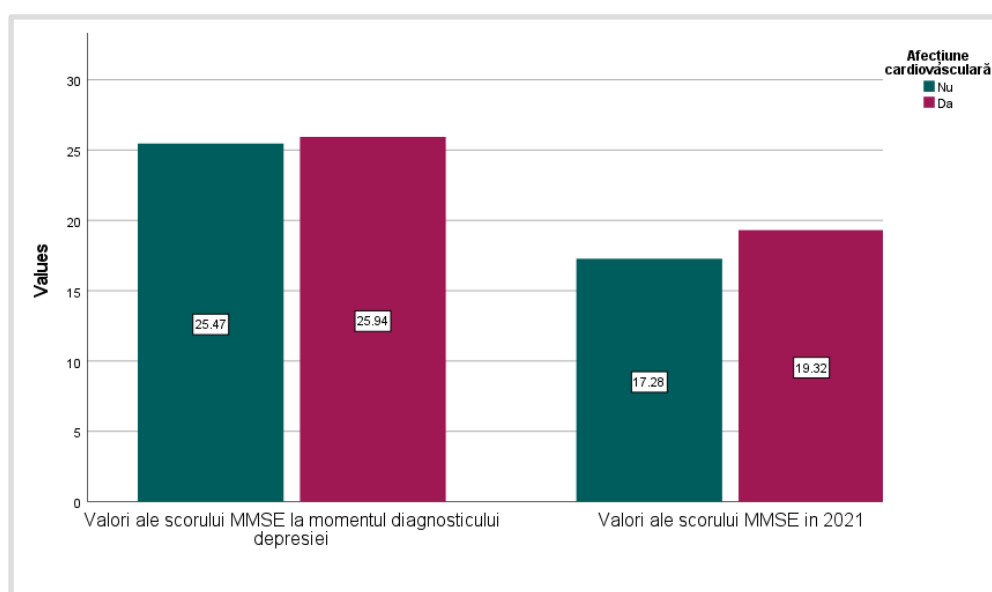


Figura 5.65. Valori ale scorului MMSE la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare

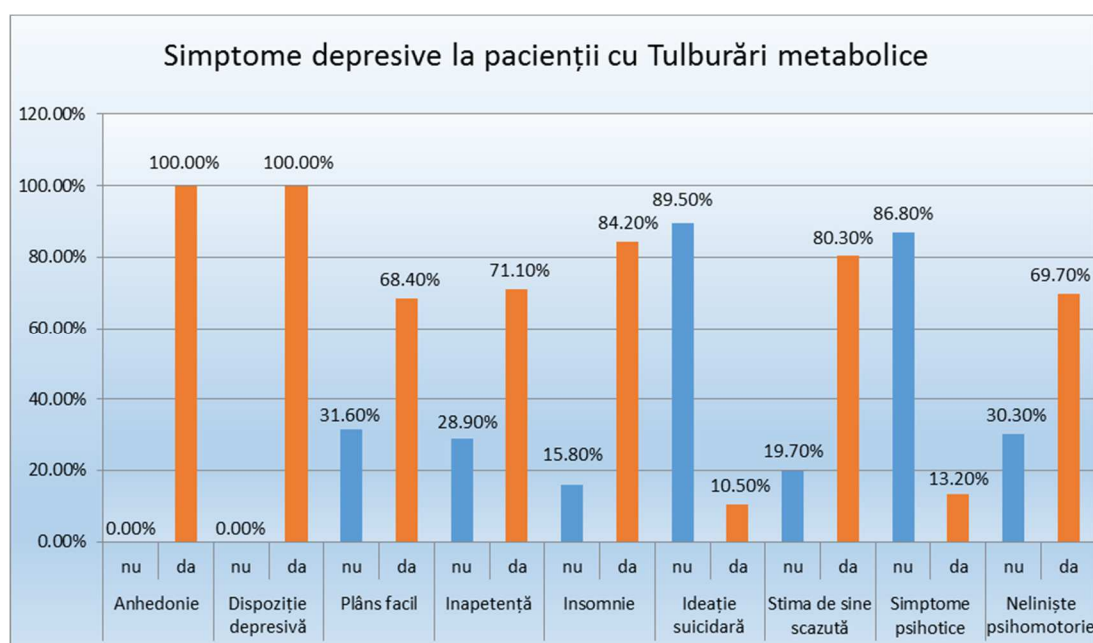


Figura 5.66. Simptome depresive la pacienții cu tulburări metabolice

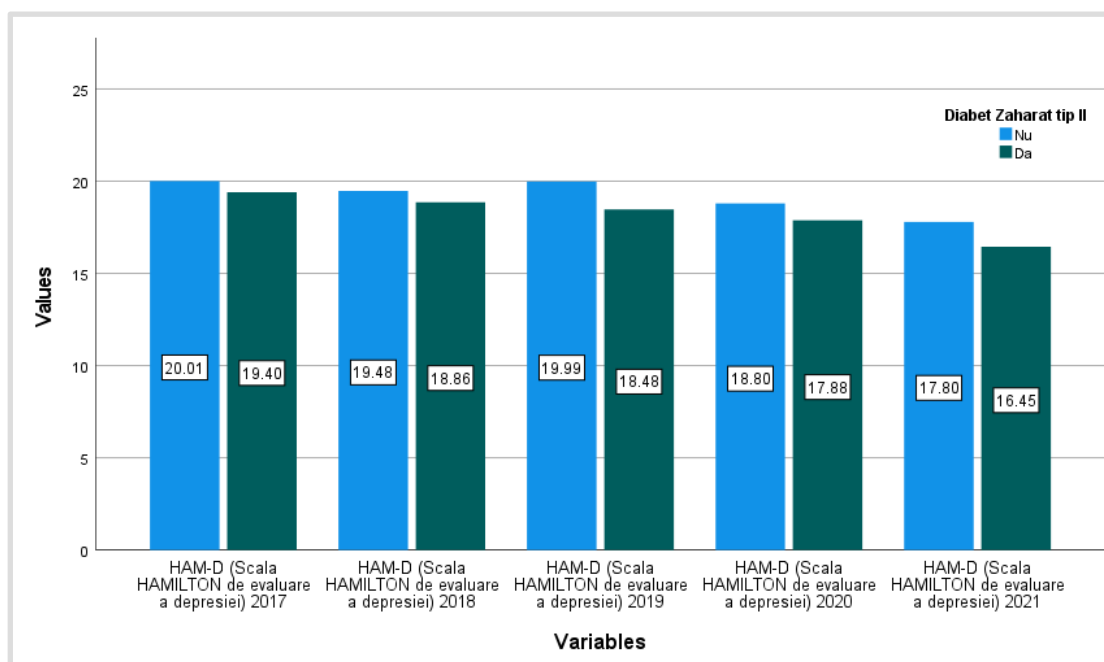
Diabetul zaharat, o altă afecțiune cronică ce afectează un procent semnificativ al populației, a fost observat la 42 (33,3%) din totalul pacienților din studiu, așa cum reiese din tabelul 5.71. Conform studiului Predatorr [180], prevalența diabetului în România, pentru populația cu vârsta 60-79 ani este de 15,9% (pentru diabetul cunoscut), 4,1% pentru diabetul necunoscut (totalizând un procent de 20%), și aproximativ 30% persoane cu prediabet.

Tabelul 5.71. Distribuția cazurilor cu Tulburări depresive și DZ tip 2

Crosstab							
		Diabet Zaharat tip 2				Total	
		Nu		Da			
		Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic
Diagnostic	EDU-F32.00	4	66.7%	2	33.3%	6	100.0%
	EDM-F32.10	23	60.5%	15	39.5%	38	100.0%
	EDS-F32.20	17	77.3%	5	22.7%	22	100.0%
	EDS-F32.30	7	77.8%	2	22.2%	9	100.0%
	TDR-F33.20	28	68.3%	13	31.7%	41	100.0%
	TDR-F33.30	5	50.0%	5	50.0%	10	100.0%
Total		84	66.7%	42	33.3%	126	100.0%

Astfel, se poate concluziona faptul că diabetul zaharat a fost prezent într-o proporție mai mare, atunci când datele sunt comparate cu date epidemiologice obținute la nivel național.

Evoluția scorului scalei Hamilton pentru depresie (HAMD) prezintă un trend descendent pentru ambele grupuri de pacienți, după cum se poate observa în figura 5.80. Fără a se observa diferențe majore de scor între cele două grupuri, cu excepția ultimului an de supraveghere, când scorul mediu a fost semnificativ mai mic în cazul pacienților cu diabet zaharat tip 2.

**Figura 5.80.** Evoluția HAM-D la pacienții cu Diabet zaharat tip 2

În ceea ce privește scorul MMSE, s-a observat o scădere mai accentuată în cazul pacienților fără diabet zaharat. Astfel, la reevaluare, în condițiile unui scor inițial similar, aceștia au avut un scor mediu de 17,63 comparativ cu pacienții cu diabet zaharat la care scorul mediu a fost de 20,04.

În ceea ce privește diferențele, am constatat existența diferențelor semnificative statistic atât pentru variabila timp (evaluare finală față de evaluare inițială), cât și între pacienții cu diabet zaharat tip II și cei fără ($p < 0,001$), reducerea scorului MMSE fiind una mai accentuată în cazul celor fără diabet zaharat.

Din figura 5.82 se observă evoluția semnificativ mai descendentă a scorului în cazul pacienților cu diabet zaharat.

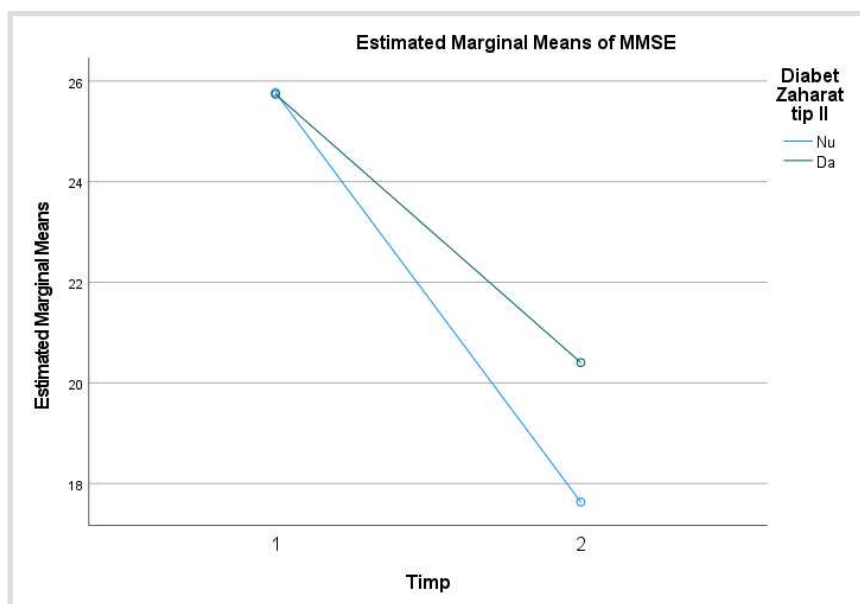


Figura 5.82. Evoluția scorului MMSE în timp la pacienții cu DZ tip 2

Luând în considerare că persoanele din studiu au avut criteriul de includere vârsta de peste 65 de ani, nu este neobișnuit faptul că demența a fost identificată la peste 80% dintre pacienții din studiu. Astfel, au existat situații în care toți pacienții cu diagnostic de depresie au prezentat și demență, în special la cei cu vârsta de peste 75 de ani și peste. Procente mai mici au fost observate în cazul episoadelor depresive moderate (73,7% prezentând demență), respectiv tulburări depresive recurente cu respectiv fără manifestări psihotice (75,6% respectiv 70%), după cum este indicat în tabelul 5.88.

Tabelul 5.88. Distribuția cazurilor cu Tulburări depresive și Demență

Crosstab							
		Demență				Total	
		Nu		Da			
		Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic	Count	% within Diagnostic
Diagnostic	EDU-F32.00	0	0.0%	6	100.0%	6	100.0%
	EDM-F32.10	10	26.3%	28	73.7%	38	100.0%
	EDS-F32.20	0	0.0%	22	100.0%	22	100.0%
	EDS-F32.30	0	0.0%	9	100.0%	9	100.0%
	TDR-F33.20	10	24.4%	31	75.6%	41	100.0%
	TDR-F33.30	3	30.0%	7	70.0%	10	100.0%
Total		23	18.3%	103	81.7%	126	100.0%

Se observă existența unor diferențe între tipurile de diagnostic și prezența demenței. Acestea nu au putut fi explicate neapărat de diferențele de vârstă întrucât, în urma analizei efectuate anterior, a fost constatat faptul că nu există diferențe semnificative de vârstă între pacienții cu diferite tipuri de diagnostic de depresie.

Analiza din tabelul 5.88 ne arată că demența este asociată depresiei la toți pacienții cu episoade depresive severe, cu și fără simptomatologie psihotică. Deficiențele psihice cum ar fi halucinațiile și ideile delirante sunt simptome comune atât depresiei în episoadele severe cât și demenței în stadii avansate de boală.

În figura 5.84 sunt prezentate în procente principalele simptome depresive la pacienții cu demență. În privința apariției plânsului facil în funcție de prezența demenței, am constatat faptul că peste 50% dintre pacienții cu demență prezintă plâns facil, un procent semnificativ mai mic comparativ cu pacienții fără demență (50,5% respectiv 91,3%).

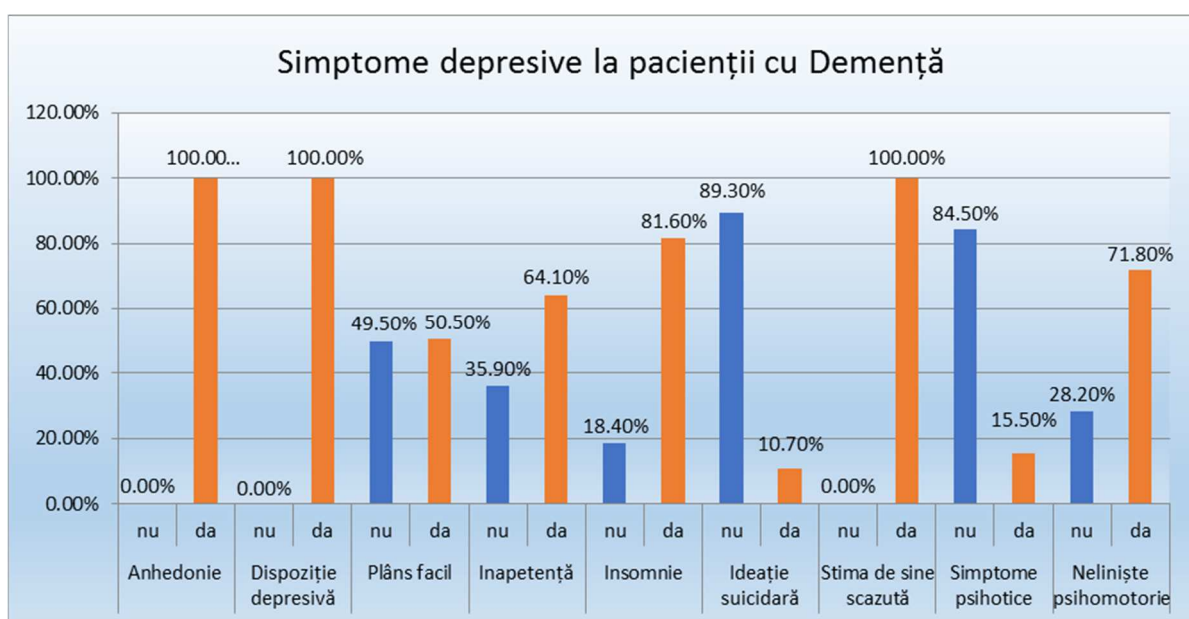


Figura 5.84. Simptome depresive la pacienții cu Demență

Din analiza comparativă a valorilor medii ale scorului HAM-D (figura 5.85) se poate observa faptul că pacienții cu demență au prezentat în mod constant valori mai mari ale scorului. De asemenea, în cazul pacienților cu demență se observă o tendință descrescătoare a scorului, în timp ce, în cazul celor fără demență, variabilitatea este mai mare, cu o evoluție variată a scorului.

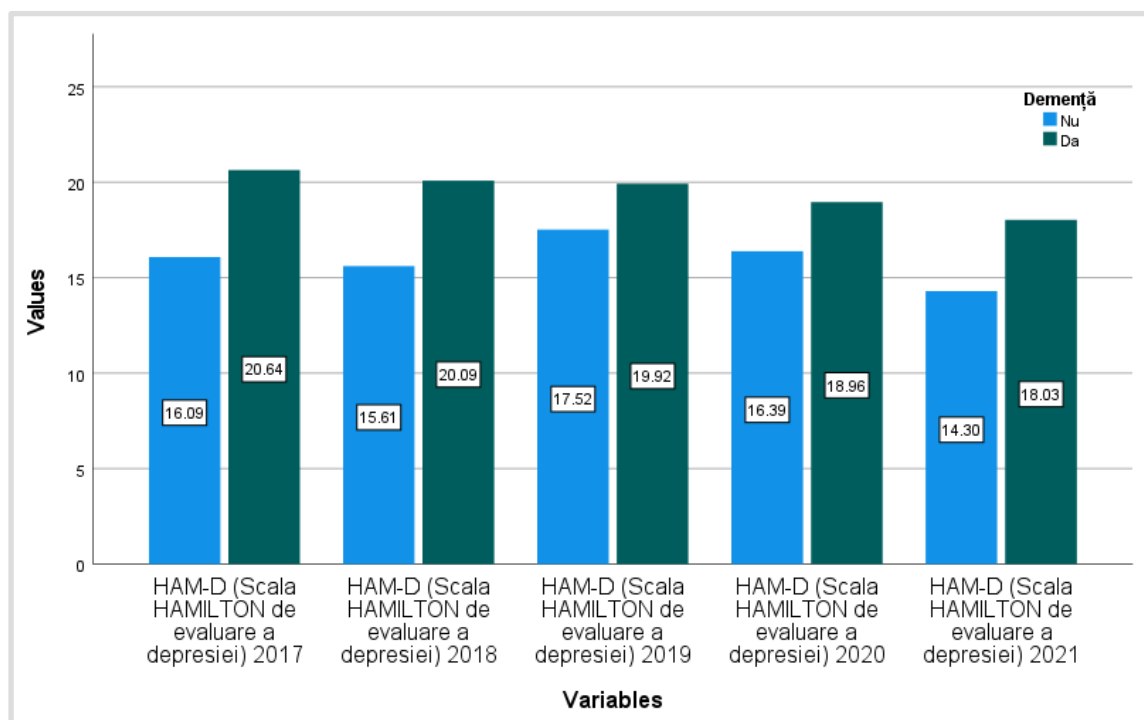


Figura 5.85. Evoluția scorului HAM-D la pacienții cu Demență

În figura 5.86 este reprezentat modul în care a evoluat HAM-D în timp, în funcție de prezența demenței la pacienții cu tulburare afectivă. Se observă evoluția constant descrescătoare a scorului în cazul pacienților cu demență, și în același timp evoluția sinuoasă, dar cu un trend de asemenea descendent în cazul pacienților fără demență.

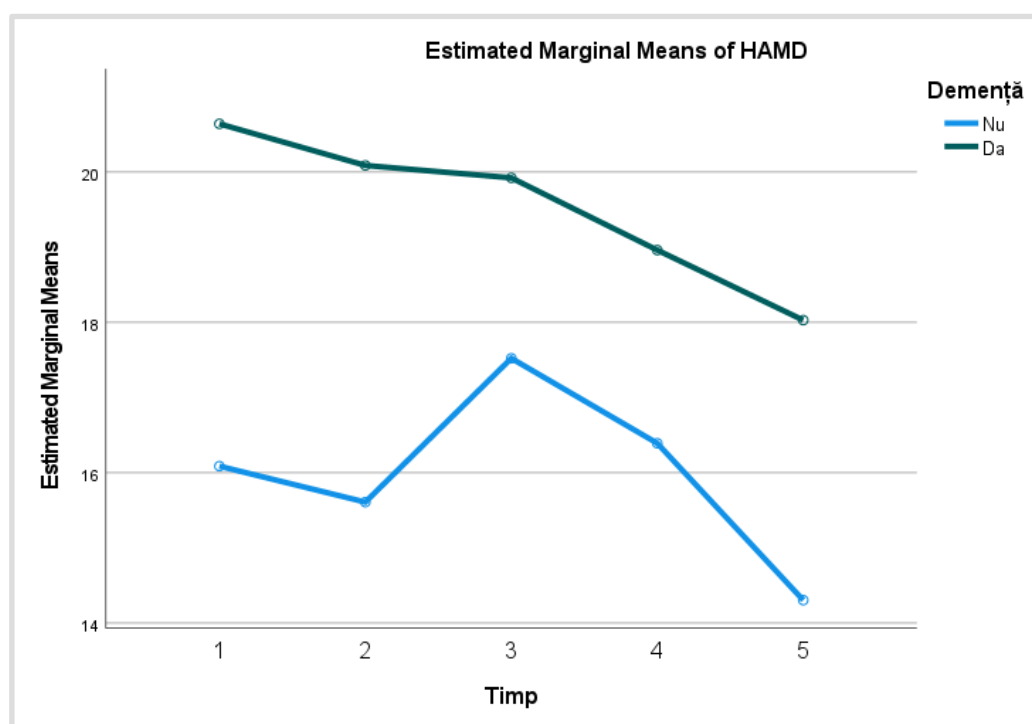


Figura 5.86. Evoluția scorului HAM-D în timp la pacienții cu Demență

Graficul din figura 5.86 prezintă evoluția scorurilor HAMD în timp, separat pentru

pacienții cu și fără demență și se observă că pacienții cu demență au scoruri mai mari sugerând o severitate mai mare a depresiei. Deși ambele grupuri arată o tendință descendentă în timp, diferențele între grupuri persistă.

Scorurile Mini-Mental State Examination (MMSE) sunt prezentate în funcție de două momente, la momentul diagnosticului și apoi în timp. La momentul diagnosticului pacienții fără demență au avut un scor mediu de 27,43 indicând o funcție cognitivă bună, iar cei cu demență au avut media scorului de 25,39, scorurile mai mici sugerând o afectare cognitivă moderată, asociată demenței.

Figura 5.87 reprezintă media marginală estimată a scorurilor MMSE. Graficul ilustrează evoluția scorurilor în funcție de prezența sau absența demenței. La pacienții fără demență scorurile MMSE rămân relativ stabile, cu o ușoară scădere între cele două momente. Acest lucru reflectă un declin cognitiv minor, care este de așteptat odată cu înaintarea în vârstă.

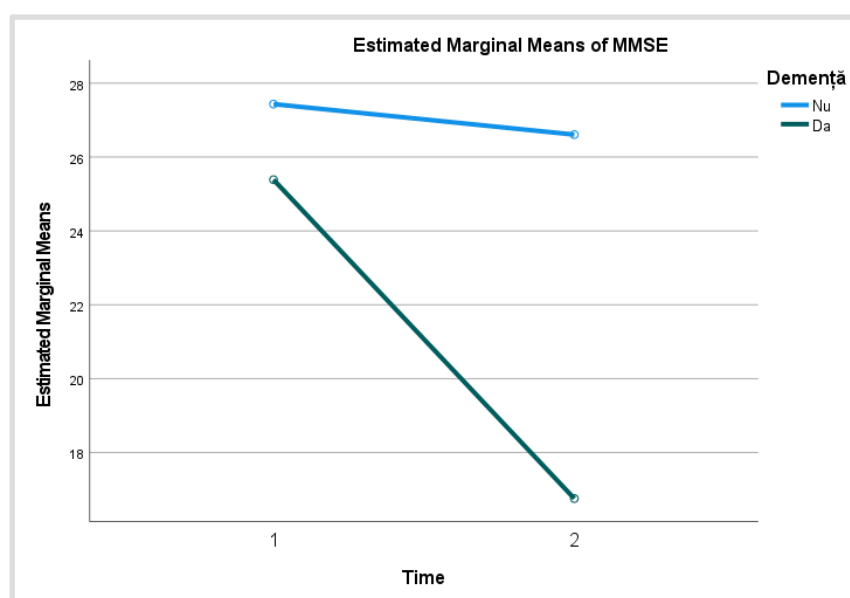


Figura 5.87. *Evoluția scorului MMSE la pacienții cu Demență*

În cazul pacienților cu demență scorurile MMSE scad drastic între cele două momente, indicând o deteriorare cognitivă progresivă importantă asociată cu demența. Diferențele dintre cele două grupuri sunt semnificative, reflectând impactul demenței asupra funcției cognitive la pacienții cu depresie și demență asociată. Diferențele observate sunt semnificative statistic, $p < 0,001$.

Dat fiind faptul că demența a fost prezentă la majoritatea persoanelor incluse în studiu am efectuat o analiză suplimentară, retrospectivă, a acestui lot de pacienți pentru a analiza anumite caracteristici ale patologiei de tip depresiv în relație cu demența ca și comorbiditate frecventă la pacienții geriatrici.

Lotul de studiu, format din 103 pacienți selectați din totalul de 126, a fost analizat retrospectiv pe parcursul unei perioade de cercetare de 9 ani (2013-2021) observând că toți au fost diagnosticați la un moment dat, în perioada de urmărire, cu boala Alzheimer. Criteriile de diagnostic au fost conform definițiilor DSM-5 (Manualul de Diagnostic și Statistică a Tulburărilor Mentale, Ediția a Cincea) [181-182].

Obiectivul a fost acela de a identifica în ce măsură depresia și demența Alzheimer pot fi caracterizate ca având o inter-relație bidirecțională, așa cum sugerează unele cercetări disponibile, ipoteza de lucru fiind de mare interes în perioada recentă.

Ca și metodologie, am definit două repere principale: momentul debutului tulburării depresive a fost stabilit ca fiind cel de bază, iar momentul diagnosticării bolii Alzheimer ca nivel de comparație.

În grupul de studiu, funcția cognitivă a fost evaluată utilizând instrumentele clinice standard: Mini Mental State Evaluation (MMSE) [183-185].

Valorile scorului MMSE au fost utilizate ca parametru și variabilă de bază pentru analiza statistică.

Vârsta mediană în întregul grup de studiu a fost de 74,7 ani. Din perspectiva debutului simptomelor depresive, majoritatea pacienților cu Boala Alzheimer au avut primele manifestări depresive cu mai mult de 5 ani înainte de diagnosticul de BA (53,4% din eșantionul studiului) - vezi figura 5.88.

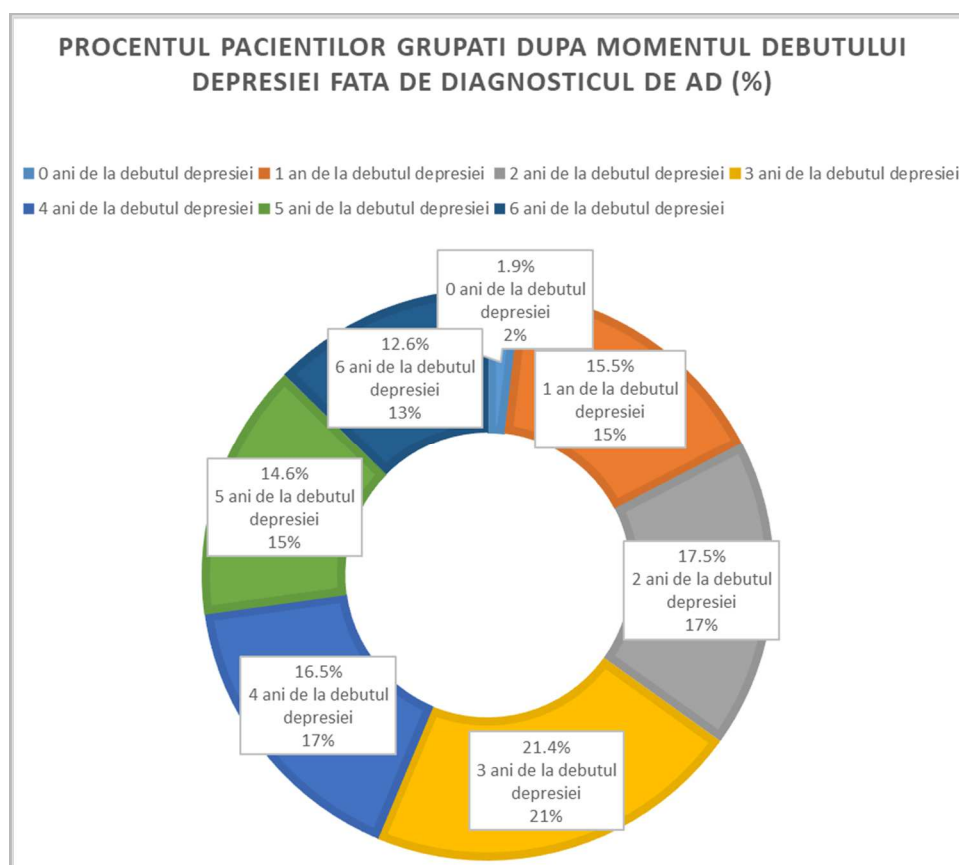


Figura 5.88. Timpul de la debutul depresiei până la diagnosticul de demență (ani)

De obicei, acești pacienți au fost internați în spital de mai multe ori între debutul depresiei și diagnosticul de BA, 50,5% dintre aceștia fiind spitalizați de 5 sau mai multe ori pentru diverse afecțiuni psiho-neurocognitive (numărul mediu de spitalizări în cohorta studiului a fost de 6,5 ori).

Între toți cei 103 pacienți, a existat un total de 1168 de zile spitalizare (medie = 11,3 zile, minim - 1 zi, maxim - 44 de zile).

Debutul primului episod depresiv este corelat cu valorile scorului MMSE la momentul

diagnosticării depresiei ($r = -0,482$, $p < 0,001 < \alpha = 0,05$). Deoarece indicele de corelație are o valoare negativă, indică o proporționalitate inversată între cele două variabile. Aceasta reflectă un scor MMSE mai mic pentru un debut mai precoce al depresiei - corelația este intermediară - vezi tabelul 5.101.

Tabelul 5.101. Corelația funcției cognitive cu momentul debutului sindromului depresiv

		Debutul primului episod depresiv (ani)	Valorile scorului MMSE în momentul diagnosticării depresiei
Debutul primului episod depresiv (ani)	Pearson Correlation	1	-.482**
	Sig. (2-tailed)		.000
	N	103	103
Valorile scorului MMSE în momentul diagnosticării depresiei	Pearson Correlation	-.482**	1
	Sig. (2-tailed)	.000	
	N	103	103

** . Corelatia este semnificativa statistic la valoarea de 0.01 (2-tailed test).

Analizând relația dintre vârstă și scorurile MMSE, am observat că nu există nici o corelație între vârstă și valorile scorului MMSE la momentul diagnosticării depresiei ($p = 0,530 > \alpha = 0,05$, $r = 0,063$) și nici cu demența ($p = 0,188 > \alpha = 0,05$, $r = -0,131$).

Aceste rezultate au confirmat ipotezele și rezultatele cercetărilor anterioare cum ar fi corelația directă a nivelului de alterare cognitivă în relație cu un debut mai timpuriu al depresiei sau legătura directă dintre momentul debutului depresiei și cel al primelor manifestări ale bolii Alzheimer [186-197].

O altă caracteristică pe care am evaluat-o a fost legată de comorbiditățile asociate în momentul diagnosticării bolii Alzheimer (BA). Am recuperat unele date care confirmă ipotezele anterioare privind mecanismele etiopatogenice ale BA, cum ar fi în cazul hipertensiunii arteriale, dar nu am obținut rezultatele așteptate în ceea ce privește dislipidemia, tulburările de ritm cardiac (cum ar fi fibrilația atrială) sau diabetul.

Hipertensiunea arterială a determinat varianțe egale între cele 2 subgrupuri de pacienți împărțite în funcție de prezența acestui diagnostic ($p = 0,191 > \alpha = 0,05$, $F = 1,732$), cu diferențe statistic semnificative care arată scoruri MMSE mai mici în subgrupul de pacienți care asociază hipertensiune arterială în momentul diagnosticării BA ($t = -2,223$, $p < 0,028 < \alpha = 0,05$, diferența medie = $-1,380$). Nu a existat nicio diferență statistic semnificativă determinată de prezența diabetului ($t = -1,922$, $p = 0,059 > \alpha = 0,05$, diferența medie = $-1,154$).

Obiectivul principal al studiului nostru a fost de a evalua dacă există corelații între parametrii demografici sau clinici pentru a caracteriza diferențele în debutul demenței în raport cu simptomele depresive. Unele dintre rezultate au confirmat ipotezele și rezultatele cercetărilor anterioare (cum ar fi corelația directă a nivelului de alterare cognitivă în relație cu un debut mai timpuriu al depresiei sau legătura directă dintre momentul debutului depresiei și cel al primelor manifestări ale bolii Alzheimer [187-189]).

Au existat unele concluzii din analiza noastră statistică care au fost contradictorii cu datele deja publicate, cum ar fi cele privind asocierea anumitor comorbidități (cardiovasculare sau metabolice); probabil, dimensiunea mică a eșantionului grupului de studiu a fost principala limitare a cercetării [186].

5.4. Discuții

Prima legătură între depresie și BCV este relatată în articolul lui Maltzberg din 1937, care a demonstrat că există o mortalitate mai mare la pacienții cu depresie decât populația generală și, deasemenea, că cele mai multe decese au fost în mare parte atribuite bolilor cardiovasculare. Relația dintre bolile cardiace și tulburările depresive este bidirecțională și complexă incluzând efectele dispoziției afective, anxietății și a factorilor psihosociali asupra creierului și a sistemului cardiovascular.

Într-o evaluare epidemiologică realizată în anul 1992 s-au identificat rate semnificative de depresie la pacienții cu diabet de tip 1 și diabet de tip 2 [223]. Anderson și colaboratorii a confirmat asociația într-o meta-analiză, menționând că pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au avut de două ori mai mare riscul de depresie decât pacienții fără diabet, precum și procente mai mari de depresie (11% și 31%) [224]. Ulterior, o altă meta-analiză a studiilor, transversal efectuată de Ali și colab. au arătat că în diabetul de tip 2 au existat rate mai crescute de tulburare depresivă (17,6% față de 9,8%) [225].

Cunoscând impactul semnificativ al diabetului zaharat asupra funcționării și calității vieții, reiese importanța intervențiilor psihologice îndreptate către terapia simptomelor și modificarea stilului de viață. Posibilitatea de a gestiona diabetul și capacitatea de a face față greutăților asociate bolilor cronice sunt diminuate la pacienții cu depresie [227]. Depresia are un impact negativ asupra funcționării sociale și fizice și are deasemenea un impact major asupra stilului de viață, inclusiv aderarea la tratament, dieta nutrițională și prevalența crescută a fumatului [228].

Cu toate că se știe că este o relație complexă între depresie și demență există încă opinii diferite cu privire la mecanismele neurobiologice implicate dar și privind modul în care cele două afecțiuni sunt legate. O revizuire sistematică a unor studii transversale și longitudinale din literatură a sistematizat dovezile care susțin că depresia poate fi un factor de risc, o consecință sau o comorbiditate de sine stătătoare. Concluzia a fost că există dovezi că depresia poate fi un prodrom, dar și un factor de risc și că există modificări neurobiologice comune ambelor condiții [231].

Depresia și Boala Alzheimer sunt asociate cu multiple comorbidități și afecțiuni medicale. Unele sunt asociate cu vârsta înaintată, în timp ce altele sunt declanșate de diverse afecțiuni patologice, cum ar fi hipercolesterolemia, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat de tip 2, ateroscleroza, psihoza, depresia, epilepsia, tulburările de somn [232-233].

Comorbiditățile care afectează persoanele cu Alzheimer pot fi considerate fie factori de risc pentru Alzheimer, fie afecțiuni care apar ca o consecință a proceselor patologice în curs de dezvoltare. Înțelegerea mecanismului dezvoltării demenței Alzheimer în corelație cu depresia, precum și a influenței comorbidităților asupra patogenezei acestora, poate fi crucială pentru crearea unei farmacoterapii eficiente și complexe pentru pacienții cu depresie și comorbidități de tip cognitive neurodegenerative asociate.

Majoritatea factorilor declanșatori ai depresiei pe care i-am descris mai sus pot fi legați de conținutul de întărire a non-recompensei, unii factori sunt legați de schimbări în starea

corpului, cum ar fi inapetență sau obezitatea, care pot declanșa aceleași mecanisme cerebrale care răspund la non-recompensă ca parte a unui mecanism adaptativ pentru a face față mediului actual.

5.5. Concluzii

Datele obținute în urma cercetării ne permit să tragem unele concluzii cu privire la relația dintre depresie și comorbidități la pacienții cu vârstă peste 65 de ani ce asociază afecțiuni cardiovasculare, metabolice și boli neurodegenerative. Natura sistemică a depresiei cu numeroasele interconexiuni are ca rezultat o comorbiditate omniprezentă.

Analiza statistică efectuată a evidențiat faptul că pacienții vârstnici cu tulburări depresive au asociat una, două sau chiar mai multe comorbidități, prezența acestora fiind și unul dintre criteriile de introducere în studiu. Nu au fost identificați factori de confuzie cu privire la diagnosticile psihice și somatice, nu au fost întâmpinate erori și nici nu au fost pacienți eliminați din studiu.

CAPITOLUL 6

STUDIU 2. INFECȚIA ACUTĂ COVID-19- COMORBIDITATE ASOCIATĂ LA PACIENȚII VÂRSTNICI CU TULBURARE DEPRESIVĂ

În contextul pandemiei, în care s-a redus activitatea clinicilor în ceea ce privește pacienții cu boli cronice, sprijinul persoanelor vârstnice a devenit o necesitate, prioritar fiind accesul la serviciile de sănătate.

6.1. Obiective

Obiectivul principal al acestui studiu îl reprezintă analiza incidențelor fenomenelor depresive la pacienții cu vârste de peste 60 de ani pentru a depista dacă teama, anxietatea excesivă, lipsa de motivație, incertitudinea, modificările de mediu și ambianță, izolarea (soldate cu alterările somnului, apetitului și atenției) au determinat exacerbarea depresiei. Al doilea obiectiv este de a observa dacă pandemia a determinat creșterea numărului de cazuri de depresie în primul an postpandemic la vârstnicii de 65 de ani și peste.

6.2. Materiale și metode

Am efectuat o analiză în baza de date a Spitalului Clinic de Psihiatrie "Elisabeta Doamna" din Galați, consultând statisticile prin analiza de rețea a persoanelor spitalizate în timpul, înainte și după perioada pandemică COVID-19, respectiv perioada analizată în cadrul studiului doctoral 2018 – 2022.

Pentru analiza statistică am utilizat metode de analiză statistică descriptivă, cu descrierea mediei, medianei, a valorilor maxime și minime respectiv a deviației standard pentru valorile continue. În cazul valorilor nominale, acestea au fost prezentate sub formă de valori absolute și procente.

Toate analizele au fost realizate prin utilizarea aplicației IBM SPSS Statistics 28.

6.3. Rezultate

Din tabelul 6.1, putem observa o scădere a numărului total de pacienți externați în perioada pandemiei Covid-19, adică în anii 2020 și 2021, cu toate acestea, procentul pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste a rămas constant, 32-33%, însă prezentând o creștere semnificativă în anul 2022 (38.7%). Aceste cifre au explicații și conotații directe în ceea ce privește sănătatea mentală a vârstnicilor în corelație cu măsurile aplicate în perioada pandemică..

Tabelul 6.1. Pacienți cu tulburări depresive internați în perioada 2018-2022 (raportat la număr externări)

Anul	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Total pacienți internați	1231	1510	625	577	1031	4974
Pacienți > 65 ani (N)	405	487	212	186	399	1689
Pacienți > 65 ani (%)	32.9%	32.3%	33.9%	32.2%	38.7%	34.0%

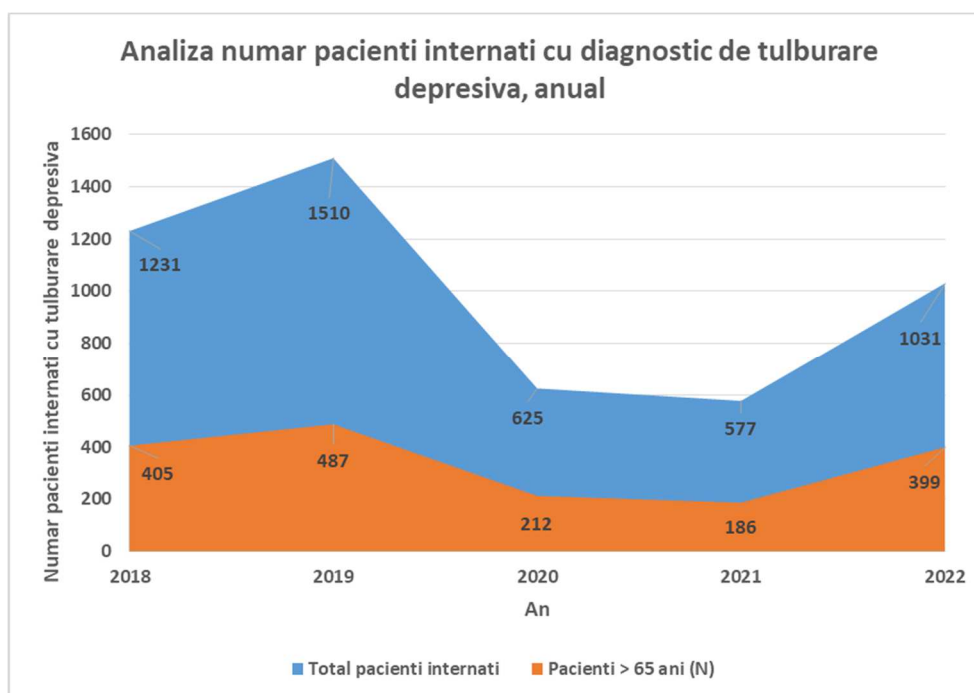


Figura 6.1. Analiză a numărului de pacienți cu diagnostic de tulburare depresivă, internați anual în perioada 2018–2022 în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie "Elisabeta Doamna" din Galați

Din punct de vedere a distribuției în funcție de vârstă, o treime dintre pacienți au avut vârsta cuprinsă în intervalul 65-69 ani. Mai puțin de 10% dintre pacienți au avut vârsta de 85 ani și peste, după cum se observă în figura 6.2.

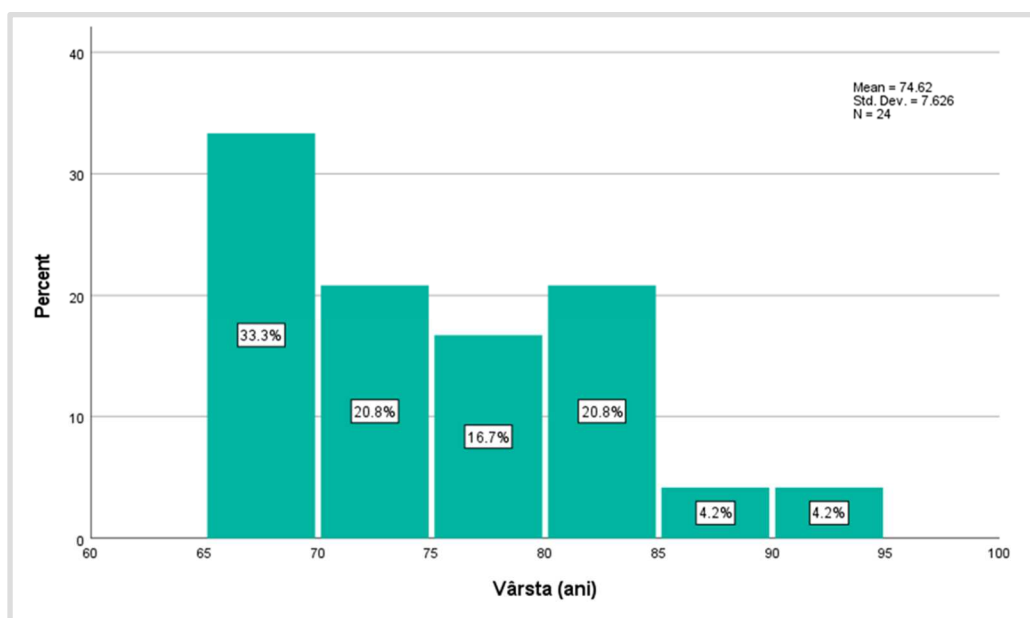


Figura 6.2. Distribuție în funcție de vârstă în lotul analizat (>65 ani)

Din punct de vedere al duratei de internare, media a fost de 22,13 zile, majoritatea pacienților au fost internați pentru o perioadă de până în 35 de zile, existând aproximativ 8,5% din cazuri ce au necesitat peste 65 de zile de internare [234].

Un total de 68,5% dintre toți pacienții studiați au avut cel puțin o comorbiditate: 80%

în grupul pacienților mai în vârstă, comparativ cu 62,7% în grupul mai tânăr. Cele mai prevalente au fost tulburările metabolice (29,2% dintre toți pacienții au avut dislipidemie sau diabet zaharat) în lotul total de studiu, semnificativ diferite atunci când au fost măsurate în fiecare grupă de vârstă; majoritatea pacienților cu vârsta ≥ 60 de ani au avut o tulburare cardiovasculară - hipertensiune arterială, angină pectorală, tulburări de ritm cardiac sau aritmii, în timp ce în subgrupul < 60 de ani cea mai frecventă comorbiditate a fost cea metabolică (30,5% dintre pacienții mai tineri) (tabelul 6.3, figura 6.6). Nu a fost identificată nicio corelație între tipul de comorbiditate și momentul sau tipul manifestărilor psihiatrice în relație cu COVID-19, în cadrul niciunuia dintre grupurile de studiu [234].

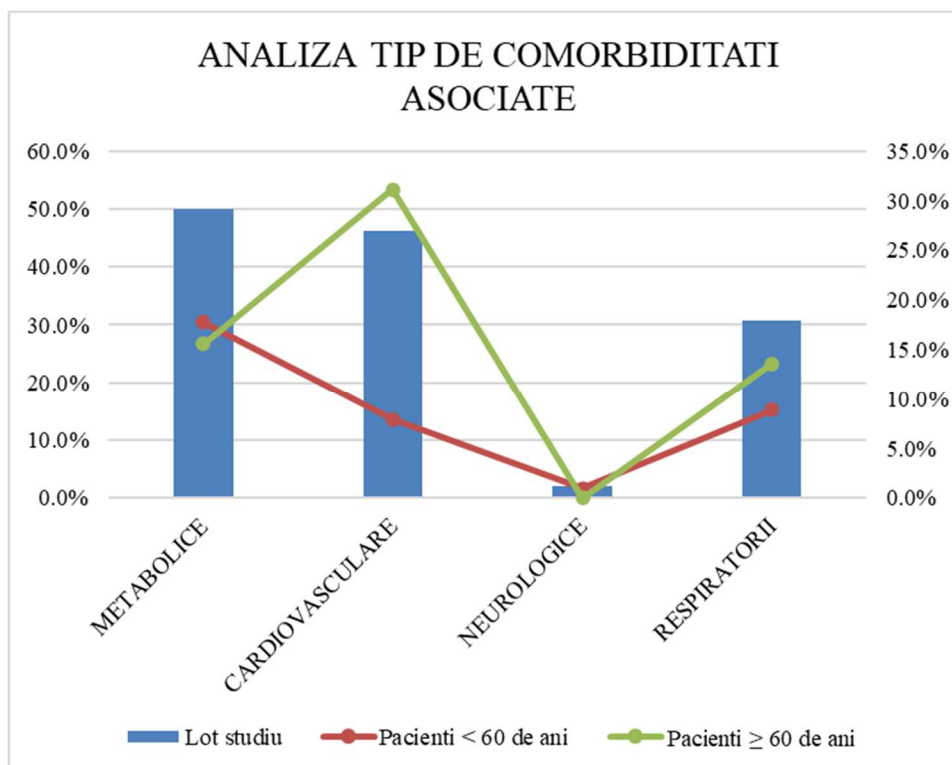


Figura 6.6. Analiza tip de comorbidități asociate în grupurile de studiu

Cel mai frecvent simptom apărut în timpul COVID-19 în grupul nostru de studiu a fost anxietatea (la 78,7% dintre pacienții de toate vârstele, cu prevalență similară în cele două subgrupuri de studiu) [234].

Manifestări clinice precum agitația psihomotorie, halucinațiile, tulburările de somn sau delirul au fost prezentate de o treime dintre pacienții din grupul general de studiu, dar prevalența a fost diferită atunci când au fost analizați pe grupe de vârstă. Semnificativ mai mulți pacienți ≥ 60 de ani au prezentat deficiențe cognitive și deficite subiective de memorie, precum și depresie, tulburări de somn și agitație psihomotorie, comparativ cu grupul de pacienți mai tineri [234].

6.4. Discuții

Un procent ridicat dintre pacienții spitalizați în clinicile de specialitate de psihiatrie din lotul nostru aveau cel puțin un alt diagnostic asociat cu disfuncție mintală și infecție cu SARS-CoV-2. Singura diferență semnificativă între cele două subgrupuri de studiu în ceea ce privește comorbiditățile este prevalența tulburărilor cardiovasculare, cu un risc relativ

(RR) de 3,93 pentru grupul de seniori față de pacienții cu vârstă <60 de ani. Se consideră că există o relație complexă și bidirecțională între bolile cardiovasculare și bolile mintale, cum ar fi depresia, anxietatea, schizofrenia sau tulburarea bipolară. Studiul nostru nu a oferit suficientă putere statistică pentru a determina dacă există vreo corelație care să lege manifestările psihiatrice ale COVID-19 de diferența în prevalența comorbidităților în cadrul celor două subgrupuri de vârstă [234].

Multiple studii demonstrează efectele negative asupra bunăstării mintale pe care pacienții cu COVID-19 sau cei care se recuperează post- infecție le experimentează. În acest sens, dosarele electronice a peste 69 milioane de pacienți din 54 de instituții medicale americane au fost analizate pentru a investiga dacă diagnosticul de COVID-19 se asociază cu rate crescute de diagnostice psihiatrice ulterioare [235]. Eșantionul a cuprins peste 62,000 de pacienți cu COVID-19, iar incidența oricărui diagnostic psihiatric în primele 14 până la 90 de zile ulterioare diagnosticului de COVID-19 a fost de 18,1%. Altfel spus, una din cinci persoane diagnosticate cu COVID-19 a primit și un diagnostic din clasa tulburărilor mintale pe parcursul următoarelor trei luni de la data primului test pozitiv pentru SARS-CoV-2. Cel mai frecvent au fost diagnosticate tulburările depresive, anxioase, cele hipnice și demența.

De asemenea, pacienții cu forme grave de COVID-19 par să aibă un risc crescut de manifestări psihice. Un studiu longitudinal la scară largă (247.249 de participanți din șase țări) a raportat un risc semnificativ crescut de simptome depresive și anxioase în rândul pacienților cu forme severe de COVID-19, în special în rândul celor care au stat la pat mai mult de 7 zile [236].

6.5. Concluzii

În concluzie, o stare mentală alterată este o manifestare frecventă a COVID-19. Studiul nostru a evaluat prevalența manifestării celei mai frecvente și a comparat două subgrupuri de studiu, formate din pacienți mai tineri vs. pacienți mai în vârstă. Tulburările psihiatrice comune declanșate de infecția cu SARS-CoV-2 includ depresia, tulburările schizofrenice sau paranoide și tulburările de comportament, dar există un profil simptomatic diferit la pacienții mai în vârstă în comparație cu cei mai tineri [234].

Datele obținute au demonstrat că, pe lângă anxietate, pacienții geriarici au suferit mai ales de tulburări cognitive și de memorie, depresie, tulburări de somn și agitație psihomotorie în contextul restricțiilor din perioada pandemică [234].

CAPITOLUL 7

STUDIU 3- MANAGEMENTUL DEPRESIEI ÎN CONTEXTUL BOLILOR RARE: STUDIU DE CAZ AL SINDROMULUI RENDU-OSLER-WEBER

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) sau sindrom Rendu-Osler-Weber este o tulburare genetică autosomal dominantă, și aproximativ 90% dintre pacienți asociază mutații heterozigote ale genelor ACVRL1 sau ENG, în timp ce doar 10% din cazuri afectează și genele care codifică componente ale căii de semnalizare BMP9/ALK1 [237-239].

Pacienții ce suferă de această maladie sunt adesea diagnosticați foarte târziu, deoarece este diagnosticată clinic și este necesară cunoașterea manifestărilor clinice ale acestei boli rare care afectează 1 din 5000-8000 de persoane la nivel global [237, 240].

HHT este o tulburare genetică autosomal dominantă, cu ~ 90% dintre pacienți asociați cu mutații heterozigote ale genelor ACVRL1 sau ENG, în timp ce la ~ 10% din cazuri pot fi afectate și genele care codifică componente ale căilor de semnalizare BMP9/ALK1 [237-239].

Tulburările de dispoziție sunt predominante la pacienții cu boli medicale cronice rare și de cele mai multe ori sunt o consecință a comorbidității medicale, prezența depresiei putând agrava considerabil prognosticul medical, deoarece poate împiedica aderarea la tratament, atât cel pentru afecțiunea cronică, cât și cel psihiatric.

7.1. Materiale și metode

În cadrul cercetării doctorale, am efectuat o analiză exhaustivă privind un caz de boală rară manifestă și diagnosticată la o pacientă din grupa de vârstă geriatrică. Astfel, am luat în considerare cazul unei paciente de 69 de ani confirmată cu HHT și depresie severă asociată, cu episoade de anxietate care îi afectează semnificativ calitatea vieții.

7.2. Rezultate

Printr-o anamneza minuțioasă am aflat că pacienta își amintește de multiple episoade de epistaxis în timpul copilăriei, remise spontan în jurul vârstei de 10 ani. Ulterior, nu au fost reprezentate simptome relevante până la vârsta de 45 de ani, când a început să observe telangiectazii cutanate și a raportat sângerări nazale ocazionale, pentru care a consultat rar medicul de familie. În anul 2020 a necesitat o intervenție de urgență pentru un epistaxis sever cu spitalizare și investigații de laborator ce au identificat un sindrom anemic care în contextul simptomatologiei clinic a condus echipa medicală spre suspiciunea de HHT, recomandând examene suplimentare de specialitate. La acel moment, pacienta a devenit anxioasă, refuzând investigații suplimentare [247].

La vârsta de 63 de ani se prezintă la medicul dermatolog pentru o leziune ulcerativă cutanată nazală, care, în urma examinării a identificat un carcinom bazocelular, dar a insistat și pe identificarea criteriilor de diagnostic pentru HHT, întrebând despre fondul ereditar. Se identifică un istoric familial relevant: tatăl decedat la o vârstă fragedă după patru accidente vasculare cerebrale successive, mama cu telangiectazii cutanate similare și malformații

arteriovenoase retiniene, cicatrici retiniene cu scăderea acuității vizuale și o soră cu manifestări oculare similare. În prezența telangiectaziei multiple, a anamnezei epistaxisului recurent și istoricului familial pacienta a fost diagnosticată cu HHT. Ecografia abdominală a fost normală, cu excepția câtorva microchisturi corticale renale la nivelul rinichiului stâng. După aflarea informațiilor detaliate despre boala ei genetică proaspăt diagnosticată, pe fondul anxietății reapărute, pacienta a refuzat să se supună imagisticii suplimentare, temându-se ce ar putea descoperi.

În februarie 2021, după un alt epistaxis sever care a fost tratat prin împachetare nazală Merocel, pacienta a fost îndrumată către clinica noastră de psihiatrie și a acceptat o evaluare medicală complexă, care a relevat următoarele:

- La examenul psihiatric pacienta este cooperantă, orientată temporo-spațial, auto și allopsihiic, ușor deficit hipoprosexic și hipomnezic, scăderea puterii de concentrare, anhedonie, flux și ritm ideo-verbal încetinite, dispoziție hipertimică negativă, tendință la gândire negativă cu accent pe sine și pe boala genetică, insomnie de adormire, somatizare și ideatie autolitică [247].

- La examenul psihologic, efectuat de psihologul clinician din cadrul spitalului, rezultatele indică o depresie severă cu un scor 22 când este evaluată cu Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) [249-251] și un scor 23 cu Geriatric Depression Scale (GDS) [184] și manifestări de anxietate asociate (evaluate cu Hamilton Anxiety Rating Scale (HRSA) - scor 27 [252-253].

- Tulburarea cognitivă ușoară (MCI) a fost determinată utilizând scala Mini Mental State Examination (MMSE) [183, 185, 254-257] – scorul obținut fiind 23, Testul de desenare a ceasului [183, 258].

- La aplicarea Scorul Global Assessment of Functioning Scale (GAFS) [185, 259-260] scorul obținut este de 40 și corespunde deficiențelor în comunicare și testare a realității, impact semnificativ în ceea ce privește relațiile de familie, gândirea și starea de spirit.

- Examenul dermatologic identifică telangiectazii mucocutanate multiple, în special pe mâini, față, nări și limbă (vezi figura 7.1 și figura 7.2), cu keratoză seboreică pe torace și o cicatrice postoperatorie nazală fără niciun semn regional de recidivă de la carcinomul bazocelular anterior [247].



Figura 7.1. Telangiectazii mucoase la nivelul limbii și buzelor – prezentare clinică în februarie 2021 [247]



Figura 7.2. *Teleangiectazii cutanate multiple la ambele mâini – prezentare clinică în februarie 2021 [247]*

- Evaluare urologică stabilește hematurie microscopică datorată ectropionului mucoasei uretrale, sindromul vezicii urinare hiperactive, ecografie care arată puține microchisturi corticale renale bilaterale și reziduu minim post-mictional vezicii urinare (vezi figura 7.3).



Figura 7.3. *Imagine cu ultrasunete a microchisturilor renale în rinichiul drept și imaginea normală a vezicii biliare—februarie 2021 (RD = rinichi drept; VB = vezică biliară) [247]*

Pacienta refuză imagistica cerebrală și evaluarea ulterioară, devine progresiv anxioasă în ciuda medicației anxiolitice specifice, astfel că a fost externată după 6 zile cu prescripție medicală și programare pentru o evaluare psihiatrică peste șase luni.

Pacienta se prezintă în ambulatoriu la șase luni pentru evaluare și prescripție medicală,

refuză în continuare efectuarea de investigații suplimentare pentru monitorizarea evoluției HHT, dar prezintă aderență pentru medicația prescrisă de medicul psihiatru și cardiolog, dar refuză imagistica cerebrală, care este necesară pentru a identifica eventualele malformații arterio-venoase cerebrale temându-se de certitudinea unei deficiențe cerebrale.

7.3. Discuții

Telangiectazia hemoragică ereditară asociată bolilor mentale nu este raportată frecvent în literatură, dar pacienții prezintă adesea un impact semnificativ asupra calității vieții lor legat de sănătate [240, 245-246, 261]

Ca și particularitate a cazului, pentru pacienta noastră, problemele psihice au împiedicat o evaluare medicală completă și au cauzat o respectare slabă a oricărui program medical recomandat. Este probabil ca unele dintre episoadele de epistaxis să fi fost legate de hipertensiunea arterială prost gestionată, în contextul fragilității vasculare. Lipsa dovezilor cu privire la MAV cerebrale este o problemă în sine, excluzând o posibilă îndepărtare chirurgicală, nu susține terapia cu factor de creștere endotelial anti-vascular (VEGF) și menținerea fricii constante de un accident vascular cerebral hemoragic letal [247, 270-275].

Pacienta nostru are un istoric lung de hipertensiune arterială și o aderență slabă la terapie, așadar, nu poate fi exclusă legătura de cauzalitate dintre hipertensiune arterială și anxietate, depresie sau chiar o evoluție spre demență [247, 277-278].

Grupurile de sprijin pentru pacienți s-au dovedit a fi eficiente în a ajuta toți pacienții cu boli rare să facă față mai bine bolii lor, dar, din păcate, în cazul nostru, pacienta nu a fost de acord să fie îndrumată către o organizație de boli rare și nici un grup specific de pacienți HHT nu a fost disponibil la nivel local.

7.4. Concluzii

Simptomatologia neuropsihiatrică asociată cu diagnosticul HHT ar putea fi o caracteristică patogenă rezultată din mecanismul bolii. Hipooxigenarea neuronilor sau embolia cerebrală microscopică poate apărea din malformații arteriovenoase pulmonare silențioase. Angiogeneza perturbată cu fragilitatea vaselor mici ar putea genera disfuncții cerebrale și manifestări psihice diferite în funcție de localizarea acestor tulburări [238, 242, 247, 289-290].

Din păcate, în cazul nostru, ne-am confruntat cu două mari probleme. Prima problemă a fost că datorită tulburării anxios-depresive asociată pacientul nu a fost de acord să fie îndrumat către o organizație de boli rare și a doua problemă a fost faptul că, la nivel local, un grup specific de sprijin pentru pacienți diagnosticați cu HHT nu a fost disponibil [247].

CAPITOLUL 8

CONCLUZII GENERALE

Terapia antidepresivă în cazul primului episod depresiv a presupus administrarea unui antidepresiv din clasa inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei, după experiența a două sau trei episoade anterioare au fost asociate două antidepresive din clase diferite împreună cu anxiolitice, tratamentul continuând la toți pacienții pe o durată de patru, cinci ani sau chiar mai mult.

Există o recunoaștere sporită a relației dintre depresie și bolile de inimă, depresia fiind un factor de risc pentru agravarea bolilor cardiovasculare. Depresia în bolile cardiace este extrem de frecventă, în studiul de față 63% dintre pacienți au avut un diagnostic de hipertensiune arterială iar 17,5% dintre subiecți au fost diagnosticați cu tulburări de ritm. Conform studiilor acești pacienți au șanse de două până la trei ori mai puține să adere la tratamente și au rate mai mari de spitalizări și o utilizare mai mare a serviciilor de sănătate decât pacienții cu afecțiuni cardiace care nu sunt depresivi.

Tulburările metabolice cum sunt diabetul și dislipidemia sunt afecțiuni cronice ce se regăsesc la pacienții din această lucrare. Analiza statistică a demonstrat că toți pacienții incluși, indiferent de prezența diabetului, au prezentat o reducere semnificativă a scorurilor MMSE, sugerând o afectare cognitivă progresivă ce ar putea fi legată de depresie, îmbătrânire sau alte comorbidități asociate. Timpul influențează semnificativ scorurile HAM-D, indică o îmbunătățire a stării depresive pentru toți pacienții în timp, evoluția este similară pentru ambele grupuri, dar cu o îmbunătățire mai pronunțată în grupul pacienților fără diabet.

Tulburările depresive se asociază cu tulburări de atenție și memorie atât pe termen scurt cât și pe termen lung, iar în cazul episoadelor depresive severe și cu fenomene psihotice. Pacienții cu depresie și demență prezintă o severitate mai mare a depresiei pe întreaga perioadă de studiu ceea ce poate reflecta comorbiditatea frecventă dintre depresie și demență mai ales că demența a fost identificată la peste 80% dintre pacienții din studiu, iar la cei cu vârsta de peste 75 de ani toate persoanele au asociat cele două afecțiuni.

În perioada pandemiei Covid-19 cea mai afectată categorie de populație a fost cea a vârstnicilor datorită măsurilor de izolare impuse, imposibilității accesării serviciilor de sănătate și a ratei crescute de mortalitate în rândul persoanelor vârstnice. Acești factori împreună cu lipsa suportului familial din pandemie datorată restricțiilor au dus la creșterea numărului de pacienți în vârstă diagnosticați cu depresie.

Reducerea scorurilor HAM-D de-a lungul timpului pentru aproximativ toți subiecții din cercetarea de față sugerează o ameliorare globală a depresiei în urma intervenției terapeutice.

Managementul depresiei la pacienții vârstnici cu afecțiuni organice presupune tratarea depresiei concomitent cu tratarea comorbidităților asociate, combinate cu psihoterapie și are ca scop final recuperarea completă a funcționalității persoanei. Neobținerea funcționalității complete se poate explica prin lipsa de aderență la tratament datorată prezenței

comorbidității somatice și persistenței simptomelor ca: tulburări cognitive, lipsa energiei, tulburărilor de somn. Dacă aceste simptome persistă, riscul de recădere este de trei ori mai mare, recădere ce se poate datora remisiunilor incomplete. În evoluția tulburărilor depresive orice recădere crește riscul de recurență a episoadelor depresive așa cum rezultă din analiza statistică efectuată în această lucrare în care recurența a fost de 16,7% pentru cazurile cu episoade depresive ușoare dar pentru celelalte situații recurența a fost aproape totală.

Depresia este o tulburare cu evoluție de lungă durată, care necesită monitorizare permanentă și dacă tratamentul este instituit precoce poate modifica numărul, intensitatea și durata episoadelor depresive.

CAPITOLUL 9

ELEMENTE DE ORIGINALITATE

Cercetările efectuate în cadrul acestei teze de doctorat aduc importante contribuții în domeniul psihiatriei cu privire la managementul depresiei la vârstnici ce asociază comorbidități cum sunt bolile cardiovasculare, metabolice, neurodegenerative, boli rare precum Boala Rendu-Osler sau telangiectazia hemoragică ereditară (HHT), dar și infecția cu virusul Covid-19 din perioada pandemiei care a afectat persoanele peste 65 de ani, în special pe cei cu comorbidități.

Un aspect al acestei cercetări este metodologia complexă folosită pentru abordarea ipotezelor de cercetare. Datele, rezultatele și concluziile s-au obținut prin intermediul a trei tipuri de studii:

Primul studiu, retrospectiv, s-a efectuat analizând datele clinice, anamnestice și evaluările psihologice din foile de observație ale pacienților incluși în lotul de cercetare. Au fost evidențiate corelații între scorurile obținute la Examinarea Minimă a Stării Mentale (MMSE), Scala de Evaluare a Depresiei Hamilton (HAMD), clasele de antidepresive utilizate și ratele de recădere și recurență pe grupe de vârstă și comorbidități asociate.

Al doilea studiu, efectuat în timpul pandemiei, analizează infecția cu virusul Covid-19 ca și comorbiditate asociată depresiei. Modelul de îngrijire a pacienților vârstnici trebuie să se adapteze cu succes la perioadele critice de sănătate și socială, să garantăm continuitatea îngrijirilor păstrând siguranța pacienților, a familiilor și a personalului medical și să elaborăm noi strategii pentru monitorizare cum ar fi folosirea aplicațiilor pentru smartphone, telemedicina reprezentând o soluție.

În studiul al treilea, studiul de caz, originalitatea constă în faptul că este analizată asocierea depresiei cu o boală rară, telangiectazia hemoragică ereditară sau Boala Rendu-Osler.

Cercetarea de față are un element de originalitate deoarece aduce dovezi cu privire la modul în care pacienții vârstnici cu depresie și comorbidități răspund la tratamentul activ cu antidepresive și care este utilitatea tratamentului pe termen lung în ceea ce privește evoluția episoadelor depresive.

CAPITOLUL 10

PERSPECTIVE PE CARE LE DESCHIDE TEZA

Cercetarea de față scoate în prim plan faptul că cel mai important factor social care poate duce la debutul depresiei în cazul persoanelor incluse în studiu este singurătatea, care la rândul ei este un factor de risc suicidal. Pentru ca vârstnicii să sufere mai puțin sau să nu sufere de singurătate este necesară implicarea autorităților locale și a unor organizații non-guvernamentale prin constituirea de echipe de voluntari pentru implicarea activă a persoanelor vârstnice în viața socială prin activități de informare, culturale, educative sau deplasarea la domiciliul acestora în cazul celor imobilizați.

Una dintre perspectivele acestei lucrări este introducerea screening-ului pentru depresie la toate persoanele cu vârsta de 65 de ani și peste ce asociază una sau mai multe comorbidități.

O perspectivă de viitor este înființarea unor grupuri sau asociații de sprijin pentru pacienții cu boli rare, la nivel local, care să includă echipe medicale multidisciplinare, foarte eficiente în a ajuta toți pacienții cu boli rare să facă față mai bine bolii lor.

Cea mai importantă perspectivă pe viitor a acestei cercetări este posibilitatea introducerii, în ghidurile privind tratamentul depresiei, a tratamentului antidepressiv ca tratament profilactic pe viață la persoanele cu vârsta peste 65 de ani cu tulburare depresivă majoră și comorbidități asociate.

Cercetările oferă o semnificativă perspectivă asupra impactului complex al depresiei asupra prognosticului bolii fizice, dar și al comorbidităților fizice asupra evoluției depresiei, între cele două condiții existând probabil o interacțiune bidirecțională, și deschid calea pentru dezvoltarea unor terapii inovatoare.

BIBLIOGRAFIE selectivă

- [1] Mecocci, P., Cherubini, A., Mariani, E. et al. Depression in the elderly: new concepts and therapeutic approaches. *Aging Clin Exp Res* 16, 176–189 (2004).
- [3] Østergaard SD, Jensen SOW, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;124:495–496
- [4] Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 16):10–17
- [5] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PloS Med*. 2006; 3(11):2011-2029.
- [6] Global Burden of Disease. *Lancet* 2016; 388:1459-1544.
- [7] Nemeroff CB, Musselman DL, Evans DL. Depression and cardiac disease *Depress Anx*. 1998;8(Suppl 1):71–79
- [8] Murray JL, Lopez AD, editors. Summary: the global burden of disease. Boston (MA): Harvard School of Public Health; 1996
- [9] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalența depresiei comorbide la adulții cu diabet: o meta-analiză. *Îngrijirea diabetului*. 2001; 24 :1069–1078
- [12] Murray A. Raskind, Diagnosis and Treatment of Depression Comorbid with Neurologic Disorders, *The American Journal of Medicine*, Volume 121, Issue 11, Supplement 2, 2008, Pages S28-S37.
- [13] Reynolds EH, Wilson JV. Depression and anxiety in Babylon. *J R Soc Med*. 2013;106(12):478-481
- [15] Nancy Schimelpfening. The History of Depression: Accounts, Treatments, and Beliefs Through the Ages. February 25, 2020
- [19] Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: An historical perspective. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17(1):49-52
- [20] Gaudiano BA. Cognitive-behavioural therapies: Achievements and challenges. *Evid Based Ment Health*. 2008;11(1):5-7
- [24] Depression. National Institutes of Mental Health
- [26] Lopes e. Pego, Francinara Pereira, and Delcir Rodrigues Pego. "Burnout Syndrome/Síndrome de Burnout." *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*, vol. 14, no. 2, July 2016, pp. 171
- [28] Katie Hurley, *Bipolar Disorder and Depression: Understanding the Difference*
- [29] Markus MacGill, The differences between bipolar disorder and depression, February 22, 2019
- [30] Josephine A Beatson and Sathya Rao, Depression and borderline personality disorder, *Med J Aust* 2013; 199 (6): S24-S27

- [32] Gunderson, JG, Morey, LC, Stout, RL, et al Major depressive disorder and borderline personality disorder revisited: longitudinal interactions. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1049–1056
- [36] Beatson, JA, Rao, S. Depression and borderline personality disorder. *Med J Aust* 2013; 199: S24–S2
- [38] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS, *Lancet*. 2014 Mar 8; 383(9920):911-22
- [41] Westenberg HGM, Sandner C. Tolerability and safety of fluvoxamine and other antidepressants. *Int J Clin Pract*. 2006;60:482–91
- [44] American Psychiatric Association. DSM 5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013
- [45] Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6: 169-177
- [46] Peter Bosanac and David J Castle, Schizophrenia and depression, *Med J Aust* 2013; 199 (6): S36-S39
- [48] Siris SG. Depression in schizophrenia: perspective in the era of “Atypical” antipsychotic agents. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1379–1389
- [53] Federal Bureau of Prisons. Clinical Practice Guidelines. Management of Major Depressive Disorder. May, 2001
- [54] Delia Marina Podea, Depresia la vârsta a treia- aspecte clinice, 08 ianuarie 2018
- [75] Nemeroff CB. Improving antidepressant adherence. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:25-30
- [76] Thase ME. Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options. *CNS Spectr*. 2006;11(suppl 15):12-21
- [83] Lenze EJ, Dew MA, Mazumdar S, Begley AE, Cornes C, Miller MD, Imber D, Frank E, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. *Am J Psychiatry*. 2002 Mar;159(3):466-8
- [86] Spear J. How long should older people take antidepressants to prevent relapse? *Rev. Bras.Psiquiatr*. vol.24 suppl.1 São Paulo Apr. 2002
- [87] <https://www.psychguides.com/depression/>
- [91] Kemp A, Quintana D. The relationship between mental and physical health: Insights from the study of heart rate variability. *Int J Psychophysiol*. 2013; 288-296
- [92] Davidson S, Judd F, Jolley D, Hocking B, Thompson S, Hyland B, Cardiovascular risk factors for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry*. 2001 Apr; 35(2):196-202.
- [93] Wulsin LR, Singal BM, Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosom Med*. 2003 Mar-Apr; 65(2):201-10.
- [94] Hoptman MJ, Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Lim KO, Alexopoulos GS, Structural

neuroimaging research methods in geriatric depression *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Oct; 14(10):812-22

[118] <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/emotions/depression>

[119] Deschênes, SS, Burns, RJ, Pouwer, F and Schmitz, N (2017) Diabetes complications and depressive symptoms: prospective results from the Montreal diabetes health and well-being study. *Psychosomatic Medicine* 79, 603–612

[122] De Groot, M, Anderson, R, Freedland, KE, Clouse, RE and Lustman, PJ (2001) Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 63, 619–630

[124] Abou-Saleh MT, Coppen A. Folic acid and the treatment of depression. *J Psychosom Res*. 2006;61:285–7

[125] Cornish, S., & Mehl-Madrona, L. (2008). The role of vitamins and minerals in psychiatry. *Integrative Medicine Insights*, 3, 33-42

[144] Jennifer Huizen. Dyslipidemia: Everything you need to know, May 17, 2018

[145] Akiskal H. Mood disorders. In: Sadock B, Sadock V, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. New York: Lippincott Williams & Williams; 2005: 1559-1575

[146] James J. Strain, Michael Blumenfeld. *Depression as a Systemic Illness*, New York. 2018: 123-137

[148] Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry*. 2008;20(4):501-516

[154] Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, et al. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-1312

[155] Guidetti V, Galli F. Psychiatric comorbidity in chronic daily headache: pathophysiology, etiology, and diagnosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2002;6(6):492-497

[158] Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. Jan 2008;30;23(2):183-189;quiz 313

[159] Starkstein SE, Petracca G, Chmerinski E, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord*. Jan 1998;13(1):29-33

[166] Singh A, Black SE, Herrmann N, et al. Functional and neuroanatomic correlations in poststroke depression. The Sunnybrook Stroke study. *Stroke*. 2000;31:637-644

[180] Maria Mota, Simona Georgiana Popa, Eugen Mota, Adina Mitrea, Doina Catrinoiu, Dan Mircea Cheta, Cristian Guja, Nicolae Hancu, Constantin Ionescu-Tirgoviste, Radu Lichiardopol, Bogdan Mircea Mihai, Amarin Remus Popa, Cornelia Zetu, Cornelia Gabriela Bala, Gabriela Roman, Cristian Serafinceanu, Viorel Serban, Romulus Timar, Ioan Andrei Veresiu, Adrian Radu Vlad, Prevalence of diabetes mellitus and prediabetes in the adult Romanian population: PREDATORR study, *Journal of Diabetes*, Volume8, Issue3, May 2016, Pages 336-344. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12297>.

- [181] Brzezińska A, Bourke J, Rivera-Hernández R, Tsolaki M, Woźniak J, Kaźmierski J. Depression in dementia or dementia in depression? Systematic review of studies and hypotheses, *Curr Alzheimer Res*. 2020; 17:16–28. doi: 10.2174/1567205017666200217104114.
- [182] Riddle M, Potter GG, McQuoid DR, Steffens DC, Beyer JL, Taylor WD. Longitudinal cognitive outcomes of clinical phenotypes of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:1123–1134. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.016.
- [183] Palsetia D, Rao GP, Tiwari SC, Lodha P, De Sousa A. The clock drawing test versus mini-mental status examination as a screening tool for dementia: A clinical comparison. *Indian J Psychol Med*. 2018;40:1–10. doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_244_17.
- [184] Kørner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann N, Marie Brodersen A, Wedervang-Jensen T, Marie Kjeldgaard K. The geriatric depression scale and the cornell scale for depression in dementia. A validity study. *Nord J Psychiatry*. 2006;60:360–364. doi: 10.1080/08039480600937066.
- [185] Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: An update. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:111–120. doi: 10.1002/gps.2306.
- [186] Early depressive manifestations in patients with dementia caused by Alzheimer's disease, **Fabiola Sârbu**, Mihaela Lungu, Violeta Diana Oprea, Aurelia Romila, *Exp Ther Med*. 2024 Feb; 27(2): 56. Published online 2023 Dec 8. doi: 10.3892/etm.2023.12344 PMID: PMC10790160.
- [187] Ghasemi M, Phillips C, Fahimi A, McNerney MW, Salehi A. Mechanisms of action and clinical efficacy of NMDA receptor modulators in mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:555–572. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.002.
- [188] Yatawara C, Lim L, Chander R, Zhou J, Kandiah N. Depressive symptoms influence global cognitive impairment indirectly by reducing memory and executive function in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1375–1383. doi: 10.1136/jnnp-2016-314191.
- [189] Holmquist S, Nordström A, Nordström P. The association of depression with subsequent dementia diagnosis: A Swedish nationwide cohort study from 1964 to 2016. *PLoS Med*. 2020;17(e1003016) doi: 10.1371/journal.pmed.1003016.
- [190] Gurgu M, Zamfirescu A, Stroie AM, Aurel R. Cognitive impairment prevalence and correlations with subjective memory impairment: Findings from Brasov, Romania. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(862).
- [191] Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, Davila H, Desai P, Jutkowitz E, McCreedy E, Nelson VA, McCarten JR, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. Comparative Effectiveness Review No. 188. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00008-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC008-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2017. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [192] Amidfar M, Garcez ML, Kim YK. The shared molecular mechanisms underlying

aging of the brain, major depressive disorder, and Alzheimer's disease: The role of circadian rhythm disturbances. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;123(110721) doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110721.

[193] Morgan SL, Naderi P, Koler K, Pita-Juarez Y, Prokopenko D, Vlachos IS, Tanzi RE, Bertram L, Hide WA. Most pathways can be related to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2022;14(846902) doi: 10.3389/fnagi.2022.846902.

[194] Bou Khalil R, Khoury E, Koussa S. Linking multiple pathogenic pathways in Alzheimer's disease. *World J Psychiatr*. 2016;6:208–214. doi: 10.5498/wjp.v6.i2.208.

[195] Du Y, Yan F, Zhao L, Fang Y, Qiu Q, Wei W, Wang J, Tang Y, Lin X, Li X. Depression symptoms moderate the relationship between gray matter volumes and cognitive function in patients with mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*. 2022;151:516–522. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.05.017.

[196] Botto R, Callai N, Cermelli A, Causarano L, Rainero I. Anxiety and depression in Alzheimer's disease: A systematic review of pathogenetic mechanisms and relation to cognitive decline. *Neurol Sci*. 2022;43:4107–4124. doi: 10.1007/s10072-022-06068-x.

[197] Bature F, Guinn BA, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. *BMJ Open*. 2017;7(e015746) doi: 10.1136/bmjopen-2016-015746.

[223] Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Depression in adults with diabetes, *Diabetes Care*. 1992 Nov;15(11):1631-9. doi: 10.2337/diacare.15.11.1631.

[224] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis, *Diabetes Care*. 2001 Jun;24(6):1069-78.doi: 10.2337/diacare.24.6.1069.

[225] Ali S, Stone MA, Peters JL et al., The prevalence of co-morbid depression in adults with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis, *Diabet Med*. 2006 Nov; 23(11):1165-73. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01943.x.

[227] Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al How to screen for depression and emotional problems in patients with diabetes: comparison of screening characteristics of depression questionnaires, measurement of diabetes-specific emotional problems and standard clinical assessment. *Diabetologia*. 2006;49:469-447.

[228] Gonzales J, Delahanty L, Safren S, et al. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationship with self-care in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;51:1822-1825.

[231] B. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014 Oct;79(2):184-90. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.05.009.

[232] Ismail Z, Gatchel J, Bateman DR, Barcelos-Ferreira R, Cantillon M, Jaeger J, Donovan NJ, Mortby ME. Affective and emotional dysregulation as pre-dementia risk markers: Exploring the mild behavioral impairment symptoms of depression, anxiety, irritability, and euphoria. *Int Psychogeriatr*. 2018;30:185–196. doi: 10.1017/S1041610217001880.

- [233] Morozova A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Pavlov K, Soloveva K, Volkova M, Alekseeva P, Andryshchenko A, Kostyuk G, et al. Neurobiological highlights of cognitive impairment in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(1217) doi: 10.3390/ijms23031217.
- [234] **Sârbu, F.**, Oprea, V.D., Tatu, A.L., Drima, E.P., Ștefănescu, C., Nechita, A. ... Romila, A. (2022). COVID-19-related psychiatric manifestations requiring hospitalization: Analysis in older vs. younger patients. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 24, 497. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11424>.
- [235] Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021 Feb;8(2):130-140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4. Epub 2020 Nov 9. Erratum in: *Lancet Psychiatry.* 2021 Jan;8(1):e1. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30509-5.
- [236] Magnúsdóttir I, Lovik A, Unnarsdóttir AB, McCartney D, Ask H, Kõiv K, Christoffersen LAN, Johnson SU, Hauksdóttir A, Fawns-Ritchie C, Helenius D, González-Hijón J, Lu L, Ebrahimi OV, Hoffart A, Porteous DJ, Fang F, Jakobsdóttir J, Lehto K, Andreassen OA, Pedersen OBV, Aspelund T, Valdimarsdóttir UA; COVIDMENT Collaboration. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study. *Lancet Public Health.* 2022 May;7(5):e406-e416. doi: 10.1016/S2468-2667(22)00042-1.
- [237] Govani F.S., Shovlin C.L. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical and scientific review. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009;178:60–871. doi: 10.1038/ejhg.2009.35.
- [238] Dupuis-Girod S., Bailly S., Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: From molecular biology to patient care. *J. Thromb. Haemost.* 2010;81:447–1456. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03860.x.
- [239] Saito T., Bokhove M., Croci R., Zamora-Caballero S., Han L., Letarte M., de Sanctis D., Jovine L. Structural basis of the human Endoglin-BMP9 interaction: Insights into BMP signaling and HHT1. *Cell Rep.* 2017;191:917–1928. doi: 10.1016/j.celrep.2017.05.011.
- [240] Kjeldsen A.D., Vase P., Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J. Intern. Med.* 1999;83:45–351. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00398.x.
- [242] Sharathkumar A.A., Shapiro A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia.* 2008;14:1269–1280. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01774.x.
- [245] Higa L.A., McDonald J., Himes D.O., Rothwell E. Life experiences of individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia and disclosing outside the family: A qualitative analysis. *J. Community Genet.* 2016;7:81–89. doi: 10.1007/s12687-015-0254-0.
- [246] Floria M., Năfureanu E.D., Iov D.-E., Sîrbu O., Dranga M., Ouatu A., Tănase D.M., Bărboi O.B., Drug V.L., Cobzeanu M.D. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Arterio-Venous Malformations—From Diagnosis to Therapeutic Challenges. *J. Clin. Med.* 2022;11:2634. doi: 10.3390/jcm11092634.

- [247] **Sârbu F.**, Oprea VD, Tatu AL, Drima EP, Bojincă VC, Romila A. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associating Neuropsychiatric Manifestations with a Significant Impact on Disease Management—Case Report and Literature Review *Life* (Basel). 2022 Jul 15;12(7):1059. doi: 10.3390/life12071059.
- [249] Carrozzino D., Patierno C., Fava G.A., Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychother. Psychosom.* 2020;891:33–150. doi: 10.1159/000506879.
- [250] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br. J. Soc. Clin. Psychol.* 1967;6:278–296. doi: 10.1111/j.2044-8260.1967.tb00530.x.
- [251] Bech P., Wilson P., Wessel T., Lunde M., Fava M. A validation analysis of two self-reported HAM-D6 versions. *Acta Psychiatr. Scand.* 2009;119:298–303. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01289.x.
- [252] Maier W., Buller R., Philipp M., Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: Reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J. Affect. Disord.* 1988;14:61–68. doi: 10.1016/0165-0327(88)90072-9.
- [253] Vaccarino A.L., Evans K.R., Sills T.L., Kalali A.H. Symptoms of anxiety in depression: Assessment of item performance of the Hamilton Anxiety Rating Scale in patients with depression. *Depress. Anxiety.* 2008;25:1006–1013. doi: 10.1002/da.20435.
- [254] Petersen R.C. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2011;3642:227–234. doi: 10.1056/NEJMc0910237.
- [255] Kim J., Na H.K., Byun J., Shin J., Kim S., Lee B.H., Na D.L. Tracking Cognitive Decline in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Early-Stage Alzheimer Dementia: Mini-Mental State Examination versus Neuropsychological Battery. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2017;44:105–117. doi: 10.1159/000478520.
- [256] Trzepacz P.T., Hochstetler H., Wang S., Walker B., Saykin A.J. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative: Relationship between the Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination for assessment of mild cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15:107. doi: 10.1186/s12877-015-0103-3.
- [257] Marioni R.E., Chatfield M., Brayne C., Matthews F.E. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Group: The reliability of assigning individuals to cognitive states using the Mini Mental-State Examination: A population-based prospective cohort study. *BMC Med. Res. Methodol.* 2011;111:27. doi: 10.1186/1471-2288-11-127.
- [258] Perneczky R., Wagenpfeil S., Komossa K., Grimmer T., Diehl J., Kurz A. Mapping scores onto stages: Mini-Mental State Examination and Clinical Dementia Rating. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006;14:139–144. doi: 10.1097/01.JGP.0000192478.82189.a8.
- [259] Aas I.H. Global Assessment of Functioning (GAF): Properties and frontier of current knowledge. *Ann. Gen. Psychiatry.* 2010;9:20. doi: 10.1186/1744-859X-9-20.
- [260] Aas I.H. Guidelines for rating global assessment of functioning (GAF) *Ann. Gen. Psychiatry.* 2011;10:2. doi: 10.1186/1744-859X-10-2.

- [261] Krings T., Ozanne A., Chng S.M., Alvarez H., Rodesch G., Lasjaunias P.L. Neurovascular phenotypes in hereditary haemorrhagic telangiectasia patients according to age: Review of 50 consecutive patients aged 1 day–60 years. *Neuroradiology*. 2005;477:11–720. doi: 10.1007/s00234-005-1390-8.
- [270] Al-Samkari H., Kasthuri R.S., Parambil J.G., Albitar H.A., Almodallal Y.A., Vázquez C., Serra M.M., Dupuis-Girod S., Wilsen C.B., McWilliams J.P., et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: The InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2021;106:2161–2169. doi: 10.3324/haematol.2020.261859.
- [271] Epperla N., Hocking W. Blessing for the bleeder: Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin. Med. Res.* 2015;13:32–35. doi: 10.3121/cmr.2013.1205.
- [272] Iyer V.N., Apala D.R., Pannu B.S., Kotecha A., Brinjikji W., Leise M.D., Kamath P.S., Misra S., Begna K.H., Cartin-Ceba R., et al. Intravenous bevacizumab for refractory hereditary hemorrhagic telangiectasia–related epistaxis and gastrointestinal bleeding. *Mayo Clin. Proc.* 2018;93:155–166. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.11.013.
- [273] Flieger D., Hainke S., Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann. Hematol.* 2006;85:631–632. doi: 10.1007/s00277-006-0147-8.
- [274] Kanellopoulou T., Alexopoulou A. Bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2013;13:1315–1323. doi: 10.1517/14712598.2013.813478.
- [275] Guilhem A., Fargeton A.E., Simon A.C., Duffau P., Harle J.R., Lavigne C., Carette M.F., Bletty O., Kaminsky P., Leguy V., et al. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS ONE*. 2017;12:e0188943. doi: 10.1371/journal.pone.0188943.
- [277] Nemcsik-Bencze Z., Kőrösi B., Gyöngyösi H., Batta D., László A., Torzsa P., Kovács I., Rihmer Z., Gonda X., Nemcsik J. Depression and anxiety in different hypertension phenotypes: A cross-sectional study. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2022;21:23. doi: 10.1186/s12991-022-00400-7.
- [278] Shahimi N.H., Lim R., Mat S., Goh C.H., Tan M.P., Lim E. Association between mental illness and blood pressure variability: A systematic review. *Biomed. Eng. Online*. 2022;21:19. doi: 10.1186/s12938-022-00985-w.
- [289] Gaetani E., Peppucci E., Agostini F., Di Martino L., Lucci Cordisco E., Sturiale C.L., Puca A., Porfidia A., Alexandre A., Pedicelli A., et al. Distribution of Cerebrovascular Phenotypes According to Variants of the ENG and ACVRL1 Genes in Subjects with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J. Clin. Med.* 2022; 11:2685. doi: 10.3390/jcm11102685.
- [290] Kuijpers H.J., van der Heijden FM M.A., Tuinier S., Verhoeven WM A. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and psychopathology. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2007;19:199–200. doi: 10.1176/jnp.2007.19.2.199.