

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL PSIHIATRIE

*Evaluarea calității vieții la pacienții cu tulburare depresivă majoră
tratați cu medicație psihotropă*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. MANEA MIRELA

Student-doctorand:

PACEARCĂ IOANA-ANCA

ANUL 2020

Cuprins

Lista lucrărilor științifice publicate	1
Lista abrevierilor	2
Introducere	4
I. Partea generală	9
1.Tulburarea depresivă majoră – noțiuni de interes general	9
1.1. Generalități	9
1.2. Epidemiologia tulburării depresive majore și factorii de risc implicați ...	9
1.3. Criterii de diagnostic ale tulburării depresive majore acceptate la nivel internațional	13
1.4. Comorbidități psihice și somatice în tulburarea depresivă majoră	15
1.5. Impactul și povara asupra societății a tulburărilor afective	17
1.6. Mortalitatea și suicidul în cadrul tulburării depresive majore	18
1.7. Abordări terapeutice în tulburarea depresivă majoră	20
2. Calitatea vieții în tulburarea depresivă majoră	22
2.1. Calitatea vieții – noțiuni generale	22
2.2. Calitatea vieții în tulburarea depresivă majoră	25
2.3. Conceptul de durere și implicațiile acestuia în calitatea vieții în tulburarea depresivă majoră	31
2.4. Corelații între BMI și calitatea vieții în depresie	34
2.5. Influența tratamentului psihotrop asupra calității vieții în tulburarea depresivă majoră	36
2.6. Calitatea vieții aparținătorilor pacienților cu tulburare depresivă majoră	40

II. Contribuții personale	42
3. Metodele statistice utilizate în cadrul studiilor	42
4. Indicatori ai spitalizării asociați cu factorii socio-economici implicați în definirea calității vieții la pacienții cu tulburare depresivă majoră	43
4.1. Introducere (ipoteză de lucru și obiective specifice)	43
4.2. Material și metodă	43
4.3. Rezultate	45
4.3.1. Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu	45
4.3.2. Analiza comparativă a endpointurilor (număr de internari și zile de spitalizare) pe diferite categorii	60
4.3.3. Corelații între endpointuri și vârstă, vechimea bolii și venitul lunar ..	73
4.4. Discuții	74
5. Dinamica evoluției calității vieții, funcționalității și simptomatologiei în asociere cu factorii demografici, socio-economici și medicali la pacienții cu tulburare depresivă majoră	76
5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)	76
5.2. Material și metodă	77
5.2.1. Participanți studiu și metode statistice	77
5.2.2. Scale de evaluare folosite în realizarea studiului	80
5.3. Rezultate	84
5.4. Discuții	144
6. Concluzii și contribuții personale	148
6.1. Concluzii	149
6.2. Contribuții personale	151
Bibliografie	153
Anexe	188

Introducere

Tulburarea depresivă afectează în fiecare an un număr tot mai mare de persoane. Această afecțiune este o tulburare psihiatrică, comună, cronică ce poate conduce la afectarea propriei funcționalități, din punct de vedere psihologic, fizic și social. Conform WHO, depresia este principala cauză de dizabilitate funcțională la nivel internațional, estimându-se un număr de aproximativ 322 de milioane de persoane cu tulburare depresivă în anul 2015. La nivel european, depresia afectează aproximativ 40 de milioane de persoane, adică 4,3% din populație, fiind un factor important și în cazul deceselor produse prin suicid. În România, din datele furnizate de WHO în anul 2015, prevalența tulburărilor depresive era de 5,0%. În 2020, țara noastră avea o populație de 22,1 milioane de locuitori, fiind a opta cea mai mare țară din Uniunea Europeană. Cu toate că în cercetările recente se constată existența unui progres în diagnosticarea și tratarea persoanelor cu depresie, încă persistă la nivel de practică clinică nerecunoașterea simptomatologiei acestei tulburări și tratarea ei neadecvată.

Organizația Mondială a Sănătății definește Calitatea Vieții ca „percepția unui individ asupra poziției sale în viață în contextul sistemelor culturale și de valori în care trăiește și în raport cu obiectivele, așteptările, standardele și preocupările sale”. Noțiunea de calitate a vieții are un caracter bogat și multilateral, fiind influențată de starea de sănătate fizică și psihică a individului, de relațiile sale sociale, de convingerile sale personale și de relația sa cu caracteristicile marcante ale mediului în care trăiește. În ceea ce privește calitatea vieții în legătură cu sănătatea, ea trebuie examinată din punct de vedere al bunăstării somatice, emoționale, materiale și sociale, deoarece are caracter multidimensional.

Tulburarea depresivă majoră este, de cele mai multe ori, asociată cu afectarea funcționalității pacientului, ceea ce implică și afectarea calității vieții. Cercetările din domeniu par să fie de abia la început, chiar dacă această noțiune nu este nouă, dar rezultatele obținute încă nu pot fi replicate la scară largă, iar conceptualizarea calității vieții în relație cu depresia încă este dezbătută. Cercetarea de față a încercat să surprindă caracteristicile specifice ale calității vieții în asociere cu depresia, în cadrul populației din țara noastră.

1. Tulburarea depresivă majoră – noțiuni de interes general

Pentru a descrie depresia avem la dispoziție un număr mare de simptome afective cum ar fi: tristețe, iritabilitate, apatie, anxietate, scăderea interesului și a plăcerii; din cele cognitive am putea enumera: pesimism, hipoprosexie, lipsa speranței, ideea suicidară, devalorizare, ideea de vinovăție; printre cele psihomotorii regăsim: agitație sau retard motor; iar cele somatice se manifestă prin: fatigabilitate, tulburări hipnice, tulburări ale apetitului alimentar, simptome somatice dureroase [1]. Depresia poate lua forma unui singur episod depresiv sau mai multor episoade depresive. Un singur episod depresiv poate dura până la doi ani sau mai mult, iar trei din patru pacienți pot avea episoade recurente pe parcursul vieții [2]. Vârsta la care apare cel mai frecvent depresia se regăsește în intervalul 24-35 de ani, cu tendința de a avea debutul la vârste mai timpurii [7]. Cu toate că depresia este mai degrabă întâlnită la femei, acestea, în comparație cu bărbații, caută mai des tratament și sunt mai compliante la terapie, de asemenea pot exista cazuri unde depresia la genul masculin să nu fie recunoscută [2].

Din punct de vedere al factorilor socio-economici, conform datelor din literatura, există o corelație între tulburarea depresivă majoră și un statut socio-economic scăzut, și anume, cu cât statutul socio-economic al unui individ este mai mic, cu atât riscul de a dezvolta o depresie este mai mare [11]. Tulburarea depresivă poate să se dezvolte în urma unor factori de stres sociali, cum ar fi stressori acuți și/sau cronici, evenimente de viață negative, evenimente de viață negative în copilărie și/sau adolescență și/sau viața adultă. Un alt factor de risc important este lipsa suportului social, în literatura de specialitate consemnându-se că statutul economic scăzut, șomajul, locuitul de unul singur, lipsa sau interacțiunea socială redusă, sunt predictorii pentru apariția și recurența unei tulburări depresive [19][24].

Studii recente europene și nord-americane relevă o legătură între creșterea ratei de utilizare a serviciilor de sănătate și creșterea severității depresiei și a comorbidițiilor psihiatrice și somatice. Prevalența tulburării depresive în structurile medicale primare este de 10-15%, iar depresia asociată comorbidițiilor somatice importante de cele mai multe ori rămâne nerecunoscută.

Depresia este principala cauză de dizabilitate a persoanelor cu vârsta de peste cinci ani și a doua sursă de povară a bolii, surclasând afecțiuni ca bolile cardiovasculare, diabetul, cancerul pulmonar sau demența. La nivel global, în 2015, tulburarea depresivă a totalizat un

număr de 50 de milioane de ani trăiți cu dizabilitate. În cadrul spațiului economic european, în 2007, costurile generate de depresie au fost de 99,3 miliarde de euro prin scăderea productivității și de 37 de miliarde de euro prin cheltuielile pentru îngrijirea sănătății [52]. Costurile crescute provin din tratamentul depresiei, mortalitatea prematură (prin suicid), productivitatea scăzută, absenteism, la care se adaugă cheltuielile de la nivelul familiei, spitalizările excesive, serviciile medicale generale și testele diagnostice [3].

Față de populația generală, pacienții cu depresie au un risc de mortalitate de aproximativ două ori mai mare din cauza suicidului și a bolilor somatice. Din acest motiv speranța de viață a persoanelor care suferă de această afecțiune este cu 10-12 ani mai mică decât a mediei generale. Ceea ce indică majoritatea studiilor este că farmacoterapia adecvată diminuează mortalitatea și morbiditatea la pacienții suicidari cu până la 70%-80% față de cei fără un tratament antidepresiv [2].

Tratarea unei tulburări depresive majore trebuie să ia în considerare două intervale, intervalul de fază acută și intervalul de fază de întreținere sau cronică. Intervalul de fază acută are ca obiective ameliorarea și remisiunea simptomelor depresive, iar odată cu acestea redobândirea treptată a funcționalității sociale și ocupaționale [7]. Intervalul de fază de întreținere are ca obiective menținerea complianței la tratamentul medicamentos întrucât acesta poate dura între șase luni și doi ani sau mai mult, monitorizarea pentru prevenirea unei recăderi, recăpătarea funcționalității [7] și îmbunătățirea calității vieții. Mai multe tipuri de psihoterapii și-au arătat eficacitate în tratarea persoanelor cu tulburare depresivă, cel mai des menționate în studii fiind terapia cognitiv-comportamentală, terapia comportamentală și psihoterapia interpersonală [2][61]. Conform ghidului de tratament al Institutului Național pentru Excelență în Sănătate și Îngrijiri (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) pentru tulburarea depresivă, tratamentul antidepresiv se recomandă pentru episoadele moderate și severe și de obicei constă într-un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitor). În cazul unei depresii refractare la tratament recomandările sunt de augmentare cu un antipsihotic ori cu un al doilea antidepresiv sau cu litiu [64]. Strategia de administrare a tratamentului poate împărți medicamentele în antidepresive de primă, a doua și a treia linie. Nu există date științifice clare care să prezică cum o să răspundă fiecare pacient la un anumit tratament.

2. Calitatea vieții în tulburarea depresivă majoră

Organizația Mondială a Sănătății definește Calitatea Vieții ca „percepția unui individ asupra poziției sale în viață în contextul sistemelor culturale și de valori în care trăiește și în raport cu obiectivele, așteptările, standardele și preocupările sale”. Noțiunea de calitate a vieții are un caracter bogat și multilateral, fiind influențată de starea de sănătate fizică și psihică a individului, de relațiile sale sociale, de convingerile sale personale și de relația sa cu caracteristicile marcante ale mediului în care trăiește [70]. Nevoia de a înțelege mai bine necesitățile pacientului a condus la formularea evaluărilor calității vieții în domeniul medical, inclusiv pentru a încerca a măsura rezultatele terapeutice și pentru a confirma componentele eficiente și provocările sistemului de sănătate [73]. Depresia poate determina pierderea funcției fizice și cognitive pe o perioadă temporară sau îndelungată, iar acestea se răsfrâng într-un mod negativ asupra sănătății, funcționării sociale și profesionale a individului. Astfel, este de mare importanță dinamica relației dintre depresie, dizabilitate, morbiditate și calitatea scăzută a vieții [76]. În ultimii ani, interesul asupra efectului pe care îl are depresia și tratamentul său asupra calității vieții s-a mărit având în vedere prevalența și povara crescută pe care o are această tulburare, la fel și obiectivul îngrijirilor medicale, cel de a îmbunătăți bunăstarea individului. Afectarea funcționalității poate să persiste la pacienții cu depresie și după ce simptomele depresive s-au ameliorat, probabil din cauza altor caracteristici ale individului care sunt implicate în remisiune, astfel aceasta trebuie evaluată periodic pentru a scădea riscul recăderii și recurenței tulburării [88] [109]. Pentru pacienți, revenirea la nivelul de bază a funcționalității este cel puțin la fel de importantă ca tratarea simptomatologiei, de asemenea funcționalitatea poate fi folosită ca indicator al eficienței tratamentului [121] [88]. S-a constatat că există o diferență între ameliorarea depresiei și o stare mai bună pe unele din segmentele calității vieții, mai ales ca urmare a tratamentului cu antidepresive, ceea ce denotă o ameliorare precoce a simptomelor depresiei secundată de revenirea, graduală a calității vieții [133].

Față de populația generală, simptomatologia dureroasă are o prevalență semnificativ mai mare la pacienții depresivi [42][48]. Marea majoritate a cercetărilor au concluzionat că relația dintre depresie și durere este una complexă, insuficient înțeleasă, cele două ajungând să se potențeze reciproc [144]. Severitatea acestor simptome este asociată cu o remisiune mai îndelungată în timp și un prognostic mai slab, cu o afectare funcțională importantă, cu

o productivitate scăzută, cu costuri mai mari ale îngrijirilor medicale și cu o calitate a vieții scăzută [145].

Depresia se corelează pozitiv cu obezitatea conform datelor din literatura de specialitate, ceea ce indică faptul că există o posibilă fiziopatologie comună [164]. Conform anumitor studii pacienții cu indice de masa corporală normal răspund mai bine la tratamentul antidepresiv decât cei care sunt supraponderali sau obezi [177], dar alte studii nu sunt la fel de concludente raportând rezultate variate între tipurile de farmacoterapie aplicate, între scalele de intensitate a depresiei folosite sau între gradele de obezitate comparate [179]. În cazul obezității, se ia în considerare faptul că subiecții au o calitate a vieții redusă, o tulburare cognitivă, speranță de viață redusă și o mortalitate prematură [182]. Depresia poate reprezenta un factor de modificare a greutateii corporale, în funcție de modificările privind pofta de mâncare a pacienților. Din cercetările realizate până acum reiese clar legătura dintre efectele antidepresivelor asupra greutateii corporale, până acum fiind relevat că antidepresivele sunt eficiente în tratarea bolii, dar efectele asupra greutateii sau a indicelui de masă corporală la pacienții supraponderali pot varia.

Pentru a putea evalua impactul oricărui tratament antidepresiv asupra unui pacient este necesară estimarea stării fizice, psihice și sociale a acestuia [183]. Impactul tratamentului antidepresiv asupra unui pacient poate fi măsurat parțial prin aplicarea scalelor calității vieții, chiar dacă acestea cuprind și alte domenii în afara celui medical [81]. Eficacitatea tratamentelor în reducerea simptomelor depresive este la fel de importantă precum cunoașterea impactului antidepresivelor asupra calității vieții. Cu toate că majoritatea cercetărilor au arătat că o evoluție pozitivă a simptomelor depresive în urma tratamentului duc la o îmbunătățire a calității vieții, legătura reciprocă este moderată, ceea ce înseamnă că nu există o suprapunere exactă între aceste două domenii [198].

Societatea privește o familie în care trăiește și este îngrijită o rudă bolnavă mintal ca fiind tarată și că poartă aceeași povară [227]. Rolul aparținătorilor este o componentă importantă în tratarea optimă a depresiei, aceștia asigurând complianța la tratament, continuitatea îngrijirii, sprijinul moral și social [233]. Conform puținelor studii realizate până în acest moment s-a constatat că aparținătorii persoanelor cu tulburări depresive au un nivel al calității vieții scăzut, suferința psihologică și dizabilitatea socială fiind cele mai grave afectări, urmate de dizabilitatea de rol din cauza problemelor emoționale [245].

3. Metodele statistice utilizate în cadrul studiilor

Datele colectate au fost introduse într-o baza de date OpenOffice Calc versiunea 4.1.1
Copyright © 2014 The Apache Software Foundation.

Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul programelor :

- R versiunea 3.4.0 (2017-04-21) -- "You Stupid Darkness" Copyright (C) 2017 The R Foundation for Statistical Computing Platform R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>, Inc. Pe lângă pachetele standard R s-au mai folosit următoarele pachete : asbio Ken Aho (2016). asbio: A Collection of Statistical Tools for Biologists. R package version 1.3-1. <https://CRAN.R-project.org/package=asbio> și asympTest Coeurjolly, J.-F., Drouilhet, R., Lafaye De Micheaux, P. and Robineau J.-F. (2009) asympTest: a simple R package for performing classical parametric statistical tests and confidence intervals in large samples The R Journal (Software: R Package, asympTest, version 0.1.2).

- Python versiunea 3.6.0 cu modulele științifice și de grafica : scipy, numpy, statsmodels, statistics, matplotlib, seaborn, pandas sub forma distribuției Anaconda (c) 2016 Continuum Analytics.

Statistica descriptivă:

- pentru variabilele categoricale s-au estimat frecvența relativă (numărul raportat la numărul total) și frecvența absolută (procentele). Pentru reprezentarea grafică s-au folosit dotploturi sau barploturi.
- pentru variabilele de interval s-au determinat tendința centrală apreciată cu ajutorul mediei aritmetice și/sau a medianei, tendința la variabilitate apreciată cu ajutorul variantei, deviației standard și/sau a Inter Quartile Range (diferența dintre quartila de 75 și cea de 25), simetria distribuției apreciată cu ajutorul skewnessului și înălțimea distribuției apreciată cu ajutorul kurtosisului. S-a calculat eroarea standard a mediei (SEM) cu ajutorul căreia s-a determinat (folosind distribuția Student t) un interval de confidență 95% pentru media aritmetică (IC95%). De asemenea, s-a folosit un test pentru normalitate și anume testul Shapiro-Wilk. Pentru reprezentarea grafică s-au utilizat histograme, ploturi de probabilitate normală, boxploturi și violinploturi.

4. Indicatori ai spitalizării asociați cu factorii socio-economici implicați în definirea calității vieții la pacienții cu tulburare depresivă majoră

4.1. Introducere (ipoteză de lucru și obiective specifice)

Acest studiu are ca ipoteză de cercetare posibilă existența a unei asocieri între indicatorii socioeconomi și durata spitalizării și numărul de internări anterioare la pacienții cu tulburare depresivă, având ca scop anticiparea și prevenirea unei simptomatologii severe prin evaluarea indicatorilor socio-economici. Pentru a înțelege mai bine contextul regional și individual în care factorii socio-economici pot influența tulburarea depresivă am avut ca obiectiv principal evaluarea retrospectivă a indicatorilor socioeconomi asociați cu calitatea vieții la pacienții diagnosticați cu depresie aflați sub tratament psihotrop și ca obiective secundare caracterizarea lotului studiat utilizând variabile demografice, socioeconomice și medicale.

4.2. Material și metodă

Primul studiu efectuat este unul nerandomizat, observațional, retrospectiv, realizat prin colectarea de date din foile de observație a 410 pacienți, diagnosticați cu episod depresiv sau tulburare depresivă recurentă, conform criteriilor de diagnostic ale ICD-10, internați în cadrul uneia dintre secțiile clinice ale Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Alexandru Obregia”, în perioada 1 iunie 2016 – 31 mai 2017. Datele au fost colectate în aceeași perioadă, iar studiul a respectat normele etice privind cercetarea clinică, standardele de bună practică clinică, legislația națională în vigoare și a fost aprobat de către comisia de etică locală.

Criterii de includere: vârsta pacienților între 18 ani și 65 ani, la momentul internării; pacienți internați în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Alexandru Obregia”; pacienți diagnosticați la externare cu episod depresiv sau tulburare depresivă recurentă, conform ICD-10, care au necesitat tratament antidepressiv.

Criterii de excludere: persoanele care au prezentat episodul depresiv în cadrul altor afecțiuni psihice la momentul internării; persoanele care au efectuat psihoterapie țintită asupra depresiei; persoanele cu comorbidități somatice importante la momentul internării; consum de substanțe stupefiante; pacientele gravide la momentul internării; prezența unei stări de sănătate care în opinia investigatorului ar compromite calitatea datelor.

Analiza statistică a datelor obținute din cercetare a urmărit următoarele variabile: categoricale binominale (sexul, mediul de proveniență, prezența antecedentelor de natură psihiatrică); categoricale multinominale (statusul marital, statusul profesional, nivelul educațional, tipul de terapie medicamentoasă); continue (vârsta, numărul de zile de spitalizare, numărul de internari, quantumul salarial și vechimea bolii depresive). Endpointurile principale ale studiului, au fost numărul de internări și durata actuală de spitalizare.

4.3. Rezultate

4.3.1. Analiza descriptivă a variabilelor urmărite în studiu

Analiza vârstei pacienților a relevat următoarele date: medie (\pm SEM) [IC95%] 54.23 (\pm 0.36) [53.51 la 54.95], mediana (IQR) 56.00 (7.00), min - max (range) 18.00 la 65.00 (47.00), deviație standard (varianța) 7.41 (55.00), skewness -1.89, kurtosis 4.41, test Shapiro-Wilk valoare $p < 0.00001$. pacienții de gen masculin au fost în număr de 82 (20.00%), iar cei de gen feminin 328 (80.00%), dintr-un total de 410. Analiza nivelului educațional al pacienților (nivelul de educație: clasa I – fără studii / clase absolvite 1 – 8, clasa II - scoala profesională / liceu până în 12 clase, clasa III - liceu cu/fără bacalaureat, clasa IV - studii superioare) în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 340 de pacienți: I – 57 (16.76%), II – 142 (41.76%), III – 116 (34.11%), IV – 25 (7.35%). Analiza statutului marital al pacienților (nivelul I - singur(ă), nivelul II – concubinaj, nivelul III – căsătorit), în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 360 de pacienți: I – 80 (22.22%), II – 10 (2.78%), III – 270 (75.00%). Analiza statutului profesional al pacienților (clasa I - fără ocupație, clasa II - pensionar medical sau la termen, clasa III – salariat), în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 403 de pacienți: I - 41 (10.17%), II - 322 (79.99%), III - 40 (9.92%). Analiza mediului de proveniență al pacienților, în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 407 de pacienți: rural – 115 (28.25%), urban - 292 (71.74%). Analiza venitului lunar al pacienților: medie (\pm SEM) [IC95%] 683.62 (\pm 18.17) [647.85 la 719.39], mediana (IQR) 628.00 (235.00), min - max (range) 39.00 la 3097.00 (3058.00), deviație standard (varianța) 310.00 (96100.00), skewness 2.91, kurtosis 15.67, test Shapiro-Wilk valoare $p < 0.00001$. Analiza antecedentelor heredo-coloraterale de natură psihiatrică (clasa I - fără antecedente, clasa II - rudă de gradul II afectată, clasa III - rudă de gradul I afectată, clasa IV - mai multe rude de grad I/II afectate), în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 252 de pacienți: I - 196 (77.77%), II - 5

(1.98%), III - 40 (15.87%), IV - 11 (4.36%). Analiza diagnosticul la internarea actuală (Episod depresiv ușor/moderat – I, Episod depresiv sever fără simptome psihotice – II, Episod depresiv sever cu simptome psihotice – III, Tulburare depresivă recurentă cu episod actual ușor/moderat – IV, Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever, fără simptome psihotice- V, Tulburare depresivă recurentă cu episod actual sever, cu simptome psihotice – VI), în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 410 de pacienți: I - 19 (4.63%), II - 38 (9.26%), III - 8 (1.95%), IV - 16 (3.90%), V - 303 (73.90%), VI - 26 (6.34%). Analiza numărului de internări ale pacienților: medie (\pm SEM) [IC95%] 5.65 (\pm 0.26) [5.09 la 6.15], mediana (IQR) 4.00 (6.00), min - max (range) 1.00 la 42.00 (41.00), deviație standard (varianța) 4.87 (23.71), skewness 2.06, kurtosis 9.12, test Shapiro-Wilk valoare $p < 0.00001$. Analiza vechimii bolii a pacienților: medie (\pm SEM) [IC95%] 10.79 (\pm 0.66) [9.47 la 12.10], mediana (IQR) 9.00 (10.50), min - max (range) 0.00 la 41.00 (41.00), deviație standard (varianța) 7.93 (63.04), skewness 1.08, kurtosis 4.31, test Shapiro-Wilk valoare $p < 0.00001$. Analiza terapiei medicamentoase administrată pacienților (clasa I - antidepresiv de orice clasă, clasa II - la medicamentele din clasa I s-a asociat un stabilizator al dispoziției, clasa III - două sau mai multe antidepresive de orice clasă, clasa IV - la medicamentele din clasa III s-a asociat și un stabilizator al dispoziției, clasa V - în terapie s-a folosit un antipsihotic), în funcție de număr și procentaj, pe baza datelor colectate la 408 de pacienți: I - 63 (15.44%), II - 63 (15.44%), III – 29 (7.10%), IV - 52 (12.74%), V – 201 (49.26%). Analiza zilelor de spitalizare la pacienți: medie (\pm SEM) [IC95%] 9.00 (\pm 0.21) [8.58 la 9.43], mediana (IQR) 8.00 (5.00), min - max (range) 1.00 la 33.00 (32.00), deviație standard (varianța) 4.35 (19.00), skewness 2.46, kurtosis 9.65, test Shapiro-Wilk valoare $p < 0.00001$.

4.3.2. Analiza comparativă a endpointurile (număr de internari și zile de spitalizare) pe diferite categorii

Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *sex*, se folosește un Welch t test bidirecțional, iar diferențele între numărul de zile de spitalizare au avut semnificație statistică ($p < 0.01$, IC95% nu conține 0). Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *nivel educațional*, s-a folosit o analiză ANOVA (analiză a varianței) și rezultatul testului ANOVA ($F = 4.18$, $gl = 3$, 336, $p < 0.01$) ne arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii de educație, iar pentru a determina sursa acestor diferențe se folosește o procedură multitestare post-hoc ANOVA, protejată împotriva erorilor de tip I inerente testelor multiple cu ajutorul corecției Bonferroni,

rezultând că pacienții cu studii superioare au trei zile de spitalizare în plus față de pacienții din celelalte categorii, diferența având semnificație statistică ($p < 0.01$). Nu au existat diferențe semnificative între celelalte categorii. Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *diagnostic*, s-a folosit o analiză ANOVA, care arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii de diagnostic ($F = 16.15$, $gl = 5$, 404 , $p < 0.01$) și utilizând o procedură multitestare post-hoc ANOVA a rezultat că pacienții din grupurile III și VI petrec mai mult timp în spital decât cei din celelalte grupuri, maximum fiind la pacienții din categoria III ($p < 0.005$). Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *statut marital*, s-a folosit o analiză ANOVA, care arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii de statut marital ($F = 6.23$, $gl = 2$, 357 , $p < 0.01$), și utilizând o procedură multitestare post-hoc ANOVA a rezultat că pacienții căsătoriti stau cu aproape două zile mai puțin în spital față de cei fără partener, diferența având semnificație statistică ($p < 0.01$). Celelalte diferențe nu au avut semnificație statistică ($p > 0.05$). Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *statut profesional*, s-a folosit o analiză ANOVA, care arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii profesionale ($F = 15.04$, $gl = 2$, 400 , $p < 0.01$), și utilizând o procedură multitestare post-hoc ANOVA a rezultat că pacienții din categoria II stau cel mai puțin în spital (mai puțin cu aproape 2 zile față de cei din categoria I ($p < 0.05$), și mai puțin cu peste 3 zile față de cei din categoria III ($p < 0.01$)). Pentru a analiza endpointurile pe *mediul de proveniență*, se folosește un Welch t test bidirecțional, iar diferențele între numărul de internări au avut semnificație statistică ($p < 0.01$, IC95% nu conține 0). Pentru a analiza endpointurile pe categorii de *antecedente heredocolaterale psihiatrice*, s-a folosit o analiză ANOVA, care arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii de antecedente heredocolaterale psihiatrice ($F = 2.67$, $gl = 3$, 248 , $p < 0.05$), și utilizând o procedură multitestare post-hoc ANOVA a rezultat că pacienții din categoria II stau în spital cu aproape cinci zile mai mult față de cei din celelalte categorii, dar trebuie menționat că sunt doar cinci pacienți în această categorie, analiza fiind discutabilă ($p < 0.05$). Pentru a analiza endpointurile pe *categorii de terapie*, s-a folosit o analiză ANOVA, care arată că există diferențe cu semnificație statistică în ceea ce privește numărul de zile de spitalizare pe categorii de terapie, și utilizând o procedură multitestare post-hoc ANOVA a rezultat că pacienții din categoria V au cele mai multe zile de spitalizare, dar semnificative sunt diferențele față de categoria I și II ($p < 0.05$), diferența față de acești pacienți fiind de aproape două zile.

4.3.3. Corelații între endpointuri și vârstă, vechimea bolii și venitul lunar

Având în vedere distribuțiile endpointurilor, indicele calculat a fost ρ Spearman., rezultând că există o corelație negativă, slabă, cu semnificație statistică între venit și numărul de internari ($p < 0.05$) și o corelație negativă, slabă, semnificativă statistic între vârstă și durata spitalizării ($p < 0.05$).

4.4. Discuții

Datele obținute ne arată că factorii care se asociază cu depresia sunt vârsta un pic peste 50 de ani, genul feminin, un nivel mediu de educație, statutul marital de căsătorit, o activitate ocupațională sau profesională mai redusă și un venit lunar scăzut, ceea ce indică faptul că tulburarea depresivă apare mai frecvent la indivizii dezavantajați social. Aceste rezultate sunt în concordanță cu majoritatea datelor din literatură, care confirmă că genul feminin, un venit individual mai mic și o distribuție inegală a venitului influențează dezvoltarea unei tulburări psihice, iar statutul socioeconomic mai scăzut promovează o prevalență mai mare a depresiei [19][246][247][248][249]. Rezultatul care surprinde este asocierea statului marital de căsătorit cu tulburarea depresivă, majoritatea studiilor raportând că statutul de divorțat, separat sau văduv este mai des asociat cu depresia [250]. Cu toate acestea, pacienții căsătoriți au internări mai scurte cu două zile față de cei fără partener, ceea ce presupune un suport social mai bun, date susținute și în literatura de specialitate [2]. Unele studii nu au descoperit dovezi asupra inegalității venitului la nivel de țară și depresie [252]. Studiul de față arată că un venit mai mic este asociat cu o rată crescută de internări în serviciul spitalicesc de psihiatrie, chiar dacă corelația statistică este slabă, iar că pacienții cu studii superioare au internări mai lungi cu trei zile față de cei din celălalte categorii educaționale, ceea ce poate sugera că tulburarea depresivă exercită un distress mai mare asupra acestora [249]. Sănătatea psihică a persoanelor este afectată de situația economică în care se găsesc și de caracteristicile mediului ocupațional sau profesional [258][24], pacienții pensionați care au participat în acest studiu au avut cele mai puține zile de internare, cu aproape două zile mai puțin față de pacienții fără ocupație și cu peste trei zile mai puțin față de cei salariați. Persoanele mai tinere par să aibă mai multe zile de internare, conform corelațiilor statistice ale studiului, chiar dacă au fost slabe, ceea ce indică o povară mai mare indusă de depresie la adulții tineri. Pacienții depresivi cu simptome psihotice au cele mai multe zile de internare conform rezultatelor acestui studiu, predominând lungimea crescută a șederii intraspitalicești la cei cu episoade depresive severe cu simptome psihotice, ceea ce

presupune o simptomatologie mai severă și o remisiune mai lentă a acesteia. Rezultatele acestui studiu indică o internare de mai lungă perioadă la pacienții care au primit tratament augmentat cu antipsihotic. Întrucât se optează pentru administrarea antipsihoticelor în depresie cel mai frecvent atunci când există o rezistență sau răspuns inadecvat la farmacoterapia cu antidepresive sau simptome severe, cum ar fi cele psihotice sau autolitice [262], putem justifica numărul mai mare de zile de internare.

Cercetătorii încă dezbat relația dintre depresie și indicatorii socioeconomi, întrucât rezultatele studiilor acestora variază. Inconsistența rezultatelor se poate explica prin aspectele socioculturale specifice fiecărei țări și faptului că pot descrie concepte diferite [19][257]. Trebuie luate în considerare limitările acestui studiu: locul de desfășurare (servicii medicale terțiare de specialitate), natura transversală de colectare a datelor, imposibilitatea de a obține date despre averea individuală sau a familiei, în lipsa unui standard în evaluarea indicatorilor socio-economici rezultatele altor cercetări în domeniu nu pot fi întotdeauna folosite pentru comparații.

5. Dinamica evoluției calității vieții, funcționalității și simptomatologiei în asociere cu factorii demografici, socio-economici și medicali la pacienții cu tulburare depresivă majoră

5.1. Introducere (ipoteza de lucru și obiective specifice)

Ipoteza celui de-al doilea studiu al acestei teze este că la pacienții cu tulburare depresivă ar exista o asociere între indicatorii calității vieții, statutul socio-economic, simptomatologia psihiatrică și tratamentul psihotrop în funcție de augmentare sau nu cu antipsihotic atipic, o altă ipoteză a studiului este că îmbunătățirea calității vieții aparținătorilor poate fi dependentă de creșterea calității vieții pacienților. Obiectivul principal al acestei cercetări constă în evaluarea în dinamică, la intrarea în studiu și după trei luni, a parametrilor calității vieții la pacienții diagnosticați cu tulburare depresivă aflați sub tratament psihotrop. Obiectivele secundare cuprind determinarea și evaluarea factorilor demografici, socio-economici, psihosociali și medicali asociați cu calitatea vieții, la intrarea în studiu și după trei luni. Un alt obiectiv secundar al cercetării este evaluarea în dinamică, la intrarea în studiu și după trei luni, a parametrilor calității vieții la aparținătorii pacienților cu tulburare depresivă.

5.2. Material și metodă

Acest studiu este prospectiv, observațional, naturalistic, în care au fost incluși 250 de pacienți spitalizați în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Alexandru Obregia”, diagnosticați cu episod depresiv sau tulburare depresivă recurentă conform criteriilor de diagnostic DSM-5 sau ICD-10 și 28 de aparținători ai acestora. A fost inclus și un lot control format din 75 de voluntari, toți participanții având vârste cuprinse între 18 ani și 65 de ani. Datele au fost colectate în perioada 1 iulie 2017 – 4 iunie 2019, s-a obținut de la participanți consimțământul informat, iar studiul a respectat normele etice privind cercetarea clinică, standardele de bună practică clinică, legislația națională în vigoare și a fost aprobat de către comisia de etică locală. Durata participării pacienților și aparținătorilor acestora la studiu a fost de trei luni, evaluările fiind efectuate în aceeași perioadă și structurate în două vizite, una la intrarea în studiu și cealaltă după trei luni de farmacoterapie. Tratamentul medicamentos a fost stabilit doar de către medicul curant psihiatru al pacientului. Tratamentul administrat pacienților a fost grupat în două categorii: tratament cu

antidepresive și tratament cu antidepresive augmentate cu antipsihotic atipic. Evaluările efectuate în cele două momente ale studiului au constat în culegerea de date demografice, privind comportamentele cu risc de dependență față de substanțe, istoricul medical, înălțimea și greutatea corporală pentru calcularea BMI (doar pentru pacienți) și administrarea de chestionare sau scale psihometrice. Aparținătorilor pacienților și lotului control li s-a administrat doar WHOQOL-BREF. Criteriile de includere pacienți au fost: vârstă între 18 și 65 de ani; internare sau prezentare în cadrul Spitalului Clinic de Psihiatrie “Prof. Dr. Alexandru Obregia”; îndeplinirea criteriilor de diagnostic pentru episod depresiv unic sau în cadrul tulburării depresive recurente conform DSM-5/ ICD-10, care necesită tratament antidepresiv; anterior internării sau prezentării pacienții nu au avut administrat tratament psihotrop pentru cel puțin trei luni sau au avut administrat tratament psihotrop asupra căruia nu s-au efectuat modificări pentru cel puțin trei luni; consimțământul informat, în scris la internare și la introducerea în studiu al pacientului. Criterii de excludere pacienți: persoanele care nu și-au dat acordul pentru participare în studiu; persoanele care prezintă simptome psihotice; persoanele care prezintă episod depresiv în cadrul altor afecțiuni psihice; persoanele care efectuează psihoterapie țintită asupra depresiei; persoanele cu comorbidități somatice importante; consum de stupefiante; femeile gravide sau care alăptează; prezența unei stări de sănătate care în opinia investigatorului ar compromite siguranța pacientului sau calitatea datelor. Criterii de includere aparținători: vârsta între 18 și 65 ani; rude de gradul I sau partener de viață care locuiesc împreună cu pacientul; consimțământ informat, în scris, al aparținătorului, la introducerea în studiu. Criterii de excludere aparținători: persoanele care nu și-au dat acordul pentru participare; afecțiuni somatice importante sau prezența unei stări de sănătate care în opinia investigatorului ar compromite calitatea datelor. Criterii de includere lot control: vârsta între 18 și 65 ani; consimțământul informat, în scris, al voluntarului, la introducerea în studiu. Criterii de excludere lot control: diagnostic psihiatric cunoscut; afecțiuni somatice importante sau prezența unei stări de sănătate care în opinia investigatorului ar compromite calitatea datelor. Analiza statistică a datelor obținute din cercetare a urmărit următoarele variabile: variabile categoricale binominale - sexul, mediul de proveniență, locuință (singur, la comun), locuință (casă, bloc), statusul profesional, statusul marital, fumători, consum alcool, AHC de natură psihiatrică, APP de natură psihiatrică, tip afectare tulburare (episodică, recurentă); variabile categoricale multinominale - venit, nivelul educational; variabilele continue (de interval) - vârsta, BMI, numărul de internari, durata bolii, vârstă debut tulburare, număr spitalizări, număr episoade depresive, durată tratament, număr afecțiuni somatice, număr persoane locuință, număr camera

locuință, densitate personae locuință; variabile dependente - HAM-D (scala de evaluare a depresiei Hamilton), WHOQOL-BREF (scala calității vieții – forma prescurtată), SDS (chestionarul de incapacitate Sheehan), VAS (scala analog vizuală pentru durere), zile pierdute (SDS).

5.3. Rezultate

Datele sunt prezentate sub forma medie aritmetică \pm deviație standard (D.S) pentru variabilele continue, și sub formă frecvență absolută (frecvență relativă) pentru variabilele categoricale, prezentarea este separată pe 2 loturi : lotul A – pacienți cu tratament înainte de intrarea în studiu și lotul B pacienți fără o formă de terapie înainte de intrarea în studiu :

Tabel V.1. Caracteristicile pacienților la intrarea în studiu

Variabila	Lotul A	Lotul B	Valoare p
Vârsta – Medie \pm D.S	50.62 \pm 10.07	49.53 \pm 11.52	0.4464 ¹
Sex M – Nr (%)	40 (25.64)	36 (38.30)	0.0351 ²
F – Nr (%)	116 (74.36)	58 (61.70)	-
BMI – Medie \pm D.S	27.72 \pm 5.22	26.59 \pm 5.62	0.1813 ¹
Durata Bolii – Medie \pm D.S	9.71 \pm 8.64	7.01 \pm 10.46	0.0365 ¹
Vârsta Debut – Medie \pm D.S	41.06 \pm 12.34	42.84 \pm 12.13	0.2674 ¹
Număr Spitalizari – Medie \pm D.S	7.33 \pm 11.21	3.72 \pm 8.39	0.0041 ¹
Număr Episoade – Medie \pm D.S	5.71 \pm 6.32	5.17 \pm 10.14	0.7589 ¹
Durată Tratament – Medie \pm D.S	18.86 \pm 26.98	14.08 \pm 29.26	0.3167 ¹
Nr Afecțiuni Somatice – Medie \pm D.S	1.02 \pm 1.21	0.74 \pm 0.92	0.0403 ¹
Fumători Da – Nr (%)	77 (49.36)	49 (52.13)	0.6715 ²
Nu – Nr (%)	79 (50.64)	45 (47.87)	-
Consum Alcool Da – Nr (%)	25 (16.03)	49 (52.13)	< 0.0001
Nu – Nr (%)	131 (83.97)	45 (47.87)	-
AHC Da – Nr (%)	57 (36.77)	26 (27.66)	0.1487 ²
Nu – Nr (%)	98 (63.23)	68 (72.34)	-
APP Psihice Da – Nr (%)	5 (3.21)	7 (7.45)	0.1286 ²
Nu – Nr (%)	151 (96.79)	87 (92.55)	

Tip Afectare	Episodică – Nr (%)	20 (12.82)	39 (41.49)	< 0.0001 ²
	Recurentă – Nr (%)	136 (87.18)	55 (58.51)	-

¹ Welch t test bidirecțional

² χ^2 test bidirecțional

Tabel V.2. Caracteristicile pacienților la intrarea în studiu

Variabila		Lotul A	Lotul B	Valoare p
Mediu Proveniență Rural – Nr (%)		58 (37.18)	29 (30.85)	0.3089 ¹
	Urban – Nr (%)	98 (62.82)	65 (69.15)	
Locuință	Singur – Nr (%)	93 (59.62)	51 (54.84)	0.5050 ¹
	Comun – Nr (%)	63 (40.38)	42 (45.16)	-
Educație	Clasa I – Nr (%)	27 (17.31)	23 (24.47)	0.2284 ²
	Clasa II – Nr (%)	111 (71.15)	57 (60.64)	-
	Clasa III – Nr (%)	18 (11.54)	14 (14.89)	-
AHC	Da – Nr (%)	57 (36.77)	26 (27.66)	0.1487 ²
	Nu – Nr (%)	98 (63.23)	68 (72.34)	
Profesional	Activ – Nr (%)	44 (28.21)	38 (40.43)	0.0462 ¹
	Inactiv – Nt (%)	112 (71.79)	56 (59.57)	
Venit	Clasa I – Nr (%)	33 (21.15)	19 (20.21)	0.1302 ²
	Clasa II – Nr (%)	106 (67.95)	56 (59.57)	-
	Clasa III – Nr (%)	17 (10.90)	19 (20.21)	-
Locuință	Casă Particulară – Nr (%)	93 (59.62)	51 (54.84)	0.4062 ¹
		63 (40.38)	42 (45.16)	-
	Bloc – Nr (%)			

Marital	Cu Partener – Nr (%)	100 (64.10)	55 (58.51)	0.3776 ¹
	Fără Partener – Nr (%)	56 (35.90)	39 (41.49)	
	Nr Persoane Locuință – Medie ± D.S	2.85 ± 1.48	3.10 ± 1.99	0.2619 ³
	Nr Camere Locuință – Medie ± D.S	3.00 ± 1.55	3.23 ± 2.01	0.2964 ³
	Densitate Persoane – Medie ± D.S	1.11 ± 0.63	1.14 ± 0.90	0.7214 ³

¹ χ^2 test bidirecțional ² G Test de independență ³ Welch T test bidirecțional

Clase nivel educație : I maximum 8 clase, II 9-13 clase / școală profesională / școală postliceală, III studii superioare. Clase la venit (venitul este cel "la vedere") : I fără venit, II sub venitul minim pe economie, III peste venitul mediu pe economie.

S-a observat că există corelații importante între diferențe la scalele psihometrice, iar datorită acestor corelații și implicit a existenței coliniarității între componente s-a făcut o analiză de determinare a componentelor principale. S-a observat că două componente principale, ne explica peste 84% din varianță, iar cele mai importante încărcări au fost date de WHOQOL-BREF și SDS (în ambele cazuri, încărcări în valoare absolută mai mare de 0.60). Având în vedere modul de corelație între diferențe (fie importante adică mai mari de 0.40, fie inexistente adică mai mici de 0.20), s-a decis ca posibila influență a factorilor demografico-clinici asupra acestor diferențe să fie determinată cu ajutorul unui model linear multivariat, variabila dependentă fiind reprezentată de o combinație lineară a diferențelor, variabilele independente fiind reprezentate de diverși parametri demografico-clinici, iar variabila covariantă un scor de propensitate pentru a atenua diferențele demografico-clinice între cele două loturi de pacienți. Algoritmul de analiza a cuprins două părți : partea I a fost analiza multivariată (cu variabila dependentă compusă), analiza folosită fiind una de tip MANOVA balansată cu ajutorul scorului de propensitate și a existenței tratamentului prestudiu, iar în caz de semnificație statistică a urmat partea II cea a analizei univariate, în care a fost cercetat impactul pe fiecare diferență în parte cu ajutorul unei regresii lineare univariate de asemenea balansată similar procedurii multivariate. Scorul de propensitate a fost calculat cu ajutorul pachetului R **twang** (c) Greg Ridgeway, Dan McCaffrey, Andrew Morral, Beth Ann Griffin and Lane Burgette (2017). **twang**: Toolkit for Weighting and Analysis of Nonequivalent Groups. R package version 1.5. <https://CRAN.R-project.org/package=twang>, scorul de propensitate fiind calculat cu ajutorul unui algoritm

de tip ATT ("average treatment effect of the treated"), efectul tratamentului asupra celor tratați.

La pacienții care aveau tratament anterior intrării în studiu, diferențele la scorul HAM-D și la VAS au fost mai mici față de pacienții care nu aveau tratament, efectul fiind cu semnificație statistică (în ambele cazuri $p < 0.01$). Terapia care a fost administrată în timpul studiului, pare a nu influența evoluția variabilelor dependente ($p > 0.05$).

La scorul WHOQOL-BREF, s-a investigat dacă exista o corelație între administrarea antipsihoticelor și scorurile pentru fiecare din cele 4 domenii, folosindu-se un test de corelație ρ Spearman. La analiză s-au decelat două corelații slabe, negative între D1 și D2 pe de o parte și administrarea de antipsihotice, ambele corelații având semnificație statistică ($p < 0.01$), care ne relevă ca pacienții care nu primesc tratament antipsihotic au un scor D1 și D2 mai mare.

La pacienții din studiul nostru, un nivel educațional mai bun a fost asociat cu o îmbunătățire mai mică la scorul WHOQOL-BREF, dar am remarcat că pacienții cu un nivel de educație scăzut au avut scoruri mai mici WHOQOL-BREF la momentul T0 (67.88, 75.63, 76.34 pentru clasele I, II, III). Pacienții fără parteneri au o îmbunătățire mai mare a scorului WHOQOL-BREF, efectul fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$), dar pacienții cu partener au avut un scor mai mare la T0 (76.98 vs 69.58). Pacienții fumători au media zilelor pierdute (SDS) mai mare decât cei nefumători (2,42 față de 1,56).

Vârsta, genul, mediul de proveniență, "densitatea în locuință", antecedentele personale patologice psihiatrice, antecedentele heredocolaterale psihiatrice, statutul profesional, venitul, numărul de afecțiuni somatice, vechimea tulburării depresive, vârsta la momentul punerii diagnosticului, numărul de spitalizări, durata terapiei psihotrope, consumul de alcool par a nu influența evoluția variabilelor dependente ($p > 0.05$).

Analiza de consistență a chestionarului WHOQOL-BREF pentru lotul control a fost bună (indice Cronbach 0.87), la fel și pentru domeniile sale, mai puțin D3 (Cronbach 0.53), dar a fost făcută doar pentru 3 itemi. Analiza de tip discriminant, pacienții cu afecțiuni psihice versus pacienții din lotul control, a fost validă, existând diferențe cu semnificație statistică între cele două loturi ($p < 0.0001$).

O parte dintre pacienți au fost pierduți pe parcursul desfășurării investigației, numărul celor care au încheiat studiul fiind de 153.

Analiza HAM-D T0 vs. T1: medie \pm D.S. - 19.77 ± 5.79 vs. 11.56 ± 6.10 , mediana (IQR) - 20.00 (8.00) vs. 11.00 (9.00), min – max - 7.00 – 34.00 vs. 2.00 – 29.00, skewness - -0.23 vs. 0.42, diferența T0-T1 HAM-D este semnificativă statistic ($p < 0.01$). Indicele de Consistență α Cronbach HAM-D total în momentul T0 la toți pacienții din eșantion a fost de 0.72 valoare care indică o consistență bună, înainte de începerea terapiei. Indicele Cronbach HAM-D T0 la pacienții care au încheiat studiul a fost asemănător cu valoarea pentru lotul total (0.74), iar la T1 a fost de 0.88, o valoare considerată optimă. Analiză SDS, primii 3 itemi, T0 vs. T1: medie \pm D.S - 19.37 ± 9.08 vs. 8.54 ± 9.40 , mediana (IQR) - 22.00 (14.00) vs. 5.00 (15.00), min – max - 0.00 – 30.00 vs. 0.00 – 30.00, skewness - -0.63 vs. 0.78, diferența T0-T1 SDS este semnificativă statistic ($p < 0.01$). Indicele Cronbach SDS T0 pentru toți pacienții care au intrat în studiu a fost 0.85, având o valoare foarte mare pentru un chestionar cu 3 itemi, iar cel pentru pacienții care au terminat studiul, a fost 0.87 în T0. Analiza zile productivitate scăzută (SDS) T0 vs. T1: medie \pm D.S - 2.36 ± 2.51 vs. 1.96 ± 2.63 , mediana (IQR) - 2.00 (4.00) vs. 0.00 (4.00), min – max - 0.00 – 7.00 vs. 0.00 – 7.00, skewness - 0.64 vs. 0.93, diferența T0-T1 nu este semnificativă statistic ($p > 0.05$). Analiza zile pierdute (SDS) T0 vs. T1: medie \pm D.S - 2.50 ± 2.78 vs. 0.53 ± 1.40 , mediana (IQR) - 1.00 (5.00) vs. 0.00 (0.00), min – max - 0.00 – 7.00 vs. 0.00 – 7.00, skewness - 0.62 vs. 3.04, diferența T0-T1 este semnificativă statistic ($p < 0.01$). Analiză scala VAS T0 vs. T1: medie \pm D.S - 4.74 ± 3.44 vs. 4.07 ± 3.48 , mediana (IQR) - 5.20 (6.60) vs. 4.45 (7.35), min – max - 0.00 – 10.00 vs. 0.00 – 10.00, skewness - -0.15 vs. 0.11, diferența T0-T1 este semnificativă statistic ($p < 0.05$). Analiza FIBSER (scala de evaluare a frecvenței, intensității și povarei reacțiilor adverse) T0 vs. T1: medie \pm D.S - 2.13 ± 4.14 vs. 1.34 ± 3.36 , mediana (IQR) - 0.00 (2.00) vs. 0.00 (0.00), min – max - 0.00 – 18.00 vs. 0.00 – 14.00, skewness - 1.94 vs. 2.42, diferența T0-T1 este marginal nesemnificativă ($p = 0.08$). Indicele de consistență α Cronbach FIBSER, în T0 la pacienții care au încheiat studiul a fost de 0.91, una excelentă. Indicele de consistență α Cronbach FIBSER, în T1 la pacienții care au încheiat studiul nu a putut fi evaluat, deoarece varianța itemilor a fost prea mică.

Analiza WHOQOL-BREF pacienți, scor total T0 vs. T1: medie \pm D.S - 73.32 ± 15.89 vs. 83.05 ± 15.80 , mediana (IQR) - 73.00 (20.00) vs. 85.00 (21.00), min – max - 39.00 – 115.00 vs. 38.00 – 115.00, skewness - 0.17 vs. -0.41, diferența T0-T1 este semnificativă statistic ($p < 0.01$). Indicii de consistență α Cronbach WHOQOL-BREF în T0 și T1 la pacienții care au încheiat studiul au fost excelenți, 0.91, respectiv 0.94. În cadrul tezei, acest

subcapitol cuprinde și analizele domeniilor chestionarului WHOQOL-BREF în T0 și T1, iar diferențele acestora T0-T1 au avut semnificație statistică ($p < 0.01$).

Analiza la aparținători WHOQOL-BREF, scor total, T0 vs. T1: medie \pm D.S - 91.25 ± 11.52 vs. 90.05 ± 9.62 , mediana (IQR) - 90.00 (16.50) vs. 91.00 (13.00), min – max - $64.00 - 113.00$ vs. $67.00 - 107.00$, skewness - -0.25 vs. -0.45 , diferența T0-T1 este fără semnificație statistică ($p > 0.05$) și psihometrică (diferența de scor a fost de 1.20). Indicii de consistență α Cronbach WHOQOL-BREF, în T0 și T1 la aparținătorii pacienților care au încheiat studiul au fost de 0.93 , respectiv 0.90 , excelenți, dar algoritmul a fost aproximativ.

Analiza comparativă pe scorul WHOQOL-BREF, pacienți versus aparținători, este făcută doar pentru pacienții ai căror aparținători au participat în studiu, și este făcută pe fiecare domeniu. Valorile la aparținători sunt mai mari ca cele ale pacienților, pentru D1 și D2 diferența fiind cu semnificație statistică ($p < 0.01$), în vreme ce pentru D3 și D4 valorile p sunt marginal ne semnificative ($p = 0.079$, respectiv $p = 0.051$).

Comparația BMI în T0 vs. T1: medie \pm D.S - 27.17 ± 5.31 vs. 27.86 ± 5.38 , mediana (IQR) - 26.72 (6.97) vs. 27.41 (6.93), min – max - $16.44 - 45.79$ vs. $17.21 - 47.90$, skewness - 0.50 vs. 0.59 , diferența T0-T1 este semnificativă statistic ($p < 0.01$), dar fără semnificație clinică (se câștigă doar 0.69 la BMI).

S-a făcut o analiză pe un subplot format doar din pacienții care nu au primit tratament înainte de începerea studiului. Comparațiile între rezultatele la testele psihometrice, la cele două momente ale măsurării au fost similare cu cele obținute pe întreg lotul de pacienți. În continuare analiza a urmat același algoritm ca și cea de la lotul mare și s-a observat o influență a terapiei asupra diferențelor la testele psihometrice, dar nu sunt dovezi suficiente pentru a susține un efect, valoarea p fiind marginal ne semnificativă ($p = 0.094$), precum și o influență a numărului de afecțiuni somatice, și în acest caz dovezile sunt insuficiente ($p = 0.085$).

Pentru a identifica posibile asocieri între existența tentativelor de suicid și factorii demografico-clinici urmăriți în studiu, se folosește o regresie logistică binară simplă univariată, cu variabila dependentă reprezentată de existența / absența tentativei de suicid și variabilele independente reprezentate de variabilele demografico-clinice. După analiza univariată simplă și regresia logistică binomială multiplă univariată, prin algoritmul de backward selection (selecție retrogradă), observăm că pacientul cu cea mai mare probabilitate de avea o tentativă de suicid, este cel tânăr, inactiv profesional și cu un număr mare de spitalizări cauzate de boală.

5.4. Discuții

Rezultatele acestui studiu arată că pacienții cu vârsta în jur de 50 de ani, de gen feminin, din mediul urban, căsătoriți, cu studii medii, profesional inactivi, care au sub venitul mediu pe economie, supraponderali, de obicei cu o comorbiditate somatică, frecvent fără rude cu afecțiuni psihice sunt mai predispuși în a dezvolta o tulburare depresivă. Din aceste date, similare cu cele din primul studiu, reținem că un statut socio-economic mai redus se asociază cu tulburarea depresivă dar și cu o calitate a vieții mai scăzută, persoanele dezavantajate social fiind predispuse către dezvoltarea unei depresii, fiind în concordanță cu o parte din datele din literatura de specialitate. Rezultatele obținute privind asocierea dintre tentativele de suicid și factorii demografici, socioeconomici și clinici ne relevă că pacienții cu cel mai mare risc de suicid sunt cei tineri, inactivi profesional și cu un număr mare de spitalizări cauzate de tulburarea depresivă, caracteristici care sunt confirmate în literatura de specialitate [2]. În decursul a trei luni de farmacoterapie s-a observat o îmbunătățire a scorurilor tuturor scalelor care au fost administrate pacienților în cele două momente ale studiului, mai puțin scorurile FIBSER, care nu a avut modificări semnificative, aceste rezultate indicând că odată cu ameliorarea simptomelor depresive se îmbunătățesc funcționalitatea, simptomele dureroase și calitatea vieții pacienților, fiind susținute și în literatura de specialitate [76].

WHOQOL-BREF prezintă îmbunătățiri ale scorurilor totale și ale celor patru domenii după trei luni de la momentul T0, ceea ce indică o îmbunătățire a calității vieții la pacienții depresivi, rezultate aflate în concordanță și cu alte studii care au folosit scale psihometrice care evaluau calitatea vieții [314]. Media scorurilor WHOQOL-BREF total pentru aparținători între momentul inițial și după trei luni nu a prezentat modificări semnificative statistice și nici psihometrice, ceea ce indică o calitate a vieții constantă în acest timp, care nu a fost influențată de evoluția pacienților. Semnificație statistică a apărut la scorurile domeniilor D1 – sănătate fizică și D2 - psihologic ale WHOQOL-BREF, care sunt mai mari în cazul aparținătorilor decât în cazul pacienților. Această constatare ne arată că pacienții față de aparținători sunt mai afectați în ceea ce privește simptomele dureroase, dependența de tratamente medicale, nivelul de energie și mobilitate, calitatea somnului, activitățile de zi cu zi, capacitatea de a munci, sentimentele pozitive și negative, credințele personale, atenția și memoria, stima de sine și mulțumirea față de aspectul fizic. Rezultatele din studiu indică o îmbunătățire mai redusă a scorului WHOQOL-BREF pentru pacienții care au un nivel educational mai înalt, acest rezultat putând fi explicat prin faptul că distresul

resimțit de persoanele cu o educație mai înaltă din cauza impactului asupra calității vieții este mai mare. Cercetările indică rezultate mai bune ale tratamentului depresiei atunci când pacienții locuiesc cu un partener de viață [320], dar în acest studiu pacienții fără partener de viață prezintă o îmbunătățire mai mare a scorului WHOQOL-BREF.

Pacienții care la intrarea în studiu aveau tratament antidepresiv nemodificat de cel puțin trei luni, au prezentat îmbunătățiri mai mici la scorurile HAM-D și VAS față de pacienții care nu aveau tratament la momentul inițial. Simptomele depresive și cele dureroase care persistă sub tratament medicamentos pot indica o severitate mai mare a depresiei și o rata de remisiune mai mică, date susținute și în literatura de specialitate [42]. Tratamentul medicamentos administrat de-a lungul celor trei luni de studiu, fie că era sau nu augmentat cu un antipsihotic atipic, pare să nu influențeze evoluția scorurilor scalelor psihometrice. Cu toate acestea, am constatat că pacienții care nu primesc tratament augmentat cu antipsihotic au scoruri mai mari ale domeniilor D1-sănătate fizică și D2-psihologic ale scalei WHOQOL-BREF. Acest rezultat poate fi explicat considerând că augmentarea antidepresivelor se decide cel mai adesea atunci când simptomatologia depresivă are o severitate mai mare [65]. În acest studiu nu putem presupune că efectele adverse ale antipsihoticelor atipice sunt responsabile de scorurile mai mici ale WHOQOL, deoarece nu s-au constatat rezultate semnificative statistic sau psihometrice la scala FIBSER. Rezultatele obținute asupra unui sublot format doar din pacienți care nu aveau tratament pentru cel puțin trei luni la intrarea în studiu sunt similare cu cele obținute pe întreg lotul de pacienți. Am optat pentru analiza acestui sublot pentru a diminua posibilitatea ca analizele statistice privind pacienții care au intrat în studiu fără tratament să aibă rezultate diferite față de întreg lotul.

Limitările acestui studiu au constat în: lipsa randomizării (studiu observațional), criteriile largi de includere și minime de excludere (cercetare naturalistică), perioada de includere în studiu de trei luni, modalitatea de selecția a tratamentului (la latitudinea medicului curant), absența unui grup placebo, locația de desfășurare a studiului (unitate de îngrijiri medicale terțiare specializate).

6. Concluzii și contribuții personale

6.1. Concluzii

Această lucrare științifică originală aduce rezultate noi în domeniul de cercetare al psihiatriei în ceea ce privește asocierea indicatorilor socioeconomici, psihosociali și medicali cu tulburarea depresivă diagnosticată și tratată farmacologic la pacienții de vârstă adultă. Tulburarea depresivă majoră este, de cele mai multe ori, asociată cu afectarea funcționalității pacientului, ceea ce implică și afectarea calității vieții. Caracterul vast al conceptului de calitate a vieții face dificilă evaluarea indicatorilor săi. Cercetările din domeniu par să fie de abia la început, chiar dacă această noțiune nu este nouă, dar rezultatele obținute încă nu pot fi replicate la scară largă, iar conceptualizarea calității vieții în relație cu depresia încă este dezbătută. Cercetarea de față a încercat să surprindă caracteristicile specifice ale calității vieții în asociere cu depresia, în cadrul populației din țara noastră. Indicatorii socioeconomici par să aibă o componentă de predictibilitate în asocierea simptomelor depresive, constatând în ambele studii efectuate că vârsta de 50 de ani sau un pic peste, genul feminin, statutul marital de căsătorit, nivelul mediu de educație, un venit lunar scăzut, lipsa sau reducerea unei activități profesionale sau ocupaționale apar mai frecvent în dezvoltarea unei tulburări depresive.

Această lucrare științifică aduce informații noi cunoașterii din domeniul de interes, prin tematica selectată, metodologia aplicată și rezultatele dobândite. La nivel național, este prima lucrare care aprofundează conceptul de calitate a vieții la pacienții depresivi și aparținătorii acestora. La nivel internațional, studiile care abordează calitatea vieții la pacienții depresivi încă nu au dezvoltat o strategie clară de evaluare a acestor indicatorilor. Prin utilizarea instrumentelor psihometrice în studiul de față s-a încercat analizarea cât mai concretă și consolidarea a datelor obținute, pentru a înlătura o parte din subiectivitatea care însoțește noțiunea de calitate a vieții. Prin bateria de teste psihometrice utilizate se evidențiază unicitatea metodologiei și prin caracterizarea loturilor studiate din punct de vedere socio-economic, psihosocial și medical, i se conferă tezei originalitate.

Punerea în practică a rezultatelor obținute constă într-o mai bună înțelegere a societății actuale și a individului, a nevoilor și problemelor sale, pe lângă evaluarea simptomelor caracteristice depresiei. Dacă îmbunătățirea calității vieții și a depresiei sunt

privite ca obiective în practica clinică, atunci toate caracteristicile calității vieții trebuie luate în considerare și discutate, pentru implementarea unei strategii terapeutice adecvate.

Cele mai mari dificultăți apărute în cadrul acestei cercetări, au fost în cadrul procesului metodologic, și anume scăderea numărului de participanți în al doilea moment al studiului prospectiv, cel mai frecvent din cauza imposibilității a fi contactați chiar dacă au fost stabilite metodele de comunicare și reticiența de a participa la studiu chiar dacă a avut caracter observațional. Un al doilea dezavataj a fost numărul relativ scăzut de aparținători care au participat la cercetare, una dintre cauze fiind că marea majoritatea pacienților s-au prezentat neînsoțiți la spital.

Pe viitor, cercetările privind implicațiile calității vieții în depresie ar trebui să se axeze pe analiza datelor într-o manieră longitudinală, astfel putând surprinde factorii care pot influența depresia și calitatea vieții. Prin această abordare crește posibilitatea replicării cercetărilor în mai multe contexte culturale care să poată oferi consistență rezultatelor și un model predictiv. Un pas următor ar putea să includă dezvoltarea de strategii pentru a crea programe de prevenire și conștientizare a tulburării depresive și prin implicațiile socioeconomice.

6.2. Contribuții personale

Contribuțiile personale pe care această lucrare le aduce în domeniu vor fi prezentate sintetic:

- Persoanele căsătorite sunt mai predispuse în a dezvolta o tulburare depresivă.
- Pacienții depresivi cu venituri mai mici au mai multe spitalizări.
- Pacienții cu studii superioare au avut un număr mai mare de zile de spitalizare decât cei din celelalte categorii educaționale.
- Pacienții pensionați au avut un număr mai mic de zile de spitalizare față de pacienții fără ocupație și cei activi profesional.
- Persoanele mai tinere au avut un număr mai mare de zile de spitalizare.
- Majoritatea pacienților depresivi sunt supraponderali.
- Majoritatea pacienților depresivi nu au AHC psihiatrice.
- Media scorurilor FIBSER nu a prezentat semnificație statistică și nici psihometrică, între cele două momente ale studiului.

- Media scorurilor WHOQOL-BREF totale pentru aparținători nu a prezentat modificări semnificative statistice și psihometrice, între cele două momente ale studiului. Scorurile domeniilor D1 și D2 ale WHOQOL-BREF sunt mai mari în cazul aparținătorilor decât a pacienților.
- Pacienții cu un nivel educațional mai înalt au avut îmbunătățiri mai reduse ale scorului WHOQOL-BREF.
- Pacienții fără partener de viață prezintă o îmbunătățire mai mare a scorului WHOQOL-BREF decât cei care au un partener de viață.
- Numărul de zile pierdute (SDS) din cauza simptomelor bolii sunt mai puține la nefumători față de fumători.
- Evoluția scorurilor scalelor psihometrice nu este influențată de tratamentul administrat, indiferent dacă este sau nu augmentat cu antipsihotic atipic.
- Pacienții care nu primesc tratament augmentat cu antipsihotic atipic au scoruri mai mari ale domeniilor D1-sănătate fizică și D2-psihologic ale WHOQOL-BREF.
- Evoluția scorurilor scalelor psihometrice folosite nu au fost influențate de vârstă, gen, mediu de proveniență, statut profesional, venit, densitate în locuință, AHC psihiatrice, număr de afecțiuni somatice, vechimea depresiei, vârsta la debutul tulburării depresive, numărul de spitalizări și nici de consum de alcool.

Bibliografie

- [1] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. Vol. Fifth Edit, Arlington, VA, 2013.
- [2] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 10th editi ed. Vol. I, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017.
- [3] World Health Organization. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*, 2017.
- [7] Lam RW. *Depression*. third edit ed., Oxford University Press Inc., New York, 2018.
- [11] Muntaner C, Eaton WW, Miech R, O'Campo P. Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiologic reviews*, 26, 53–62, 2004.
- [19] Lorant V, Deliège D, Eaton W, Robert A, Philippot P, Anseau M. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*, 157, 98–112, 2003.
- [24] WHO. *Mental health and work: Impact, issues and good practices*. 2000.
- [42] Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*, 163, 2433–45, 2003.
- [52] Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 2005.
- [61] Barth J, Munder T, Gerger H, Nüesch E, Trelle S, Znoj H, Jüni P, Cuijpers P. Comparative efficacy of seven psychotherapeutic interventions for patients with depression: a network meta-analysis. *PLoS medicine*, 10, e1001454, 2013.
- [65] Wijkstra J, Burger H, van den Broek WW, Birkenhäger TK, Janzing JGE, Boks MPM, Bruijn JA, van der Loos MLM, Breteler LMT, Ramaekers GMGI, Verkes RJ, Nolen WA. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 121, 190–200, 2010.
- [70] World Health Organization. “WHOQOL: Measuring Quality of Life”.:

<<https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>>, cited 16 January, 2020.

- [73] Skevington SM. Quality of Life. *Encyclopedia of Stress*. Elsevier, 317–9, (2007).
- [76] Katzman MA, Anand L, Furtado M, Chokka P. Food for thought: understanding the value, variety and usage of management algorithms for major depressive disorder. *Psychiatry research*, 220 Suppl, S3-14, 2014.
- [81] Kennedy SH, Eisfeld BS, Cooke RG. Quality of life: an important dimension in assessing the treatment of depression? *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 26 Suppl, S23-8, 2001.
- [88] IsHak WW, James DM, Mirocha J, Youssef H, Tobia G, Pi S, Collison KL, Cohen RM. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Therapeutic advances in chronic disease*, 7, 160–9, 2016.
- [109] Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, Lesser I, Nierenberg AA, Daly E, Kurian BT, Gaynes BN, Balasubramani GK, Rush AJ. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *The American journal of psychiatry*, 170, 633–41, 2013.
- [121] Langlieb AM, Guico-Pabia CJ. Beyond symptomatic improvement: assessing real-world outcomes in patients with major depressive disorder. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 12, 2010.
- [133] Berlim MT, Pavanello DP, Caldieraro MAK, Fleck MPA. Reliability and validity of the WHOQOL BREF in a sample of Brazilian outpatients with major depression. *Quality of Life Research*, 14, 561–4, 2005.
- [144] Andrei IA, Frunză AA, Puiu MG, Mihailescu I, Patrichi BE, Manea M. UNDERSTANDING THE RELATIONSHIP BETWEEN PAIN AND DEPRESSION. *Romanian Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 3, 3–6, 2015.
- [145] Katona C, Peveler R, Dowrick C, Wessely S, Feinmann C, Gask L, Lloyd H, Williams AC de C, Wager E. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. *Clinical medicine (London, England)*, 5, 390–5, 2005.
- [164] Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, 67, 220–9, 2010.

- [177] Oskooilar N, Wilcox CS, Tong M-L, Grosz DE. Body mass index and response to antidepressants in depressed research subjects. *The Journal of clinical psychiatry*, 70, 1609–10, 2009.
- [179] Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, Henigsberg N, Souery D, Placentino A, Perroud N, Dernovsek MZ, Strohmaier J, Larsen ER, Zobel A, Leszczynska-Rodziewicz A, Kalember P, Pedrini L, Linotte S, Gunasinghe C, Aitchison KJ, McGuffin P, Farmer A. Body weight as a predictor of antidepressant efficacy in the GENDEP project. *Journal of affective disorders*, 118, 147–54, 2009.
- [182] Chan JSY, Yan JH, Payne VG. The impact of obesity and exercise on cognitive aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 5, 97, 2013.
- [183] Bellanger TM, Bray GA. Obesity related morbidity and mortality. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society*, 157 Spec N, S42-9; quiz 49, 2005.
- [198] Skevington SM, Wright A. Changes in the quality of life of patients receiving antidepressant medication in primary care: validation of the WHOQOL-100. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, 261–7, 2001.
- [227] Zahid MA, Ohaeri JU, Elshazly AS, Basiouny MA, Hamoda HM, Varghese R. Correlates of quality of life in an Arab schizophrenia sample. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 45, 875–87, 2010.
- [233] Perlick DA, Rosenheck RA, Clarkin JF, Maciejewski PK, Sirey J, Struening E, Link BG. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatric services (Washington, D.C.)*, 55, 1029–35, 2004.
- [245] Zendjidjian X, Richieri R, Adida M, Limousin S, Gaubert N, Parola N, Lançon C, Boyer L. Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *Journal of affective disorders*, 136, 660–5, 2012.
- [246] Weich S, Lewis G, Jenkins SP. Income inequality and the prevalence of common mental disorders in Britain. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 178, 222–7, 2001.
- [247] Rai D, Zitko P, Jones K, Lynch J, Araya R. Country- and individual-level socioeconomic determinants of depression: multilevel cross-national comparison. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 202, 195–203, 2013.

- [248] Kahn RS, Wise PH, Kennedy BP, Kawachi I. State income inequality, household income, and maternal mental and physical health: cross sectional national survey. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321, 1311–5, 2000.
- [249] Pacearcă IA, Iliuță FP, Manea O, Manea M. The Relationship Between Depression and Socioeconomic Factors. *Romanian Journal of Psychiatry*, XX, 59–62, 2018.
- [250] Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl R V., De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliç C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. The epidemiology of major depressive episodes: Results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12, 3–21, 2003.
- [252] Cifuentes M, Sembajwe G, Tak S, Gore R, Kriebel D, Punnett L. The association of major depressive episodes with income inequality and the human development index. *Social science & medicine (1982)*, 67, 529–39, 2008.
- [257] Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW, Davey Smith G. Indicators of socioeconomic position (part 1). *Journal of epidemiology and community health*, 60, 7–12, 2006.
- [258] Warr PB. *Work, unemployment, and mental health*. 1987.
- [262] Mulder R, Hamilton A, Irwin L, Boyce P, Morris G, Porter RJ, Malhi GS. Treating depression with adjunctive antipsychotics. *Bipolar disorders*, 20 Suppl 2, 17–24, 2018.
- [314] Reed C, Monz BU, Perahia DGS, Gandhi P, Bauer M, Dantchev N, Demyttenaere K, Garcia-Cebrian A, Grassi L, Quail D, Tylee A, Montejo AL. Quality of life outcomes among patients with depression after 6 months of starting treatment: results from FINDER. *Journal of affective disorders*, 113, 296–302, 2009.
- [320] Hirschfeld RM, Russell JM, Delgado PL, Fawcett J, Friedman RA, Harrison WM, Koran LM, Miller IW, Thase ME, Howland RH, Connolly MA, Miceli RJ. Predictors of response to acute treatment of chronic and double depression with sertraline or imipramine. *The Journal of clinical psychiatry*, 59, 669–75, 1998.

Lista lucrărilor științifice publicate

Articole publicate în reviste de specialitate:

- **Andrei IA**, Frunză AA, Puiu MG, Mihailescu I, Patrichi BE, Manea M. UNDERSTANDING THE RELATIONSHIP BETWEEN PAIN AND DEPRESSION. *Romanian Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, 3, 3–6, 2015, e-ISSN: 2360-1868, <https://www.jrcap.ro/>
- **Pacearcă IA**, Iliuță FP, Manea O, Manea M. The Relationship Between Depression and Socioeconomic Factors. *Romanian Journal of Psychiatry*, XX, 59–62, 2018, e-ISSN: 2068-7176, <https://www.romjpsychiat.ro/>

Această lucrare a beneficiat pentru o perioadă de timp de suport financiar prin proiectul “CERO – Profil de carieră: cercetător român”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.