

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ

FACTORI DE RISC CLINICI ȘI EVOLUTIVI ÎN
TULBURAREA DEPRESIVĂ

REZUMAT

Conducător Științific:

Prof. Univ. Dr. Dragoș MARINESCU

Doctorand:

Dr. Bogdan Vasile-Oprea

CRAIOVA

2013

CUPRINS

INTRODUCERE	3
METODOLOGIE	4
Ipoteza de lucru	4
Obiectivele cercetării	4
Loturile de lucru	4
Surse de date	4
Indicatori înregistrați	4
Instrumente de lucru	5
Aparat statistic	5
REZULTATE	5
DISCUȚII	6
CONCLUZII	7
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	9

Cuvinte cheie: asocieri terapeutice, comorbidități psihiatrice, efecte secundare, terapie diferențiată

INTRODUCERE

Depresia, una dintre cele mai frecvente tulburări psihice, a constituit dintotdeauna un subiect de prim rang pentru psihiatrii de pretutindeni. În zilele noastre, tulburarea depresivă reprezintă o problemă de sănătate publică, datorită prevalenței crescute, gradului ridicat de recurență și cronicizare, dizabilităților pe care le implică, precum și costurilor semnificative pe care le comportă în plan socio-economic.

Depresia modifică substanțial modul de viață al individului, reduce calitatea vieții și, drept urmare a riscului suicidar implicat, este asociată cu o mortalitate crescută. Depresia este o afecțiune care poate îmbrăca un aspect dramatic, cu fenomene psiho-productive, deteriorare a personalității și evoluție cronică sau se poate manifesta ca o tulburare temporară de adaptare la cerințele vieții cotidiene. Se apreciază că cel puțin 10% dintre subiecții care se prezintă la medicul generalist sunt depresivi [1]. În acest sens, este foarte utilă distincția între sensul uzual al depresiei (tristețe sau emoție negativă) și cel psihopatologic, în care nu numai că lipsește obiectul suferinței, dar însăși suferința este anormală, pervertită, deformată, subiectul devenind „obiectul propriei sale suferințe” [2].

Sindromul depresiv reprezintă capitolul de psihopatologie în care s-au realizat în ultimele decenii cele mai importante progrese privind descifrarea mecanismelor etiopatogenice, ceea ce a generat posibilitatea apariției și proliferării medicamentelor antidepresive. Cu toate acestea, managementul de ansamblu al indivizilor cu depresie este adesea departe de ideal. Chiar în epoca modernă, stigmatizarea și discriminarea provoacă reticență potențialilor pacienți cu depresie în a se prezenta la specialist pentru diagnostic și tratament [3].

Modificările socio-culturale majore ale lumii contemporane au făcut ca subiectul depresiei să transgreseze frontierele psihopatologiei, pentru a fi pus în discuție în cele mai diverse ipostaze științifice sau culturale, depășind adesea domeniul medical. Eforturile specialiștilor au drept scop găsirea unor soluții optime în diagnosticarea și abordarea terapeutică a celei mai frecvente situații patologice din activitatea de zi cu zi [4]. Datele clinice și analizele epidemiologice recunosc unanim că, în cadrul tulburărilor psihice majore, depresia este de cel puțin 10 ori mai frecventă decât schizofrenia [5]. Discrepanța dintre evoluția datelor epidemiologice pentru schizofrenie și depresie ar putea fi corelată cu vulnerabilitatea biologică și socială diferențiată [6].

Psihiatria biologică încearcă să aducă date obiective asupra indicatorilor de tip neurobiochimic sau structural cerebral care ar putea confirma diagnosticul tulburării depresive pe baza evidențelor biologice.

METODOLOGIE

Ipoteză de lucru: Studiul tulburării depresive este motivat de interesul pluridisciplinar suscitată de această afecțiune, urmărind corelația dintre o serie de variabile individuale. Ne-am propus stabilirea unor criterii multidimensionale, care ar putea contribui la o mai bună predictibilitate a evoluției tulburării depresive pe termen mediu și lung. Alegerea segmentului de populație supus studiului este un element important prin reprezentativitatea sa. Prin criteriile clinice de includere și excludere, loturile au întrunit condițiile participării la un studiu psihopatologic.

Obiectivele cercetării

1. Evidențierea unor particularități clinico-evolutive ale tulburării depresive la pacienții internați în secția de Psihiatrie a Spitalului Militar de Urgență (SMU) Focșani și evaluarea calității răspunsului terapeutic la medicația antidepresivă.
2. Identificarea unor factori de risc pentru evoluție defavorabilă pe termen scurt în condițiile terapiei intraspitalicești și pe termen mediu și lung la pacienții dispensarizați ulterior în mod activ la nivelul ambulatoriului de specialitate.

Loturile de lucru

Lotul N - Pe baza criteriilor de includere și excludere s-a constituit lotul N=333 pacienți cu diagnosticul de tulburare depresivă majoră sau tulburare depresivă recurentă, internați în Spitalul Militar de Urgență Focșani într-un interval de 5 ani (1 ianuarie 2007 – 31 decembrie 2011), efectuându-se evaluarea inițială la prima internare consemnată în intervalul studiat.

Lotul N1 - Pacienții din lotul N1 au fost selectați din cadrul pacienților aflați inițial în lotul N care, după externare, au fost în evidență și monitorizați activ prin ambulatoriul de specialitate al policlinicii MApN Focșani până la data de 30 iunie 2013. S-a efectuat o **evaluare clinico-catamnestică retrospectiv-prospectivă**, în intervalul 1 iulie 2012 – 30 iunie 2013. La catamneză au răspuns activ un număr de 282 pacienți, iar la 3 pacienți s-a confirmat decesul pe baza documentației medicale din evidența medicilor de familie; restul de 48 de pacienți nu s-au prezentat la evaluare și tratament în această perioadă.

Surse de date: foile de observație ale pacienților internați în secția psihiatrie a SMU Focșani pentru lotul N; rezultatele examinărilor psihologice și paraclinice pentru lotul N; documentația medicală existentă la nivelul Ambulatoriului de specialitate al policlinicii MApN Focșani (fișe și carnete de dispensarizare) pentru lotul N1;

Indicatori înregistrați

Indicatori demografici: vârstă, mediu de rezidență, nivel educațional, statut profesional, stare civilă, statut socio-economic;

Indicatori clinici: prezența / absența psihotraumelor în copilărie (3-12 ani); antecedente heredocolaterale, comorbidități somatice anterioare momentului diagnosticării tulburării depresive,

consemnate pe baza evidențelor primare, încadrarea nosologică – diagnostic, tip de personalitate premorbidă, caracterul debutului, condițiile precipitante ale debutului, simptomatologia de debut, intervalul debut real – debut aparent, numărul de internări pentru tulburare depresivă;

Indicatori privind tratamentul, răspunsul terapeutic și evoluția tulburării depresive: clasa de antidepressive utilizate pe durata internării, medicație asociată, complianță terapeutică, calitatea răspunsului terapeutic după prima internare, efecte adverse ale tratamentului; comorbidități psihiatrice; complianța la tratamentul de întreținere, comorbidități psihiatrice apărute după prima evaluare; comorbidități somatice apărute după prima evaluare.

Instrumente de lucru: Scala de evaluare pentru depresie Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17). Global Assessment of Functioning Scale (MMSE).

Aparat statistic: Prelucrarea datelor s-a realizat prin programul Microsoft Excel împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel, iar prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali și reprezentarea lor grafică a fost efectuată cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și a modulului Data Analysis din programul Excel. Testele statistice complexe (Chi pătrat, Fisher exact, Student și ANOVA) s-au realizat prin comenzi din modulul XLSTAT sau cu ajutorul programului SPSS.

REZULTATE

În intervalul 2007-2011, în SMU Focșani au fost spitalizați cu diagnosticul de tulburare depresivă 3107 pacienți, reprezentând 48,73% din totalul cazurilor, reprezentând, pentru ambele sexe, cel mai frecvent întâlnit diagnostic.

Pentru lotul N=333 remarcăm predominanța femeilor (61,86%), mult superioară ponderii acestora în populația generală precum și ponderea cea mai ridicată în grupa de vârstă 50-59 ani, cu o ușoară superioritate a femeilor în decada a doua și a treia. De asemeni, predomină pacienții din mediul urban (61,56%), bărbații depășind ca pondere relativă femeile (72,44%), absolvenții de școală profesională (51,95%), pensionarii (48,95%), persoanele căsătorite (81,68%), cu venituri medii (51,4%).

Factorii psihotraumatizanti au fost evidențiați încă de la debut (12,31%), iar factorii de risc heredocolaterali (tulburare depresivă, tulburare bipolară) au fost prezenți la 32,1% din subiecți. Comorbiditățile somatice (31,53%) au fost reprezentate de boli cardiovasculare (14,71%), hepatită cronică (2,40%), tulburări digestive (14,41%), iar cele psihiatrice (tulburări de personalitate și anxioase) au fost prezente la 74,86% din lot.

În cadrul lotului N, a predominat episodul depresiv unic (55,4%,) mai frecvent la bărbați, cu un debut de tip insidios (89,2%) precipitat de evenimente psihotraumatizante (48,5%), manifestat printr-o simptomatologie pur depresivă (33,6%), cu cel puțin o recădere pe durata studiului

(83,8%). Terapia antidepresivă s-a realizat cu cu antidepresive tri- și tetraciclice (16,22%), ISRS constituind medicația de primă alegere, iar cea mai frecventă asociere medicamentoasă a fost cea a substanțelor benzodiazepinice (51,05%) și a timostabilizatoarelor (32,43%)

În lotul N1 se observă predominanța femeilor (57,80%) cu dominanța grupelor de vârstă 40-49 și 50-59 ani (79,79%), a mediului de rezidență urban (65,25%), nivelului educațional mediu (77,66%) și a salariaților (45,39%) căsătoriți (84,40%).

Tratamentul ambulatoriu inițial al pacienților dispensarizați a constat în 35,46% din cazuri din ISRS, urmate, la distanță apreciabilă, de NSRI, tianeptină, ATC și NaSSA, NDRI, pentru ca la sfârșitul perioadei de studiu ISRS să se regăsească pe locul întâi (36,52%). Tratamentul adjuvant inițial al pacienților dispensarizați a fost reprezentat de benzodiazepine (51,42%) și timostabilizatoare (32,27%). Comorbiditățile psihiatrice identificate au fost tulburările de personalitate (37,23%) și anxioase (28,01%), iar somatice tulburările digestive (14,89%) și cardiovasculare (12,41%).

Evoluția globală a lotului N1 a fost evaluată prin următorii itemi: ameliorarea clinică, cuantificată prin examinare psihiatrică periodică și scorurile pe scala HAM-D; ameliorarea funcțională, obiectivată prin scorurile GAF, folosind atât relatarea pacientului, cât și pe cea a anturajului; complianța terapeutică: respectarea periodicității vizitelor, absența efectelor adverse, satisfacția pacientului față de tratamentul administrat; absența apariției comorbidităților somatice și psihiatrice pe parcursul monitorizării în ambulatoriu; evaluarea și monitorizarea recăderilor și a riscului suicidar.

Conform acestor criterii, lotul N1 a avut o evoluție favorabilă în proporție de 78,4%.

DISCUȚII

S-au evidențiat diferențe semnificative între distribuția pe sexe a lotului N și populația generală ($p < 0,001$), distribuția pe grupe de vârstă ($p < 0,05$) și mediul de rezidență ($p < 0,05$), procentul de pacienți din mediul urban fiind semnificativ mai mare decât ponderea acestora în populația generală. Diferența de distribuție pe medii de rezidență dintre lotul N1 și populația generală este înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,001$). Pentru lotul N, există diferențe de distribuție înalt semnificative între cele două sexe în ceea ce privește nivelul de studii ($p < 0,001$), diferență ce se menține și în ceea ce privește lotul N1 ($p < 0,001$). În ceea ce privește statusul marital al pacienților lotului N, întâlnim o diferență înalt semnificativă între bărbați și femei, acestea din urmă fiind în măsură mai mare divorțate sau văduve, în timp ce bărbații sunt mai frecvent necăsătoriți ($p < 0,001$), diferență regăsită și în cazul lotului N1 ($p < 0,05$).

Pentru lotul N, au fost evidențiate diferențe procentuale între tratamentele psihiatrice principale care au fost recomandate pacienților de sex masculin, respectiv feminin, ele fiind înalt

semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,001$), similar lotului N1, atât în ceea ce privește tratamentul inițial ($p < 0,001$), cât și cel de menținere ($p < 0,001$). În cazul ambelor loturi de studiu am constatat o diferență semnificativă între cele două sexe în ceea ce privește tipul de tratament adjuvant asociat ($p < 0,05$), cu diferențe înalt semnificative din punct de vedere statistic ($p \sim 0$) între tratamentul adjuvant prescris inițial, respectiv la sfârșitul studiului, la peste 50% dintre pacienți lipsind tratamentul adjuvant.

Se remarcă existența unor diferențe înalt semnificative în ceea ce privește asocierea altei patologii psihiatrice în cadrul lotului N ($p < 0,001$), bărbații având, în principal, tulburare de personalitate, în timp ce femeile asociază mai des tulburare anxioasă, situația fiind similară atât din punctul de vedere al semnificanței statistice, cât și al specificului nosologic al comorbidităților psihiatrice și pentru lotul N1 ($p < 0,001$).

În cadrul lotului N, scorul HAMD la femei ($17,44 \pm 2,55$) este semnificativ mai ridicat decât la bărbați ($16,03 \pm 2,37$), ca valoare medie ($p < 0,001$), iar pentru lotul N1 diferențele dintre valorile medii ale scorului HAMD, între momentul inițial și final al studiului, sunt înalt semnificative din punct de vedere statistic ($p \sim 0$) confirmând evoluția de tip remitent a tulburării depresive corect monitorizate. Media scorurilor finale reflectă o ameliorare evidentă, situându-se sub limita inferioară a depresiei ușoare, fără a se înscrie în aria remisiunii complete (< 7).

CONCLUZII

1. Tulburarea depresivă ocupă primul loc în cadrul spitalizărilor din SMU Focșani, reprezentând 48,73% din totalul cazurilor. Cu toate acestea, datorită rigurozității criteriilor de selecție, numai 10,72% dintre pacienți au fost eligibili pentru studiul nostru.
2. Sexul feminin a predominat atât în lotul N (61,86%), cât și în lotul N1 (57,80%), cu o pondere mult superioară celei din populația generală ($p < 0,001$), constituindu-se într-un factor de risc pentru tulburarea depresivă și evoluția acesteia în concordanță cu datele din literatura de specialitate.
3. Alți factori demografici de risc pentru tulburarea depresivă identificați pentru ambele loturi au fost: grupele de vârstă peste 40 ani – 82,28% în lotul N, respectiv 80,85% în lotul N1 ($p < 0,05$); mediul de rezidență urban (N – 61,56%, respectiv N1 – 65,25%) ($p < 0,001$); nivelul educațional mediu (N – 75,67%, respectiv N1 – 77,66%) ($p < 0,001$); persoanele fără ocupație, în special pensionari (48,95% în lotul N, respectiv 44,68% în lotul N1); nivelul socio-economic cel mult mediu este un factor favorizant în 95,6% din cazuri.
4. Episodul depresiv unic ocupă primul loc ca frecvență în lotul N – 55,4% în detrimentul tulburării recurente, cu debut insidios (89,2%), precipitat mai ales prin evenimente psihotraumatizante (48,5%).

5. Comorbiditățile psihiatrice cel mai frecvent întâlnite au fost reprezentate de tulburarea anxioasă, mai frecventă la femei – 28,3% în lotul N, respectiv 28,01% în lotul N1 ($p < 0,001$) și tulburări de personalitate la bărbați – 36,64%, respectiv 37,23% ($p < 0,001$).
6. Afecțiunile somatice comorbide identificate în lotul N au avut o pondere de 31,53% din cazuri, principalele diagnostice fiind bolile cardiovasculare (cardiopatie ischemică cronică, hipertensiune arterială, insuficiență circulatorie vertebro-bazilară, angină pectorală) (14,71%) și tulburările digestive (ulcer, gastrite, esofagite, colonopatii) (14,41%). Cu toate că analiza statistică nu a relevat semnificanță pentru evoluția tulburării depresive, menționăm faptul că la nivelul lotului catamnestic N1, ponderea comorbidităților somatice a diminuat față de evaluarea inițială, fiind prezente la 29,43% dintre pacienți, inversându-se ponderea lor, respectiv tulburările digestive (14,89%), iar bolile cardiovasculare (12,41%).
7. Din pacienții lotului N, 72,8% au fost luați în evidență într-un interval de peste un an de la apariția simptomelor depresive, reprezentând un factor de risc evolutiv și prognostic nefavorabil în corelație cu factorii demografici de risc. ($p < 0,001$)
8. Analiza statistică modalităților de abordare terapeutică medicamentoasă a evidențiat faptul că la nivelul celor două loturi de studiu, noile antidepresive s-au impus ca primă opțiune terapeutică (83,78% din subiecții lotului N, respectiv 92,20% din cei ai lotului N1), fiind identificate diferențe înalt semnificative ($p < 0,001$) în abordarea terapeutică diferențiată pe sexe: ISRS și tianeptina sunt prescripțiile majoritare pentru femei, în timp ce bărbaților le-au fost prescrise predominant NDRI și NSRI.
9. Diferențele între terapia utilizată în lotul N, respectiv lotul N1 nu au fost semnificative statistic, argumentând buna complianță și aderență la medicație și lipsa efectelor adverse și absența comorbidităților somatice consecutive evoluției depresiei pe parcursul monitorizării care să impună switch-ul terapeutic.
10. Asocierile terapeutice au fost identificate la inițierea studiului la 90,69% din cazuri (benzodiazepine – 51,05%, timostabilizatoare – 32,43%, antipsihotice – 7,21%), în timp ce la nivelul lotului monitorizat activ în ambulatoriu N1, acestea au diminuat fiind identificat numai la 55,32% dintre pacienți ($p \sim 0$), clasele de medicamente utilizate fiind identice, cu o pondere similară pentru benzodiazepine (51,42%) și timostabilizatoare (32,27%) și cu o reducere importantă a utilizării antipsihoticelor (0,71%). Au fost evidențiate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între sexe în ceea ce privește tipul de tratament adjuvant asociat ($p < 0,05$), în special în cazul antipsihoticelor (7,28% la femei, 3,94% la bărbați), iar pentru lotul N1 raportul între cele două sexe privind utilizarea antipsihoticelor s-a menținut (1,23% la femei, 0,00% la bărbați) ($p < 0,05$).

11. Evaluarea pe scala Hamilton a lotului N (evaluarea inițială) a pus în evidență faptul că scorul HAM-D la femei mai mare decât la bărbați, diferență înalt semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,001$), diferență ce se menține semnificativă și la evaluarea finală ($p < 0,05$), confirmând vulnerabilitatea femeii pentru depresie și intensitatea simptomelor.
12. Remisiunea simptomatologiei, apreciată pe scala Hamilton (scor mediu $7,72 \pm 2,08$) a evidențiat o ameliorare de bună calitate a simptomatologiei, situându-se sub limita inferioară a depresiei ușoare, fără a se înscrie însă în aria remisiunii complete (< 7) la evaluarea finală a lotului N1 ($p < 0,05$) confirmată și de aprecierea funcționalității globale pe scala GAF.
13. Evoluția globală a tulburării depresive evidențiată prin evaluările clinico-evolutive stabilite în metodologie pentru lotul N1 a fost favorabilă în proporție de 78,4%.
14. Factorii de evoluție favorabilă a tulburării depresive evidențiați de studiu sunt următorii:
 - utilizarea medicației antidepresive numai de tip novel și evitarea utilizării antidepresivelor tri- sau tetraciclice ($p < 0,001$);
 - abordarea terapeutică diferențiată pe sexe ($p < 0,001$);
 - utilizarea numai pe baza indicațiilor stricte a antipsihoticelor, predominant pe perioada internării ($p < 0,05$);
 - monitorizarea strictă și realizarea aderenței și complianței la tratament;
 - absența efectelor secundare induse de medicație și a comorbidităților somatice în condițiile terapiei de întreținere pentru cel puțin 24 de luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Paykel, ES, Priest, RG, 1992. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *Brit Med J*, 305:198-202.
2. Baldwin, RC, 2010. Depression in later life. Oxford Psychiatry Library, 3.
3. Baldwin, DS, Hirschfeld, MA, 2005. First Facts – Depression. Second Edition, Health Press Limited, Oxford UK, 5.
4. Marinescu, D, Udriștoiu, T, 2008. Tulburarea depresivă și anxioasă. Actualități. Editura AIUS Craiova, 5.
5. Kaplan, HI, Saddock, VA, 2000. Comprehensive textbook of psychiatry. Williams & Wilkins Philadelphia, 9.
6. Robert, RE, Kaplan, GA, Shema, SJ, Strawbridge, W, 1997. Does growing old increase the risk for depression? *Am J Psychiat*, 154:1384-1390.